

Gravidez ectópica

Protocolos Febrasgo

Obstetrícia – nº 22 – 2018



DIRETORIA DA FEBRASGO 2016 / 2019

César Eduardo Fernandes

Presidente

Corintio Mariani Neto

Diretor Administrativo/Financeiro

Marcos Felipe Silva de Sá

Diretor Científico

Juvenal Barreto B. de Andrade

Diretor de Defesa e Valorização
Profissional

Alex Bortotto Garcia

Vice-Presidente

Região Centro-Oeste

Flavio Lucio Pontes Ibiapina

Vice-Presidente

Região Nordeste

Hilka Flávia Barra do E. Santo

Vice-Presidente

Região Norte

Agnaldo Lopes da Silva Filho

Vice-Presidente

Região Sudeste

Maria Celeste Osório Wender

Vice-Presidente

Região Sul



COMISSÃO NACIONAL ESPECIALIZADA EM URGÊNCIAS OBSTÉTRICAS – 2016 / 2019

Presidente

Samira El Maerawi Tebecherane Haddad

Secretária

Roxana Knobel

Membros

Adriano Bueno Tavares
Carla Betina Andreucci Polido
Cláudia Garcia Magalhães
Francisco Edson de Lucena Feitosa
Gabriel Costa Osanan
Humberto Sadanobu Hirakawa
Marcelo Guimarães Rodrigues
Mary Angela Parpinelli
Rodrigo Dias Nunes

Gravidez ectópica

Julio Elito Júnior¹

Descritores

Gravidez ectópica; Ultrassonografia; Metotrexato; Conduta expectante; Salpingectomia

Como citar?

Elito J Jr. Gravidez ectópica. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetria (FEBRASGO); 2018. (Protocolo FEBRASGO - Obstetria, nº 22/Comissão Nacional Especializada em Urgências Obstétricas).

Introdução

Denomina-se gravidez ectópica quando a implantação e o desenvolvimento do ovo ocorrem fora da cavidade corporal do útero. A localização mais frequente é a tubária (90% a 95% dos casos). A gravidez ectópica ainda é um desafio para a saúde pública e responde por 6% a 13% das mortes relacionadas ao período gestacional.⁽¹⁾ Além disso, é considerada a principal causa de mortalidade materna no primeiro trimestre da gravidez. A incidência desta entidade é de 1% a 2% nos países de alta renda.⁽¹⁾ É importante ressaltar que, após a ocorrência do primeiro quadro de gravidez ectópica, a recorrência é de cerca de 15%, já nas mulheres com dois ou mais episódios prévios de gestação ectópica esta taxa é de, pelo menos, 25%.⁽¹⁾ Em contraposição ao quadro nocivo da doença, existem alguns aspectos atuais benéficos para seu diagnóstico e tratamento. Destaque especial deve ser dado

¹Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

*Este protocolo foi validado pelos membros da Comissão Nacional Especializada em Urgências Obstétricas e referendado pela Diretoria Executiva como Documento Oficial da FEBRASGO. Protocolo FEBRASGO de Obstetria nº 22, acesse: <https://www.febrasgo.org.br/>

ao desafio de fazer o diagnóstico na sua fase mais precoce, ou seja, antes de ocorrer a ruptura tubária. Com o aprimoramento dos exames subsidiários, como as dosagens da fração beta do hormônio gonadotrófico coriônico (beta-hCG) e a ultrassonografia transvaginal, o diagnóstico é realizado com maior precisão e numa fase mais inicial. Outro aspecto de relevância na atualidade é o emprego de tratamentos conservadores, como a cirurgia laparoscópica com técnicas que preservam a tuba e, também, os tratamentos clínicos, com a conduta expectante ou medicamentosa. Essas alternativas terapêuticas, todavia, só podem ser realizadas na fase inicial da gravidez ectópica.^(2,3)

