

Gravidez ectópica: a propósito de um caso clínico

Eduardo Santos Borges Oliveira

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Medicina
(Mestrado integrado)

Orientador: Dr. Renato Alexandre Silva Martins

Março de 2024



Declaração de Integridade

Eu, Eduardo Santos Borges Oliveira, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 39606 do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 01/03/ 2024

Eduardo Santos Borges Oliveira

Dedicatória

Aos meus pais, Henrique e Márcia, por todo o esforço, dedicação e sacrifício com que me abençoaram durante 25 anos. Serão sempre as referências que permitiram completar esta aventura.

Agradecimentos

Um agradecimento ao meu orientador, Doutor Renato Alexandre Silva Martins, pela orientação e disponibilidade durante a elaboração deste trabalho.

Um agradecimento devido a todos os colegas e amigos que fizeram parte do meu percurso académico e que tornaram esta viagem um verdadeiro sonho. Em particular, aos companheiros que estiveram comigo no dia-a-dia da Covilhã, em todos os bons e maus momentos que tal proximidade exige, ao João Castelhana, ao Francisco Diegues, ao Pedro Pérnica e ao João Cunha. E a todos os outros amigos próximos que, mesmo não partilhando casa, tiveram um papel crucial nesta caminhada.

Por fim, agradecer à minha companheira de todos os dias, Inês, não só pelo amor e carinho, mas também por toda a dedicação com que me apoiou durante todos estes anos e em particular, nos últimos meses desta aventura.

Resumo

Introdução: A gravidez ectópica é uma condição em que o embrião se desenvolve fora do útero. É uma possível emergência médica que requer atenção imediata, pois pode ser potencialmente fatal para a gestante. A gravidez ectópica afeta cerca de 1% a 2% de todas as gestações, e os fatores de risco incluem histórico de gravidez ectópica anterior, infertilidade, uso de dispositivos intrauterinos (DIU), infecção pélvica, cirurgia anterior, entre outros. Os critérios de diagnóstico incluem sinais e sintomas clínicos, como dor abdominal aguda e hemorragia vaginal. A ultrassonografia transvaginal é o exame de imagem padrão para estabelecer o diagnóstico. Além disso, o nível sanguíneo de β -hCG (hormona gonadotrofina coriônica humana) é utilizado para identificar e estratificar uma gravidez ectópica. O tratamento da gravidez ectópica depende da gravidade da condição e pode basear-se numa atitude expectante, médica e/ou cirurgia. A administração de metotrexato é a opção de tratamento clássica para gravidezes ectópicas iniciais, estáveis e de baixo risco, enquanto a cirurgia laparoscópica ou laparotômica é necessária em casos mais graves. Apesar de ser uma entidade rara, esta condição tem o potencial de causar graves prejuízos na saúde da mulher, quer pelas complicações associadas à patologia como pelos efeitos secundários associados ao tratamento.

Objetivo: Efetuar uma revisão da literatura existente tendo por base um caso clínico de Gravidez ectópica, com o objetivo de alargar o conhecimento existente acerca desta condição. Dado tratar-se de uma situação incomum, o conhecimento na área pode ser aprofundado e desta forma ambiciono que o trabalho em causa possa contribuir para um melhor entendimento desta doença estabelecendo também uma ponte com o caso clínico ocorrido no CHUCB.

Métodos: Análise de artigos publicados entre 2013 e 2023, na PubMed, Google Scholar e SciElo em língua inglesa, portuguesa ou espanhola.

Desenvolvimento: A gravidez ectópica (GE) é uma condição de elevada complexidade que acarreta grandes riscos para a saúde da mulher quer pela própria patologia como pelo tratamento a que poderá ser sujeita. Com base na revisão da literatura, determina-se que a grande maioria de implantações ectópicas são tubárias. A tríade de sintomas, imagem ecográfica e nível de β -hCG são responsáveis por determinar o diagnóstico e tratamento de uma GE. A ultrassonografia transvaginal é o método padrão para a obtenção de uma imagem. O tratamento pode ser uma gestão expectante, medicamentoso ou cirúrgico. Os níveis de β -hCG e sinais clínicos são os principais orientadores terapêuticos assim como as preferências da paciente. O tratamento conservador pode ser admitido até níveis de β -hCG de 1500 mIU por mL. Medições iniciais superiores sugerem a necessidade de um tratamento medicamentoso, classicamente recorrendo a metotrexato sistémico, em protocolo de dose

única ou de múltipla dose. Sinais e sintomas de instabilidade hemodinâmica ou ruptura implicam um tratamento cirúrgico recorrendo-se a uma cirurgia preservadora de órgão ou uma salpingectomia.

