



PATRÍCIA PIAMOLINI

TRABALHO FINAL DE GRADUAÇÃO

**PROTOCOLO ASSISTENCIAL PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DE
GESTAÇÃO ECTÓPICA.**

Santa Maria, RS

2020

PATRÍCIA PIAMOLINI

**PROTOCOLO ASSISTENCIAL PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DE
GESTAÇÃO ECTÓPICA.**

Trabalho final de graduação (TFG) apresentado ao Curso de Medicina - Área de Ciências da Saúde, da Universidade Franciscana (UFN), como requisito parcial para obtenção do grau em Medicina – Bacharel em Medicina.

Orientador: Rodrigo Maurer da Silva

Santa Maria, RS

2020

RESUMO

A gravidez ectópica é uma gravidez extra-uterina que na maioria das vezes ocorre na trompa uterina (96%). Outros locais possíveis incluem a região cervical, intersticial, em cicatrizes cirúrgicas pélvicas, região intramural, ovariana ou abdominal. A apresentação clínica pode incluir sangramento vaginal, dor abdominal ou ainda não apresentar sintomas. Em relação ao diagnóstico, ele baseia-se na combinação da medida da gonadotrofina coriônica humana quantitativa no soro e nos achados da ultrassonografia transvaginal. O tratamento pode ser realizado por três abordagens: cirurgia (salpingostomia ou salpingectomia), tratamento com metotrexato (MTX) ou tratamento expectante. Quando o tratamento ofertado é o adequado, a taxa de sucesso é próxima de 90%.

Diante de um desfecho potencialmente fatal é necessário otimizar o atendimento dos pacientes do Hospital Casa de Saúde, e propomos a realização do protocolo de manejo de gestação ectópica, com a finalidade de ofertar informação para que o quadro tenha um diagnóstico e manejo precoce obtendo uma resolução favorável.

Palavras-chave: gestação ectópica, Conduta; Manejo.

ABSTRACT

Ectopic pregnancy is an extrauterine pregnancy that most often occurs in the fallopian tube (96%). Other possible sites include the cervical, interstitial region, in pelvic surgical scars, intramural, ovarian or abdominal region. The clinical presentation may include vaginal bleeding, abdominal pain, or no symptoms at all. Regarding the diagnosis, it is based on the combination of the quantitative measurement of human chorionic gonadotropin in serum and the findings of transvaginal ultrasound. Treatment can be carried out by three approaches: surgery (salpingostomy or salpingectomy), treatment with methotrexate (MTX) or expectant treatment. When the treatment offered is adequate, the success rate reaches 90%.

Faced with a potentially fatal outcome, it is necessary to optimize the care of patients at the Casa de Saúde Hospital, which is why we propose the realization of the protocol for the management of ectopic pregnancy, not broken, in order to offer information so that the condition has a diagnosis and management early favorable resolution.

Keywords: ectopic pregnancy, conduct; Management.

Sumário	
1 INTRODUÇÃO	4
1.1 Justificativa	5
1.2 Objetivos	5
1.2.1 Objetivo Geral.....	5
1.1.1 Objetivos específicos.....	5
2 REFERENCIAL TEÓRICO	6
Fatores de risco:	6
Sintomas:	8
Diagnostico:	9
Tratamento de gestação ectópica	11
Cirúrgico:.....	11
Gravidez Heterotópica.....	12
Gestação ectópica não tubárias.....	13
Conduta expectante.....	13
Tratamento com metotrexato.....	14
Prognóstico	16
3 METODOLOGIA	17
3.1 BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA	17
3.2 DIAGNÓSTICO E CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DAS DOENÇAS (CID-10)	17
3.3 DESENVOLVIMENTO DO PROTOCOLO ASSISTENCIAL	18
4 APÊNDICES	19
Fluxograma para o diagnóstico de gestação ectópica.	19
Fluxograma para o manejo de gestação ectópica.	20
Fluxograma para tratamento usando múltiplas doses de metotrexato.	21
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	22

1 INTRODUÇÃO

Gestação ectópica é uma gestação extrauterina, isto é, ocorre quando o desenvolvimento do blastocisto implantado em outro sítio que não o endométrio da cavidade uterina (MARTINS COSTA et al., 2017, p. 1090). A gestação ectópica é uma condição que pode cursar com risco de vida e de fertilidade. O aumento da disponibilidade e do uso de marcadores hormonais, juntamente com os avanços na ultrassonografia, possibilitou um diagnóstico mais precoce, contudo ainda hoje a gravidez ectópica continua sendo uma causa importante de morte materna, sendo responsável por cerca de 4% das aproximadamente das mortes anuais relacionadas à gravidez no Canadá (MURRAY et al., 2005). Já no Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre de 6 a 16% de mulheres que procuram atendimento por queixas de sangramento vaginal e/ou dor pélvica, são diagnosticadas com gestação ectópica. Apesar dos avanços no diagnóstico, a incidência está aumentando e acredita-se que seja devido ao aumento das doenças inflamatórias pélvicas (MARTINS COSTA et al., 2017, p. 1089). Portanto uma das partes essenciais da execução desse protocolo é o diagnóstico e manejo precoce adequado, para manutenção da capacidade reprodutiva e preservação da vida da paciente.

1.1 Justificativa

A gestação ectópica causa grande impacto na vida das pacientes, uma vez que pode cursar com instabilidade hemodinâmica e morte quando descoberto e manejado tardiamente, dessa forma, realizar uma revisão bibliográfica sobre gestação ectópica, e elaborar um protocolo de diagnóstico e tratamento, visando diminuir os desfechos desfavoráveis do quadro.

1.2 Objetivos

1.2.1 Objetivo Geral

Estabelecer, com base na literatura moderna, um protocolo assistencial para o manejo de gestação ectópica não rota, que auxilie e facilite o diagnóstico e tratamento dessa condição.

1.1.1 Objetivos específicos

- 1-Realizar um levantamento teórico para a elaboração do protocolo.
- 2-Criar uma ordem de procedimentos para o diagnóstico e conduta.
- 3-Fomentar a padronização da gestão de gravidez ectópica.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

A gravidez ectópica é definida pela implantação de um óvulo fertilizado fora da cavidade endometrial, ela é uma emergência com risco de vida, uma vez que pode invadir os vasos sanguíneos maternos, causando hemorragia catastrófica. (TONG; SKUBISZ; HORNE, 2014).

Embora os avanços nos métodos de diagnóstico tenham permitido um diagnóstico precoce, ainda permanece uma condição com risco de vida. De acordo como Song et al (2015) aproximadamente 19,6% de todas as mortes relacionadas à gravidez e 45,6% das mortes durante a gravidez precoce no Reino Unido durante os anos de 2006 a 2008 foram associadas à GE (apud O'HERLIHY, 2011). O diagnóstico precoce e a conduta antes da ruptura tubária reduzem a mortalidade materna causada pela gravidez ectópica pois o tratamento que antes era feito em situação de emergência, passa a ocorrer por meio de laparoscopia com salpingostomia, tratamento medicamentoso com metotrexato (MTX) e a conduta expectante (JUNIOR et al., 2008).