Diagnóstico

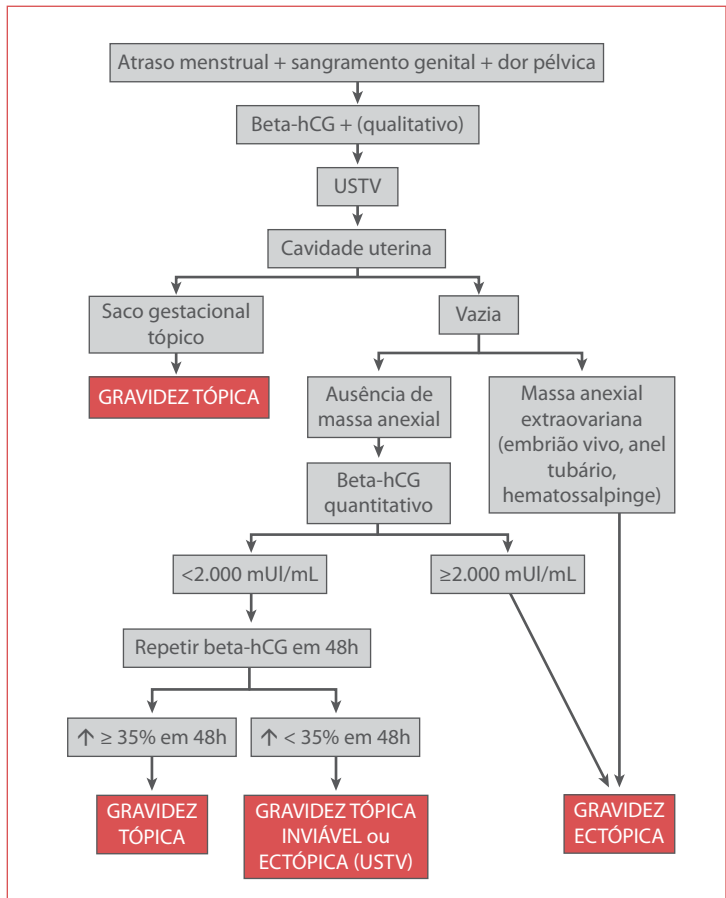
Quadro clínico: No quadro clínico, é preciso dar ênfase, pela gravidade, à gravidez tubária complicada (aborto ou ruptura). A dor, sintoma principal, é sincopal e lancinante na ruptura tubária e em caráter de cólicas no aborto. O hemoperitônio que se estabelece acentua e generaliza a dor a todo o abdome, com ocorrência de náuseas e vômitos. Em alguns casos, há dor escapular. No exame físico geral, destacam-se sinais que caracterizam estado hipovolêmico: palidez cutâneo-mucosa sem perda sanguínea visível; taquicardia; e hipotensão arterial. No exame físico especial, podem-se evidenciar reação peritoneal, descompressão brusca dolorosa e diminuição de ruídos hidro-aéreos intestinais. No exame dos genitais internos, há intensa dor – grito de Douglas (sinal de Proust). O útero apresenta-se ligeiramente aumentado e amolecido e, nos anexos, tumoração palpável só é detectada em metade dos casos. Para evitar que a paciente evolua para quadro grave de abdome agudo he-

morrágico devido à ruptura tubária, é preciso atentar-se para a realização do diagnóstico precoce, ou seja, de gestação tubária íntegra. Nessas situações, a história clínica é pouco esclarecedora, podendo, às vezes, cursar com a tríade clássica de dor abdominal, atraso menstrual e sangramento genital. O exame clínico, muitas vezes, não é elucidativo. Deve-se lançar mão de exames subsidiários, como a dosagem da fração beta do hormônio gonadotrópico coriônico (beta-hCG) e a ultrassonografia transvaginal (USTV).

Fatores de risco: Pacientes com fatores de risco como gravidez ectópica prévia, cirurgia tubária prévia (esterilização feminina, reanastomose tubária), infertilidade, doença inflamatória pélvica, endometriose, usuárias de dispositivo intrauterino (DIU), anticoncepção de emergência e tabagismo devem receber cuidados especiais.⁽¹⁾

