

## Tratamento clínico da prenhez ectópica

Alessandra L. C. Magalhães,<sup>1\*</sup> Nilson R. de Jesus,<sup>1</sup> Alexandre J. B. Trajano<sup>1,2</sup>

### Resumo

O diagnóstico mais precoce da gestação ectópica tem permitido a adoção de condutas mais conservadoras para as pacientes portadoras desta condição. Assim, vem ganhando espaço o tratamento medicamentoso e a conduta conservadora na prenhez ectópica através da utilização de metotrexato em esquemas de dose única ou múltipla, sistêmica ou local. A substância também é opção no manejo das gestações ectópicas de localização atípica. Assim, este estudo tem por objetivo revisar o manejo medicamentoso e conservador da gestação ectópica, visando estabelecer a melhor seleção e abordagem nesta situação. A seleção das pacientes candidatas a este manejo segue alguns critérios: beta-hCG menor que 5.000 mUI/ml, massa anexial menor que 3,5 cm, batimentos cardioembriônários ausentes, títulos de beta-hCG em ascensão em 48 horas, gestação íntegra e aderência ao seguimento. O protocolo mais utilizado é o de dose única, através da aplicação de 50 mg/m<sup>2</sup>, mais prático e com menos efeitos colaterais. O protocolo de doses múltiplas é reservado para casos com títulos mais altos de beta-hCG e gestações de localização atípica, ambos com embrião morto. A utilização de metotrexato local, guiada por ultrassonografia, é feita nas situações em que há o embrião vivo. A conduta conservadora é reservada para pacientes com títulos de beta-hCG menores que 1.500 m UI/ml e valores decrescentes de beta-hCG. Desta forma, podemos oferecer uma nova opção de tratamento, com bons resultados na preservação do futuro reprodutivo, alternativa a um procedimento cirúrgico naquelas que tenham contra-indicação ou desejem evitá-lo. Trata-se também de uma opção para locais que não disponham de cirurgia laparoscópica, situação frequente no sistema de saúde do país. Ademais, nos casos de gestação de localização atípica, trata-se de uma conduta mais segura frente às opções cirúrgicas desta condição, frequentemente mutiladoras e repletas de complicações.

**Descritores:** Gravidez ectópica; Metotrexato; Quimioterapia.

### Abstract

#### Clinical treatment of ectopic pregnancy

The early diagnosis of ectopic pregnancy has allowed for the adoption of a conservative management for patients with this condition. Thus, drug treatments and conservative managements of ectopic pregnancy are a growing trend, using methotrexate in single or multiple, systemic or local doses, it's also an option in the management of atypical ectopic pregnancy. So, the goal of this study is reviewing the conservative and drug management of ectopic pregnancy in order to establish the best selection and approach for this situation. The

1. Departamento de Ginecologia e Obstetrícia. Faculdade de Ciências Médicas. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2. Escola de Ciências da Saúde. Universidade do Grande Rio. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

#### \*Endereço para correspondência:

Núcleo Perinatal, HUPE, UERJ  
Av. Prof. Manuel de Abreu, 500  
Rio de Janeiro, RJ, Brasil. CEP: 20550-170.  
E-mail: alecaputo@globo.com

Revista HUPE, Rio de Janeiro, 2015;14(2):24-28  
doi: 10.12957/rhupe.2015.18349  
Recebido em 18/06/2014. Aprovado em 01/07/2015.

selection of patients for this approach follows some criteria: beta-hCG below 5000mUI/ml, adnexial mass below 3,5 cm, negative embryonic heart beats, beta-hCG titles rising over 48 hours, unrupted pregnancy, and adherence to follow up. The most used protocol is a single dose, with 50mg/m<sup>2</sup>, simpler and with less collateral effects. The protocol of multiple doses is reserved for cases with higher titles of beta-hCG and pregnancies of atypical location, both with dead embryo. The use of local methotrexate, guided by ultrasonography, is done in situations with a live embryo. The conservative approach is reserved to patients with beta-hCG titles below 1500mUI/ml and decreasing values of beta-hCG. This way we can offer a new option of treatment, an alternative to a surgical procedure in those with contraindications or who desire to avoid it, with good results in the preservation of the reproductive future. It is also another option in places where laparoscopic surgery is not available, a frequent situation in the Brazilian public health system. Moreover, in the cases of pregnancy of atypical location, it is a safer approach in face of the surgical options for this condition, often mutilating and prone to complications.

