

Gravidez ectópica tubária: Diagnóstico, abordagem terapêutica e impacto na fertilidade - Revisão

Tubal ectopic pregnancy: Diagnosis, management options and fertility outcome - Review

Ana Gonçalves, Sara Rocha, Rita Torres, Catarina Marques, Mafalda Simões, Filipa Ribeiro, Carlos Barros Carlos

Maternidade Dr. Alfredo da Costa; Centro Hospitalar de Lisboa Central

RESUMO

A gravidez ectópica (GE) é a principal causa de morte materna no primeiro trimestre de gravidez e pode comprometer a fertilidade da mulher.

Nos casos clinicamente suspeitos, o diagnóstico de GE baseia-se na avaliação ecográfica transvaginal complementada, quando necessário, pelo doseamento seriado de β hCG. Existem actualmente três possíveis abordagens terapêuticas da GE: abordagem expectante, médica (metotrexato) ou cirúrgica (salpingotomia ou salpingectomia; abordagem laparoscópica ou convencional), sendo que a decisão entre cada uma delas deverá basear-se na avaliação clínica, ecográfica e laboratoriais (Score Fernandez). As repercussões na fertilidade futura podem variar consoante a abordagem terapêutica escolhida.

O diagnóstico cada vez mais precoce e as melhorias na abordagem terapêutica e na vigilância clínica permitiram uma diminuição acentuada na mortalidade associada a esta entidade.

(Rev. Iberoam. Fert Rep Hum, 2013; 30; 51-58 © Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana)

Palavras-Chave: Gravidez Ectópica, Score Fernandez, β hCG, Metotrexato, Fertilidade

SUMMARY

Ectopic pregnancy (EP) is the leading cause of maternal mortality in the first trimester of pregnancy and may compromise women's fertility. The diagnosis is based on transvaginal ultrasound, comple-

Aceptación definitiva: 13/6/13

Correspondencia: Ana Gonçalves da Silva Andrade

Azinhaga das Galhadas, nº17, bloco A, 9ºD; 1600-097 Lisboa, Portugal

SOLICITUD REIMPRESIÓN: Email: contacto@editorialmedica.com

mented when necessary, by serial determination of β hCG. Nowadays we have three possible options in what refers to EP treatment: expectant management; medical treatment (systemic methotrexate) or surgery (salpingostomy or salpingectomy; laparoscopy or laparotomy). The decision should be made according to clinical, ultrasound and laboratorial evaluation (Fernandez Score). Consequences on future fertility may depend on the therapeutic approach chosen. An earlier diagnosis and the improvements in therapy and clinical surveillance have led to a substantial decrease in mortality related to this entity.

(Rev. Iberoam. Fert Rep Hum, 2013; 30; 51-58 © Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana

Key words: *Ectopic pregnancy, Fernandez score, β -hCG, methotrexate, Fertility*

A gravidez ectópica (GE) corresponde a qualquer gravidez em que a implantação ocorre fora da cavidade uterina (1). A localização mais comum, correspondendo a 97%, é ao nível das trompas de Falópio, nomeadamente na região ampular (75-80%), ístmo (10%), fímbrias (5%) e região intersticial (2-4%) (2). Numa minoria dos casos a implantação faz-se na parede uterina mas fora da cavidade, o que inclui as gravidezes intersticial, cervical e da cicatriz de cesariana.

INCIDÊNCIA E MORTALIDADE

A GE corresponde a cerca de 2% das gravidezes (3). Grande parte da importância clínica da GE deve-se ao facto de ser a principal causa de morte materna no primeiro trimestre de gravidez nos países desenvolvidos (4). Apesar das dificuldades em determinar rigorosamente a incidência da GE (5), estima-se que, após um aumento acentuado durante o período 1970-1992 (de 4,5 para 19,7 por 1000 gravidezes) (6), os valores se tenham mantido estáveis (6). O aumento verificado no fim do último século fica a dever-se a avanços técnicos, responsáveis pelo diagnóstico de GE que poderiam resolver espontaneamente, e a alterações na incidência de factores de risco (3). Porém, nas últimas décadas a mortalidade associada à GE tem progressivamente diminuído, principalmente devido a uma maior acuidade diagnóstica e à crescente sensibilização da comunidade médica e população em geral. A mortalidade é superior nas mulheres de raça negra e com idade superior a 35 anos e fica a dever-se a hemorragia, choque e insuficiência renal (7).

As formas raras de GE (intersticial, cervical, cicatriz uterina, ovárica e abdominal), apesar de menos prevalentes, estão associadas a uma morbidade e mortalidade significativamente superior, uma vez que o seu diagnóstico é mais difícil, têm tendência a manifestar-se em estádios mais avançados da gravidez, muitas das vezes já após rotura. A gravidez intersticial em particular é responsável por um quinto das mortes atribuídas à GE (1).

