

## TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DA GRAVIDEZ ECTÓPICA

Autores:

João Pedro Junqueira Caetano (1,2)

Flávio Barros (1)

Hervé Fernandez (2)

1- Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital Mater Dei, Belo Horizonte - MG.

2- Departamento de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital Antoine Béclère, Clamart - França

Endereço para correspondência:

João Pedro Junqueira Caetano

Av. Bandeirantes 441, Sion

Belo Horizonte - MG

CEP: 30.315-000

## INTRODUÇÃO

Um aumento significativo na incidência de gravidez ectópica (GE) nos últimos anos vem sendo verificado. Segundo o "Center for Disease Control" (CDC) (1), a incidência nos EUA em 1987 era cerca de cinco vezes maior do que aquela verificada em 1970 (de 17.800 em 1970 para 88.000 em 1987). Cerca de 78.400 casos foram registrados em 1985 nos EUA, ou seja, uma GE para cada 66 gestações. A taxa cresceu de 4,5 gestações por 1000 em 1970 para 16,8 por 1000 em 1987. Inicialmente acreditava-se que o aumento dramático na incidência de DST após os anos 60 fosse um dos grandes responsáveis por esta verdadeira epidemia, mas verificou-se que em 70% das GE as trompas eram histologicamente normais (2). Ao mesmo tempo, a taxa de salpingite permaneceu a mesma ou até mesmo decresceu levemente nos últimos 30 anos. Alguns fatores de risco (3) tais como a utilização do DIU, a microcirurgia tubária e a utilização de agentes indutores da ovulação poderiam explicar este aumento. Mas, sem dúvida, o desenvolvimento dos recursos diagnósticos parece ser o grande responsável pela constatação da alta incidência da GE nos últimos anos (4). Este desenvolvimento possibilitou surpreender precocemente formas que evoluem para aborto tubário espontâneos e reabsorção sem sequelas, até então não diagnosticadas (5).

Em contrapartida à alta incidência, a mortalidade por GE decresceu em 90% de 1970 a 1987 (35,5/10.000 GE em 1970 para 3,4/10.000 GE em 1987), sendo que em 1987 foram registrados 30 mortes por GE nos EUA segundo o CDC (6) e em 1985 a taxa de mortalidade por GE era de 0,042% (7). Os métodos propedêuticos desenvolvidos são também os grandes responsáveis por esta queda na mortalidade, pois possibilitaram um diagnóstico precoce da GE permitindo o uso de uma variedade maior de recursos terapêuticos como por exemplo a cirurgia conservadora e, mais recentemente, o tratamento medicamentoso da GE. Com isso, procura-se aumentar a fertilidade futura.

## DIAGNÓSTICO

Como já visto o diagnóstico precoce da gravidez ectópica é um elemento fundamental para a preservação do potencial de fertilidade. As novas técnicas utilizadas na dosagem do hCG e a ultra-sonografia pélvica são os principais métodos propedêuticos que possibilitam este diagnóstico precoce. Além destes, podem ser utilizados ainda a dosagem de progesterona e a culdocentese.

### hCG

O desenvolvimento de técnicas imunoenzimáticas (Eliza), radioimunológicas (RIE) e mais recentemente de técnicas imunorradiométricas (IRMA) ou imunoenzimométricas (IEMAS) utilizando anticorpos monoclonais aumentaram a sensibilidade e a especificidade das dosagens da fração "beta" do hCG (8).

Na gravidez ectópica o hCG vai estar diminuído em relação às gestações intra-uterinas. O hCG sérico dobra o seu valor em 1,98 dias em gestações normais enquanto nas gestações anormais o aumento é de 66% deste valor em dois dias. 15% das gestações normais intrauterinas apresentam um aumento anormal do hCG aumentando seu tempo de duplicação. Com 6 para 7 semanas de gestação o tempo de duplicação para o hCG é de 3,3 a 3,5 dias (9).

A curva do desaparecimento do hCG após aborto terapêutico ou parto a termo não é bem caracterizada. Verifica-se uma distribuição em duas fases: a de maior eliminação com meia vida de 5 a 9 horas e uma segunda fase mais longa com meia vida de 22 a 32 horas (10). Valores semelhantes nas taxas de excreção do hCG foram encontrados após salpingectomia e cirurgia conservadora para gravidez ectópica, apesar de o tempo total de eliminação ser reduzido devido a concentração inicial reduzida do hCG (11,12). É importante a correlação dos níveis de hCG com os achados ultra-sonográficos.

## ULTRA-SONOGRAFIA

A ultra-sonografia foi utilizada, a princípio, para excluir a presença de gestação intrauterina. Kadar et al descreveram uma zona discriminatória para o hCG com o intuito de se discernir uma gravidez intrauterina normal de uma gravidez ectópica usando a ultra-sonografia abdominal. Esta zona discriminatória situa-se entre 3.600 a 6.500 mIU/ml da Referência de Preparação Internacional (IRP) e 1.800 a 3.600 mIU/ml da Segunda Preparação Internacional (SIS), acima da qual seria possível a visualização do saco gestacional por ultra-sonografia transabdominal em 94% dos casos e abaixo da qual o saco gestacional não poderia ser bem visualizado. Nesta última circunstância, a ausência do saco gestacional poderia estar associada com uma gravidez ectópica ou com uma gravidez intrauterina muito inicial, não visível pela ultrasonografia (13). Neste caso se poderia utilizar a dosagem seriada do hCG. A ausência do saco gestacional intrauterino associada a níveis de hCG acima da zona discriminatória teria um significado positivo para gravidez ectópica na maioria dos casos.

Os aparelhos de ultrasonografia de alta resolução e os transdutores vaginais permitiram a redefinição da zona discriminatória para níveis mais baixos. Vários centros estabeleceram a variação do hCG de 1.200 a 1500 mIU/ml (IRP) como uma zona discriminatória apropriada para transdutores vaginais (6). Além da visualização do saco gestacional, o ultra-som permite a verificação de massas anexiais e líquido no fundo de saco que são sugestivos de gravidez ectópica

Mais recentemente, com a utilização do Doppler Colorido Transvaginal (DCT) é possível reduzir ainda mais a zona discriminatória. O DCT permite fazer o mapeamento da pelve e identificar através da codagem colorida o sítio de implantação do saco gestacional; além disto, a análise qualitativa dos fluxos uterino, ovariano (lúteo) e placentário nos possibilita inferir sobre a "qualidade" da implantação.