**Keywords:** Ectopic pregnancy; Methotrexate; Drug therapy.

### Resumen

#### Conociendo el funcionamiento del laberinto

El conocimiento de las estructuras del laberinto es de fundamental importancia para entender la base de las principales enfermedades que afectan al sistema vestibular y, por consiguiente, la introducción de la terapia adecuada. El oído interno

es una estructura ósea hueca, enclavada en el hueso temporal y constituida por tres partes distintas: la cóclea responsable de la audición, el vestíbulo y los tres canales semicirculares encargados del equilibrio, junto con la visión y el sistema propioceptivo. Dentro de esa estructura ósea, encontramos estructuras membranosas. En el vestíbulo encontramos el sáculo y el utrículo y, en los canales semicirculares, los conductos semicirculares. Los canales semicirculares ocupan

los tres planos del espacio permitiendo que la estructura membranosa, con sus células sensoriales, haga la identificación de la aceleración angular, mientras que las estructuras membranosas del vestíbulo (las máculas sacular y utricular) permiten la regulación del equilibrio estático y la percepción de las aceleraciones lineales.

**Palabras clave:** Oído interno; Vestíbulo del laberinto; Canales semicirculares.

## Introdução

A gestação ectópica é definida quando a implantação ocorre fora da matriz uterina. Trata-se de complicação relativamente comum e com potencial risco de vida para a paciente, sendo a principal causa de morte materna no primeiro trimestre da gravidez.<sup>1</sup> Diversos fatores de risco têm sido associados a esta condição, dentre os quais podemos citar: gravidez ectópica prévia, cirurgia tubária prévia (esterilização feminina, reanastomose tubária), infertilidade, doença inflamatória pélvica, endometriose, uso de dispositivo intrauterino (DIU), anticoncepção de emergência e tabagismo.<sup>1</sup> No entanto, é importante ter em mente que 1/3 das pacientes não têm fatores de risco identificáveis.<sup>1,2</sup>

O avanço nas técnicas de detecção tem permitido o diagnóstico cada vez mais precoce da gestação ectópica, possibilitando mudanças na abordagem destes casos, abrindo, assim, espaço para novas opções terapêuticas com manejo mais conservador, que frequentemente permite maior chance de preservação da fertilidade da mulher. Dentre estas destacamos o tratamento medicamentoso, seja sistêmico ou local, e a conduta expectante.

Além disso, a literatura médica tem publicado, nos últimos anos, diversos relatos de casos de gravidez ectópica de localização atípica (intersticial, cervical, cicatriz de cesárea, ovariana e abdominal), que representam situações de elevada morbimortalidade.<sup>3</sup> O emprego de condutas conservadoras, como o tratamento medicamentoso com metotrexato (MTX), tem evitado muitas cirurgias mutiladoras, que, além de acabarem com o futuro reprodutivo da mulher, constituem-se em procedimentos com elevada morbidade para a paciente.

Neste trabalho, revisaremos a literatura a respeito do tratamento medicamentoso e expectante da gestação ectópica, avaliando os critérios de seleção para tais abordagens e apresentando os esquemas propostos. Além disso, discutiremos as condutas conservadoras adotadas na gestação ectópica de localização atípica

e apresentaremos dados das pacientes acompanhadas em nosso serviço.