ETIOLOGIA E FACTORES DE RISCO

Os mecanismos subjacentes à GE incluem a retenção do embrião na trompa secundária a alterações do transporte embrio-tubário, e a alteração do ambiente tubário que promove uma implantação precoce. Apesar da etiologia primária da GE ser difícil de estudar, as evidências mais actuais sugerem que os mecanismos anteriormente descritos resultam de uma disfunção tubária à qual está subjacente um processo inflamatório que não só compromete a contractilidade e actividade ciliar tubária como induz sinais pró-implantatórios que tornam o ambiente tubário virtualmente adequado para a implantação (8).

O denominador comum na patogénese da GE é a trompa de Falópio. Os factores que têm uma associação mais forte com esta entidade são episódios prévios de GE (OR 2,98-16,04) (9), cirurgia tubária, patologia tubária conhecida e exposição intra-uterina a dietilstilbestrol. Conferem médio risco antecedentes de infecção genital (DIP, *C. trachomatis*, *N. gonorrhoea*), infertilidade e múltiplos parceiros sexuais. Estão associados a um baixo risco cirurgia abdomino-pélvica anterior, tabagismo (altera motilidade tubária) (9), duches vaginais e início precoce da vida sexual (10).

Todos os métodos contraceptivos, ao diminuírem o número de gravidezes, diminuem o risco de GE (11). No entanto, em caso de falha do método, o risco de GE é particularmente elevado em mulheres que utilizam DIU ou que tenham laqueado as trompas (OR 9,3, 95% IC 4,9-18) (1).

A GE é um conhecido risco associado às técnicas de Procriação Medicamente Assistida (PMA), com uma incidência superior à da população geral (2.1-8.6%) (12). Apesar dos estudos neste âmbito serem escassos e na sua maioria com amostras de dimensões reduzidas parecem ser pontos chave na relação entre GE e PMA as diferenças do *milieu* hormonal (alteração do peristaltismo da trompa, transporte embrionário e relaxamento uterino), características da mulher infértil, aspectos técnicos da PMA e o potencial implantatório do embrião (13).

Entre as diferentes causas de infertilidade, o factor tubário é aquele que tem demonstrado associação mais forte com a ocorrência de GE (14, 15). Esta relação traduz-se também na diminuição significativa de GE quando é utilizada doação de ovócitos (diminuição da reserva ovárica como principal causa de infertilidade e menor prevalência de patologia tubária) (16).

Condicionalismos das técnicas de PMA podem alterar o risco de GE nesta população. Clayton *et al* verificaram um aumento significativo do risco de GE após ZIFT (*zygote intrafallopian transfer*) em relação com ciclos de Fertilização *in-vitro* (FIV), observação esta limitada pela pequena dimensão da amostra (17). Maiores volumes de transferência (18), transferências no terço-superior do útero (19) e a transferência de embriões congelados (14, 20, 21) foram também relacionados com o risco de GE na PMA. O potencial implantatário dos embriões (embrião Vs blastocisto e presença de embriões excedentários para criopreservação) pode ser também importante, principalmente quando se transferem apenas um ou dois embriões. Nestes casos o risco de GE é significativamente mais baixo quando são transferidos embriões com elevado potencial implantatário (16).

DIAGNÓSTICO

Apresentação clínica

A GE é geralmente diagnosticada no primeiro trimestre de gravidez, sendo a idade gestacional mais comum entre as seis e as oito semanas (22).

Apesar da tríade clássica do diagnóstico de GE incluir amenorria, dor abdominal e hemorragia vaginal, a apresentação clínica varia com o estágio da doença. Se houver rotura da trompa a doente pode apresenta-se com sinais de choque, incluindo hipotensão, taquicardia e defesa abdominal. Nestes casos é uma emergência cirúrgica e devem ser tratados de forma diligente. No entanto a maioria das GE apresenta-se antes da rotura. Nestes casos a grávida pode estar assintomática ou apresentar sintomatologia inespecífica que inclui dor abdominal (97%) e hemorragia vaginal (79%) geralmente intermitente e ligeira, inferior a uma menstruação normal, resultante da disfunção decidual (23).

Actualmente o diagnóstico de GE na grávida hemodinamicamente estável e com um quadro clínico suspeito assenta na ecografia transvaginal associada ou não a doseamentos séricos da subunidade β da gonadotrofina coriônica humana (β hCG) (1).

Ecografia

O primeiro exame na avaliação de uma mulher com suspeita de GE é a ecografia transvaginal (ETV) (1), cuja importân-

cia se deve à sua elevada sensibilidade (75-98%), especificidade (99.9%) e elevado valor predictivo negativo (100%) (24). O diagnóstico precoce de GE contribui para a diminuição da mortalidade associada à GE (25, 26).