Deve-se lembrar que a visualização do saco gestacional intrauterino não exclui uma gravidez ectópica pois existe, ainda que raro, a possibilidade de uma gravidez combinada ectópica e uterina (incidência de 1:30000 gestações) (15).

## PROGESTERONA

Baixos níveis de progesterona vêm sendo associados com GE. Uma única dosagem de progesterona tem alto valor preditivo para gestação anormal, mas não pode distinguir entre gravidez ectópica e gravidez intrauterina mal sucedida. A maioria das gestações ectópicas está associada a concentração de progesterona < 15 ng/ml (14). A dosagem de progesterona vai na realidade ajudar a aumentar ou diminuir a suspeita clínica da gravidez ectópica mas não auxilia na confirmação do diagnóstico.

## CULDOCENTESE

A culdocentese pode ser um bom método auxiliar no diagnóstico, especialmente quando não se dispõe de outros métodos mais acurados e menos invasivos. Uma punção é considerada positiva quando nela são obtidos 0,5 ml ou mais de sangue não coagulável com hemócrito maior que 15% e ocorre em 70 a 90% dos pacientes com gravidez ectópica (16). A punção positiva não é específica, podendo ocorrer em várias outras situações clínicas (corpo lúteo hemorrágico, no fluxo tubário do sangue da cavidade uterina e hemorragias intra-abdominais em geral) e deve ser complementada por laparoscopia. As contra-indicações principais seriam a retroversão uterina acentuada e a presença de massa no fundo de saco de Douglas.

## LAPAROSCOPIA

A laparoscopia é um método que possibilita não só um diagnóstico de certeza como também o tratamento (17) e com isso, vem conquistando um espaço indiscutível na abordagem moderna da gravidez ectópica.

## TRATAMENTO

O tratamento da GE nos dias atuais apresenta uma gama de opções que devem ser individualizadas para cada paciente. As técnicas variam desde uma abordagem cirúrgica mais agressiva até o tratamento medicamentoso, passando pelas cirurgias conservadoras. A escolha deve ser feita com base no estágio evolutivo da GE, no estado hemodinâmico da paciente, no local de implantação do saco gestacional, no desejo de gravidez futura, além, da familiaridade com a técnica e a viabilidade de sua utilização.

### I - TRATAMENTO CIRÚRGICO

#### A- Salpingostomia linear posterior -

Assim como a salpingectomia e a ressecção segmentar, pode ser realizada por via laparoscópica. Após a incisão da trompa e esvaziamento desta, não é realizada a sutura, sendo a incisão fechada por segunda intenção (17). O potencial reprodutivo futuro e a recorrência de GE após o uso desta técnica vai depender, principalmente, do estado da trompa contra-lateral e das condições da cirurgia.

#### B- Salpingotomia linear posterior -

Difere-se da técnica anterior apenas pelo fechamento da incisão com sutura em duas camadas. Entretanto, alguns autores acreditam que a sutura causaria isquemia da serosa resultando em diminuição da fibrinólise local e formação aumentada de aderências.

#### C- Ressecção segmentar -

Tem sido preferida nas gestações ístmicas da junção istmo-ampular até 1 cm da junção útero-tubária. Pode ser empregada em casos de ruptura tubária, desde que a paciente esteja hemodinamicamente estável. A anastomose pode ser realizada na mesma cirurgia, mas a maioria dos autores prefere aguardar um intervalo para que haja regressão do edema e desenvolvimento de planos teciduais normais.

#### D- Salpingectomia -

É ainda o tratamento cirúrgico padrão para a GE. Deve-se levar em consideração o desejo de uma gravidez futura, o estado hemodinâmico da paciente, a idade, história prévia de infertilidade e estado da trompa contralateral, além do acesso a serviços de reprodução assistida.

#### E- Ordenha tubária -

Deve ser evitada, podendo ser utilizada em gravidez tubária distal quando o processo de abortamento tubário já estiver em evolução.

## TRATAMENTO RADICAL X CONSERVADOR

Estudos (18,19,20) têm mostrado que a taxa de gravidez intrauterina após salpingostomia varia entre 55 e 90% com uma taxa de recidiva de GE variando de 0 a 28%. De Cherney mostrou não haver diferença estatística significativa entre o tratamento da GE por salpingectomia e salpingostomia. Aproximadamente 40% de ambos os grupos tiveram gravidez intra-uterina subsequente e 12% tiveram recidiva de GE. Sherman observou que as taxas de gravidez intra-uterina subsequente foram aumentadas com tratamento cirúrgico conservador ao invés do tratamento radical. Ele observou taxas de gravidez intra-uterina de 76 e 46% respectivamente. A presença de aderências significativas e história prévia de infertilidade estão associadas com diminuição das taxas de gravidez intra-uterina e aumento da recidiva de GE.

## GRAVIDEZ ECTÓPICA PERSISTENTE

A GE persistente representa uma das principais complicações do tratamento cirúrgico conservador e ocorre em 4,7% das vezes (21,22) . Por isso, pacientes submetidos a tratamento cirúrgico

conservador para GE devem ter o hCG dosado semanalmente após a operação até que os níveis pré- gravídicos sejam atingidos. No caso de se detectar tecido trofoblástico persistente devem-se obter hematócritos seriados e dosagens de hCG. Se os níveis de hCG se elevam ou permanecem constantes deve-se proceder tratamento cirúrgico adicional ou então optar pelo tratamento medicamentoso que apresenta-se como uma opção racional nestes casos.