## Discussão

A gestação tubária é a forma mais frequente de gravidez ectópica, respondendo por mais de 90% dos casos.<sup>1</sup> A trompa de Falópio tem papel crucial no sucesso do processo reprodutivo humano, realizando o transporte do embrião ao útero para implantação e dando suporte ao desenvolvimento pré-implantação do embrião, fornecendo nutrição e mediando mecanismos parácrinos de sinalização materno-embriônica.<sup>4</sup>

A melhora no diagnóstico mudou o padrão de apresentação clínica da maioria dos casos, permitindo a abordagem antes da rotura tubária. Desta forma, abre-se espaço para novas opções terapêuticas: utilizando-se medicamentos de uso sistêmico ou local; ou mesmo através do seguimento clínico da paciente sem necessidade de intervenção, na chamada conduta conservadora.

Paralelamente a isto, há que se lembrar de que em muitos hospitais da rede pública e privada do país não existe o acesso fácil à cirurgia laparoscópica, sendo o tratamento medicamentoso opção segura nestas situações, visando evitar os riscos da laparotomia.

## Tratamento medicamentoso da gestação tubária

O metotrexato é antagonista do ácido fólico<sup>5,6</sup> levando à inibição da enzima desidrofolato redutase, com conseqüente diminuição de elementos necessários para síntese de DNA e RNA.<sup>1</sup> É o medicamento utilizado no tratamento medicamentoso da prenhez ectópica.

Deve ser oferecido como primeira linha no tratamento de pacientes capazes de aderir ao seguimento e que preencham todos os seguintes critérios: ausência de dor significativa, gestação íntegra, massa anexial menor que 35 mm, ausência de batimentos cardioembriônicos, beta-hCG menor que

1.500 UI/l, títulos de beta-hCG em ascensão 48 horas antes do início do tratamento.<sup>1,2</sup>

Naquelas pacientes com valores de beta-hCG entre 1.500 e 5.000 UI/ml e que preencham os demais critérios descritos, o tratamento medicamentoso também pode ser oferecido como opção ao tratamento cirúrgico, pois, embora estes valores apresentem taxas de falha e necessidade de intervenção maiores, as taxas de sucesso ainda são consideráveis.<sup>12</sup>

As contraindicações absolutas são: gravidez intrauterina; imunodeficiência; anemia moderada a intensa, leucopenia (leucócitos menores que 2.000 cel/mm<sup>3</sup>) ou trombocitopenia (plaquetas abaixo de 100 mil); sensibilidade prévia ao metotrexato, na vigência de doença pulmonar e úlcera péptica; disfunção importante hepática e renal; amamentação. As contraindicações relativas são: batimentos cardíacos fetais presentes, beta-HCG inicial maior que 5.000 UI/ml e recusa em receber transfusão sanguínea.<sup>7-9</sup>

Antes de iniciar o tratamento, devem ser realizados os seguintes exames de rotina: hemograma completo, enzimas hepáticas (TGO e TGP), creatinina e tipagem sanguínea ABO-Rh. Pacientes com história de doença pulmonar devem realizar raio-x de tórax. Deve ser realizada também dosagem seriada de beta-hCG com intervalo de 48 horas previamente ao início do tratamento visando confirmar a ascensão dos títulos.

Existem dois esquemas consagrados para administração do metotrexato: o de dose única e o de múltiplas doses, sendo o primeiro o protocolo utilizado no Núcleo Perinatal. No protocolo de dose única, é administrado o metotrexato na dose de 50 mg/m<sup>2</sup> por via intramuscular.<sup>9-12</sup> O acompanhamento se faz por meio de dosagens da beta-hCG, realizadas no dia da administração do metotrexato e no sétimo dia após o emprego desta droga. As pacientes com redução dos títulos de beta-hCG acima de 15%, apurada no sétimo dia, apresentam bom prognóstico, devendo ser acompanhadas com dosagens semanais da beta-hCG, até os títulos ficarem negativos. Quando a redução for menor que 15%, no sétimo dia após o emprego do metotrexato é administrada nova dose do quimioterápico, seguindo a mesma sistematização citada anteriormente. Caso não ocorra queda dos títulos, pode ser administrada a terceira dose de metotrexato. Em média, os títulos de beta-hCG negativam em três semanas. No entanto, pacientes com valores mais altos podem levar seis a oito semanas para atingirem este objetivo.<sup>7,12,13</sup>