Apesar da identificação de uma gravidez intra-uterina excluir GE na maioria dos doentes (27), a avaliação anexial deve ser cuidadosa uma vez que a taxa de gravidezes heterotópicas varia de 1:2100 a 1:30000, podendo atingir os 2,9% nos casos de procriação medicamente assistida (28, 29). Além disso pequenas colecções de líquido podem acumular-se a nível intra-cavitário, simulando uma gravidez intra-uterina (pseudossaco). Estas imagens traduzem acumulação de sangue na cavidade endometrial, o que pode ocorrer tanto nas gravidezes normais como nas ectópicas. Os pseudossacos têm apenas uma camada de revestimento (reação decidual), ao contrário do sinal decidual duplo da gravidez intra-uterina precoce (2).

Diferentes achados ecográficos anexiais podem ser sinónimo de GE: a) saco gestacional com embrião com actividade cardíaca; b) saco gestacional com embrião, sem actividade cardíaca; c) massa com anel híperecogénico em torno de um saco gestacional; d) massa anexial não homogénea. Mais de metade das GE traduzem-se ecograficamente por uma massa anexial não homogénea (57,9%), sendo que em 13,2% identifica-se embrião, na sua maioria com actividade cardíaca (26).

A GE pode estar associada à presença de hemoperitoneu, o qual pode ser o único achado ecográfico. O valor preditivo positivo deste sinal pode atingir os 86-93% (30). O hemoperitoneu alerta para a hipótese de rotura tubária, mas pode ser apenas o resultado de um processo exsudativo transtubário (31).

Ecograficamente a massa anexial que corresponde à GE faz diagnóstico diferencial com um corpo lúteo hemorrágico, o qual em caso de rotura pode provocar hemoperitoneu. Geralmente o corpo lúteo hemorrágico tem uma parede menos ecogénica em relação com a GE. De salientar que 70-85% das GE são ipsilaterais em relação ao corpo lúteo (32). Outros diagnósticos diferenciais incluem doença inflamatória pélvica, fibromiomas pediculados, quistos anexiais, torção do ovário.

Actualmente ainda não existem evidências que apoiem a implementação de programas de rastreio de GE em grávidas assintomáticas (24, 26).

Doseamento sérico da β hCG

O doseamento sérico da β hCG permite primeiro que tudo fazer o diagnóstico de gravidez. Esta hormona é detectável no plasma de uma mulher grávida a partir do oitavo dia após

a ovulação, momento em que ocorre a implantação (33), e muito antes de qualquer imagem ecográfica ser visível. Apesar das variações inter-laboratoriais, considera-se que o valor de β hCG a partir do qual um saco gestacional deve ser visualizado, numa ecografia endovaginal, varia entre 1500 e 2000 mUI/mL (zona discriminatória) (34). Condicionismos técnicos, presença de fibromiomas uterinos ou DIU's, hemorragia e gravidez múltipla podem atrasar a identificação ecográfica de gravidez intra-uterina (35, 36).

Isoladamente, este doseamento pouco contribui para o diagnóstico de GE. É a avaliação seriada desta hormona que vai permitir distinguir gravidez intra-uterina de GE e de aborto espontâneo.

Em 99% das gravidezes intra-uterinas potencialmente viáveis a β hCG aumenta 53% em 48h, pelo que o aumento mínimo de β hCG considerado normal corresponde a 53% em dois dias (37). Nos abortos espontâneos com β hCG inicial >1000mUI/mL é previsível uma diminuição de 28% em 48 horas (38).

A GE distingue-se pelo facto de, em 71% dos casos, quer os aumentos, quer as diminuições da β hCG ficarem fora dos limites previamente apresentados (variação mais lenta da β hCG). No entanto é fundamental não esquecer que em cerca de um terço das GE o aumento da β hCG em 48 horas faz-se dentro dos parâmetros normais.

Assim, nas doentes com gravidez em local indeterminado a vigilância seriada da β hCG deve ser mantida até confirmação ecográfica inequívoca da localização da gravidez (38).

Doseamento Progesterona

Os doseamentos séricos da progesterona (PRG) podem ajudar a confirmar o diagnóstico de GE (39), nomeadamente a viabilidade da gravidez. Sendo independente da idade gestacional e dos valores de β hCG no primeiro trimestre (22, 29), a PRG pode sugerir gravidez não viável (<5ng/mL) ou viável (>20ng/mL). Na metanálise de Mol et al foram incluídos 26 estudos, tendo-se concluído que níveis baixos de PRG (<5ng/mL) poderão ser utilizados para diagnosticar uma gravidez não evolutiva, mas este limite não permite distinguir entre GE ou gravidez intra-uterina não evolutiva. A maioria das GE apresenta PRG entre 10 e 20ng/mL, pelo que isoladamente, este marcador não é útil na localização da gravidez (40).

TRATAMENTO

A melhoria no diagnóstico da GE permitiu a identificação cada vez mais precoce desta entidade, o que provocou uma grande mudança nas opções terapêuticas disponíveis (41).

Desta forma a GE passou de uma patologia que inevitavelmente colocava a vida da mulher em risco e que implicava uma laparotomia emergente, para uma patologia de evolução mais previsível em que é possível cirurgia minimamente invasiva ou até tratamento não cirúrgico.