Conclusão: Este estudo destaca a complexidade da gravidez ectópica, ressaltando a importância do diagnóstico preciso, tratamento individualizado e uma abordagem multidisciplinar para garantir o melhor desfecho para as pacientes. Será necessário no futuro, especialmente a nível nacional, um estudo que permita avaliar os tratamentos utilizados e a sua eficácia de forma a garantir a melhoria dos cuidados futuros prestados.

Palavras-chave: “Gravidez ectópica”; “epidemiologia”; “diagnóstico”; “tratamento”; “gestão”.

Abstract

Introduction: An ectopic pregnancy is a condition in which the embryo develops outside the uterus. It is a potential medical emergency that requires immediate attention, as it can be potentially fatal for the pregnant woman. Ectopic pregnancy affects approximately 1% to 2% of all pregnancies, and risk factors include a history of previous ectopic pregnancy, infertility, intrauterine device (IUD) use, pelvic infection, previous surgery, among others. Diagnostic criteria include clinical signs such as acute abdominal pain and vaginal bleeding. Transvaginal ultrasound is the standard imaging test for diagnosis. Additionally, the blood level of β -hCG (human chorionic gonadotropin hormone) is used to identify and stratify an ectopic pregnancy. The treatment of ectopic pregnancy depends on the severity of the condition and may involve expectant management, medication, and/or surgery. Methotrexate administration is the classic treatment option for early, stable, and low-risk ectopic pregnancies, while laparoscopic or open surgery is required in more severe cases. Despite being a rare entity, this condition has the potential to cause serious harm to women's health, both due to complications associated with the pathology and the side effects associated with treatment.

Objective: Conduct a literature review based on a clinical case of Ectopic Pregnancy, aiming to expand the existing knowledge about this condition. Considering it is an uncommon situation, there is an opportunity to deepen understanding in this field. The goal is for the study to contribute to a better comprehension of this disease, establishing a connection with the clinical case that occurred at CHUCB.

Method: A review of articles published between 2013 and 2023 was conducted using PubMed, Google Scholar, and SciELO. The search encompassed literature in English, Portuguese, or Spanish.

Discussion: Ectopic Pregnancy (EP) is a highly complex condition that poses significant health risks for women, both due to the pathology itself and the potential treatments involved. Based on the literature review, the majority of ectopic implantations occur in the fallopian tubes. The triad of symptoms, ultrasound imaging, and β -hCG levels are crucial for diagnosis and treatment decisions in EP. Transvaginal ultrasound is the standard method for obtaining imaging. Treatment options include expectant management, medication, or surgery. β -hCG levels and clinical signs guide therapeutic choices, along with patient preferences. Conservative treatment may be considered for β -hCG levels up to 1500 mIU/mL. Initial measurements higher than this suggest the need for medication, typically systemic methotrexate, in a single- or multi-dose protocol. Signs and symptoms of hemodynamic instability or rupture warrant surgical intervention, involving either organ-preserving surgery or salpingectomy.

Conclusion: This study underscores the complexity of ectopic pregnancy, emphasizing the significance of accurate diagnosis, individualized treatment, and a multidisciplinary approach to ensure the best outcome for patients. Future research, particularly at the national level, is essential to assess the treatments employed and their effectiveness, aiming to enhance future care provided.

Keywords: “Ectopic Pregnancy”; “epidemiology”; “diagnosis”; “treatment”; “Management”.