A maioria dos casos de gestações ectópicas ocorrem na tuba uterina (95-96%), porém outros locais podem ser afetados, como colo uterino, cornos uterinos (intersticial ou cornual), cicatriz de histerotomia, ovário e abdome. Em casos muito raros, a gestação pode ser heterotópica: gestação intrauterina em concomitância com gestação extrauterina (pode ocorrer em situações de fertilização in vitro) (MARTINS COSTA et al., 2017, p. 1090)

Fatores de risco:

Doença inflamatória pélvica (DIP): infecções genitais causadas principalmente por *Chlamydia trachomatis* ou *Neisseria gonorrhoeae* causam alterações significativas nas tubas como obstrução tubária e estreitamento da sua luz, podem gerar também diminuição no número e no movimento dos cílios, formação de microdivertículos e destruição das fimbrias (ZUGAIB, BITTAR, FRANCISCO, 2016, p.577). A DIP causada por esses patógenos *Chlamydia trachomatis* ou *Neisseria gonorrhoeae* aumentam o risco de gravidez extra-uterina 4 vezes em comparação com mulheres sem salpingite. (MARION., MEEKS, 2012)

Um fator de risco modificável é o tabagismo acredita-se que um terço de todos os casos de gravidez ectópica esteja associado a ele, e existe uma relação dose-efeito, quando mais de 20 cigarros são fumados por dia (SIVALINGAM et al., 2011). Os possíveis prejuízos do fumo seriam na mobilidade tubária, no comprometimento da imunidade e atraso da ovulação. A má mobilidade tubária pode retardar a passagem do embrião à medida que ele desce pelo tubo. A

imunidade diminuída provavelmente os predispõe a DIP e danos tubários. Os fumantes correm um risco 3,5 vezes maior do que os não fumantes (MARION., MEEKS, 2012).

Mulheres que usam um dispositivo intra-uterino (DIU) têm menor risco de gravidez ectópica do que mulheres que não usam qualquer forma de contracepção porque o DIU é altamente eficaz na prevenção da gravidez. No entanto, até 53% das gestações que ocorrem com o DIU colocado são ectópicas (BARNHART., FRANASIAK, n°191, 2018).

Mulheres com mais de 35 anos têm oito vezes mais chances de desenvolver GE comparado com as mais jovens. Acredita-se que teriam riscos acumulados ao longo da vida ou seriam causados pela perda da atividade mioelétrica ao longo da tuba que facilita o movimento do espermatozoide com óvulo, e que propule o zigoto na direção da cavidade uterina. O estrogênio e a progesterona têm efeito sobre essa atividade, sendo que o primeiro aumenta a atividade do músculo liso e o segundo diminui o tônus muscular. O envelhecimento influenciaria na perda progressiva da atividade mioelétrica ao longo da tuba, o que também pode explicar a maior incidência de GE em mulheres na perimenopausa (MARTINS COSTA et al., 2017, p.1090).

Freitas et al (2011.) cita que um artigo de 1997 publicado por Peterson e colaboradores em que a falha dos métodos contraceptivos também aumenta o risco de GE. O risco de falha da ligadura tubária, no primeiro ano, varia entre 0,1 e 8% e, em um terço dessas gestações são gestações ectópicas. O risco é maior naquelas mulheres esterilizadas antes dos 30 anos que a técnica empregada foi a coagulação bipolar. Entretanto, a taxa absoluta de GE é reduzida entre esse grupo já que o método contraceptivo é o mais eficaz entre os métodos disponíveis.

Mulheres subférteis apresentam maior risco para gravidez ectópica pela alteração na integridade ou na função tubária. A fertilização in vitro (FIV) também eleva o risco de prenhez ectópica mesmo em mulheres sem lesão tubária sendo o risco estimado de uma GE para cada cem mulheres do grupo submetido a fertilização in vitro (MONTENEGRO; REZENDE, 2014, p.424), A gravidez heterotópica (uma gravidez ectópica juntamente com uma gravidez intrauterina) deve ser lembrada pois o risco aumenta após técnicas de reprodução assistida (TAY; MOORE; WALKER, 2000).

Ter feito cirurgias tubárias anteriores, se soma aos fatores de risco para gestação ectópica, pois estas são possíveis causas de aderências pélvicas e tem potencial para alterar a anatomia da trompa de Falópio, um estudo cita que após reanastomose tubária a estimativa de

risco para gestação ectópica é de 2–13% (PANELLI; PHILLIPS; BRADY, 2015) (**apud Comitê de Prática da Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva. 2013 n ° 100**).

Ter uma gestação ectópica prévia é fator de risco para outra GE. Felizmente, aproximadamente 80% das gestações subsequentes são intrauterinas. Um estudo de Barnhart e seus colaboradores (2006) atribui a GE recorrente a uma possível patologia tubária persistente, que pode causar o aumento da incidência de GE subsequente no mesmo paciente. Outro fator que estaria ligado é a escolha da terapia do tratamento prévio de GE, este determina os riscos de incidência da nova gestações ectópicas. Como exemplo, as taxas de GE recorrente após metotrexato em dose única são 8%, com o método salpingectomia 9,8% e salpingostomia 15,4% (MARION e MEEKS, 2012), o livro Freitas et al (2011 p.760) atribui o tratamento conservador da GE a uma taxa de recorrência de 15%.

Sintomas:

Os sintomas encontrados na gestação tópica (como sensibilidade mamária, polaciúria, náuseas) podem se fazer presente mais tardiamente na GE, pois os hormônios progesterona, estradiol e gonadotrofina coriônica humana podem estar diminuídos em relação a uma gestação normal (ZOU S et al, 2013). Na ruptura da GE pode haver distensão e sensibilidade abdominal, peritonismo e choque hipovolêmico (KIRK; BOTTOMLEY; BOURNE, 2013), sinal de Lafond (por irritação do nervo frênico), abaulamento e dor ao toque digital do fundo-de-saco posterior de Douglas sinal de Proust, Sinal de Cullen(PIMENTEL et al., 2017).

Historicamente, gravidez ectópica tem se correlacionado com: dor abdominal e sangramento de volume variável, com início de seis a oito semanas após o último período menstrual normal (TENORE, 2020). Porém uma publicação de Casanova (2009) cita uma pesquisa com um banco de dados com 2.026 pacientes que compareceram ao Pronto-Socorro com queixa de dor ou sangramento ou ambos no primeiro trimestre de gestação. Trezentos e sessenta e sete (18,1%) pacientes foram diagnosticados com GE, 1192 (58,8%) pacientes foram diagnosticados com abortos espontâneos e 467 (23,05%) tinham uma gestação intrauterina em curso (CASANOVA et al., 2009). Portanto, apesar da associação destes sintomas com a gestação ectópica, eles isoladamente podem levar a um diagnostico incorreto, pois entorno de um terço das mulheres com GE não apresentam sinais clínicos e até 10% não apresentam sintomas (KAPLAN et al ., 1996 , TAY; MOORE; WALKER, 2000, KIRK; BOTTOMLEY; BOURNE, 2013).