Actualmente as modalidades terapêuticas disponíveis incluem terapêutica expectante, terapêutica médica e terapêutica cirúrgica.

Terapêutica Expectante

Lund, em 1955, foi o primeiro a aplicar uma atitude expectante no tratamento da GE (42). O princípio subjacente a esta abordagem prende-se com o facto de muitas GE precoces serem um processo autolimitado que culmina em aborto tubário ou reabsorção (43).

A opção por terapêutica expectante implica uma criteriosa selecção das doentes e uma vigilância apertada baseado no doseamento seriado da β hCG.

O sucesso da terapêutica expectante varia entre 48 e 100%, de acordo com os critérios de inclusão (44). Possíveis vantagens desta abordagem são evitar os riscos associados à cirurgia (45) e preservar o futuro fértil destas mulheres (permeabilidade tubária confirmada por histerossalpingografia em 93% dos casos) (46, 27).

Terapêutica Médica

Os primeiros protocolos para a terapêutica médica da GE surgiram nos anos 80. O metotrexato (MTX) é o fármaco de eleição para tratamento médico da GEU. Tem uma acção antagonista do ácido fólico ao inibir a dihidrofolato reductase, o que provoca uma depleção nos cofactores necessários à síntese de ADN e ARN (48).

O MTX pode ser administrado directamente na trompa (administração local) ou por via intra-muscular (administração sistémica). No primeiro é necessária a visualização ecográfica da GE e experiência técnica significativa. A administração sistémica é mais prática, mais fácil de executar e menos dependente das capacidades técnicas do operador; garante ainda uma abordagem totalmente não invasiva (41).

Inicialmente o MTX sistémico era usado em regime de dosagem múltipla (49). No entanto o protocolo de Stovall (50), publicado em 1991, é actualmente o mais utilizado tanto a nível clínico como de investigação. O autor defende a administração de apenas uma dose de MTX, calculada de acordo com a superfície corporal (50mg/m²). A β hCG deverá ser reavaliada em D4 e D7 pós-MTX, com necessidade de repetir administração se não houver uma diminuição de pelo menos 15%. Deve manter-se monitorização semanal

dos valores séricos de β hCG, até se documentar a sua negatização (<5,0mUI/mL), e repetir a administração de MTX caso não se verifique diminuição superior a 15% no intervalo de uma semana. Apesar de conhecido como um protocolo de administração única em 20% dos casos é necessário repetir administração (51). O tempo médio de vigilância é 35 dias. Outros protocolos de monitorização da β hCG têm sido propostos mas necessitam ainda de validação clínica (52).

Comparativamente à administração múltipla, a administração única de MTX revelou igual taxa de sucesso, com as vantagens de estar associado a menos efeitos secundários, esquema de vigilância simplificado, menos custos e melhor aceitação por parte das doentes. A administração de ácido fólico não está indicada (53).

Os efeitos secundários do MTX dependem da dose e duração do tratamento e relacionam-se com a acção do fármaco em tecidos com elevada taxa de replicação celular. Os sintomas mais frequentes são náusea, vômito e estomatite, seguidos de dor abdominal 2-3 dias após a administração e, muito raramente, alopecia e pneumonite (39). A dose deverá ser ajustada à área de superfície corporal (Dose = 50mg/m²). As dosagens frequentemente administradas são baixas e raramente se associam aos efeitos secundários previamente enunciados.

Durante a terapêutica com MTX as doentes devem interromper a toma de suplementos de ácido fólico e anti-inflamatórios não esteroides, evitar a exposição solar e consumo de bebidas alcoólicas e interromper actividade física vigorosa e vida sexual.

Antes do início da terapêutica com MTX deve ser feita uma avaliação laboratorial da função renal, hepática e hematológica (hemograma), e devem ser excluídas potenciais contra-indicações ao tratamento (tabela 1).

Terapêutica Cirúrgica

A terapêutica cirúrgica é a abordagem mais antiga no tratamento da GE (55). Nos últimos 40 anos, a técnica cirúrgica (procedimento e via de abordagem), tem sofrido modificações importantes.

Actualmente a abordagem laparoscópica é o *gold-standard* para tratamento cirúrgico da mulher com GE, pelas vantagens inerentes à laparoscopia nomeadamente o tempo operativo, a perda hemática intra-operatória, o tempo de internamento, a necessidade de analgesia no pós-operatório e o tempo de convalescença serem menores (56). A laparotomia está hoje em dia reservada para os casos de instabilidade hemodinâmica. A escolha da via de abordagem deve tomar sempre em consideração a experiência do cirurgião.