Índice

Lista de Figuras	xii
Lista de Tabelas	xiii
Lista de Acrónimos	xiv
1.Introdução.....	1
2.Metodologia.....	3
3.Desenvolvimento	4
3.1. Epidemiologia	4
3.2. Fisiologia e Etiologia.....	5
3.3. Apresentação Clínica.....	8
3.4. Diagnóstico	9
3.5. Gestão e tratamento.....	17
3.6. Locais de implantação atípicos	26
4.Caso Clínico	35
4.1. Descrição do Caso Clínico	35
4.2. Discussão do caso clínico.....	38
5.Conclusão.....	41
6.Bibliografia	43
Anexos	48
Anexo I – Parecer da Comissão de Ética do CHUCB.....	48

Lista de Figuras

Figura 1 - Achados não relacionados com gestação em gravidezes ectópicas. (A) - Um pseudosaco na decídua e (B) fluido livre no fundo de saco. FF, fluido livre; L, esquerda; RT, direita.

Figura 2 - Diagnóstico ultrassonográfico de uma gravidez heterotópica mostrando uma massa anexial ectópica típica de três camadas (EP) ao lado de um embrião intrauterino viável.

Figure 3 - Achados ultrassonográficos em casos de gravidez tubária. Gravidez tubária direita na semana 6 + 1 de gestação, com sinal de "blob" e sinal ultrassonográfico circular de Doppler.

Figure 4 – Proposta de algoritmo de diagnóstico e tratamento da gravidez ectópica.

Figure 5 – Proposta de algoritmo tratamento cirúrgico individualizado da gravidez tubária

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Tipos de gravidez ectópica (GE) e incidência

Tabela 2 - Protocolos de Metotrexato para o Tratamento de Gravidez Ectópica

Tabela 3 - O tratamento cirúrgico da gravidez extrauterina

Lista de Acrónimos

- ADAM-12 – Desintegrina e metaloproteinase-12
- AE – Etanol absoluto
- CCA – cicatriz de cesariana anterior
- CHUCB - Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira
- COVID- 19 – SARS-CoV-2
- CSP – Cesarean Scar Pregnancy
- DIP – Doença inflamatória pélvica
- DIU – Dispositivo Intrauterino
- EGFR- Epidermal Growth Factor Receptor
- FID – Fossa ilíaca direita
- FIE – Fossa ilíaca esquerda
- FIV – Fertilização in Vitro
- GE – Gravidez Ectópica
- GER - Gravidez Ectópica Rompida
- GIU - Gravidez Intrauterina
- GLD – Gravidez de localização desconhecida
- GPT – Alanina aminotransferase
- KCL – Cloreto de potássio
- miRNAs – Micro ribonucleic acid
- MTX- Metotrexato
- PAPP-A - Proteína associada à gravidez A
- RFCE - Recetor de fator de crescimento epidérmico
- RVVF - Retroversoflexão
- SG - Saco gestacional
- SU - Serviço de Urgência
- TAUS – Ultrassom transabdominal
- TRA – Técnicas de reprodução assistida
- TVUS – Ultrassom transvaginal
- USTV-3D – Ultrassom transvaginal tridimensional
- VEGF – Fator de crescimento endotelial vascular
- WNT2B – Wnt Family Member 2B
- β-hCG – Subunidade beta da gonadotrofina coriônica humana

1.Introdução

Um saco gestacional que se implante em um local que não seja o útero é definido como uma gravidez ectópica (GE). (1) A ruptura do local de implantação ectópico é a principal causa de mortalidade materna no primeiro trimestre da gravidez, com uma taxa de 9% a 14% e uma incidência de 5% a 10% de todas as mortes relacionadas à gravidez. (1) A relevância desta condição continua em crescendo no passado recente, tendo um estudo em 2021 detetado um aumento da ruptura de gravidezes ectópicas tubárias durante a pandemia por covid-19(2).