## II - TRATAMENTO NÃO CIRÚRGICO

Com os avanços tecnológicos nos métodos propedêuticos para a GE, especialmente a ultrassonografia transvaginal, a laparoscopia e os ensaios para dosagem da porção "beta" do hCG, foi possível um estudo mais detalhado da história natural da GE. O que se observa é que grande parte das GE parecem evoluir espontaneamente para abortamento tubário e reabsorção sem que haja sangramento importante ou ruptura da trompa. Vários autores (8) vêm estudando esta regressão espontânea da GE e com base nela empregam a conduta expectante em pacientes selecionadas. Os critérios de seleção das pacientes variam, mas são levados em consideração principalmente os níveis iniciais do hCG, sua evolução, a integridade da trompa, o estado hemodinâmico da paciente e o tamanho do saco gestacional, além da presença ou ausência de sintomas. As pacientes selecionadas devem ser cuidadosamente monitorizadas com dosagens seriadas do hCG e qualquer ascensão nos níveis ou a sua persistência em um platô deve ser seguida da abordagem cirúrgica ou medicamentosa. Os resultados obtidos com a conduta expectante, no que se refere ao potencial reprodutivo posterior são muito bons, havendo uma baixa taxa de seqüela tubária.

A tabela 1 mostra vários trabalhos publicados de 1986 a 1990 sobre a regressão espontânea da GE. Dos 88 casos relatados nestes trabalhos, a taxa de sucesso foi de 77%. O nível inicial do hCG foi muito variado, de 10 a 8000 mUI/ml, mostrando uma heterogenicidade dos grupos estudados. A permeabilidade tubária posterior foi estimada entre 79 e 100%. Fernandez propõe que esta abordagem seja aplicada a pacientes com níveis de hCG iguais ou inferior a 1000mUI/ml e que estejam decrescendo.

### 1- TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

Nos últimos anos têm sido tentados vários agentes farmacológicos que induzem a dissolução da GE. As principais vantagens desta abordagem farmacológica incluem a possibilidade de se evitar uma cirurgia, o custo mais baixo, a melhor recuperação da trompa e uma melhora do potencial reprodutivo posterior.

#### A - METHOTREXATE (MTX)

Em 1956 Li (23) registrou pela primeira vez o tratamento da doença trofoblástica gestacional com o MTX. Em 1982, Tanaka (24) descreveu o primeiro caso na qual uma GE intersticial foi tratada com sucesso através do MTX, sendo demonstrada permeabilidade tubária bilateral posterior através da histeosalpingografia. Mais tarde, Crotiner (25) relatou um caso de tratamento de GE pelo MTX associado a uma hiperestimulação ovariana severa. Ory (26), então, publicou um estudo com seis pacientes portadoras de GE tratadas com MTX endovenoso, confirmando a eficácia do MTX como uma alternativa ao tratamento cirúrgico. Mais recentemente, vem sendo desenvolvido o tratamento local com o MTX por via laparoscópica ou guiada pela ultrassonografia transvaginal. Estes métodos possibilitam a utilização de uma dose menor de MTX, diminuindo, assim, os efeitos adversos de uma quimioterapia sistêmica.

O MTX é um antagonista do ácido fólico que se liga ao sítio catalítico da diidrofolato redutase interrompendo a síntese do nucleotídeo de purina timidilato e dos aminoácidos serina e metionina. Desse modo vai interferir com a síntese do DNA e a multiplicação celular. O tecido trofoblástico ativamente proliferativo é extremamente sensível a este efeito do MTX, daí a base para sua utilização racional no tratamento da GE, assim como na doença trofoblástica gestacional (27).

Paralelamente ao seu efeito em tecidos altamente proliferativos o MTX é responsável por alguns efeitos tóxicos geralmente dose-dependentes: estomatite ulcerativa, leucopenia, náusea, dor abdominal e elevação nos níveis das enzimas hepáticas. Estas reações são geralmente reversíveis com a interrupção do tratamento ou mesmo a diminuição da dose do MTX. Mesmo assim, devem ser realizados hemogramas seriados, dosagem de

eletrólitos, testes de função hepática e renal. Se houverem alterações importantes contraindicam a continuação do tratamento. O MTX deve ser evitado, ainda, na presença de infecções, úlcera péptica, colite ulcerativa, insuficiência renal ou hepática e em idades extremas. A toxicidade a longo prazo, em particular, a teratogenicidade não parece representar um risco para a gravidez futura. Isto foi bem demonstrado nos estudos que avaliam a fertilidade de mulheres que foram tratadas com MTX devido a coriocarcinoma (28).

Alguns serviços utilizam o ácido fólico (fator citrovorum) com o objetivo de minimizar os efeitos secundários do MTX.

## VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

Inicialmente o MTX era empregado apenas pela via parenteral no tratamento da GE. Depois, foi utilizada a via oral e mais recentemente vem sendo utilizada a via local através de punção direta do saco gestacional por laparoscopia ou guiada pelo ultra-som transvaginal. Esta última, possibilita uma alta eficácia com uma baixa incidência de efeitos colaterais.

## TRATAMENTO POR VIA PARENTERAL

A via parenteral, essencialmente a intramuscular, foi a primeira a ser usada. A taxa de sucesso é de 95% e a permeabilidade tubária após o tratamento varia entre 53 e 100% com média de 66%. Apresenta, entretanto, dois inconvenientes: a toxicidade sistêmica que varia de 20 a 30% e o tempo prolongado de hospitalização de 6 a 12 dias (29,30). Stovall (31) obteve uma taxa de sucesso de 96,7% com 30 pacientes utilizando uma dose única de MTX (50 mg/ml) e sem qualquer efeito colateral. Fernandez (8) preconiza a via parenteral (IM), dose única (1 mg/kg) em duas situações: ausência de localização do saco gestacional pela ultrasonografia com uma taxa de hCG em platô por 8 horas em uma paciente assintomática e, em caso de localização atípica do saco gestacional que representa uma dificuldade para a punção, em particular as gestações intersticiais, cervicais, abdominais ou associadas a uma hiperestimulação ovariana.