TABELA 1

Contra-indicações à terapêutica com MTX

Gravidez intra-uterina
Imunodeficiência
Anemia, leucopenia ou trombocitopenia moderada/grave
Hipersensibilidade ao MTX
Doença Pulmonar Activa
Úlcera Péptica Activa
Disfunção hepática significativa
Disfunção renal significativa
Aleitamento
Sem garantias de adesão ao esquema de vigilância (Contra-indicação relativa)

Adaptado de ASRM Practice Committee. Treatment of Ectopic Pregnancy. Fertl Steril 2008 (54)

Os procedimentos cirúrgicos realizados no tratamento da GE são a salpingotomia e a salpingectomia. A experiência cirúrgica e a existência ou não de patologia na trompa contralateral são os principais determinantes no procedimento a efectuar. A salpingotomia deve ser o procedimento de escolha em caso de patologia na trompa contralateral e desejo de fertilidade futura. Na ausência de patologia contralateral não há evidência clínica clara que comprove melhores resultados em termos de fertilidade futura na salpingotomia comparativamente à salpingectomia (57).

A persistência de tecido trofoblástico é uma complicação exclusiva do tratamento cirúrgico e deve-se uma remoção incompleta do trofoblasto durante a intervenção. A sua incidência varia entre 5 e 20% (58), é mais frequente na abordagem laparoscópica (41, 59) e nos casos de salpingotomia (57, 60), e parece relacionar-se com o valor inicial de β hCG. A exclusão deste diagnóstico implica a documentação pós-operatória da negatização da β hCG. Em caso de suspeita de persistência de tecido trofoblástico, terapêutica cirúrgica ou médica com MTX podem estar indicadas.

A salpingotomia laparoscópica e a terapêutica médica (protocolo de Stovall) têm taxa de sucesso sobreponível (41, 56).

Decisão Terapêutica

Actualmente o único protocolo que auxilia na decisão terapêutica e que engloba as três opções previamente descritas

foi elaborado por *Hervé Fernandez* (61). (Tabela 2). O autor reuniu seis variáveis (idade gestacional, β hCG, PRG, dor abdominal, volume de hemoperitoneu e diâmetro da hematossalpinge) que são pontuadas de 1 a 3, resultando do seu somatório um *score* ao qual está associada uma modalidade terapêutica. A aplicação deste protocolo está associado a uma taxa de sucesso da terapêutica médica que atinge os 82% (61). A β hCG tem de ser monitorizada até se documentar a sua negatificação.

TABELA 2			
Score Fernande (61)			
	1	2	3
Idade Gestacional (dias)	≥ 49	43-48	≤ 42
Dor Abdominal	Ausente	Provocada	Espontânea
Hematossalpinge (cm) ^(a)	<1	1-3	>3
Hemoperitoneu (ml) ^(b)	0	1-100	>100
β hCG (mUI/ml)	<1000	1000-5000	>5000
Progesterona (ng/ml)	<5	5-10	>10

^(a) Diâmetro ecográfico médio; ^(b) a x b x c

São pontos controversos na decisão terapêutica as GE com β hCG inicial ≥ 5000 mUI/ml e aquelas em que se documentam movimentos cardíacos (MC). O valor inicial da β hCG foi a variável que mostra uma correlação mais forte com a taxa de sucesso da terapêutica médica (62, 63). Apesar do valor inicial que define este risco não ser consensual (63, 64), uma β hCG inicial ≥ 5000 mUI/ml associa-se a um risco superior de insucesso da terapêutica médica (OR 5,45) (62). Em muitos estudos a presença de MC é considerada um critério de exclusão para terapêutica com MTX (63, 65, 66), no entanto taxas de sucesso de 88% foram descritas em GE com MC (67).

Esta é uma das principais mais-valias do *score* Fernandez, já que o uso de um *score* pré-terapêutico permite a terapêutica médica com baixa taxa de insucesso ao mesmo tempo que define uma população em que, independentemente do valor inicial de β hCG ou da presença de MC, pode beneficiar desta abordagem menos invasiva. A utilização de um *score* multifactorial aumenta a sensibilidade e especificidade na escolha da melhor modalidade terapêutica.

O *score* de Fernandez só deve ser usado na doente hemodi-

namicamente estável. Perante instabilidade hemodinâmica a terapêutica cirúrgica atempada é mandatória.

Fertilidade Futura

Nos países desenvolvidos os avanços no diagnóstico e tratamento da GE converteu a preocupação pela saúde imediata da doente em preocupações relativas à preservação da sua fertilidade, o que justifica o aparecimento de terapêuticas cada vez mais conservadoras (68).

A meta-análise de *Mol et al.* concluiu que, relativamente à abordagem cirúrgica (laparotomia vs laparoscopia) não houve diferença relativamente ao número de gravidezes intra-uterinas subsequentes, mas pareceu haver uma tendência, não significativa, para uma menor recorrência de GE no grupo da laparoscopia (56).

Comparando a terapêutica médica (MTX em dose única) com a salpingotomia laparoscópica, não se encontrou diferença estatisticamente significativa relativamente à taxa subsequente de gravidez intra-uterina mas houve uma taxa de recorrência de GE tendencialmente mais baixa nos casos de tratamento médico (56), o que pode ser justificado pela ausência de agressão cirúrgica na trompa (69).