Mulheres com histórico de gravidez ectópica enfrentam um risco significativamente elevado de recorrência. A probabilidade de uma nova gravidez ectópica em mulheres com histórico dessa condição é aproximadamente de 10%, aumentando para mais de 25% em casos de dois ou mais episódios prévios. (3) Além disso, fatores de risco adicionais incluem lesões anteriores nas trompas de Falópio, infecções pélvicas ascendentes, cirurgias prévias na região pélvica ou nas trompas de Falópio (3) A fertilização in vitro (FIV) também apresenta uma taxa de 2,1% a 8,6% para gravidez ectópica, e certas práticas, como o uso de embriões descongelados, podem influenciar a incidência. (4) Outros métodos de reprodução assistida, como a indução da ovulação, também estão correlacionados com a incidência de gestações ectópicas (5) O tabagismo durante o período periconcepcional demonstrou uma relação dose-dependente com um aumento significativo no risco de gestações ectópicas (6).

A tuba uterina é o local mais comum de implantação ectópica, correspondendo a mais de 90% dos casos. (3) No entanto, a implantação na cavidade abdominal (1%), colo do útero (1%), ovário (1–3%) e cicatriz de cesariana (1–3%) podem ocorrer e frequentemente resultam numa maior morbidade devido ao diagnóstico e tratamento tardios. (3)

O diagnóstico de gravidez ectópica é bastante desafiante. Estima-se que 40% das gravidezes ectópicas não são diagnosticadas na apresentação inicial. Além disso, é uma condição complexa de identificar com base na história clínica e no exame físico, uma vez que as características tanto da história quanto do exame físico não são sensíveis nem específicas para o diagnóstico. (7) O correto diagnóstico de uma GE está dependente da utilização de métodos clínicos, analíticos e imagiológicos. Assim, a correlação dos sinais e sintomas da paciente, a imagem ultrassonográfica e a medição dos níveis de β -hCG constituem a tríade que permite ao clínico confirmar a sua suspeita diagnóstica. (1,8)

O tratamento de uma GE pode basear-se numa atitude expectante, intervenção medicamentosa e/ou cirúrgica. Dado que uns números significativos de gestações ectópicas resolvem por reabsorção espontânea, uma abordagem possível é a gestão expectante, que passa pela observação da paciente com monitorização dos níveis de gonadotrofina coriônica humana β (β -hCG). (9) Quando o paciente apresenta níveis iniciais mais elevados de β -hCG ou se a situação clínica assim o exigir, a gestão pode ser farmacológica, tradicionalmente com Metotrexato (MTX) ou mesmo cirúrgica. (8)

A presente dissertação tem o objetivo de reunir e apresentar informação sobre esta condição de uma forma abrangente e holística de forma a apresentar e agrupar os principais métodos de diagnóstico e tratamento. Para isso é efetuada uma revisão da literatura mais recente com a descrição e discussão de um caso clínico real. A GE é uma patologia potencialmente fatal e a sua gestão pode se revelar de alta complexidade mesmo para clínicos experientes. É importante definir caminhos e familiarizar os profissionais de saúde para o risco inerente a esta patologia, mas também dos efeitos adversos associados a alguma das mais comuns formas de tratamento. Desta forma, com um diagnóstico estruturado e adequada seleção do tratamento a implementar, é possível minimizar o impacto desta condição na saúde da mulher.

2. Metodologia

Esta dissertação foi elaborada tendo em consideração os princípios de uma monografia. Para a elaboração da mesma foi realizada previamente uma vasta pesquisa bibliográfica nas bases de dados científicas PubMed, SciELO e Google Scholar utilizando os seguintes termos DeCS/MeSH e operadores booleanos: “gravidez ectópica” [DeCS] e “ectopic pregnancy” [MeSH]. Posteriormente, foi realizada uma pesquisa mais restrita com os seguintes qualificadores associados ao termos descritores: “ectopic pregnancy /diagnosis” [MeSH] AND “ectopic pregnancy /therapy” [MeSH] AND “Methotrexate/administration & dosage” [MeSH] AND “Ultrasonography, prenatal / methods” [MeSH].

A pesquisa foi restringida a artigos em português, inglês e espanhol, com data de publicação entre 2012 e 2023.

A pesquisa foi realizada tendo em consideração a leitura da informação apresentada no título e no resumo de artigos científicos, revisões sistemáticas, revisões simples, ensaios clínicos e *guidelines* de entidades e organizações nacionais e comunidades médico-científicas internacionais.