## TRATAMENTO POR VIA ORAL

Existem apenas três estudos na literatura relatando a utilização do MTX por via oral (32,33,34). Em dois deles o MTX é usado em caso de persistência de tecido trofoblástico após tratamento cirúrgico conservador por laparoscopia. Nesses dois casos o tratamento se mostrou eficaz, com um tempo diminuído de hospitalização e sem a presença de efeitos colaterais. Em 1989, Horne e Younger apresentaram um estudo com 8 casos de GE tratados com uma baixa dosagem de MTX por via oral durante 4 dias. Apenas uma paciente necessitou de repetição do tratamento. 6 das 8 pacientes se submeteram a histerosalpingografia, sendo que 5 não mostraram alteração na estrutura ou na permeabilidade tubária.

Esta via terapêutica parece ser interessante, entretanto, ela só foi testada em GE com baixos níveis de hCG, Além disso a absorção oral do MTX é dose-dependente e é saturada em 30 mg/m<sup>2</sup>.

## TRATAMENTO LOCAL

O primeiro caso do uso do MTX por injeção local foi relatado por Feichtinger e Kemeter em 1987 (35) e utilizaram a mesma técnica de punção guiada através da ultra-sonografia transvaginal usada em programas de Fertilização In-Vitro. O saco amniótico foi puncionado e o seu conteúdo aspirado, e então foram injetados 10 mg de MTX. A gravidez tubária se resolveu sem complicações e não foram observados efeitos adversos.

Em 1989, Panski (36,37) apresentou uma técnica de punção do saco gestacional por via laparoscópica. 27 pacientes receberam 12,5 mg de MTX sendo que 24 evoluíram para a resolução do quadro. A permeabilidade tubária foi de 90,5% e não foi evidenciado efeito colateral.

Após 1987 vários trabalhos sobre a abordagem por via laparoscópica e ultra-sonográfica foram publicados (tabelas 2 e 3). As doses variaram de 1 a 5 mg/kg. Alguns utilizaram apenas uma injeção local, outros

completaram com uma dose intra-muscular nos dias subsequentes, à princípio, ou em caso de não ocorrer diminuição nos níveis de hCG. A via retrógrada utilizando um catéter para histerossalpingografia seletiva que permitiria o diagnóstico e a injeção de MTX pela mesma via, também foi proposto. Os efeitos do MTX no epitélio tubário foram estudados por Kooi et alii (38) e não foi evidenciado alteração no epitélio tubário após o uso de MTX local. Em 1990 Kojima (39) publicou um estudo com 9 gestações tubárias íntegrais tratadas com injeção intratubária de MTX pela via laparoscópica. As doses de MTX variaram de 5 a 25mg, administradas numa solução de 10 ml. 8 pacientes apresentaram resolução do quadro com uma única dose e a outra paciente necessitou de duas injeções. Não foram descritos efeitos colaterais e o tempo médio de resolução foi de 11 dias. A permeabilidade tubária foi confirmada em todos as 9 pacientes por histerossalpingografia realizada 3 meses após o procedimento.

Fernandez e Bourget (8) publicaram um estudo do comportamento cinético do MTX no tratamento da GE onde 12 pacientes utilizaram duas doses de MTX de 1 mg/kg. A primeira foi administrada pela via local com injeção direta no saco gestacional por controle ultrassonográfico, e a segunda, 48 horas mais tarde, por via intra-muscular (IM). O perfil da evolução da concentrações séricas de MTX durante as 48 horas seguintes à administração foi analisado em forma de um gráfico (gráfico 1). A concentração sérica inicial é maior após a injeção IM do que a local, porém a meia-vida e o tempo médio de ação do MTX não são significativamente modificados qualquer que seja a via de administração utilizada. A diminuição da concentração inicial pela via local é consequência de uma diminuição da biodisponibilidade do MTX após a injeção local. Parece que o trofoblasto captura o MTX e o subtrai temporariamente do metabolismo hepático. Este fenômeno explicaria a diminuição da toxicidade do MTX quando se utiliza a via local.

Dois questões, entretanto, permanecem sem resposta. A primeira é sobre a importância da aspiração do saco gestacional antes da injeção do MTX. A segunda, sobre a indicação do tratamento medicamentoso no caso da presença de atividade cardíaca.

## B - PROSTAGLANDINAS

As prostaglandinas, juntamente com o MTX, são o tratamento medicamentoso mais usado para a GE. São utilizadas a  $PGE_2$  e a  $PGF_{2a}$ . São feitas injeções locais no saco gestacional e mais frequentemente no corpo lúteo ou são associadas duas injeções de  $PGE_2$  IM à injeção local. As prostaglandinas têm um efeito local vasoconstritor e de contração da musculatura tubária assim como um efeito antigonadotrópico no corpo lúteo. A  $PGF_{2a}$  em injeção local é preferida atualmente pelo seu efeito e meia-vida mais prolongados. A utilização da  $PGE_2$  sistêmica é responsável por efeitos secundários no aparelho cardiopulmonar incluindo edema pulmonar agudo. A taxa de sucesso varia de 65 a 92%. Dois estudos compararam a eficácia das PGs com o MTX (40) e a injeção intratubária de glicose hiperosmolar (41). Em ambos os casos a eficácia se mostrou idêntica.

## C - RU 486

O antagonista da progesterona RU 486 foi submetido a uma série de estudo sem contudo mostrar eficácia no tratamento da GE. Ele vinha sendo usado como agente abortivo em gestações precoces. Foi estudada ainda sua eficácia em casos de tecido trofoblástico residual após tratamento cirúrgico conservador, sem que, contudo fosse verificado qualquer sucesso com o seu uso (42).

## D - CLORETO DE POTÁSSIO

Utilizado também em injeção local, tem o efeito de provocar assistolia no coração fetal, sem contudo provocar diretamente a regressão da GE. Sua taxa de sucesso é baixa (próximo a 60%) (43). É um recurso utilizado no caso de gravidez heterotrópica pois evitaria efeitos tóxicos no embrião intra-uterino.

## E - ACTINOMICINA D

Usada no tratamento da doença trofoblástica gestacional, esse agente foi utilizado com sucesso em um caso de gravidez intersticial (44). Entretanto, não apresenta qualquer vantagem evidente sobre o MTX.

