

NILKA FERNANDES DONADIO¹
NILSON DONADIO²
PRISCILA TAKAHASHI MARTINS³
CAMILA DE GRANDE CAMBIAGHI³

Gestação heterotópica: possibilidade diagnóstica após fertilização *in vitro*. A propósito de um caso

*Heterotopic gestation: diagnostic possibility after in vitro fertilization.
A case report*

Relato de caso

Palavras-chave

Fertilização *in vitro*
Gravidez ectópica/diagnóstico
Técnicas reprodutivas/efeitos adversos
Relatos de casos

Keywords

Fertilization *in vitro*
Pregnancy, ectopic/diagnosis
Reproductive techniques/adverse effects
Case reports

Resumo

A gestação heterotópica, caracterizada pela presença de gestação tópica associada à ectópica, era até pouco tempo um evento raro, ocorrendo em 1:30.000 gestações. Com o advento das técnicas de reprodução assistida, essa incidência aumentou para 1:100-500 gestações. O seu diagnóstico precoce é difícil, sendo frequentemente realizado quando já ocorreu a ruptura da tuba uterina. Apresentamos um caso de gestação heterotópica, diagnosticado frente ao quadro de abdome agudo hemorrágico, mas com boa evolução da gravidez tópica, resultando em nascimento de feto a termo. Aponta-se a importância de se lembrar esta complicação na avaliação de mulheres submetidas a fertilização *in vitro*, visando ao tratamento precoce.

Abstract

Heterotopic gestation, characterized by the presence of combined topic and ectopic gestation, until recently was considered to be a rare event occurring in 1:30,000 pregnancies. With the appearance of assisted reproduction techniques, this incidence increased to 1:100-500 gestations. Early diagnosis is difficult and frequently is made when the uterine tube has already ruptured. It's presented a case of heterotopic pregnancy diagnosed by means of a clinical presentation of hemorrhagic acute abdomen, with good progression of the topic gestation that resulted in birth. It's pointed out the importance of considering this pathology in the evaluation of women submitted to *in vitro* fertilization, with the objective of early treatment.

Correspondência:

Nilka Donadio
Rua Rio de Janeiro, 194 – Higienópolis
CEP 01240-010 – São Paulo/SP
Fone: (11) 3862-2705/Fax: 3862-7555
E-mail: emit@ig.com.br

Recebido

23/4/08

Aceito com modificações

28/7/08

Departamento de Obstetrícia e Ginecologia, Clínica de Infertilidade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.

¹ Coordenadora do Laboratório do Centro Biológico de Reprodução Humana da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.

² Professor Adjunto e Chefe da Clínica de Infertilidade do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.

³ Residentes da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.

Introdução

Gestação heterotópica é uma condição rara na qual se encontra gestação ectópica simultaneamente a uma gestação intra-uterina¹.

No passado, a incidência de gestação tópica associada a uma ectópica era 1:30.000. Com o advento das técnicas de reprodução assistida, a frequência desta complicação aumentou para 1:100-500 gestações². Entre as gestações heterotópicas, a localização mais frequente da ectópica é na tuba uterina². O diagnóstico precoce é de difícil realização, ocorrendo habitualmente somente após a rotura da prenhez ectópica³, como o caso que será apresentado a seguir.

O aumento da incidência desta complicação associado à falta de hábito, principalmente frente a gestações obtidas por fertilização *in vitro*, incentivou o relato deste caso visando alertar os obstetras e ultra-sonografistas.

Descrição do caso

Paciente de 34 anos, nuligesta, com queixa de infertilidade há quatro anos, foi submetida, em agosto de 2007 a ciclo de fertilização *in vitro* por fator tubo-peritoneal. Nesta ocasião foram transferidos para a cavidade uterina três embriões, apresentando, após 12 dias, β hCG plasmático positivo.

Realizou-se um primeiro controle ultra-sonográfico, que mostrou presença de saco gestacional intra-útero compatível com gravidez de seis semanas, além dos ovários aumentados de volume pela existência de múltiplos cistos com conteúdo hemorrágico e discreta quantidade de líquido na cavidade pélvica, sendo que a paciente relatou sensação de peso no baixo ventre.

Três semanas depois, procurou atendimento de emergência com queixa de dor abdominal e sangramento. A paciente apresentava dor no hipogástrio e na fossa ilíaca esquerda, associada à tontura e ao sangramento vaginal em diminuta quantidade havia oito horas, com piora na última hora. Apresentava também constipação intestinal, tendo feito uso de laxantes há um dia.