Quando os critérios descritos para o tratamento medicamentoso são preenchidos corretamente, o índice

de sucesso é comparável ao da cirurgia conservadora, oscilando entre 78% e 96%.<sup>8,13</sup> Após o tratamento, a percentagem de permeabilidade tubária avaliada pela histerossalpingografia é de 78% a 84%.<sup>8,14</sup> O índice de gravidez intrauterina é de 65%, e a recidiva de ectópica de 13%.<sup>7,8</sup>

No período de janeiro de 2012 a setembro de 2013, 13 pacientes foram submetidas ao tratamento medicamentoso com metotrexato no Núcleo Perinatal do HUPE, com tempo médio de 44 dias até a negatificação do beta-hCG. Destas, apenas uma paciente teve indicação de cirurgia durante o seguimento.

O protocolo de múltiplas doses consiste na aplicação intramuscular de 1 mg/kg de metotrexato nos dias um, três, cinco e sete, alternados com a utilização de ácido fólico na dose de 0,1 mg/kg nos dias dois, quatro, seis e oito.<sup>1</sup> O seguimento é feito com a dosagem de beta-hCG no dia da dose inicial e antes de cada nova dose. Caso observe-se queda maior que 15% dos valores de beta-hCG, a nova dose não deve ser realizada. Cada ciclo consiste de, no máximo, quatro doses, e um novo ciclo pode ser iniciado no 14º dia, caso os níveis de beta-hCG estejam 40% acima dos valores iniciais.<sup>1</sup> O seguimento nos casos com boa resposta é semelhante ao protocolo de dose única, com dosagens de beta-hCG semanais até a negatificação. Não existem trabalhos mostrando superioridade de qualquer dos dois esquemas de tratamento com metotrexato.<sup>12</sup>

## Seguimento pós-tratamento

Algumas orientações devem ser dadas às pacientes submetidas ao tratamento com metotrexato, recomendando que se evitem: relações sexuais até os títulos da beta-hCG ficarem negativos; exame ginecológico e ultrassonografia transvaginal (USTV) durante o acompanhamento; exposição solar para diminuir o risco de dermatites pelo metotrexato; ingestão de bebidas alcoólicas; ingestão de aspirina (caso haja dor, prescrever paracetamol); ingestão de comidas e suplementos que contenham ácido fólico; ingestão de alimentos que produzam gases por causar dor abdominal. Deve-se também evitar nova concepção até o desaparecimento da gravidez ectópica na USTV e por período de três meses após a utilização do MTX (risco de teratogenicidade). Vale ressaltar a importância da administração de imunoglobulina anti-D nas pacientes Rh-negativo.

É importante salientar que, em 40% dos casos, pode ocorrer dor abdominal com o uso do metotrexato, que aparece entre o terceiro e o sétimo dias após a aplicação.

No entanto, esta dor melhora em quatro a 12 horas após o seu início. Quando a dor é intensa e persistente, uma avaliação clínica pormenorizada deve ser realizada juntamente com a análise do hematócrito e USTV para descartar ruptura tubária.

A USTV seriada após o tratamento com metotrexato é desnecessária, pois as alterações detectáveis no exame são incapazes de demonstrar ou predizer a falha do tratamento, exceto quando existe suspeita de ruptura tubária recente. Os efeitos adversos mais observados do tratamento com metotrexato são: distensão abdominal, aumento da beta-hCG entre o primeiro e o quarto dias após o uso, sangramento genital e dor abdominal. Os efeitos colaterais mais relatados são: irritação gástrica, náusea, vômitos, estomatites, tontura, neutropenia reversível e pneumonite.