Inicialmente foram selecionados para leitura integral, análise, interpretação e comparação cerca de 81 artigos de diferentes autores e anos de publicação. Aquando da leitura foi realizada uma seleção criteriosa da informação pretendida e excluídos os artigos pouco pertinentes e duplicados de forma garantir veracidade e atualização dos dados, perfazendo um total de 72 artigos utilizados.

Por fim, todas as informações do caso clínico descrito foram recolhidas do processo clínico da utente do serviço de urgência (SU) e internamento de obstetrícia do Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira (CHUCB), após assinatura do consentimento informado e parecer positivo da Comissão de Ética para a Saúde do CHUCB (anexo I).

3.Desenvolvimento

3.1. Epidemiologia

Uma gestação em que a implantação do óvulo fecundado ocorra fora da cavidade uterina é denominada de Gravidez Ectópica (GE). Esta é a causa mais comum de mortalidade materna no 1º trimestre e o número de diagnósticos tem vindo a aumentar substancialmente na última década. Estima-se que a incidência desta seja entre 1% a 2% de todas gestações e represente 5% a 10% de mortes relacionadas com a gravidez. Contudo, a mortalidade em países desenvolvidos tem vindo a diminuir e estima-se ser de apenas 3,8 mortes por cada 10.000 GE, sendo cerca de 10 vezes menor do que em países em desenvolvimento onde se estima uma taxa de mortalidade de aproximadamente 1% a 3%. (1,10)

Mulheres com história de GE têm um risco aumentado de recorrência. A probabilidade de uma nova gravidez ectópica em uma mulher com antecedentes de uma gravidez ectópica é aproximadamente de 10%, enquanto numa mulher com dois ou mais episódios prévios de gravidez ectópica, o risco de recorrência aumenta para mais de 25%. (3) Existem outros fatores de risco importantes relacionados com a GE que incluem lesões anteriores nas trompas de Falópio, infeções pélvicas ascendentes e cirurgias prévias na região pélvica ou nas trompas de Falópio. (3) A taxa de gravidez ectópica entre gestações por fertilização in vitro (FIV) é de 2,1% a 8,6% após a transferência de embriões, em comparação com 2% em concepções naturais. Num estudo realizado em Taiwan, não foram comprovadas diferenças na incidência entre a utilização de embriões descongelados e embriões frescos. Foi também evidenciado uma associação entre a distensão vesical durante o procedimento e a incidência de gravidez ectópica. (4) Está comprovada uma correlação entre a utilização de reprodução medicamente assistida com indução da ovulação e a incidência de GE heterotópicas. (5) Em um estudo de coorte retrospectivo não foi demonstrado uma diferença significativa da incidência de GE entre utilizadoras de implante hormonal frente a utilizadoras do dispositivo intrauterino. (11) No entanto, estima-se que até 53% das gestações em utilizadoras de DIU são ectópicas. (1)) O tabagismo no período periconcepcional está associado a um aumento dose-dependente de gestações ectópicas. Ex-fumadores têm um risco 2 a 3 vezes maior de gravidez ectópica do que nunca fumantes, enquanto fumadores ativos têm um risco 2 a 4 vezes maior. (6)

A gravidez ectópica com implantação ocorrendo fora da trompa de Falópio representa menos de 10% de todas as gestações ectópicas. (12) Determinados fatores de risco podem alterar a incidência desta patologia em diferentes localizações. Por exemplo, as implantações no local da cicatriz de cesariana são pouco comuns, no entanto ocorrem em até 1 a cada 500 gravidezes em mulheres que passaram por pelo menos uma cesariana prévia. (13)

A ruptura do local de implantação ectópico, principal complicação, estima-se ser de 15% nos países ocidentais. (1) Apesar das melhorias no diagnóstico e tratamento, a ruptura de uma gravidez ectópica ainda é uma causa significativa de mortalidade e morbidade relacionadas à gravidez. Em 2011-2013, nos Estados Unidos, a gravidez ectópica rompida representou 2,7% de todas as mortes relacionadas à gravidez e foi a principal causa de mortalidade relacionada a hemorragias durante a gravidez. (3) A localização abdominal está associada a um risco de morte para a mulher 7.7 vezes superior a outros locais devido a um significativo risco de hemorragia massiva em caso de ruptura. (14) Um estudo realizado em 2021 detetou um aumento da ruptura espontânea de GE tubária na respectiva instituição durante a pandemia por COVID-19 tendo sido teorizado uma relação com o atraso da procura médica por parte das pacientes durante este período. (2)