Ao exame, a paciente se apresentava em regular estado geral, descorada (3+/4), consciente, com pressão arterial de 60/40 mmHg e pulso de 120 bpm. O abdome era globoso, tenso, dolorido à palpação superficial e profunda, com piora da dor à descompressão e ruídos hidroaéreos diminuídos. Foi realizado exame ginecológico especular, que mostrou colo uterino gravídico sem lesões, não sendo visualizado sangramento ativo. Ao toque vaginal, o colo se encontrava amolecido, com o orifício externo impérvio, útero aumentado em aproximadamente uma vez seu tamanho habitual, sendo os anexos de difícil avaliação pela intensa dor à palpação bimanual e dor à palpação do fundo de saco posterior.

Imediatamente após o exame físico, a paciente evoluiu com diminuição do nível de consciência e queda mais acentuada da pressão arterial, sendo encaminhada com urgência ao centro cirúrgico para laparotomia exploradora, com hipótese diagnóstica de abdome agudo. Não foi realizada ultra-sonografia antes do procedimento pela piora e gravidade do quadro clínico. No intra-operatório, foram encontrados ao redor de 600 mL de sangue na cavidade abdominal e gestação ectópica rota na tuba uterina esquerda, sendo feita salpingectomia.

No pós-operatório imediato, foi realizado ultra-sonografia transvaginal para avaliar a viabilidade da gestação tópica, que mostrou feto único vivo, compatível com nove semanas, e placenta sem áreas de descolamento. Foi prescrito repouso absoluto, uterolítico (Inibina[®], a cada seis horas) e progestágeno (Gestadinona[®], uma ampola intramuscular a cada sete dias). A paciente recebeu alta após três dias, para acompanhamento pré-natal.

A gestação tópica evoluiu de forma habitual, culminando com o nascimento por parto normal de feto masculino, apgar de nove e dez, com 38 semanas de gestação, pesando 2.735 g.

A publicação deste relato de caso teve a autorização expressa da paciente.

Discussão

Os fatores associados à gestação ectópica e heterotópica são: doença inflamatória pélvica, malformações uterinas, idade avançada, tabagismo, cirurgia pélvica anterior, história de infertilidade e aplicação das técnicas de reprodução assistida^{4,5}. Em pacientes submetidas à fertilização *in vitro*, a incidência de gestação heterotópica é maior do que na população geral, sendo respectivamente, 1:100-500³ e 1:30.000². Quanto maior o número de embriões transferidos maior a chance de ocorrência do quadro, chegando a 1:45 quando mais do que cinco embriões são transferidos para a cavidade uterina⁶. A transferência de blastocistos no lugar de embriões com três dias de evolução também resulta em aumento das gestações heterotópicas⁷.

A tuba uterina é o sítio de implantação extra-uterino mais comum, podendo ser esta também cornual⁸, cervical⁹, ovariana¹⁰, abdominal¹¹ e em cicatriz de cesárea¹². Os sintomas são variados, dependendo do estágio de desenvolvimento do embrião ectópico.

Em 83% dos casos de gravidez heterotópica tubária, a dor abdominal está presente e 13% das pacientes se apresentam com dor abdominal e choque hipovolêmico¹³. Reece et al.¹² definiram quatro sinais e sintomas para o diagnóstico de gestação heterotópica tubária: dor abdominal, massa anexial, irritação peritoneal e útero aumentado. Em 70% dos casos de gestação heterotópica o diagnóstico é feito entre a quinta e a oitava semana, e os demais entre

a 11^a e a 12^a semana. Seu diagnóstico precoce é difícil, sendo muitas vezes feito somente depois de ocorrida a ruptura da tuba uterina. Tal dificuldade se dá pela perda de alguns parâmetros diagnósticos utilizados para gravidezes ectópicas simples. Os marcadores bioquímicos, β hCG e progesterona, utilizados no diagnóstico de gestação ectópica não fazem diagnóstico da heterotópica, já que o tecido trofoblástico intra-uterino produz quantidades normais dos hormônios⁵.

O que acaba por dificultar ainda mais o diagnóstico é o fato destas mulheres, na sua grande maioria, terem sido submetidas à estimulação ovariana controlada previamente à fertilização *in vitro*⁵. Nestes casos, é comum a presença de líquido livre nos fundos de saco e os ovários são muito aumentados de volume, justificando eventuais dores nas fossas ilíacas, sendo a diferenciação de um corpo lúteo hemorrágico e de uma gestação ectópica mais difícil¹⁴. Somente 26% das gestações heterotópicas são diagnosticadas pela ultra-sonografia¹⁴. Além do que, a própria presença da gestação tópica acaba por desviar a atenção do ultra-sonografista para esta possibilidade. Na verdade, a gestação tópica mascara o diagnóstico de uma heterotópica, já que, sendo uma entidade rara, tal hipótese nem sempre é lembrada.