Diagnostico:

O primeiro passo após suspeita clínica de GE é estabelecer o diagnóstico de gravidez. A detecção da dosagem sérica quantitativa da fração β do hormônio gonadotrofina coriônica humana (β -hCG) constitui o exame primordial para avaliar a atividade do trofoblasto (ZUGAIB, BITTAR, FRANCISCO, 2016, p.579). Níveis plasmáticos de β -hCG menores do que 5 mUI/mL são considerados negativos, e maiores do que 25 mUI/mL são considerados positivos, valores intermediários necessitam da repetição do teste (FREITAS et al., 2011, p.762).

Após um β -hCG confirmando gestação, é indicado a realização da dosagem seriada pois, segundo Murray (2005) uma única medição sérica da concentração de β -hCG, não consegue definir se é uma gestação tópica ou ectópica. Embora mulheres com gravidez ectópica tendam a ter níveis mais baixos de β -hCG do que aquelas com gravidez intrauterina, há uma sobreposição considerável (apud KAPLAN et al., 1996).

Em uma gravidez normal, as concentrações séricas de gonadotrofina coriônica humana dobram a cada dois a três dias e meio, o aumento pode ser observado da quarta à oitava semana de gestação, atingindo um pico por volta da oitava à decima segunda semana (TAY; MOORE; WALKER, 2000). Contudo referencias mais recentes sugerem que a elevação dos valores na dosagem seriada deve ser de pelo menos 53% dentro de um período de 48 horas nas pacientes com gestação tópica (MARTINS COSTA et al., 2017, ZUGAIB; BITTAR; FRANCISCO, 2016, p.579). Logo se os valores de aumento forem inferiores na medição seriada a viabilidade fetal e questionada e as investigações mais invasivas podem ser requisitadas (MURRAY et al., 2005, RANA et al., 2013).

Porém, como já relatado anteriormente os valores de elevação não são precisos, e não são uteis para diferenciar uma gravidez inviável de uma ectópica. Portanto, o uso do ultrassom transvaginal (USTV) é de extrema relevância diagnóstica quando o valor discriminatório da β -hCG for atingido, caso ainda não atingido é necessário realizar dosagem seriadas a cada 48 horas se paciente estável (FURLANETTI; DE PAULA; STEIBEL, 2012) .

O valor discriminatório da β -hCG é de 1.500 a 2.000 mUI/mL, ou seja, com valores superiores a este, a gestação intrauterina deveria ser confirmada com USTV (TAY; MOORE; WALKER, 2000). No entanto existem exceções como os casos iniciais de gravidez múltipla, cujos valores da β -hCG são mais elevados quando comparados a gravidez única, e,

eventualmente, as situações de abortamento muito recente de gravidez tópica (JUNIOR et al., 2008).

É importante ressaltar que nem todas as gestações ectópicas serão vistas usando USTV no primeiro ultrassom. Um estudo prospectivo em mais de 5.000 mulheres consecutivas, incluindo 120 GEs tubárias, descobriu que 73,9% foram visualizadas no USTV quando o paciente procurou o primeiro atendimento médico. Com casos remanescentes foram visualizados, em sua maioria, nos exames de acompanhamento subsequentes (antes da cirurgia), tornando a sensibilidade geral do USTV de 98,3% (KIRK; BOTTOMLEY; BOURNE, 2013 **apud KIRK et al ., 2007**). Entre os fatores que dificultam a visualização da gestação intrauterina estão o saco gestacional não ser muito volumoso ou ter colapsado, a gravidez tubária ser muito precoce ou/e sem hemorragia. (MONTENEGRO; REZENDE, 2014, p.434). Outros fatores que podem dificultar a identificação da gestação ectópica no USTV são equipamentos de ultrassom de qualidade abaixo do ideal, inexperiência do operador, índice de massa corporal materno aumentado, miomas uterinos ou patologia ovariana (KIRK; BOTTOMLEY; BOURNE, 2013).

O exame ultrassonográfico na suspeita de GE deve se iniciar pela avaliação do útero. Para descartar gestação uterina e verificar existem características endometriais distintas entre a gravidez ectópica e a gestação tópica viável, que podem surgir antes da possível visualização do saco gestacional. A espessura endometrial em pacientes com gravidez ectópica é significativamente menor do que a observada em mulheres com gestação tópica viável (ZUGAIB, BITTAR, FRANCISCO, 2016, p.579),entretanto, segundo Kirk; Bottomley; Bourne,(2013) não há aparência ou espessura endometrial específica que dê suporte confiável ao diagnóstico de GE (MEHTA et al ., 1997), logo , a espessura endometrial e útil como indício mas, não deve ser usada como critério diagnóstico único para gestação ectópica.

O saco gestacional é visível precocemente (4-5 semanas de atraso menstrual). A partir de 6 semanas, deve ser possível detectar batimentos cardíofetais (BCFs) (FREITAS et al.,2011, p.762) A existência de embrião com batimentos cardíacos presentes fora da cavidade uterina é sinal patagônico de gravidez ectópica, apesar de esse sinal está presente em apenas 15 a 28% dos casos (ZUGAIB; BITTAR; FRANCISCO, 2016, p.275).

São sinais sugestivos de gravidez ectópica: a identificação de um saco gestacional e pólo fetal, com ou sem atividade cardíaca (PANELLI; PHILLIPS; BRADY, 2015). Massa com um anel hiperecótico ao redor do saco gestacional, ou seja, um 'anel tubário' vazio também

chamado de (chamado de 'bagel' ou sinal 'tubário') CONDOUS et al., 2005). Ou massa anexial não homogênea, chamada de sinal de 'bolha', o valor preditivo positivo é acima de 90% em uma mulher sintomática com um β -hCG sérico positivo e sem evidência de gestação intrauterina na ultrassonografia transvaginal (PANELLI; PHILLIPS; BRADY, 2015). A literatura sugere que mais de 60% das gestações ectópicas se apresentam como uma massa não homogênea e não cística separada do ovário (sinal da bolha), aproximadamente 20% se apresentam como um anel hiperecótico e 13% se apresentam com um saco gestacional, com ou sem pólo fetal (SCIBETTA; HAN, 2019).

Tratamento de gestação ectópica

Se a gravidez ectópica foi diagnosticada e a paciente é considerado clinicamente estável, as opções de tratamento incluem tratamento médico com metotrexato intramuscular, a gestão expectante em casos específicos e tratamento cirúrgico com salpingostomia ou a salpingectomia (HENDRIKS; ROSENBERG; PRINE, 2020).