## F - ANTICORPOS MONOCLONAIS ANTI-hCG

Estão sendo estudados em um ensaio clínico na primeira fase por Fernandez e Frydman (45). Eles produzem um decréscimo rápido e completo nos níveis plasmáticos de progesterona e estradio, sem contudo, apresentar um efeito suficiente nos níveis de hCG. Um caso de sucesso foi observado após 3 tentativas com este tratamento.

## INDICAÇÕES DO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

O maior problema atual no tratamento medicamentoso da GE é a seleção daqueles casos em que ele poderia ser proposto. Até hoje ele vem sendo empregado em GE muito precoces (90% com níveis de hCG < 1000 mUI/ml) e nos casos de localização excepcionais que tornaram a abordagem cirúrgica laparoscópica impossível.

Com o propósito de tornar as indicações para o tratamento medicamentoso mais precisas, Fernandez (8) propôs um score de 6 ítems (tabela 4). Os critérios escolhidos recebem uma pontuação de 1 a 3 e o score é avaliado de maneira prospectiva. Quando o score é igual ou inferior a 12, a taxa de sucesso é de 85%. Acima desse valor é inferior a 50%. A utilização desse score permite a inclusão de pacientes cuja GE já apresenta atividade cardíaca com uma probabilidade de sucesso de 80% quando o score é menor ou igual a 12.

Considerando apenas os níveis do hCG a taxa de sucesso é de 96% quando hCG é = ou < 1000 mUI/ml, 89% com hCG = ou < 5000 mIU/ml e inferior a 50% acima de 5000 mUI/ml. Parece que o tratamento medicamentoso como primeira escolha caberia naquelas pacientes que apresentam uma GE pouco sintomática e apresentando níveis de hCG = ou < 5000 mIU/ml e/ou score = ou < 12. Além desses casos a indicação só poderia ser proposta em função de caso particular. A análise dos casos de insucesso mostra que a indicação da cirurgia laparoscópica é a mais frequentemente adotada (90%) no caso de evolução anormal na curva de decréscimo do hCG. Somente 15% de insucesso na experiência de Fernandez foram operados em caráter de urgência por uma ruptura e entre os critérios de inclusão a taxa de HCG era > 9000 mUI/ml e o score > 12. O conceito de laparoscopia tardia, com uma tentativa prévia de um tratamento medicamentoso, pode ser viável em certos casos, estando a paciente devidamente informada.

## EVOLUÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE hCG APÓS TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

Fernandez (8), num estudo com 95 pacientes submetidos a tratamento medicamentoso para GE, elaborou um gráfico que mostra a curva característica da evolução do hCG após o tratamento (gráfico 2). 100% foi estabelecido como a taxa inicial de hCG no momento da punção. É interessante observar que na primeira semana há um aumento nos níveis de hCG que só retornam ao valor inicial (100%) após cerca de 8 dias. Este aumento pode chegar até 25% do valor inicial e se deve a dois fenômenos : à aceleração inicial do metabolismo do hCG pelo MTX e à destruição trofoblástica celular que aumenta o "pool" sistêmico.

O conhecimento desta evolução inicial na concentração do hCG evita intervenções desnecessárias na primeira semana após o tratamento. Entretanto, no caso de não haver declínio na concentração de HCG após a primeira semana ou a evolução se diferir da curva apresentada, pode-se completar o tratamento com uma injeção intramuscular de MTX. Isto se aplica no caso de paciente assintomática.

O retorno aos valores normais pré-gravídicos (< 10 IUI/ml) do hCG ocorre em cerca de 30 dias. É importante uma dosagem controle nos dias 2, 5 e 10 após a injeção e depois um a cada semana até o retorno aos valores pré-gravídicos.

## FERTILIDADE APÓS O TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

Dois parâmetros são utilizados para avaliação da fertilidade após o tratamento da GE: a permeabilidade tubária e a taxa de gravidez. É difícil a comparação da fertilidade após tratamento cirúrgico e medicamentoso, pois não é possível comparar ambas as modalidades de tratamento em uma mesma paciente. O que se observa é que a permeabilidade tubária na conduta expectante e o tratamento medicamentoso quaisquer que sejam as vias ou agentes utilizados, é semelhante e estas, por sua vez, são comparáveis à taxa de permeabilidade tubária obtida com o tratamento por via laparoscópica. A taxa de gravidez é estimada entre as pacientes que desejam conceber. Essa taxa varia de 50 a 89% na conduta expectante. Em um trabalho de Fernandez (43) utilizando esta conduta após 52 meses de seguimento, 8 pacientes entre 9 que desejavam conceber, apresentaram gravidez normal. Não houve recidiva de GE e uma paciente apresentou aborto após 19 semanas de amenorreia. Estes bons resultados provavelmente se devem ao fato de que as sequelas tubárias são menos frequentes em GE iniciais que evoluem para aborto tubário e reabsorção.

Stovall (46) em um estudo com 100 pacientes submetidas a tratamento medicamentoso observou 37 gestações entre 56 pacientes que desejavam engravidar (62,5%). Houveram 4 (10,8%) recidivas de GE e 6 (18,2%) abortos. Num estudo de Fernandez (43), foram observadas 26 gestações entre 54 pacientes que desejavam engravidar e houveram apenas uma recidiva de GE e 5 abortos.

A taxa de recidiva da GE é baixa se comparada àquela verificada no tratamento laparoscópico. Isto pode ser devido ao diagnóstico mais precoce no tratamento medicamentoso e à eliminação de um fator de risco para GE que seria a própria cirurgia tubária laparoscópica.

De acordo com os estudos mais representativos, em número de casos, a taxa de gravidez satisfatória estaria em torno de 60% incluindo toda a população previamente infértil ou não. Pode-se concluir que o tratamento medicamentoso da GE permite o restabelecimento da anatomia tubária, apresenta baixa taxa recidiva e possibilita uma taxa satisfatória de gravidez intra-uterina. Além disso, não foi observado nenhum caso de mal formação fetal até então.