Atualmente, não há consenso sobre o melhor manejo da gestação heterotópica, pois depende do local de implantação do saco gestacional ectópico e da época do diagnóstico¹⁵.

Nos casos de gestação heterotópica com ectópica cervical, o tratamento é mais complicado, pois parte da conduta habitual, como aspiração guiada por pela ultra-sonografia¹⁶, infusão de cloreto de potássio^{17,18} ou methotrexate¹⁹, ressecção cirúrgica via histeroscópica²⁰, realização de cerclagem tipo Shirodkar²¹ ou embolização da artéria uterina²², acabando por inviabilizar a evolução da gestação tópica.

A abordagem cirúrgica via laparotômica ou laparoscópica é o tratamento de escolha nos casos em que a gestação ectópica é tubária. Em trabalho em que se avaliou o tratamento de 80 mulheres com gestação heterotópica, 63 delas (78,7%) foram submetidas à cirurgia, sendo que entre elas, 25 (39,6%) foram operadas pela via laparotômica

e 38 (60,3%) via laparoscópica¹⁴. Na grande maioria dos casos foi realizada a salpingectomia.

Porém, deve-se tomar cuidado, pois o desconhecimento da gravidez heterotópica pode levar a uma curetagem inadvertida como complementação da cirurgia, o que habitualmente é realizado após gestações ectópicas simples, terminando assim com a gravidez tópica em evolução.

Alguns aspectos são apontados como fatores que influenciam a boa evolução da gestação tópica, entre eles alguns autores apontam a ausência de queda acentuada da pressão arterial durante o diagnóstico/tratamento²³.

Segundo revisão da literatura que levantou a evolução de 207 gestações heterotópicas que ocorreram entre as 132.867 gestações obtidas por fertilização *in vitro* nos Estados Unidos entre 1999 e 2002, essas apresentaram duas vezes mais chance de gestação intra-uterina associada à ectópica evoluir para aborto espontâneo e dez vezes mais chance de evoluir para aborto com curetagem, quando comparadas com as gestações intra-uterinas isoladas⁵. Logo, as gestações heterotópicas resultaram em 30% a menos de nascidos vivos, quando comparadas com as gestações normais⁵.

O diagnóstico da gestação heterotópica continua sendo um dos maiores desafios da reprodução humana¹⁴. Os sinais e sintomas não são específicos para esta enfermidade e muitas vezes se confundem com outras causas de dor pélvica, em gestação do primeiro trimestre. Este dado, junto à dificuldade diagnóstica ultra-sonográfica citada acima, acaba por retardar seu diagnóstico²⁴.

Na presença de mulher submetida à fertilização *in vitro* seguida de transferência de embriões, deve-se pensar sempre em gestação heterotópica. Quando já se estiver pensando nesta possibilidade, deve-se considerar que ainda não se pensou o suficiente. Só assim será possível o diagnóstico precoce.

A gestação heterotópica está se tornando cada vez mais freqüente devido ao aumento da aplicação das técnicas de fertilização assistida. Diante deste novo contexto, é fundamental pensar nessa hipótese diagnóstica frente a um quadro de dor abdominal em gestação de primeiro trimestre. A precocidade do tratamento acaba por influenciar diretamente a evolução da gestação tópica.

Referências

1. DeVoe RW, Pratt JH. Simultaneous intrauterine and extrauterine pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1948;56(6):1119-26.
2. Tal J, Haddad S, Gordon N, Timor-Tritsch I. Heterotopic pregnancy after ovulation induction and assisted reproductive technologies: a literature review from 1971 to 1993. *Fertil Steril.* 1996;66(1):1-12.
3. Korkontzelos I, Antoniou N, Stefanos T, Kyparos I, Lykoudis S. Rupture heterotopic pregnancy with successful obstetrical outcome: a case report and review of the literature. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2005;32(3):203-6.
4. Clayton HB, Schieve LA, Peterson HB, Jamieson DJ, Reynolds MA, Wright VC. A comparison of heterotopic and intrauterine-only pregnancy