Nas mulheres Rh negativas não sensibilizadas, qualquer que seja a terapêutica adotada, recomenda-se a administração de 300 mcg por via intramuscular de imunoglobulina Rh (MENDES et al., 2008, ZUGAIB, BITTAR, FRANCISCO, 2016, p.587).

Cirúrgico:

Laparotomia: Reservada para os casos agudos (1/3 dos casos), pacientes hemodinamicamente instáveis e com hemoperitônio. Além do tratamento do choque, a cirurgia tubária radical por meio da salpingectomia (com conservação da porção intersticial da trompa) é indicada (MONTENEGRO; REZENDE, 2014, p.438). Contudo Tulandi (2015) em uma revisão sistemática de estudos randomizados demonstrou que, comparada à laparotomia, a laparoscopia teria vantagens por apresentar menor perda de sangue, menor tempo de internação, menor tempo operatório, retorno à função mais rápido (TULANDI, 2015). Mas ressalta que a laparotomia é preferível quando a equipe cirúrgica for inexperiente, se a pacientes apresentar aderências pélvicas graves, ou quando a hemostasia não pode ser alcançada por laparoscopia (TULANDI, 2015).

Laparoscopia: A laparoscopia é o padrão-ouro na maioria dos casos, e o tratamento cirúrgico da trompa pode ser conservador (salpingostomia) ou radical (salpingectomia) (MONTENEGRO; REZENDE, 2014, p.438).

A salpingostomia linear consiste na enucleação da ectopia com conservação da trompa que é deixada aberta para que a cicatrização ocorra por segunda intenção (MONTENEGRO; REZENDE, 2014, p.438). Essa técnica deve ser considerada em pacientes que desejam uma gestação futura, mas apresentam danos à trompa de Falópio contralateral e nos quais a remoção exigiria reprodução assistida para futura gravidez (BARNHART., FRANASIAK, n°191, 2018). As pacientes que passaram pela salpingostomia, precisam fazer acompanhamento com β -HCG até esse marcador tornar-se indetectável pois existe o risco de persistência do tecido trofoblástico, essa condição pode afetar até 8% das paciente e deve se suspeitar quando os níveis de β -HCG persistem em platô por várias semanas (MURRAY et al., 2005, RANA et al., 2013, FREITAS et al., 2011, p.764).

Fatores que aumentam esse risco incluem saco gestacional pequeno (menor que 2 cm de diâmetro médio), tratamento precoce (idade gestacional com menos 6 semanas) e dosagem de β -HCG maior que 3.000 no pré-operatório. Para essas pacientes, quando utilizada a salpingostomia (FREITAS et al., 2011, p.765), recomenda-se a administração, de maneira profilática, de uma dose de metotrexato (50 mg/m², intramuscular) (JUNIOR et al., 2008, RANA et al., 2013). Em um estudo randomizado, citado por Freitas e colaboradores, associando a laparoscopia e o uso profilático de metotrexato, a taxa de persistência da GE reduziu de 14,5 para 1,9% (FREITAS, et al., 2011, p.762 **apud GRACZYKOWSKI; MISHELL, 1997**).

Salpingectomia: é indicada ,nas pacientes que não desejam mais gestar ou se têm plano de fertilização *in vitro*, nos casos de lesão tubária irreparável, nas salpingostomia com sangramento persistente, gestação tubária maiores de 5 cm, em que o acompanhamento pós salpingostomia possa ser difícil, recidiva de gravidez ectópica na mesma tuba e quando os títulos da β -hCG valores superiores a 5.000 mUI/ml (JUNIOR et al., 2008, MONTENEGRO; REZENDE, 2014, p.440),

Gravidez Heterotópica

É a coexistência de gravidez intrauterina e ectópica Na Europa e nos Estados Unidos, essa condição ocorre em uma entre 2.600 gestações. Com tratamentos de fertilidade, a incidência de gravidez heterotópica aumenta para até 3%. Gravidez heterotópica é de difícil de diagnóstico e 50% dos casos são identificados somente após a ruptura tubária. Se a retenção da gestação intrauterina for desejada, a gravidez ectópica deve ser tratada cirurgicamente (TENORE, 2020)

Gestação ectópica não tubárias

O tratamento em como objetivo retirar o material ovular de maneira que causem o menor dano possível ao órgão ou região implantada. Nessas situações, durante o procedimento cirúrgico, deve-se ter sempre hemoderivados disponíveis para manejar possíveis intercorrências. Panelli e colaboradores descrevem que transfusão de sangue intra-operatória é comum; em uma meta-análise, a maior taxa de transfusão foi associada a implantes hepáticos (46%) e retroperitoneais (40%), enquanto os implantes de parede abdominal tiveram a menor taxa de transfusão (14%) (PANELLI; PHILLIPS; BRADY, 2015). O material ovular restante deve ser tratado com metotrexato e monitorizado com dosagens seriadas de β -hCG no pós-operatório. Os níveis séricos de β -hCG devem decrescer pelo menos 50% no primeiro dia de pós-operatório em relação ao último exame coletado ((MARTINS COSTA et al., 2017, p. 1098).

Conduta expectante

A gravidez ectópica pode resolver espontaneamente por meio de regressão ou aborto tubário, no entanto, cerca de 90% das mulheres com gravidez ectópica e níveis séricos de β -hCG maiores que 2.000 UI /l requerem intervenção cirúrgica devido ao aumento dos sintomas ou ruptura tubária (MURRAY et al., 2005). Os parâmetros seguros de β -hCG não estão totalmente elucidados, sendo observado discordância de valores entre as bibliografias usadas.

Usando o critérios descrito por Mendes (2008) e por Freitas (2011, p.764) podemos adotar os seguintes parâmetros para a conduta expectante: estabilidade hemodinâmica, massa anexial menor que 5 cm de diâmetro, ausência de evidências de vitalidade embrionária e níveis de β -hCG inferiores a 2000 mUI/ml ou decrescentes. A queda progressiva do β -hCG indica que a gestação está evoluindo para resolução espontânea e a conduta expectante poderá ser mantida.

Contudo o acompanhamento rigoroso e exames complementares devem ser empregados, o β -hCG deve ser dosado de maneira seriada a cada 48 horas até valores indetectáveis. Além disso é recomendável realizar o USTV semanalmente até o desaparecimento da massa, pois existe possibilidade de ruptura mesmo com níveis de β -hCG em queda. A conduta expectante é bem-sucedida em 50-70% das mulheres se a GE for precoce e não-rota (MENDES et al., 2008). Barnhart e Franasia (2018) citam um pequeno ensaio randomizado de mulheres com níveis de β -hCG inferiores a 2.000 mIU / mL, o manejo expectante não apresentou diferença significativa na taxa de quando comparado ao tratamento com metotrexato de dose única para o manejo da gravidez ectópica (59% contra 76%,

respectivamente) (RR, 1,3; IC de 95%, 0,9-1,8). Logo quando bem indicado e com acompanhamento rigoroso a conduta expectante, pode ser uma alternativa para o tratamento de gestação ectópica.