### Tratamento em situações especiais

A injeção local de metotrexato é a opção para os casos de gestação tubária com embrião vivo, em situações em que exista contra-indicação à cirurgia ou forte desejo pessoal em evitá-la.<sup>1</sup> É utilizada a dose de 1 mg/kg, sendo necessária a utilização de ultrassonografia transvaginal para guiar o procedimento e a sedação da paciente.

No Núcleo Perinatal do Hospital Universitário Pedro Ernesto foram realizadas durante os últimos dois anos dez casos de tratamento medicamentoso com metotrexato fora das indicações usuais. Nestes casos foi utilizada a aplicação de metotrexato intramuscular e intraovular. O tempo médio até a negatificação dos valores de beta-hCG foi de 60,8 dias, havendo necessidade de intervenção cirúrgica em dois casos.

As gestações de localização atípica (intersticial, cervical, cicatriz de cesariana prévia) constituem problema especial e merecem olhar mais cuidadoso. A cirurgia, com frequência, é a conduta usual, mas trata-se de procedimento frequentemente mutilador e associado à alta morbidade. Desta forma, o tratamento medicamentoso com metotrexato passou a ser alternativa importante visando não só diminuir o risco apresentado pelo ato cirúrgico como permitir a preservação da fertilidade da paciente.<sup>15</sup>

O tratamento sistêmico é oferecido nas situações em que o embrião não apresenta batimentos cardíacos.<sup>1</sup> Nas situações em que o embrião encontra-se vivo propõe-se a utilização de metotrexato local, guiado pela ultrassonografia, podendo ser realizada a injeção associada de cloreto de potássio intracardíaco. Nestas

situações de injeção medicamentosa local, faz-se simultaneamente a aplicação de metotrexato intramuscular.<sup>1</sup> É descrita na literatura a utilização bem-sucedida do protocolo de múltiplas doses de metotrexato em casos de gestação cervical,<sup>16</sup> sendo mais uma opção terapêutica.

### Manejo expectante da gestação tubária

A conduta expectante consiste no acompanhamento das pacientes com dosagens seriadas dos títulos de beta-hCG, sem intervenção cirúrgica nem medicamentosa. O principal critério para indicação desta conduta é a demonstração da queda dos títulos de beta-hCG no intervalo de 48 horas, pois demonstra que a gestação está em involução.<sup>17</sup> O acompanhamento é realizado ambulatorialmente com dosagens seriadas de beta-hCG a cada sete dias, até que o teste se torne negativo. No período de janeiro de 2012 a setembro de 2013, 29 pacientes foram submetidas ao tratamento expectante no Núcleo Perinatal do Hospital Universitário Pedro Ernesto, com tempo médio de 36,6 dias até a negatificação dos valores de beta-hCG.

Todas as pacientes submetidas a tratamento medicamentoso ou expectante devem ser orientadas a realizar histerossalpingografia após o desaparecimento da massa na ultrassonografia.

### Conclusão

A mudança do perfil de apresentação clínica das pacientes com gestação ectópica abriu espaço para a adoção de condutas mais conservadoras, visando preservar o futuro reprodutivo. O tratamento medicamentoso com metotrexato é consagrado na literatura, apresentando boa resposta clínica e taxas de gestação tópica subsequente consideráveis.

Os critérios para sua indicação são beta-hCG menor que 5.000 mUI/ml, ausência de batimentos embrionários, massa menor que 3,5 cm e títulos de beta-hCG em ascensão. É fundamental a garantia da adesão da paciente ao seguimento, realizado com dosagens semanais até a sua negatificação. Esta forma de abordagem pode ser oferecida como tratamento de primeira linha e também como opção ao tratamento cirúrgico. Este último ponto é particularmente importante ao considerarmos pacientes que tenham alto risco anestésico-cirúrgico ou que tenham desejo pessoal de evitar a cirurgia, assim como a carência, em grande parte da rede hospitalar, de serviços que disponham de laparoscopia, capazes de realizar uma salpingostomia com melhores resultados

na preservação da fertilidade.