Exames subsidiários: Na vigência de atraso menstrual, sangramento genital e/ou dor abdominal são sintomas sugestivos de gravidez ectópica. Nesses casos, o diagnóstico precisa ser complementado com a realização de exames subsidiários como beta-hCG, USTV e, excepcionalmente, com curetagem (CTG) uterina, realizada com o objetivo de verificar a presença da reação de Arias-Stella ou descartar o diagnóstico mediante a presença de restos ovulares. A ultrassonografia no diagnóstico da gravidez ectópica deve ser realizada preferencialmente via transvaginal. O exame consiste em, primeiramente, analisar a cavidade uterina, com o intuito de descartar uma gravidez tópica pela visualização do saco gestacional ou de restos ovulares. A USTV consegue visualizar o saco gestacional intrauterino com cinco semanas de atraso menstrual. Posteriormente, devem ser avaliados os ovários,

procurando identificar o corpo lúteo. Por fim, o exame consiste em analisar a presença de massa anexial, que deve ser caracterizada conforme o seu aspecto (hematossalpinge, anel tubário e embrião vivo). É frequente o achado de líquido livre na cavidade peritoneal. Em alguns casos em que o beta-hCG é positivo e a USTV não consegue identificar a localização da gestação, ou seja, não se visualiza saco gestacional na cavidade uterina nem massa anexial, define-se como gravidez de localização desconhecida. Nessas situações, devem-se associar, na investigação, os valores quantitativos do beta-hCG, cujo valor discriminatório é 2.000 mUI/mL – ou seja, com valores superiores a este, a gestação intrauterina deveria ser confirmada à USTV. A ausência de imagem de gestação tópica com valores da beta-hCG acima da zona discriminatória é indicativa de gestação anormal, exceto nos casos de gravidez múltipla, mediante o risco de se interromper uma gestação viável, alguns protocolos aumentam o valor discriminatório da beta-hCG para 3500mUI/ml⁽³⁾ Contudo, se os valores iniciais do beta-hCG forem inferiores aos da zona discriminatória e a USTV não visualizar gravidez tópica ou ectópica, é necessária a dosagem seriada do beta-hCG. Os valores do beta-hCG tendem a aumentar a cada 48 horas na gravidez tópica viável; o ritmo de evolução é o aumento de 35% ou mais dos valores do beta-hCG em dois dias.⁽³⁾ A ausência de saco gestacional tópico com beta-hCG acima da zona discriminatória, ou com curva de evolução anormal, ou títulos em declínio, sugere uma gravidez inviável; na maioria dos casos, a USTV consegue distinguir a gravidez ectópica de um abortamento. Esses conceitos foram resumidos no fluxograma de diagnóstico não invasivo da gravidez ectópica, demonstrado na figura 1.



Fonte: Adaptado de Elito J Jr, Montenegro NA, Soares RC, Camano L. [Unruptured ectopic pregnancy: diagnosis and treatment. State of art]. Rev Bras Ginecol Obstet. 2008;30(3):149–59.¹¹ Portuguese

Figura 1. Associação Entre Beta-Hcge Ultrassonografia

Tratamento

O diagnóstico da gravidez ectópica tem sido realizado de forma mais precoce com métodos não invasivos e com mais opções terapêuticas. Entre elas, destaca-se a cirurgia, que pode ser a salpingectomia ou a salpingostomia por via laparotômica ou laparoscópica; e o tratamento clínico, que pode ser feito pela conduta expectante ou pelo tratamento medicamentoso com metotrexato.

Tratamento cirúrgico

A cirurgia é a conduta padrão no tratamento da gravidez ectópica. A operação clássica é a salpingectomia. A laparotomia deve ser realizada nos casos de ruptura tubária com instabilidade hemodinâmica, nas demais situações, a via preferencial é a laparoscópica por inúmeras vantagens, entre elas, menor tempo de internação, recuperação mais rápida e menores custos. A salpingectomia está indicada nas pacientes com prole constituída, nos casos de lesão tubária irreparável, nas tentativas de salpingostomia com sangramento persistente, quando ocorre recidiva de gravidez ectópica na mesma tuba e quando os títulos do beta-hCG são elevados.⁽⁴⁻⁶⁾ A indicação da cirurgia conservadora, salpingostomia, é para as pacientes com desejo de preservar a fertilidade. Um dos riscos da cirurgia conservadora é a persistência de tecido trofoblástico (3% a 20%), portanto, é importante, no pós-operatório, acompanhar a evolução dos títulos do beta-hCG.⁽¹⁾ Títulos em declínio requerem apenas acompanhamento, mas, quando em ascensão, está indicado tratamento com dose única de metotrexato (50 mg/m² IM).