Tratamento com metotrexato

Lozeau e Potter (2005) explica o funcionamento do metotrexato

O metotrexato, um antagonista do ácido folínico, é uma terapia médica bem estudada. Ele desativa a di-hidrofolato redutase, que reduz os níveis de tetra-hidrofolato (um cofator para a síntese do ácido desoxirribonucléico e do ácido ribonucléico), interrompendo assim as células trofoblásticas de divisão rápida (LOZEAU; POTTER, 2005).

Atualmente existem diversos protocolos de administração do metotrexato, sendo os principais o dose única e múltiplas doses, e não existe consenso sobre o melhor tratamento, mas em geral, o protocolo de dose única pode ser mais apropriado para pacientes com um nível inicial de β -hCG relativamente baixo ou um platô, e o regime de duas doses pode ser considerado em mulheres com um valor inicial alto de β -hCG. (BARNHART., FRANASIAK, n°191, 2018). Rana et al (2013) evidencia que o protocolo de múltiplas doses era uma alternativa eficiente e segura comparado ao regime de dose única. Tem a vantagem de uma duração de acompanhamento mais curto por diminuir mais rapidamente os níveis de β -hCG que melhora a adesão da paciente.

Existem critério de seleção que diminuem os riscos e aumentam a efetividade do tratamento como estabilidade hemodinâmica, massa ectópica com tamanho menor que 3,5 cm na maior dimensão, o nível de β -hCG idealmente menores que 5.000 mUI/ mL, pois valores superiores a estes geralmente não respondem à terapia com metotrexato, confirmação de gravidez ectópica por exame de ultrassom e sem atividade cardíaca fetal, o tratamento ainda pode ser usado por paciente risco significativo associado à anestesia geral, e em paciente com boa adesão em que a evolução do quadro possa ser acompanhado pela equipe médica (TENORE, 2020).

Entre as contraindicações ao uso de metotrexato incluem insuficiência renal, anemia moderada a grave, leucopenia ou trombocitopenia, doença hepática, alcoolismo, úlcera péptica ativa, amamentação e doença pulmonar ativa. Um painel metabólico abrangente assim como o hemograma devem ser obtidos antes da administração (LOZEAU; POTTER, 2005). Os efeitos

colaterais do metotrexato incluem supressão da medula óssea, elevação das enzimas hepáticas, erupção cutânea, alopecia, estomatite, náusea e diarreia. (LOZEAU; POTTER, 2005).

Método de administração

O regime de dose única consiste na administração de 50mg/m² ou 1mg/kg por via intramuscular, nesse método é esperado que os níveis de β -hCG diminuam em 15% ou mais entre o quarto e o sétimo dia ou 15% após uma semana da administração, deve ser administrada uma nova dose seguindo os mesmos parâmetros da primeira aplicação, o tratamento com metotrexato pode empregar até três doses, caso não ocorra a redução esperada, a paciente apresente aumento dos sintomas, ou sinais de instabilidade hemodinâmica deve ser considerado o tratamento cirúrgico. (FRÓIS et al., 2010, JUNIOR et al., 2008, RANA et al., 2013, MARTINS COSTA et al., 2017, p. 1099).

O acompanhamento se faz por meio de múltiplas dosagens de β -hCG, realizadas no dia da administração do metotrexato, no quarto e sétimo dia após o emprego desta droga além de a paciente ser reavaliada periodicamente, a dosagem semanal da β -hCG deve ser utilizada até atingir os níveis pré-gravídicos (JUNIOR et al., 2008).

No regime de múltiplas doses de metotrexato e empregado o uso de 1,0 mg / kg por via intramuscular, com administração diária intercalada com ácido fólico 0,1 mg / kg por via oral. Logo o início do tratamento ocorre no dia zero com administração do metotrexato, no dia um a paciente ingere ácido fólico, no dia dois metotrexato, no dia três ácido fólico e assim consecutivamente encerrando o tratamento no dia sete com a ingestão de ácido fólico (RANA et al., 2013).

O regime multidose alterna um dia um usando a dose de metotrexato intramuscular 1,0 mg / kg com um dia de ácido fólico na dose de 0,1 mg / kg por via intramuscular, se a dosagem de β -hGC sérica apresentar queda de pelo menos 15%, não se aplica metotrexato e acompanha-se a paciente com dosagem semanal de β -hGC sérica até a negatificação. Caso não ocorra repete-se o esquema de metotrexato alternado com ácido fólico até queda de 15% de β -hGC sérica, por no máximo quatro doses do metotrexato (ZUGAIB, BITTAR, FRANCISCO, 2016, p.588)

Após o tratamento da gravidez ectópica com metotrexato as pacientes devem ser aconselhadas que não realizem esforços físicos e da atividade sexual pois esses podem implicar no risco de ruptura tubária. Álcool e drogas que possam interferir no metabolismo do

metotrexato (como anti-inflamatórios não hormonais, sulfonamidas, tetraciclina, cloranfenicol, fenitoína) são proibidas por 15 dias. Ainda as mulheres devem evitar exposição excessiva aos raios solares pois a medicação provoca fotossensibilidade (ZUGAIB, BITTAR, FRANCISCO, 2016, p587.).

Prognóstico

LOZEAU e POTTER (2005) descreve que a gestação ectópica pode trazer consequências para o futuro reprodutivo da paciente

Aproximadamente 30% das mulheres tratadas para gravidez ectópica posteriormente têm dificuldade em engravidar. A taxa geral de concepção é de aproximadamente 77 %, independentemente do tratamento. As taxas de gravidez ectópica recorrente estão entre 5 e 20%, mas o risco aumenta para 32% em mulheres que tiveram duas gestações ectópicas consecutivas.

O prognóstico é bom para pacientes que recebem tratamento adequado. Com a seleção adequada do tratamento para a paciente, as taxas de sucesso se aproximam de 82% para o manejo expectante, 90% para o manejo medicamentoso e 92% para o manejo cirúrgico (LOZEAU; POTTER, 2005)

3 METODOLOGIA

3.1 BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

A busca da literatura será feita em livros de ginecologia e obstetrícia, nas bases de dados Scielo, Uptodate, Pubmed e em guias de conduta internacionais. Foi usada para pesquisa palavras-chave, entre elas destaco: *Ectopic pregnancy* ,relacionado aos termos; *treatment, management, diagnosis, protocol, incidence, causes, risk factors* sem prejuízo do uso de outros termos. Utilizamos como literatura base artigos e livros publicados entre os anos de 1997 a 2020 a seleção dos artigos será feita, primeiramente, pelo título e, logo após, pelo resumo. A busca e a seleção dos artigos serão realizadas por Patrícia Piamolini autora do TFG e posterior revisados pelo orientador. Os artigos selecionados e aprovados pelos revisores foram inclusos na revisão de literatura e na formação do protocolo assistencial.