O recente estudo multicêntrico randomizado e controlado DEMETER, comparou as três principais abordagens terapêuticas (tratamento médico, salpingectomia e salpingostomia) em termos de repercussões na fertilidade futura e concluiu não existirem diferenças significativas entre MTX e salpingostomia (na população sem indicação inicial para tratamento cirúrgico) ou entre salpingostomia e salpingectomia (na população com indicação para terapêutica inicial cirúrgica) (70).

Naturalmente a fertilidade futura destas doentes estará condicionada por outras variáveis independente da ocorrência de GE, como a idade e antecedentes pessoais, nomeadamente história prévia de infertilidade que é considerada a variável mais importante na predição do potencial fértil destas doentes (71), pelo que nestes casos se deva optar por abordagens conservadoras (68).

CONCLUSÃO

A GE continua a ser um tema importante e actual em Ginecologia. A aderência a protocolos clinicamente validados é essencial para garantir a prestação de cuidados adequados e seguros para a doente (72), e a actualização clínica deve ser uma preocupação constante por parte daqueles que lidam com estas situações. A descoberta de novos marcadores serológicos abre novas janelas no diagnóstico e vigilância desta entidade (73, 74).

BIBLIOGRAFIA

1. **Jurkovic D, Wilkinson H.** Diagnosis and Management of ectopic pregnancy. *BMJ*. 2011;342 ...
2. **Dialani V, Levine D.** Ectopic Pregnancy: A Review. *Ultrasound Q*. 2004 Sept;20(3):105-117.
3. **Centers for Disease Control and Prevention (CDC).** Ectopic Pregnancy – United States, 1990-1992. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1995;44:46-8
4. **Goldner TE, Lawson HW, Xia Z, et al.** Surveillance for ectopic pregnancy-United States, 1970-1989. *MMWR Surveill Summ*. 1993;42:73-85.
5. **Stabile I, Grudzinskas JG.** Ectopic Pregnancy: A review of incidence, etiology and diagnostic aspects. *Obstetrical and Gynecological survey*. 1990;45(6):335-347.
6. **Van Den Eeden SK, Shan J, Bruce C, Glasser M.** Ectopic Pregnancy Rate and treatment Utilization in a Large Menaged are Organization. *Obstet Gynecol* 2005;105:1052-7.
7. **Creanga AA, Shapiro-Mendoza C, Bish AL, Zane S, Berg CJ, Callaghan WM.** Trends in ectopic pregnancy mortality in the United States 1980-2007. *Obstet Gynecol* 2011 Apr; 117(4):837-43.
8. **Shaw JLV, Dey SK, Critchley HOD, Horne AW.** Current knowledge of the aetiology of human tubal ectopic pregnancy. *Hum Reprod update* 2010;16(4):432-444
9. **Barnhart KT, Sammel MD, Gracia CR, Chittams J, Hummel AC, Shaunik A.** Risk factors for ectopic pregnancy in women with symptomatic first-trimester pregnancies. *Fertil Steril*. 2006 Jul;86(1):36-43.
10. **Ankum WM, Mol BWJ, Van der Veen F, Bossuyt PMM.** Risk factors for ectopic pregnancy: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 1996 Jun;65(6):1093-99.
11. **Mol BWJ, Ankum WM, Bossuyt PMM, Van der Veen F.** Contraception and the risk of ectopic pregnancy: A meta-analysis. *Fertil Steril*. 1995 Dec;52(6):337-341.
12. **Nazari A, Askari HA, Check JH, et al.** Embryo transfer technique as a cause of ectopic pregnancy in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1993;60:919-921
13. **Chang HJ, Chang SS.** Ectopic pregnancy after assisted reproductive technology: what are the risk factors? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010;22:202-207.
14. **Strandell A, Thorburn J, Hamberger L.** Risk factors for ectopic pregnancy in assisted reproduction. *Fertil Steril* 1999;71:282-286.
15. **Pyrgiotis E, Sultan KM, Neal GS, et al.** Ectopic pregnancies after in vitro fertilization and embryo transfer. *J Assist Reprod Genet* 1994;11:79-84.
16. **Rosman ER, Keegan DA, Krey L, et al.** Ectopic pregnancy rates after in vitro fertilization: a look at the donor egg population. *Fertil Steril* 2009;92:1791-1793.
17. **Clayton HB, Schieve LA, Peterson HB, et al.** Ectopic pregnancy risk with assisted reproductive technology procedures. *Obstet Gynecol* 2006;107:595-604.
18. **Marcus SF, Macnamee M, Brinsden P.** Heterotopic pregnancies after in-vitro fertilization and embryo transfer. *Hum Reprod* 1995;10:1232-1236.
19. **Nazari A, Askari HA, Check JH, et al.** Embryo transfer technique as a cause of ectopic pregnancy in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1993;60:919-921.