Tratamento clínico (conduta expectante)

A conduta expectante na gravidez ectópica não está bem-estabelecida como o tratamento sistêmico com metotrexato.^(1,2,7,8)

A revisão da Cochrane avaliando a eficácia da conduta expectante foi inconclusiva, uma vez que a maioria dos estudos não tinha uma boa metodologia.⁽⁹⁾ Van Mello et al. realizaram estudo randomizado comparando a conduta expectante com o tratamento sistêmico com metotrexate (MTX) e observaram que 60% das mulheres evoluíram sem intercorrências após a conduta expectante.⁽¹⁰⁾ Silva et al.⁽¹¹⁾ realizaram estudo duplo-cego utilizando o placebo e o metotrexato na dose única de 50 mg/m²IM no tratamento da gravidez ectópica, cujos critérios de inclusão foram estabilidade hemodinâmica, beta-hCG inicial < 2000mUI/mL, títulos do beta-hCG em declínio em 48 horas, massa anexial < 5,0 cm e desejo de gravidez futura. O critério de exclusão foi presença de embrião vivo. O critério de sucesso do tratamento foi quando o beta-hCG ficou negativa. A falha do tratamento ocorreu quando houve necessidade de cirurgia. O sucesso do tratamento nas pacientes que receberam o placebo foi de 92,3% e, no grupo metotrexato, foi de 90%. Esse estudo mostrou que não houve diferença estatisticamente significativa no tratamento com metotrexato e placebo, com sucesso e tempo necessário para os títulos do beta-hCG tornarem-se negativos semelhantes.⁽¹¹⁾ Os principais critérios preditores de sucesso da conduta expectante são: valores iniciais baixos do beta-hCG e declínio dos títulos dp beta-hCG em 48 horas.^(10,11)

Tratamento medicamentoso

O metotrexato é um antagonista do ácido fólico que inativa a di-hidrofolato redutase e a síntese de novo das purinas e pirimidinas e, portanto, do DNA celular. Dessa forma, age nas células trofoblásticas de divisão rápida e impede sua multiplicação.^(1,12)

Os principais critérios para indicação do MTX são: estabilidade hemodinâmica, diâmetro da massa anexial $< 3,5$ cm, beta-hCG inicial < 5.000 mUI/mL, ausência de dor abdominal, desejo de gravidez futura e termo de consentimento assinado. As contra-indicações são: gravidez intrauterina; imunodeficiência; anemia, leucopenia (leucócitos < 2.000 cel/mm³) ou trombocitopenia (plaquetas < 100.000); sensibilidade prévia ao MTX, na vigência de doença pulmonar; disfunção importante hepática e renal; amamentação, imagem de gravidez ectópica com embrião apresentando batimentos cardíacos, declínio dos títulos da beta-hCG no intervalo de 24/48 horas antes do tratamento, recusa em receber transfusão sanguínea e impossibilidade de dar continuidade ao acompanhamento (Figura 2). Antes de iniciar o tratamento, devem ser realizados os seguintes exames de rotina: hemograma completo, enzimas hepáticas (TGO e TGP), creatinina e tipagem sanguínea ABO-Rh.⁽¹²⁾

O parâmetro mais importante para o tratamento medicamentoso com MTX na gravidez ectópica é o beta-hCG. Os preditores de insucesso da terapia medicamentosa são: atividade cardíaca embrionária, tamanho e volume da massa maior que 4 cm, concentração inicial de beta-hCG maior que 5.000 mUI/ml, presença de sangue na cavidade peritoneal, taxa de aumento do beta-hCG acima de 50% nas 48 horas que antecedem ao uso do MTX, aumento rápido e contínuo do beta-hCG durante o uso do MTX.⁽¹²⁾

O protocolo de dose única é ministrado MTX na dose de 50 mg/m² por via intramuscular. O acompanhamento faz-se por dosagens da beta-hCG, realizadas no quarto e sétimo dias após o emprego desta droga. As pacientes com redução dos títulos de beta-hCG acima de 15%, apurada entre o quarto e o sétimo dias, apresentam bom prognóstico, devendo ser acompanhadas com dosagens

semanais da beta-hCG, até se atingirem os níveis pré-gravídicos. Quando a redução for menor que 15%, no sétimo dia após o emprego do MTX, é ministrada nova dose de MTX, seguindo a mesma sistematização predita. Caso não ocorra queda dos títulos, deve ser indicada a cirurgia.⁽¹²⁾