3.2 DIAGNÓSTICO E CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DAS DOENÇAS (CID-10)

Os códigos utilizados para as doenças relacionadas com a implantação anômala do ovo são os seguintes:

O0.0 - Gravidez ectópica.

O00.0 - Gravidez abdominal.

O00.1 - Gravidez tubária

O00.2 - Gravidez ovariana

O00.8 - Outras formas de gravidez ectópica

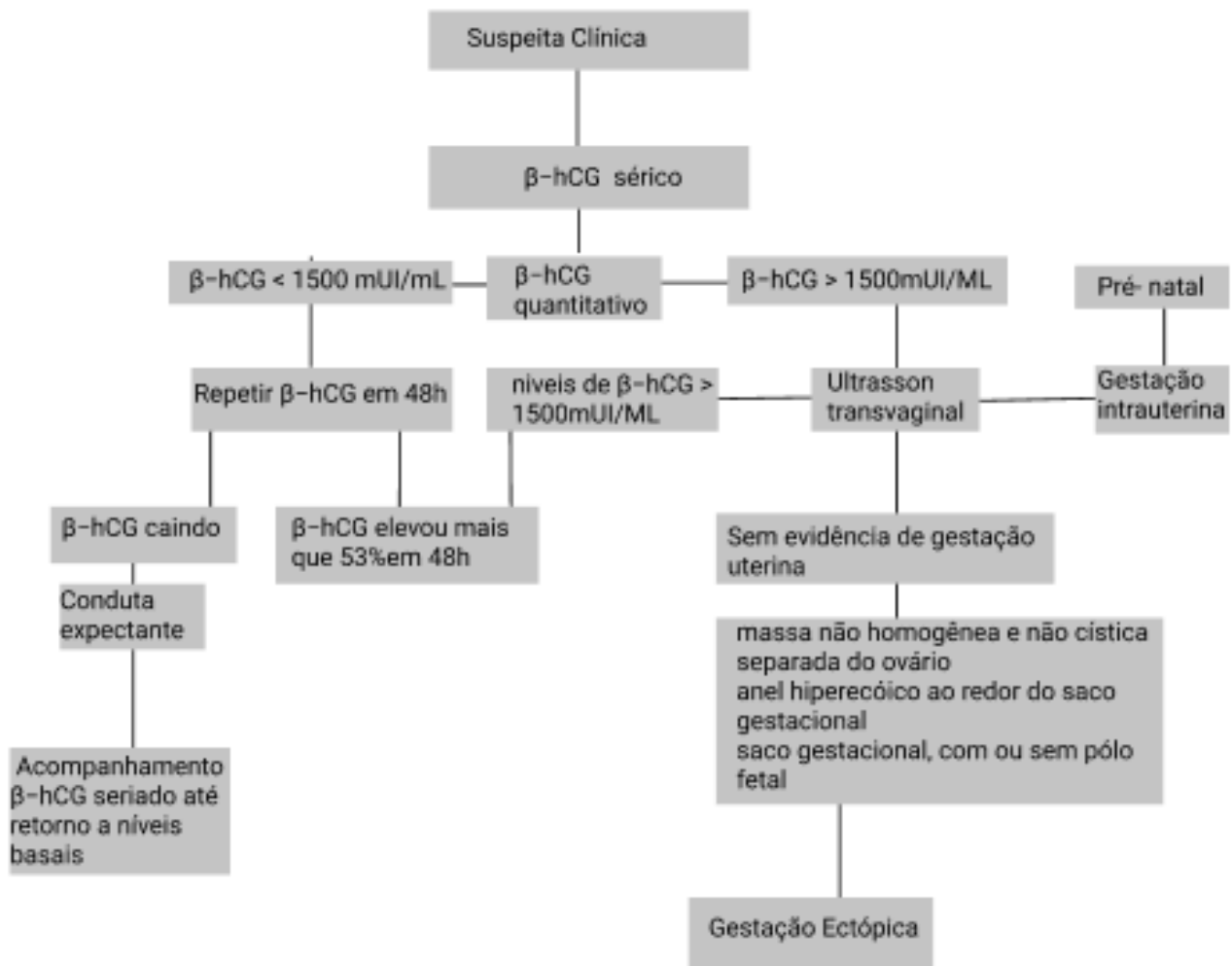
O00.9 - Gravidez ectópica, não especificada

3.3 DESENVOLVIMENTO DO PROTOCOLO ASSISTENCIAL

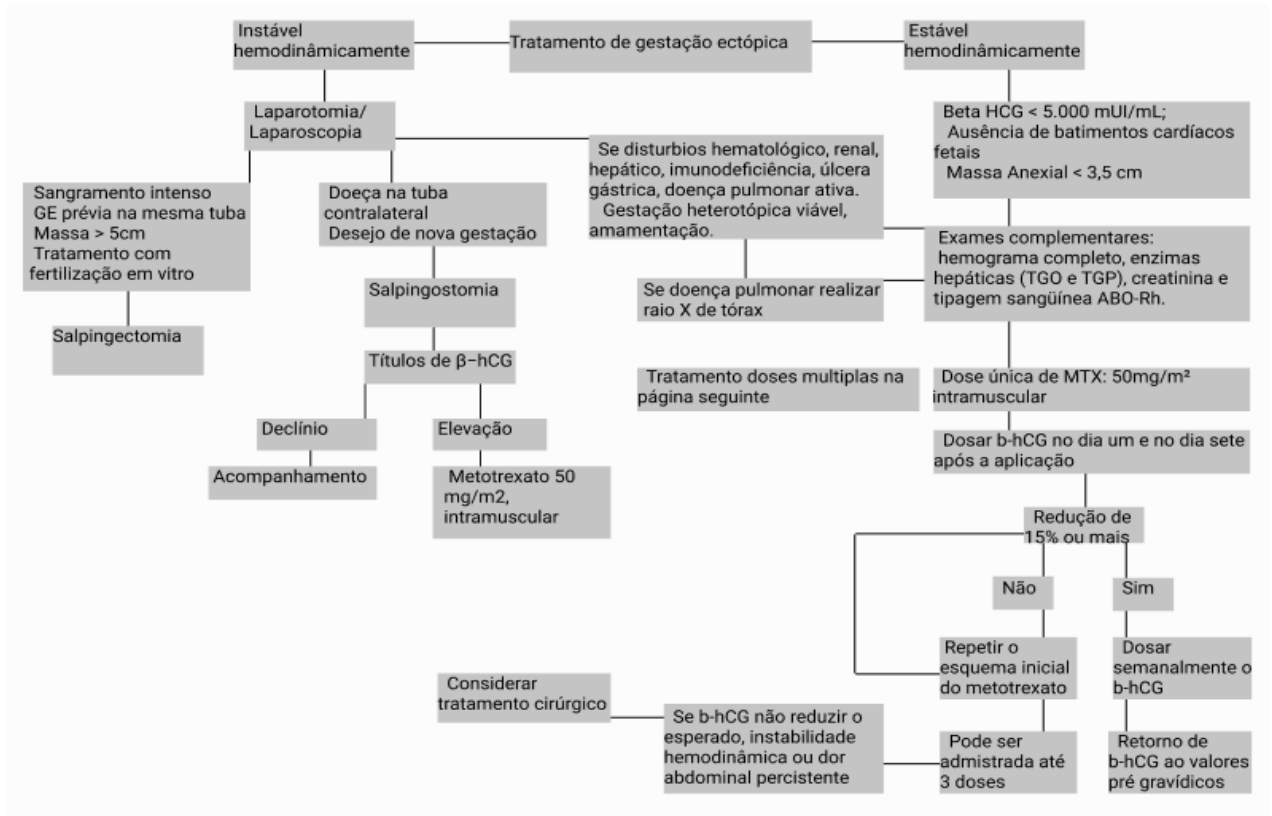
Após ter sido feita a coleta de material bibliográfico sobre gestação ectópica, foi desenvolvido o protocolo assistencial para uso na maternidade do hospital Casa de Saúde. As condutas serão incluídas no protocolo e, posteriormente, em um fluxograma, cujo intuito será resumir e apresentar as etapas em ordem cronológica para promoção de um diagnóstico rápido e o início do tratamento precoce.