Outro aspecto a ser considerado são as gestações de localização atípica, de incidência crescente, nas quais a introdução do tratamento medicamentoso mudou a condução dos casos. Tradicionalmente tratadas cirurgicamente, frequentemente evoluíam com complicações (especialmente sangramento incontrolável), terminando em cirurgias mutiladoras com alta morbidade. Atualmente, a utilização de metotrexato é preconizada, tanto em protocolos de dose única como de múltiplas doses, aplicado localmente e/ou sistemicamente, visando diminuir o risco das complicações apresentadas.

## Referências

1. Junior JE, Montenegro NAMM, Soares RC, et al. Gravidez ectópica não rota - diagnóstico e tratamento. Situação atual. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2008;30(3):149-59.
2. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management in early pregnancy of ectopic pregnancy and miscarriage. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. NICE Clinical Guideline 154, 2012. [updated 2013 April 17; cited 2014 Feb 15]. Available from <http://publications.nice.org.uk/ectopic-pregnancy-and-miscarriage-cg154>.
3. Jourdain O, Fontanges M, Schiano A, et al. Management of other ectopic pregnancies (cornual, interstitial, angular, ovarian). *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2003;32(7Suppl):S93-100.
4. Shaw JLV, Horne AW. The paracrinology of tubal ectopic pregnancy. *Mol Cell Endocrinol*. 2012;358(2):216-222. DOI: 10.1016/j.mce.2011.07.037
5. Calabresi P, Chabner BA. Antineoplastic agents. In: Gilman A, Goodman LS, Goodman A, editors. *The pharmacological basis of therapeutics*. 8th ed. New York: MacMillan; 1990. p. 1275-6.
6. Barnhart K, Coutifaris C, Esposito M. The pharmacology of methotrexate. *Expert Opin Pharmacother*. 2001;2(3):409-17.
7. Stovall TG, Ling FW, Buster JE. Outpatient chemotherapy of unruptured ectopic pregnancy. *Fertil Steril*. 1989;51(3):435-8.
8. Lipscomb GH, Stovall TG, Ling FW. Nonsurgical treatment of ectopic pregnancy. *N Engl J Med*. 2000;343(18):1325-9.
9. Elito J Jr, Reichmann A, Uchiyama M, et al. Predictive score for the systemic treatment of unruptured ectopic pregnancy with a single dose of methotrexate. *Int J Gynaecol Obstet*. 1999;67(2):75-9.
10. Stovall TG, Ling FW, Gray LA. Single-dose methotrexate for treatment of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1991;77(5):754-7.
11. Lipscomb GH, Bran D, McCord ML, et al. Analysis of three hundred fifteen ectopic pregnancies treated with single-dose methotrexate. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;178(6):1354-8.
12. Barnhart KT, Gosman G, Ashby R, et al. The medical management of ectopic pregnancy: a meta-analysis comparing "single dose" and "multidose" regimens. *Obstet Gynecol*. 2003;101(4):778-84.
13. Pisarska MD, Carson SA, Buster JE. Ectopic pregnancy. *Lancet* 1998;351(9109):1115-20.
14. Elito J Jr, Han KK, Camano L. Tubal patency after clinical treatment of unruptured ectopic pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2005;88(3):309-13.
15. Mohebbi MR, Rosenkrans KA, Luebbert EE, et al. Ectopic pregnancy in the cervix: a case report. *Case Rep Med*. 2011;2011:858241. DOI: 10.1155/2011/858241
16. Weibel HS, Alserri A, Reinhold C, et al. Multidose methotrexate treatment of cervical pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2012;34(4):359-62.
17. Han KK, Elito J Jr, Camano L. Conduta expectante para gravidez tubária íntegra. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 1999;21(8):465-70.