O protocolo de múltiplas doses consiste na aplicação intramuscular de MTX na dose de 1 mg/kg (nos dias 1, 3, 5 e 7) alternando com leucovorin (ácido folínico) na dose de 0,1 mg/kg (nos dias 2, 4, 6 e 8). O acompanhamento é feito com dosagem de beta-hCG no dia da aplicação inicial do MTX e sempre dosado antes de aplicar uma futura dose de MTX; caso os títulos caiam mais que 15% neste intervalo, não é necessária uma nova dose de MTX e, neste protocolo, não se deve dar mais que quatro doses de MTX. Caso os títulos da beta-hCG não apresentem declínio após 4 doses do MTX, deve ser indicada a cirurgia. O acompanhamento nos dois protocolos (dose única e de múltiplas doses), quando os títulos estão em declínio, é feito com a dosagem semanal da beta-hCG até os títulos ficarem negativos.⁽¹²⁾

O protocolo com duas doses consiste na aplicação do MTX no dia 1 e 4.⁽¹³⁾ Este protocolo tem eficácia e segurança semelhante ao tratamento com dose única, no entanto apresenta melhores resultados com títulos do beta-hCG mais elevados na faixa entre 3600 mUI/ml e 5000 mUI/ml.⁽¹³⁾

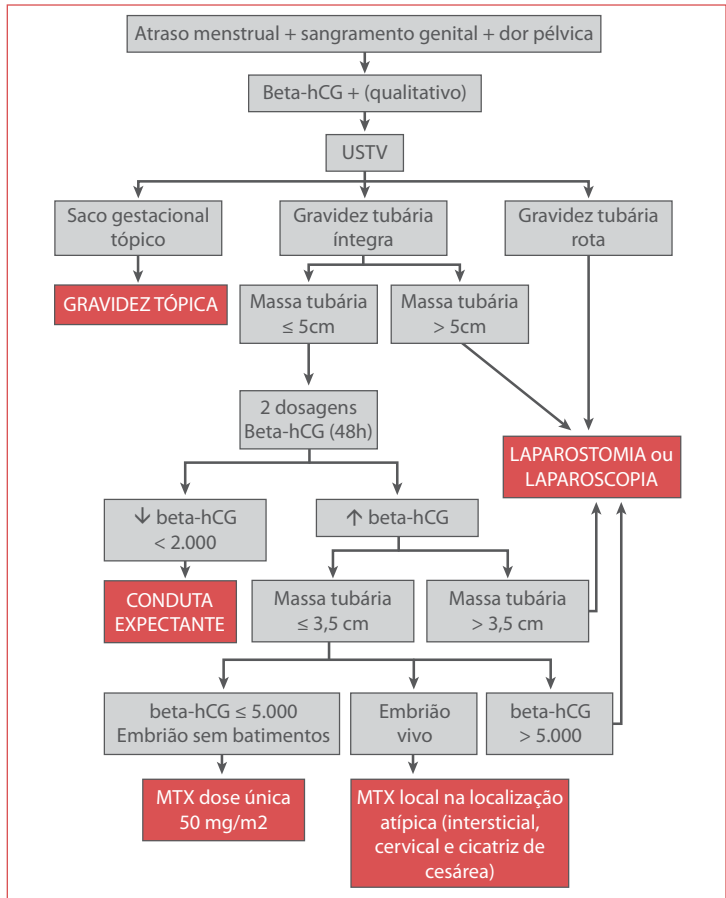
A vantagem da dose única é de ser um tratamento mais simples, com menos efeitos colaterais. No entanto, nos casos de localização atípica da gravidez ectópica, como a gestação intersticial, cervical ou a da cicatriz de cesárea, que, em geral, cursam com títulos do beta-hCG elevados, superiores a 5.000 mUI/mL, o protocolo com múltiplas doses é mais empregado.