4 APÊNDICES

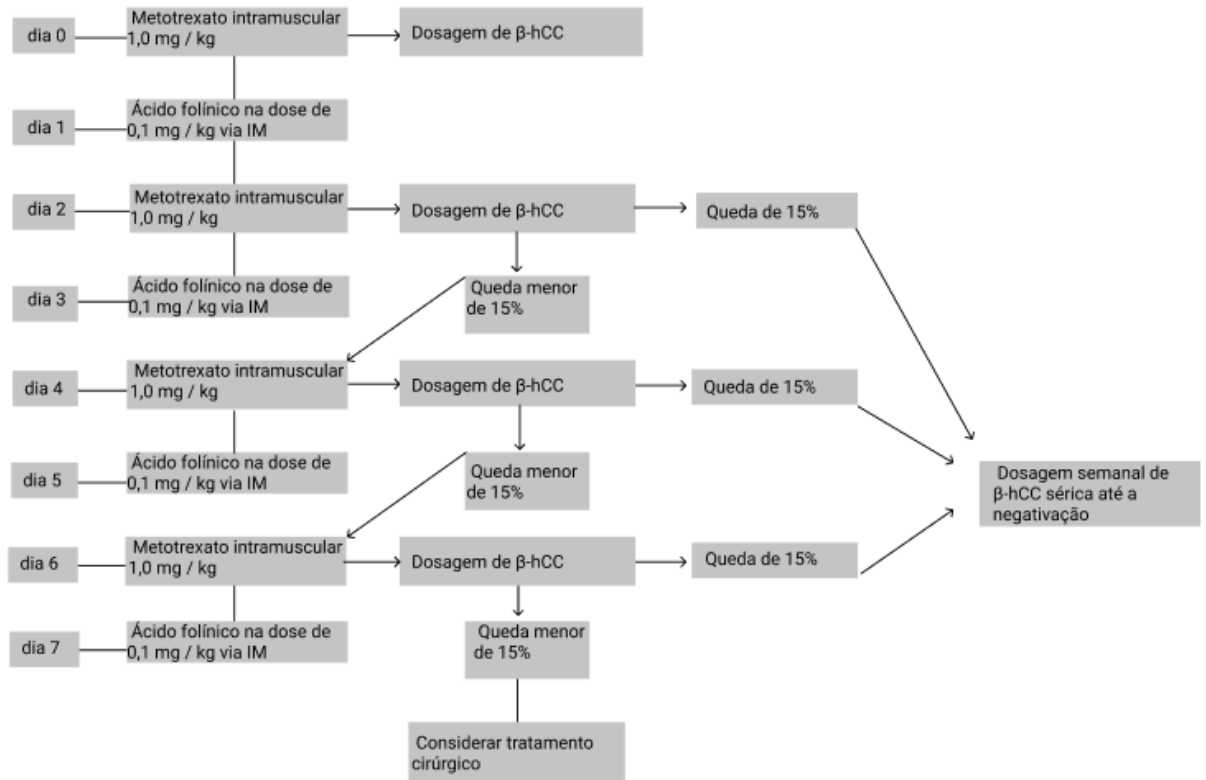
Fluxograma para o diagnóstico de gestação ectópica.



Fluxograma para o manejo de gestação ectópica.



Fluxograma para tratamento usando múltiplas doses de metotrexato.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARNHART, KURT T.; SAMMEL, MARY D.; GRACIA, CLARISA R.; et al. **Risk factors for ectopic pregnancy in women with symptomatic first-trimester pregnancies.** *Fertility and Sterility*, v. 86, n. 1, p. 36–43, 2006. Disponível em: . Acesso em: 28 Nov de 2020.

BARNHART, KURT T; MD, MSCE; E JASON M. FRANASIAK, MD, ACOG **Practice Bulletin: Tubal Ectopic Pregnancy;** No. 191. *Obstetrics & Gynecology*, v. 131, n. 2, p. e65–e77, 2018. Disponível em: . Acesso em: 16 Nov de 2020.

CASANOVA, BRUNO C.; SAMMEL, MARY D.; CHITTAMS, JESSE; et al. **Prediction of Outcome in Women with Symptomatic First-Trimester Pregnancy: Focus on Intrauterine Rather Than Ectopic Gestation.** *Journal of Women’s Health*, v. 18, n. 2, p. 195–200, 2009. Disponível em: . Acesso em: 28 Nov de 2020.

CONDOUS, GEORGE; OKARO, EMEKA; KHALID, ASMA; et al. **The accuracy of transvaginal ultrasonography for the diagnosis of ectopic pregnancy prior to surgery.** *Human Reproduction*, v. 20, n. 5, p. 1404–1409, 2005. Disponível em: . Acesso em: 28 Nov de 2020.

ELITO JUNIOR, JULIO; MONTENEGRO, NUNO AIRES MOTA DE MENDONÇA; SOARES, ROBERTO DA COSTA; et al. **Gravidez ectópica não rota: diagnóstico e tratamento. Situação atual.** *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 30, n. 3, 2008. Disponível em: . Acesso em: 23 Nov de 2020.

FRÓIS, ANDRÉ CANÇADO et al. **Tratamento da gravidez ectópica: revisão de literatura.** *Revista médica de Minas Gerais*, v. 20, n. 4, p. 11–14, 2010. Disponível em: < <http://rmmg.org/artigo/detalhes/938>>. Acesso 22 Jul de 2020.