3.2. Fisiologia e Etiologia

Durante uma gravidez normal, o trofoblasto penetra no miométrio e remodela o leito vascular para permitir um fluxo sanguíneo de baixa resistência/alta velocidade para o embrião. Esta "invasão" fisiológica é interrompida pela camada fibrinóide de *Nitabuch*, uma camada de fibrina entre a zona de fronteira do endométrio compacto e a concha citotrofoblástica na placenta. Esta camada está naturalmente presente entre o endométrio em placentas normalmente anexadas. (15) A contração da musculatura lisa e o batimento ciliar nas trompas de Falópio auxiliam no transporte de um óvulo e embrião. Agressões às trompas de Falópio, geralmente secundárias a inflamação, induzem a disfunção tubária, o que pode resultar na retenção de um óvulo ou embrião. (12) Existem vários fatores locais, como tóxicos, infecciosos, imunológicos e hormonais, que podem induzir a inflamação. Há uma regulação positiva de citocinas pró-inflamatórias após lesões tubárias. Tal promove subsequentemente a implantação, invasão e angiogénese dentro da trompa de Falópio. (12) A infecção por *Chlamydia trachomatis* resulta na produção de interleucina-1 pelas células epiteliais tubárias, sendo um indicador vital para a implantação do embrião no endométrio. A interleucina-1 também desempenha um papel no subsequente recrutamento de

neutrófilos, o que contribui ainda mais para o estado pró-inflamatório. A frequência do batimento ciliar é negativamente afetada pelo tabagismo e infecções. Variações hormonais ao longo do ciclo menstrual também demonstraram efeitos na frequência do batimento ciliar. (12).

Dada a complexa comunicação entre o embrião e o endométrio necessária para uma implantação bem-sucedida, não é surpreendente que um protocolo de estimulação mais artificial possa resultar em uma taxa ligeiramente maior de falha na implantação adequada. A lista de mediadores moleculares necessários é extensa e inclui diversas moléculas de adesão, citocinas, fatores de crescimento e lípidos expressos no momento certo e em concentrações adequadas.(16)

A localização de uma GE pode variar o que implica alterações nas características, risco e apresentação desta patologia. Os locais mais comuns para a implantação ectópica são os segmentos ampular, infundibular e istmo da trompa de Falópio. Menos de 10% das GE ocorrem em outro local, sendo a porção intersticial da trompa o segundo local mais frequentemente atingido. (1) Outras apresentações menos comuns podem incluir gravidez ectópica intramural, heterotópica e gemelar. (14) As descrições, incidência e algumas características por local podem ser encontradas na tabela 1.

A gravidez ectópica abdominal assume particular importância na medida em que é uma condição com maior morbidade e mortalidade comparativamente a outros tipos de GEs.(6)

A condição pode ser primária, se a gravidez se implantar diretamente num local abdominal, ou pode ser secundária após um aborto tubário. Clinicamente, é bastante distinta da GE tubária, pois o nível de β -hCG apresenta-se normal e o sangramento vaginal é raro, o que provoca, na maioria das vezes, um atraso no diagnóstico. (6) A gravidez com implantação em cicatriz de cesariana tem aumentado de incidência em paralelismo com o aumento da frequência da realização de partos por cesariana. (17)

Tabela 1 – Tipos de gravidez ectópica (GE) e incidência, traduzido e adaptado (1).