20. **Kashyap S, Chung P, Kligman I, et al.** 7 year descriptive summary of ectopic pregnancies occurring after fresh and frozen IVF cycles. *Fertil Steril* 2002;78:S137.
21. **Silva C, Trimachi J, Keefe D, Frankfurter D.** High incidence of ectopic pregnancy following frozen embryo transfer. *Fertil Steril* 2003; 80 (Suppl 3):S178.
22. **Murray H, Baakdah H, Bardell T, Tulandi T.** Diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. *CMAJ* 2005 Oct;173(8):905-912.
23. **Aboud E.** A five-year review of ectopic pregnancy. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 1997;24(3):127-9.
24. **Kirk E, Papageorghiou AT, Condous G, Tan L, Bora S, Bourne T.** The diagnostic effectiveness of an initial transvaginal scan in detecting ectopic pregnancy. *Hum Reprod* 2007;22(11):2824-8.
25. **Atri M, Valenti DA, Bret PM, Gillet P.** Effect of transvaginal sonography on the use of invasive procedures for evaluating patients with a clinical diagnosis of ectopic pregnancy. *J Clin Ultrasound* 2003;31:1-8.
26. **Condous G, Okaro E, Khalid A, Lu C, Van Huffel S, Timmerman D, et al.** The accuracy of transvaginal ultrasonography for the diagnosis of ectopic pregnancy prior to surgery. *Hum Reprod* 2005;20(5):1404-9.
27. **Albayram F, Hamper UM.** First-trimester obstetric emergencies spectrum of sonographic findings. *J Clin Ultrasound* 2002;30:161-77
28. **Richards SR, Stempel LE, Carlton BD.** Heterotopic pregnancy: pe-apraisal of incidence. *Am J Obstet Gynecol*. 1982;142:928-930.
29. **Bello GV, Schonholz D, Moshipur J.** Combined pregnancy: the mount sinai experience. *Obstet Gynecol Surv*. 1986;41:603-613.
30. **Russel SA, Filly RA, Damato N.** Sonographic diagnosis of ectopic pregnancy with endovaginal probes: what has really changed? *J Ultrasound Med*. 1993;12:145-151.
31. **DiMarchi JM, Kosasa TS, Hale RW.** What is the significance of the human chorionic gonadotropin value in ectopic pregnancy? *Obstet Gynecol*. 1989;74:851-855.
32. **Walters MD, Eddy C, Pauerstein CJ.** The contralateral corpus luteum and tubal pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1987;70:823-826.
33. **Stewart BK, Nazar-Stewart V, Tiovola B.** Biochemical discrimination of pathologic pregnancy from early, normal intrauterine gestation in symptomatic patients. *Am J Clin Pathol* 1995;103:386-90.
34. **Kadar N, Boher M, Kemmann E, Shelden R.** The discriminatory human chorionic gonadotropin zone for endovaginal sonography: a prospective, randomized study. *Fertil Steril* 1994;61:1016-20.
35. **Mehta TS, Levine D, Beckwith B.** Treatment of ectopic pregnancy: is a human chorionic gonadotropin level of 2000mIU/mL a reasonable threshold? *Radiology* 1997;205:569-573.
36. **Goldstein SR, Snyder JR, Watson C.** Very early pregnancy detection with endovaginal ultrasound. *Obstet Gynecol* 1988;72:200-204.
37. **Barnhart KT, Sammel MD, Rinaldo PF, Zhou L, Hummel AC, Guo W.** Symptomatic patients with a early viable intrauterine pregnancy: hCG curves redefined. *Obstet Gynecol* 2004;104:50-5.
38. **Silva C, Sammel MD, Zhou L, Gracia C, Hummel AC, Barnhart KT.** Human Chorionic Gonadotropin Profile for Women with Ectopic Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006 Mar;107(3):605-610.
39. **ACOG Practice Bulletin. Medical Management of Ectopic Pregnancy.** *Obstet Gynecol* 2008 Jun;111(6):1479-1485.
40. **Mol BW, Lijmer JG, Ankum WM, Van der Veen F, Bossuyt PM.** The accuracy of single serum progesterone measurement in the diagnosis of ectopic pregnancy: a meta-analysis. *Hum Reprod* 1998;13:3220-7.
41. **Hajenius PJ, Mol F, Mol BWJ, Bossuyt PMM, Ankum WM, Van der Veen F.** Interventions for tubal ectopic pregnancy (Review). *The Cochrane Collaboration* 2009.
42. **Lund J.** Early ectopic pregnancy- comments on conservative treatment. *J Obstet Gyn Brit Em*. 1955;62:70-6
43. **Mashiach S, Carp HJA, Serr DM.** Non operative management of ectopic pregnancy: a preliminar report. *J Reprod Med* 1982;27:127.
44. **Kirk E, Condous G, Bourne T.** The nonsurgical management of ectopic pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27:91-100.
45. **Kirk E, Bourne T.** The nonsurgical management of ectopic pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006;18:587-593.
46. **Rantala M, Makinen J.** Tubal patency and fertility outcome after expectant management of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1997;68:1043-1046.