## CONCLUSÃO

O tratamento medicamentoso representa hoje uma entidade terapêutica real. Na ausência de sintomas e com hCG < 1000 mUI/ml, a conduta expectante pode ser justificada desde que se mantenha um controle rigoroso do hCG até o retorno aos níveis pré-gravídicos, pois pode haver ruptura tubária mesmo com níveis baixos do hCG. Quando o saco gestacional é visualizado pela ultra-sonografia e a taxa de HCG for = ou < 5000 mUI/ml ou o score pré-terapêutico for = ou < 12, a punção e a utilização do MTX ou de PGF<sub>2a</sub> é uma excelente alternativa à cirurgia laparoscópica. Entretanto, ainda não existe um trabalho comparativo entre as duas condutas. Acima de 5000 mUI/ml de hCG ou em caso de localização atípica um tratamento com MTX por punção direta pode ser proposto, estando a paciente bem informada das possibilidades de sucesso próximo a 50%. No caso de não se visualizar o saco gestacional, qualquer que sejam os níveis do HCG, o tratamento pela via intra-muscular pode ser proposto. Quando a taxa de hCG não retorna aos níveis pré-gravídicos as pacientes devem ser submetidas a uma cirurgia laparoscópica tardia. Com isso se evita uma ruptura secundária e tardia. Isto implica numa boa compreensão do tratamento, no não-afastamento da paciente do centro onde ela está em tratamento a fim de se garantir o máximo de segurança. O seguimento das pacientes tratadas com sucesso deverá confirmar os bons resultados obtidos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Nederlof KP, Lawson HW, Saftlas A F, Atrash HK, Finch EL. Ectopic pregnancy surveillance, United States, 1970 - 1987. Division of Reproductive Health - Center for Chronic Disease - Prevention and Health Promotion.
- 2- Pauerstein CJ, Croxatto HB, Eddy CA, Ramzy I, Walters MD. Anatomy and pathology of tubal pregnancy. *Obstet Gynecol*, 1986; 67: 301.
- 3- Vianna LL, Leite HV, Diniz MB, Marinho RM, Lopes GP & Silva HMS. Gravidez Ectópica. *J Bras Ginec*, 1989; 99(5): 201-5.
- 4- Carp HJA, Oelsner G, Serr DM, Mashlach S. Fertility after nonsurgical treatment of ectopic pregnancy. *The Journal of Reproductive Medicine*, 1986; 2: 31.
- 5- Garcia A J, Aubert J M, Sama J, Josimovich J B. Expectant management of presumed ectopic pregnancies. *Fertil Steril*, 1987; 48:395-400.
- 6- Ory SJ. New options for diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. *JAMA*, 1992; 267(4): 534.
- 7- Ectopic pregnancy - United States, 1984 and 1985 - *MMWR*. (APUD 15)
- 8- Fernandez H, Bourget P. Les Traitement médicaux de la GEU. *Contracept Fertil Sex*, 1992; 20(5): 511-519.
- 9- Kadar N, Caldwell B, Romer R. A method of screening for ectopic pregnancy and its indications. *Obstet Gynecol*, 1981; 58: 162.
- 10- Midgley A, Jaffe P. Regulation of human gonadotropin: II. Disappearance of human chorionic gonadotropin following delivery. (APUD 15)
- 11- Steir J, Bergsjø P, Myking O. Human chorionic gonadotropin in maternal plasma after induced abortion, spontaneous abortion, and removal of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol*, 1984; 64: 391.
- 12- Kamrava M, Taymor M, Berger M. Disappearance of human chorionic gonadotropin following removal of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol*, 1983; 62: 486.
- 13- Kadar N, DeVore G, Romer R. Discriminatory hCG zone: Its use in the sonographic evaluation for ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol*, 198; 58: 156.
- 14- Leach RE, Ory SJ. Modern management of ectopic pregnancy. *The Journal of Reproductive Medicine*, 1989; 5: 34.
- 15- DeVoe, Pratt J. Simultaneous intrauterine and extrauterine pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 1948; 56: 1119.
- 16- Cartwright P S. Diagnóstico da prenhez ectópica. *Clin Obstet Ginecol Am Norte*, 1991, volume 1.
- 17- Silva HMS & Caetano JPJ - Tratamento da gravidez tubária por laparoscopia. *J Bras Ginec*, 1990; 100(9): 307-311.
- 18- Schenker J, Eyal Z, Polishuk W. Fertility after tubal surgery. *Surg Obstet Gynecol*, 1972; 135: 74
- 19- DeCherney A, Kase N. The conservative surgical management of unruptured ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol*, 1979; 54: 451.