Tipo de GE	Descrição	Incidência	Caraterísticas
Tubária	Saco gestacional (SG) implanta-se na tuba uterina	95 %	-----
Intersticial	SG implanta-se na porção intersticial da tuba uterina e atravessa o miométrio no fundo uterino	2% - 4%	Pode-se apresentar tardiamente na gravidez
Cicatriz Cesariana	SG implanta-se na parede uterina anterior do segmento inferior onde a cicatriz da cesariana está localizada	<1%	O tratamento tem alta taxa de sucesso, mas também uma alta taxa de complicações
Heterotópica	Gravidez intrauterina (GIU) e GE concomitantes	1% - 3%	Difícil de gerir se GIU desejada
Cervical	SG implanta-se na mucosa do canal endocervical	<1%	Dilatação e curetagem em uma gravidez anterior em 70% dos casos
Ovariana	Implantação do SG nos ovários	<3%	81% associados a dispositivos intrauterinos concomitantes
Abdominal	SG implanta-se na cavidade peritoneal do abdómen	~1%	Alguns casos relatados de partos a termo de bebês saudáveis

As causas desta patologia ainda não são totalmente claras no domínio científico. Para além dos fatores de risco para GE discutidos anteriormente, a destruição anatômica e histológica das tubas uterinas foi apontada como a principal causa embora desequilíbrios hormonais, alterações da motilidade tubária, estreitamento do lúmen e até translocação do óvulo sejam causas associadas. (1,10)

Foram identificados miRNAs que têm demonstrado estar envolvidos no processo de implantação do embrião. Por exemplo, o aumento da expressão do miRNA-31 no endométrio humano e no soro durante a janela de implantação tem potenciado este miRNA como um biomarcador para receptividade ótima.(18) De facto, estudos em humanos têm revelado uma expressão alterada (regulação descendente ou regulação ascendente) de diversos miRNAs no sangue periférico de mulheres com gravidez ectópica (GE). Em particular, a expressão de miR-323-3p foi mais elevada em casos de gravidez ectópica, em comparação com casos de aborto espontâneo e gravidez intrauterina viável.(18). A

distribuição de miRNA também foi diferente nos tecidos embrionários obtidos de gravidezes ectópicas e abortos controlados. (19)

Um estudo na Arábia Saudita procurou medir os níveis de 25-OH vitamina D₃ e Ca²⁺ ionizado de amostras frescas de trompas de Falópio retiradas após salpingectomia de 10 mulheres que compareceram ao Departamento de Emergência com um período de amenorreia (6-8 semanas) com diagnóstico de GE. A gravidez ectópica (GE) foi associada à expressão aberrante de moléculas relacionadas à vitamina D pelo epitélio tubário, o que poderia hipoteticamente predispor à implantação ectópica ao induzir um atraso no transporte dos gametas tubários e/ou aumentar a receptividade tubária para a implantação do embrião. (20)

Em outro estudo, foi revelado que a vascularização intravilosa é um dos fatores etiológicos para a gravidez ectópica rompida (GER). Foi identificado um fator pró-angiogénico chave secretado pelos trofoblastos, o WNT2B, que promove a vasculogénese vilosa, angiogénese e a expansão da rede vascular na condição de GER. (21)

3.3. Apresentação Clínica

A gravidez ectópica deve ser considerada em qualquer paciente grávida com sangramento vaginal ou dor abdominal inferior quando a gravidez intrauterina não foi estabelecida. (8) Assim, qualquer mulher em idade reprodutiva e sexualmente ativa que apresente dor abdominal ou sangramento vaginal deve ser submetida a um teste de gravidez, independentemente de estar ou não a utilizar métodos contraceptivos. (3)

O sangramento vaginal em mulheres com gravidez ectópica deve-se à descamação do endométrio decidual e pode variar desde manchas ou *spotting* até níveis equivalentes à menstruação. Esta reação decidual endometrial ocorre mesmo com a implantação ectópica, e a passagem de um molde decidual pode imitar a passagem de tecido gestacional. Assim, história de hemorragia e passagem de tecido endometrial não significa, por si só, que estamos perante um aborto de uma gravidez intrauterina. (8)

A dor pélvica abdominal é dos sintomas mais frequentes nesta patologia. (10) A natureza, localização e gravidade da dor numa gravidez ectópica variam. Frequentemente, inicia-se com uma dor abdominal ou pélvica do tipo cólica unilateral, à medida que a gestação

distende a tuba uterina. Com a progressão, dor pode tornar-se mais generalizada uma vez que a trompa se rompe e desenvolve-se um hemoperitoneu. (8) Outros sintomas potencialmente presentes incluem pré-síncope, síncope, vômitos, diarreia, dor no ombro, sintomas do trato urinário inferior, pressão retal ou dor ao evacuar. (8)