Recomenda-se evitar, durante o tratamento: relações sexuais até os títulos do beta-hCG ficarem negativos; exposição solar para diminuir o risco de dermatites pelo MTX; bebidas alcoólicas; aspirina; comidas e vitaminas que contenham ácido fólico. Deve-se também evitar nova concepção até o desaparecimento da gravidez ectópica na USTV e por período de três meses após a utilização do MTX.

A USTV seriada após o tratamento com MTX é desnecessária, exceto quando existe suspeita de ruptura tubária. Os efeitos adversos mais observados do tratamento com MTX são: distensão abdominal, aumento do beta-hCG entre o primeiro e o quarto dias após o MTX, sangramento genital e dor abdominal. Os efeitos colaterais mais relatados são: irritação gástrica, náusea, vômitos, esomatites, tontura, neutropenia, alopecia reversível e pneumonite. O emprego da imunoglobulina anti-D em pacientes Rh negativo independente do tipo de tratamento utilizado na gravidez ectópica é a regra adotada por diversos *guidelines*.⁽¹⁾

Tratamento local com MTX

O MTX pode ser ministrado localmente na gravidez ectópica, em geral, guiado por USTV. Para realizar esse procedimento é necessário sedar a paciente e fazer a injeção com agulha calibre 20 ou 22 acoplada à sonda vaginal. A dose do MTX é de 1mg/kg. Essa técnica, comparada com o tratamento sistêmico, apresenta vantagens, pois o tratamento sistêmico é mais prático, fácil de administrar, menos dependente das habilidades do especialista e é totalmente não invasivo. A principal indicação para o tratamento local é a presença de embrião vivo e nos casos de localização atípica da gravidez ectópica.⁽¹²⁾



Fonte: Elito J Jr, Montenegro NA, Soares RC, Camano L. [Unruptured ectopic pregnancy: diagnosis and treatment. State of art]. Rev Bras Ginecol Obstet. 2008;30(3):149-59.⁽¹⁾ Portuguese

Figura 2. Fluxograma para o tratamento da gravidez ectópica

Recomendações finais

- 1.** O diagnóstico não invasivo da gravidez ectópica, utilizando o beta-hCG e a ultrassonografia transvaginal, propicia a indicação do tratamento clínico que pode ser com metotrexato ou conduta expectante (A).
- 2.** O tratamento sistêmico com metotrexato em dose única intramuscular de 50 mg/m² está indicado nas pacientes com estabilidade hemodinâmica, ausência de dor abdominal ou suspeita de ruptura tubária, beta-hCG inicial <5000 mUI/ml, diâmetro da massa anexial < 3,5 cm, ausência de embrião com batimento cardíaco, ascensão dos títulos do beta-hCG no intervalo de 24/48h antes do tratamento, desejo de gravidez futura, paciente que se compromete a realizar os retornos necessários para o tratamento clínico; e por opção da paciente (A).
- 3.** Antes de iniciar o tratamento, dosar hemograma, enzimas hepáticas (TGO e TGP) e creatinina: o MTX somente deve ser iniciado quando estes exames forem normais (A).
- 4.** O acompanhamento do tratamento com MTX faz-se através de dosagens do beta-hCG no 4º e 7º dias após a injeção de MTX: queda no beta-hCG > 15% entre o 4º e 7º dias, sugerem bom prognóstico, devendo ser seguido com dosagem semanal de beta-hCG. Caso isso não ocorra, a paciente deve ser reavaliada para decidir entre outra dose de MTX ou cirurgia (B).
- 5.** A conduta expectante pode ser indicada nos casos com estabilidade hemodinâmica, declínio dos títulos de beta-hCG no intervalo de 24-48 horas sem tratamento, beta-hCG < 2000mUI/ml, ultrassonografia transvaginal com ausência de embrião vivo, massa tubária inferior a 5,0cm e desejo de gravidez futura (B).

6. O seguimento da conduta expectante deve ser feito com um retorno em 24-48 horas para repetir a dosagem do beta-hCG. Declínios >15% sugerem bom prognóstico, devendo ser seguido com dosagem semanal de beta-hCG. Dado que isso não ocorra, o caso deve ser reavaliado para decidir entre MTX ou cirurgia (B).
7. Os casos que responderam bem ao tratamento com MTX ou expectante devem ser seguidos com dosagens semanais do beta-hCG até ficarem negativos. Caso não haja queda, deve-se reavaliar o caso (B).