- 20- Sherman D, Langer R, Sadovsky G. Improved fertility following ectopic pregnancy. *Fertil Steril*, 1982; 37: 497.
- 21- Pouly J, Mahnes H, Mage G. Conservative laparoscopic treatment of 321 ectopic pregnancies. *Fertil Steril*, 1986; 46: 1093.
- 22- DiMarchi J, Kosasa T, Kabara T. Persistent ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol*, 1987; 70: 555.
- 23- Li M C, Hertz R, Spencer D B. Effect of methotrexate therapy upon choriocarcinoma and chorioadenoma. *APUD* 27)
- 24- Tanaka T, Hayashi H, Kutsuzawa T, Fujimoto S, Ichinoe K. Treatment of interstitial ectopic pregnancy with methotrexate: report of a successful case. *Fertil Steril*, 1982; 37: 851.
- 25- Chotiner HC. Nonsurgical management of ectopic pregnancy associated with severe hyperstimulation syndrome. *Obstet Gynecol*, 1985; 66:740.
- 26- Ory SJ, Villanueva AL, Sand PK, Tamura RK. Conservative treatment of ectopic pregnancy with methotrexate. *Am.J Obstet Gynecol*, 1986; 154: 1299.
- 27- Cannon L, Jesionowska H. Methotrexate treatment of tubal pregnancy. *Fertil Steril*, 1991; 6: 55.
- 28- Ross G T. Congenital anomalies among children born of mothers receiving chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasms. (*APUD* 27)
- 29- Ichinoe K, Wake N, Shinkai N, Shiina Y, Miyazaki Y, Tanaka T. Nonsurgical therapy to preserve oviduct function in patients with tubal pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*, 1987; 156: 484
- 30- Sauer MV, Gorill MJ, Rodi IA, Yeko TR, Greenberg LH, Bustillo M, Gunning JE, Buster JE. Nonsurgical management of unruptured ectopic pregnancy: an extend clinical trial. *Fertil Steril*, 1987; 48: 752.
- 31- Stovall TG, Ling FW, Gray LA. Single-dose methotrexate for treatment of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol*, 1991; 5: 77.
- 32- Higgins K & Schwartz M B. Treatment of persistent trophoblastic tissue after salpingostomy with methotrexate. *Fertil Steril*, 1986; 45: 427.
- 33- Pastner B & Kenigsberg D. Successful treatment of persistent ectopic pregnancy with oral methotrexate therapy. *Fertil Steril*, 1988; 50: 982.
- 34- Horne LA & Younger JB. Low dose oral methotrexate therapy of preserved ectopic pregnancy. (*APUD* 27)
- 35- Feichtinger W & Kemeter P. Conservative treatment of ectopic pregnancy by transvaginal aspiration under sonographic control and methotrexate injection. *Lancet*, 1987; 1: 381.
- 36- Pansky M, Bukovsky I, Golan A, Weinraub, Schneider D, Langer R, Arieli S, Caspi E. Tubal patency after local methotrexate injection for tubal pregnancy. *Lancet*, 1989; 2: 967.
- 37-Pansky M, Bukovsky I, Golan A, Schneider D, Langer R, Arieli S, Caspi E. Local methotrexate injection: a nonsurgical treatment of ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 1989; 161: 393.
- 38- Kooi S, Van Etten FHPM, Kock HCLV. Histopathology of five tubes after treatment with methotrexate for a tubal pregnancy. *Fertil Steril*, 1992; 57(2): 341-345.

- 39- Kojima E, Abe Y, Morita M, Motohiro I, Hirakawa S, Momose K. The treatment of unruptured tubal pregnancy with intratubal methotrexate under laparoscopic control. *Obstet Gynecol*, 1990; 75: 723.
- 40- Fernandez H, Baton C, Lelaidier C, Frydman R. Conservative management of ectopic pregnancy: prospective randomized clinical trial of methotrexate versus prostaglandin sulprostone by combined transvaginal and systemic administration. *Fertil Steril*, 1991; 55: 746.
- 41- Lang P, Weiss P A, Mayer H O. Local application of hyperosmolar glucose solution in tubal pregnancy. *Lancet*, 1989; 3: 922.
- 42- Kenigsberg D, Porte J, Hull M. Medical treatment of residual ectopic pregnancy: RU486 and methotrexate. *Fertil Steril*, 1987; 47: 702.
- 43- Fernandez H, Lelaidier C, Baton C, Bourget P, Frydman R. Return of reproductive performance after expectant management and local treatment for ectopic pregnancy. *Human Reprod*, 1991; 6: 1474.
- 44- Robertson D E, Moyne M A, Hanssen J N. Reduction of ectopic pregnancy by injection under ultrasound control. *Lancet*, 1987; 5: 974.
- 45- Frydman R, Fernandez H, Troalen P, Ghillani P, Rainhorn J D, Bellet D. Phase I clinical trial of monoclonal anti-human chorionic gonadotropin antibody in women with an ectopic pregnancy. *Fertil Steril*, 1989; 5: 52.
- 46- Stovall T G, Ling F W, Gray L A, Carson S A, Buster J E. Methotrexate treatment of unruptured ectopic pregnancy: a report of 100 cases. *Obstet Gynecol*, 1991; 5: 77.

## TABELAS

Tabela 1- Regressão espontânea da Gravidez Ectópica.

| Autor       | Ano  | Número de Casos | Taxa de Sucesso (%) | Taxa inicial de hCG em mIU/ml |
|-------------|------|-----------------|---------------------|-------------------------------|
| Carp        | 1986 | 14              | 79% (11)            | 14 a 2.000                    |
| Dericks-Tan | 1987 | 12              | 89% (12)            | 20 a 2.000                    |
| Garcia      | 1987 | 13              | 92% (12)            | 40 a 3.000                    |
| Sauer       | 1987 | 5               | 100% ( 5)           | 65 a 1.010                    |
| Fernandez   | 1988 | 14              | 71% (10)            | 78 a 8.000                    |
| Ylostalo    | 1990 | 30              | 60% (18)            | 10 a 3.600                    |

Apud 8

Tabela 2- Tratamento medicamentoso da Gravidez Ectópica por via laparoscópica.

| Autor    | Ano  | Número de casos | Taxa de sucesso (%) | Tratamento     |
|----------|------|-----------------|---------------------|----------------|
| Egarter  | 1987 | 6               | 100% ( 6)           | Prostaglandina |
| Lindblom | 1987 | 9               | 100% ( 9)           | Prostaglandina |
| Lindblom | 1988 | 23              | 96% (22)            | Prostaglandina |
| Egarter  | 1988 | 18              | 89% (16)            | Prostaglandina |
| Husslein | 1988 | 4               | 100% ( 4)           | Prostaglandina |
| Zakut    | 1989 | 10              | 80% ( 8)            | Methotrexate   |
| Stovall  | 1989 | 36              | 94% (34)            | Methotrexate   |
| Pansky   | 1989 | 27              | 89% (24)            | Methotrexate   |
| Kooi     | 1990 | 25              | 96% (24)            | Methotrexate   |
| Kojima   | 1990 | 9               | 100% ( 9)           | Methotrexate   |

Apud 8

Tabela 3- Tratamento medicamentoso da Gravidez Ectópica por via transvaginal guiada por ultra-som.