- outcomes after assisted reproductive technologies in the United States from 1999 to 2002. *Fertil Steril.* 2007;87(2):303-9.
5. Dor J, Seidman DS, Levran D, Ben-Rafael Z, Ben-Shlomo I, Mashiach S. The incidence of combined intrauterine and extrauterine pregnancy after in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril.* 1991;55(4):833-4.
 6. Keegan DA, Morelli SS, Noyes N, Flisser ED, Berkeley AS, Grifo JA. Low ectopic pregnancy rates after in vitro fertilization: do practice habits matter? *Fertil Steril.* 2007;88(3):734-6.
 7. Ben-Ami I, Panski M, Ushakov F, Vaknin Z, Herman A, Raziell A. Recurrent heterotopic pregnancy after bilateral salpingectomy in an IVF patient: case report. *J Assist Reprod Genet.* 2006;23(7-8):333-5.
 8. Prorocic M, Vasiljevic M. Treatment of heterotopic cervical pregnancy after in vitro fertilization-embryo transfer by using transvaginal ultrasound-guided aspiration and instillation of hypertonic solution of sodium chloride. *Fertil Steril.* 2007;88(4):969.e3-5.
 9. Gavrilova-Jordan L, Tatpati L, Famuyide A. Primary ovarian pregnancy after donor embryo transfer: early diagnosis and laparoscopic treatment. *JSLs.* 2006;10(1):70-3.
 10. Knopman JM, Talebian S, Keegan DA, Grifo JA. Heterotopic abdominal pregnancy following two-blastocyst embryo transfer. *Fertil Steril.* 2007;88(5):1437.e13-5.
 11. Wang CN, Chen CK, Wang HS, Chiueh HY, Soong YK. Successful management of heterotopic cesarean scar pregnancy combined with intrauterine pregnancy after in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril.* 2007;88(3):706.e13-6.
 12. Reece EA, Petrie RH, Sirmans MF, Finster M, Todd WD. Combined intrauterine and extrauterine gestations: a review. *Am J Obstet Gynecol.* 1983;146(3):323-30.
 13. Barrenetxea G, Barinaga-Rementeria L, Lopez de Larruzea A, Agirregoikoa JA, Mandiola M, Carbonero K. Heterotopic pregnancy: two cases and a comparative review. *Fertil Steril.* 2007;87(2):417.e9-15.
 14. Elito Junior J, Montenegro NAMM, Soares RC, Camano L. Gravidez ectópica não rota: diagnóstico e tratamento. Situação atual. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2008;30(3):149-59.
 15. Chen D, Kligman I, Rosenwaks Z. Heterotopic cervical pregnancy successfully treated with transvaginal ultrasound-guided aspiration and cervical-stay sutures. *Fertil Steril.* 2001;75(5):1030-3.
 16. Gyamfi C, Cohen S, Stone JL. Maternal complication of cervical heterotopic pregnancy after successful potassium chloride fetal reduction. *Fertil Steril.* 2004;82(4):940-3.
 17. Oláh KS. Massive obstetric haemorrhage resulting from a conservatively managed cervical pregnancy at delivery of its twin. *BJOG.* 2003;110(10):956-7.
 18. Peleg D, Bar-Hava I, Neuman-Levin M, Ashkenazi J, Ben-Rafael Z. Early diagnosis and successful nonsurgical treatment of viable combined intrauterine and cervical pregnancy. *Fertil Steril.* 1994;62(2):405-8.
 19. Jozwiak EA, Ulug U, Akman MA, Bahceci M. Successful resection of a heterotopic cervical pregnancy resulting from intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril.* 2003;79(2):428-30.
 20. Mashiach S, Admon D, Oelsner G, Paz B, Achiron R, Zalel Y. Cervical Shirodkar cerclage may be the treatment modality of choice for cervical pregnancy. *Hum Reprod.* 2002;17(2):493-6.
 21. Honey L, Leader A, Claman P. Uterine artery embolization—a successful treatment to control bleeding cervical pregnancy with a simultaneous intrauterine gestation. *Hum Reprod.* 1999;14(2):553-5.
 22. Kim H, Jee B, Suh C, Kim S, Choi Y, Moon S. Factors affecting a successful outcome of intrauterine gestations after conservative treatment of tubal heterotopic pregnancies in IVF-ET. *Fertil Steril.* 2005;84 Suppl 1:S270.
 23. Press GM, Martinez A. Heterotopic pregnancy diagnosed by emergency ultrasound. *J Emerg Med.* 2007;33(1):25-7.
 24. Reyftmann I, Dechaud H, Hedon B. Alert for heterotopic pregnancy. *Fertil Steril.* 2007;88(3):759-60.