FURLANETTI, THAINÁ MARINA; MARIANE, PAULA; PIFFERO, ALFREDO. **Gestação ectópica: diagnóstico e manejo**. Acta méd. (Porto Alegre), 2012 Disponível em : <<https://pesquisa.bvsalud.org/controlcancer/resource/pt/biblio-882358>>. Acesso em: 16 Nov de 2020

GRACZYKOWSKI, JACEK W.; MISHELL JR, DANIEL R. **Methotrexate prophylaxis for persistent ectopic pregnancy after conservative treatment by salpingostomy**. Obstetrics &Gynecology, v. 89, n. 1, p. 118-122, 1997. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8990451>> . Acesso em 13 Nov de 2020.

HENDRIKS E, ROSENBERG R, PRINE L. **Ectopic Pregnancy: Diagnosis and Management**. Am Fam Physician. 2020 May 15;101(10):599-606. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32412215/>>. Acesso em 22 Out de 2020.

KIRK, E.; BOTTOMLEY, C.; BOURNE, T. **Diagnosing ectopic pregnancy and current concepts in the management of pregnancy of unknown location**. Human Reproduction Update, v. 20, n. 2, p. 250–261, 2013. Disponível em: <<https://academic.oup.com/humupd/article/20/2/250/663951?searchresult=1>>. Acesso em: 24 Nov de 2020.

LOZEAU AM, POTTER B. **Diagnosis and management of ectopic pregnancy**. Am Fam Physician. 2005 Nov 1;72(9):1707-14. Erratum in: Am Fam Physician. 2007 Feb 1;75(3):312. PMID: 16300032. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16300032/>>. Acesso em 20 de Out 2020.

MARION, LAURA L.; MEEKS, GEORGE RODNEY. **Ectopic Pregnancy. Clinical Obstetrics and Gynecology**, v. 55, n. 2, p. 376–386, 2012. Disponível em: <https://journals.lww.com/clinicalobgyn/Abstract/2012/06000/Ectopic_Pregnancy___History,Incidence,.3.aspx>. . Acesso em: 23 Nov de 2020.

MARTINS COSTA SH, FREITAS F. **Rotinas em obstetrícia**. 7^o ed. Sao Paulo: Artmed; 2017.

MARTINS-COSTA S, FREITAS F, RAMOS J. **Rotinas em Obstetrícia**. 6^a Edição, Editora Artmed, 2011.

MEHTA TS, LEVINE D, BECKWITH B. **Treatment of ectopic pregnancy: is a human chorionic gonadotropin level of 2,000 mIU/mL a reasonable threshold?** Radiology. 1997 Nov;205(2):569-73. Disponível em: < 1997 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9356647/>>. Acesso em: 2 de Out de 2020.

FERNANDA MENDES; CHAVES, ANA CRISTINA LEITE; DA SILVA, FABIANA MARIA; et al **Gravidez ectópica: abordagem diagnóstica e terapêutica**. v. 18, n. 3, p. 63–67, 2008. Disponível em: < <http://rmmg.org/artigo/detalhes/1309>>. Acesso em 6 Set de 2020.

MURRAY, H. **Diagnosis and treatment of ectopic pregnancy**. Canadian Medical Association Journal, v. 173, n. 8, p. 905–912, 2005. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1247706/>>. Acesso em: 23 Nov de 2020.

PANELLI, DANIELLE M.; PHILLIPS, CATHERINE H.; BRADY, PAULA C. **Incidence, diagnosis and management of tubal and nontubal ectopic pregnancies: a review**. Fertility Research and Practice, v. 1, n. 1, 2015. Disponível em: <<https://fertilityresearchandpractice.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40738-015-0008-z>>. Acesso em: 1 Dez de 2020.

KLEBER PIMENTEL; LUANDA SAKAGUCHI; RONALD PAULO; et al. **Gravidez Ectópica, manual de protocolos em obstetrícia**, 2017. Disponível em: <<http://www2.ebserh.gov.br/documents/215335/4407336/Protocolo+Gravidez+Ectopica.pdf/fd3085df-2030-48f4-9238-e90554500319>>. Acesso em 21 Jul de 2020.

RANA, POONAM; KAZMI, IMRAN; SINGH, RAJBALA; et al. **Ectopic pregnancy: a review**. Archives of Gynecology and Obstetrics, v. 288, n. 4, p. 747–757, 2013. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23793551/>>. Acesso em: 23 Nov de 2020.

REZENDE, JORGE; MONTENEGRO, CARLOS ANTONIO B.; FILHO, J. **Rezende. Obstetrícia**. 13ª edição, Guanabara Koogan, 2016.

SCIBETTA, EMILY W.; HAN, CHRISTINA S. **Ultrasound in Early Pregnancy**. Obstetrics and Gynecology Clinics of North America, v. 46, n. 4, p. 783–795, 2019. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0889854519300944?via%3Dihub>>. Acesso em: 7 de Set de 2020

SIVALINGAM, V. N.; DUNCAN, W. C.; KIRK, E.; et al. **Diagnosis and management of ectopic pregnancy**. Journal of Family Planning and Reproductive Health Care, v. 37, n. 4, p. 231–240, 2011. Disponível em: <<https://srh.bmj.com/content/37/4/231>>. Acesso em: 23 Nov de 2020.

SONG, TAEJONG; KIM, MI KYOUNG; KIM, MI-LA; et al. **Single-dose versus twodose administration of methotrexate for the treatment of ectopic pregnancy: a randomized controlled trial**. Human Reproduction, p. dev312, 2015. Disponível em: <<https://academic.oup.com/humrep/article/31/2/332/2380137?searchresult=1>>. Acesso em: 23 Nov de 2020.

TAY JI, MOORE J, WALKER JJ. **Ectopic pregnancy**. BMJ. 2000 Apr 1;320(7239):916-9. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10742003/>>. Acesso 2 Ago de 2020.

TENORE, JOSIE L. **Ectopic Pregnancy**. American Family Physician, v. 61, n. 4, p. 1080–1088, 2020. Disponível em: <<https://www.aafp.org/afp/2000/0215/p1080.html>>. Acesso em: 28 Set de 2020.

TONG, STEPHEN; SKUBISZ, MONIKA M.; HORNE, ANDREW W. **Molecular diagnostics and therapeutics for ectopic pregnancy**. MHR: Basic science of reproductive medicine, v. 21, n. 2, p. 126–135, 2014. Disponível em: <<https://academic.oup.com/molehr/article/21/2/126/972534?searchresult=1>>. Acesso em: 15 Nov de 2020.

TULANDI M., HAMMAMI, T; **Ectopic Pregnancy: A Clinical Casebook**. The Journal of Obstetrics and Gynecology of India, v. 65, n. 4, p. 284–285, 17 jun. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4518012/>>. Acesso em 1 de Dez de 2020.

ZOU, S. et al. **Comparison of the diagnostic values of circulating steroid hormones, VEGF-A, PIGF, and ADAM12 in women with ectopic pregnancy**. Journal of Translational Medicine, v. 11, n. 1, p. 44, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3585714/>>. Acesso em 1 Dez de 2020.

ZUGAIB, MARCELO. **Zugaib Obstetrícia**. 3 ed. Barueri. Manole, 2016.