Referências

1. Elito J Jr, Montenegro NA, Soares RC, Camano L. [Unruptured ectopic pregnancy: diagnosis and treatment. State of art]. Rev Bras Ginecol Obstet. 2008;30(3):149-59. Portuguese.
2. Elito J Jr, Reichmann AP, Uchiyama MN, Camano L. Predictive score for the systemic treatment of unruptured ectopic pregnancy with a single dose of methotrexate. Int J Gynaecol Obstet. 1999;67(2):75-9.
3. Barnhart KT, Guo W, Cary MS, Morse CB, Chung K, Takacs P, et al. Differences in serum human chorionic gonadotropin rise in early pregnancy by race and value at presentation. Obstet Gynecol. 2016 ;128(3):504-11.
4. Elito J Jr, Ferreira DF, Araujo Júnior E, Stavale JN, Camano L. Values of beta-human chorionic gonadotrofin as a risk factor for tubal pregnancy rupture evaluated by histopathology. J Matern Fetal Neonatal Med. 2014;27(6):637-9.
5. Ferreira DF, Elito J Jr, Araujo Júnior E, Stavale JN, Camano L, Moron AF. Trophoblastic infiltration in tubal pregnancy evaluated by immunohistochemistry and correlation with variation of Beta-human chorionic gonadotropin. Pathol Res Int. 2014;2014:302634.
6. Elito J Jr, Han KK, Camano L. Values of beta-human chorionic gonadotropin as a risk factor for tubal obstruction after tubal pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand. 2005;84(9):864-7.
7. Lund JJ. Early ectopic pregnancy treated non-surgically. J Obstet Br Empire. 1955; 62: 70-6.
8. Elito J Jr, Camano L. Unruptured tubal pregnancy: different treatments for early and late diagnosis. São Paulo Med J. 2006;124(6):321-4.
9. Hajenius PJ, Mol F, Mol BW, Bossuyt PM, Ankum WM, van der Veen F. Interventions for tubal ectopic pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jan;(1):CD000324.

10. van Mello NM, Mol F, Adriaanse AH, Boss EA, Dijkman AB, Doornbos JP, et al. Methotrexate or expectant management in women with ectopic pregnancy of unknown location and low serum hCG concentrations? A randomized comparison. *Human Reproduction*. 2013;28(1):60–7.
11. Silva PM, Araujo Júnior E, Cecchino GN, Elito J Jr, Camano L. Effectiveness of expectant management versus methotrexate in tubal ectopic pregnancy: a double-blind randomized trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;291(4):939–43.
12. Cecchino GN, Araujo Júnior E, Elito J Jr. Methotrexate for ectopic pregnancy: when and how. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;290(3):417–23.
13. Barnhart K, Hummel AC, Sammel MD, Menon S, Jain J, Chakhtoura N. Use of “2-dose” regimen of methotrexate to treat ectopic pregnancy. *Fertil Steril*. 2007;87(2):250–6.

Veja alguns dos temas dos Protocolos Febrasgo:

Ginecologia:

- ★ Abordagem clínica das lesões mamárias palpáveis e não palpáveis
- ★ Abordagem clínica dos grupos de risco elevado para câncer de mama
- ★ Câncer de mama
- ★ Câncer de vulva e vagina
- ★ Câncer do colo uterino
- ★ Hiperplasia endometrial e câncer do corpo uterino
- ★ Lesões precursoras do câncer de mama (hiperplasias atípicas e carcinomas in situ)
- ★ Lesões pré-invasivas da vulva, vagina e colo uterino
- ★ Rastreamento do câncer de mama e propedêutica mamária

Obstetrícia

- ★ Anormalidades comportamentais no puerpério
- ★ Cesárea
- ★ Embolia Amniótica
- ★ Hemorragia Pós-Parto
- ★ Interrupções da gravidez com fundamento e amparo legal
- ★ Morbidade febril, endometrite e sepsis puerperal
- ★ Morbidade materna grave e near miss
- ★ Parada cardiorespiratória na Gestante
- ★ Rotura uterina