| Autor       | Ano  | Número de casos | Taxa de sucesso (%) | Tratamento          |
|-------------|------|-----------------|---------------------|---------------------|
| Feichtinger | 1987 | 1               | 100% ( 1)           | Methotrexate        |
| Robertson   | 1987 | 3               | 67% ( 2)            | KCL                 |
| Robertson   | 1987 | 12              | 42% ( 5)            | Methotrexate        |
| Davison     | 1988 | 1               | 100% ( 1)           | Punção simples      |
| Leeton      | 1988 | 2               | 100% ( 2)           | Methotrexate        |
| Menard      | 1990 | 17              | 76% (13)            | Methotrexate        |
| Fernandez   | 1991 | 21              | 67% (14)            | Methotrexate/Prost. |
| Madelenat   | 1992 | 73              | 77% (56)            | Methotrexate        |
| Fernandez   | 1992 | 95              | 81% (77)            | Methotrexate        |

Apud 8

Tabela 4- "Score" para indicação de tratamento medicamentoso para Gravidez Ectópica.

|                             | 1            | 2            | 3          |
|-----------------------------|--------------|--------------|------------|
| Termo em dias de amenorréia | > 49         | < ou = 49    | < ou = 42  |
| hCG em mUI/ml               | < ou = 1.000 | < ou = 5.000 | > 5.000    |
| Progesterona em ng/ml       | < ou = 5     | < ou = 10    | > 10       |
| Dor                         | nula         | provocada    | espontânea |
| Hematossalpinge em cm       | < ou = 1     | < ou = 3     | > 3        |
| Hematoperitônio em cc       | < ou = 10    | < ou = 100   | > 100      |

Resumo:

Os autores fazem uma análise sobre a epidemiologia e sobre os avanços diagnósticos e terapêuticos na abordagem da gravidez ectópica. Especial ênfase é dado à abordagem conservadora da gravidez ectópica através o tratamento medicamentoso, principalmente quanto ao uso do Methotrexate. São discutidas as indicações do tratamento medicamentoso e os seus benefícios. Conclui-se ser o tratamento medicamentoso da gravidez ectópica uma realidade, necessitando-se de um seguimento rigoroso das pacientes submetidas a tal tratamento para a confirmação dos atuais resultados.

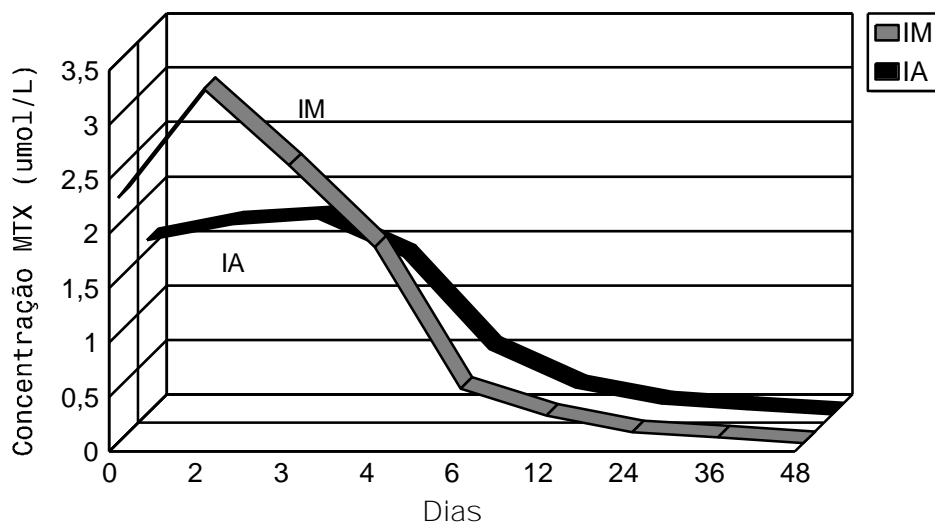
Unitermos: Gravidez ectópica, terapêutica medicamentosa, methotrexate.

## Medical treatment of Ectopic Pregnancy

**Key-words:** Ectopic pregnancy, medical treatment, methotrexate.

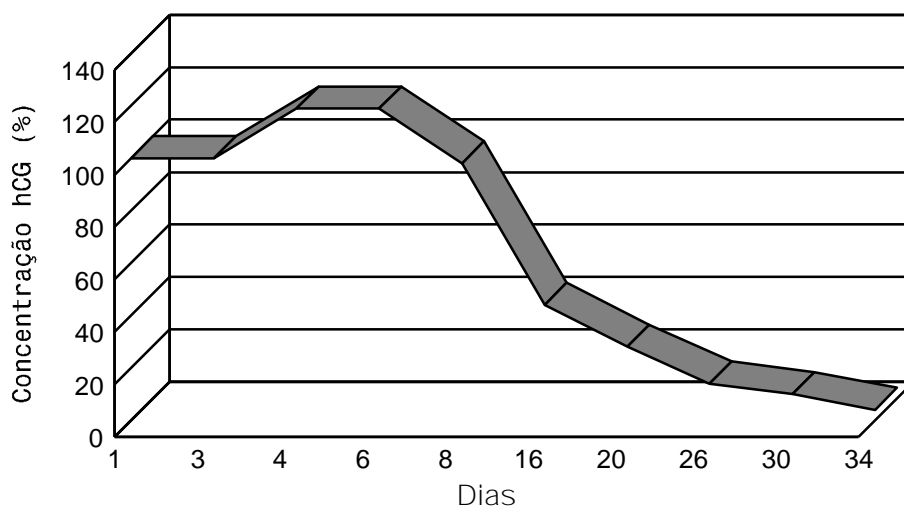
**Summary:** The authors analyse the epidemiology and the recent improvements in the treatment and diagnostic of ectopic pregnancy. We discuss the role of the conservative approach by means of the medical treatment, mainly with methotrexate. The indications of this kind of treatment and its benefits are also analysed. We concluded the medical treatment of ectopic pregnancy is a reality.

Figura 1- Concentração sérica de Methotrexate após injeção intra-muscular (IM) e intra-amniótica (IA).



Apud 8

Figura 2- Curva de evolução em % de hCG após o tratamento medicamentoso.



Apud 8