47. **Fernandez H, Lelaidier C, Baton C.** Return of reproductive performance after expectant management and local treatment for ectopic pregnancy. *Hum Reprod* 1991;6:1474-1477.
48. **American Society for Reproductive Medicine.** Medical treatment of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 2008 Nov;90:S206-S212
49. **Ory SJ, Villanueva AL, Sand PK, Tamura RK.** Conservative treatment of ectopic pregnancy with methotrexate. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:1299-1306
50. **Stovall TG, Ling FW, Buster JE.** Outpatient chemotherapy of unruptured ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1989;51:535-8
51. **Lipscomb GH, Bran D, McCord ML, Portera C, Ling FW.** An analysis of 315 ectopic pregnancies treated with single-dose methotrexate. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:1354-1358
52. **Thurman AR, Cornelius M, Korte JE, Fylstra DL.** An alternative monitoring protocol for single-dose methotrexate therapy in ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 2010 Feb;202:139-e1-6
53. **Stovall TG, Ling FW.** Single-dose methotrexate: an expanded clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 1993 Jun;168(6):1759-62
54. **ASRM Practice Committee.** Medical Treatment of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* Nov2008; 90(3):S206-12
55. **Tait RL.** Five cases of extrauterine pregnancy operated upon at the time of rupture. *BMJ* 1884;1:1250
56. **Mol F, Mol BW, Ankum WM, Van der Veen F, Hajenius PJ.** Current evidence on surgery, systemic methotrexate and expectant management in the treatment of tubal ectopic pregnancy: a systemic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2008;14(4):309-319
57. **Royal College of Obstetricians and Gynaecologists.** The management of tubal pregnancy. Guideline No.21 2004
58. **Barnhart KT.** Ectopic Pregnancy. *N Engl J Med* 2009;361(4):379-387
59. **Tulandi T, Saleh A.** Surgical Management of ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1999;42(1):31-38
60. **Rabischong B, Larrain D, Pouly JL, Jaffeux P, Aublet-Cuvelier B, Fernandez H.** Predicting Success of Laparoscopic Salpingostomy for ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* Sep2010;116(3):701-707
61. **Fernandez H, Lelaidier C, Thouvenez V, Frydman R.** The use of a pretherapeutic, predictive score to determine inclusion criteria for the non-surgical treatment of ectopic pregnancy. *Hum Reprod* 1991;6(7):995-998
62. **Menon S, Collins J, Barnhart KT.** Establishing a human chorionic gonadotropin cutoff to guide methotrexate treatment of ectopic pregnancy: a systematic review. *Fertil Steril* 2007;87:481
63. **Tawfiq A, Agameya AF, claman P.** Predictors of treatment failure for ectopic pregnancy treated with single-dose methotrexate. *Fertil Steril* 2000;74(5):877-880
64. **Lipscomb GH, McCord ML, Stoval TG, Huff G, Portera SG, Ling FW.** Predictors of success of methotrexate in women with tubal ectopic pregnancies. *N Eng J Med* 1999;341(26):1974-1978
65. **Glock JL, Johnson JV, Brumsted JR.** Efficacy and safety of single dose systemic methotrexate in the treatment of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1994;62:716-721
66. **Henry MA, Gentry WL.** Single injection of methotrexate for treatment of ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:1584-1587
67. **Lipscomb GH, Bran D, McCord ML, Stoval TG, Portera JC, Ling FW.** Analysis of three hundred fifteen ectopic pregnancies treated with single-dose methotrexate. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:1354-1358
68. **Bouyer J, Job-Spira N, Pouly JI, Coste J, Germain E, Fernandez H.** Fertility following radical, conservative or medical treatment for tubal pregnancy: a population-based study. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107:714-721
69. **Fernandez H, Vincent SCA, Pauthier S, Audibert F, Frydman R.** Randomized trial of conservative laparoscopic treatment and methotrexate administration in ectopic pregnancy and subsequent fertility. *Hum Reprod* 1998;13(11):3239-3243
70. **Fernandez H, Capmas P, Lucot JP, Resch B, Panel P, Bouyer J.** Fertility after ectopic pregnancy: DEMETER randomized trial. *Hum Reprod* 2013;28(5):1247-1253
71. **Ory SJ, Nnandi E, Herrmann R.** Fertility after ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1993;60:231-235
72. **Mol F, Van der Boogaard E, van Mello NM, Van de Veen F, Mol BW, Ankum WM, et al.** Guideline adherence in ectopic pregnancy management. *Hum Reprod* 2011;26(3):307-315
73. **Rausch ME, Sammel MD, Takacs P, Chung K, Sheunik A, Barnhart KT.** Development of a multiple marker test for ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2011;117(3):573-582
74. **Zou et al.** Comparison of the diagnostic values of circulating steroid hormones, VEGF-A, PIGF, and ADAM12 in women with ectopic pregnancy. *J Transl Med* 2013; 11:44