O exame físico pode revelar sinais de instabilidade hemodinâmica (por exemplo, hipotensão, taquicardia) em mulheres com GER. Pacientes com GE não rompida frequentemente apresentam sensibilidade ao movimento cervical ou anexial. Por vezes, a própria gravidez ectópica pode ser palpada como uma massa dolorosa lateral ao útero. Não há evidências de que a palpação durante o exame pélvico leve a um risco aumentado de ruptura. (8) No entanto, os dados sugerem que mesmo ginecologistas experientes não conseguem detetar mais de metade das massas criadas pela gravidez ectópica no exame físico. (7) O quadro sintomático pode ser ligeiramente diferente perante uma GE não tubária. É o exemplo da implantação no local de uma cicatriz de cesariana prévia, em que a dor abdominal pode frequentemente não estar presente (15) ou na GE abdominal, em que o sangramento vaginal é menos comum. (6)

3.4. Diagnóstico

No ambiente de emergência, pacientes do sexo feminino que apresentem dor abdominal de início agudo e/ou instabilidade hemodinâmica devem ser rapidamente avaliadas quanto à possibilidade de uma GER com um teste de soro ou urina para confirmar a gravidez e uma avaliação focada com ultrassonografia para trauma para detetar um eventual hemoperitoneu.(22) Quando os sinais clínicos não evidenciam uma situação emergente, os métodos de diagnóstico atuais para a gravidez ectópica (GE) dependem dos níveis séricos de β -hCG em correlação com os achados da ultrassonografia transvaginal (TVUS) ou da ultrassonografia abdominal (TAUS). (1)

O papel da β -hCG

A gonadotrofina coriônica humana beta (β -hCG) pode ser detetada na gravidez tão precocemente quanto oito dias após a ovulação. A taxa de aumento nos níveis de β -hCG, geralmente medida a cada 48 horas, pode ajudar a distinguir uma gravidez normal de uma anormal nos estágios iniciais.(8)Os níveis séricos seriados de β -hCG devem ser obtidos no mesmo laboratório sempre que possível, a fim de evitar variabilidade entre ensaios e laboratórios.(22)

Numa gravidez intrauterina viável com um nível inicial de β -hCG inferior a 1.500 mIU por mL (1.500 UI por L), há uma probabilidade de 99% de que o nível de β -hCG aumente pelo menos 49% em 48 horas. À medida que o nível inicial de β -hCG aumenta, a taxa de aumento em 48 horas diminui, com uma expectativa de aumento de pelo menos 40% para um nível inicial de β -hCG de 1.500 a 3.000 mIU por mL (1.500 a 3.000 UI por L) e 33% para um nível inicial de β -hCG superior a 3.000 mIU por mL. (8) O aumento dos níveis de β -hCG em mulheres com uma gravidez intrauterina viável e sintomas de possível falha na gravidez varia significativamente de acordo com o valor inicial. Desta forma, poderá ser necessário um "limite" menos rigoroso (aumento mais lento) quando os valores de β -hCG são elevados para que gravidezes intrauterinas desejadas não sejam terminadas (23)

O nível discriminatório é o valor de β -hCG acima do qual se espera que uma gravidez intrauterina seja visível na ultrassonografia transvaginal; varia com o tipo de ecógrafo utilizado, com a experiência do examinador e o número de gestações. (8) Uma combinação de nível de β -hCG superior ao nível discriminatório e uma ultrassonografia que não mostra uma gravidez intrauterina deve suscitar preocupação quanto à perda precoce da gravidez ou uma gravidez ectópica. (8) A zona discriminatória foi previamente definida como um nível de β -hCG de 1.000 a 2.000 mIU por mL (1.000 a 2.000 UI por L); no entanto, esse limite pode comprometer a detecção de algumas gestações intrauterinas que não se tornam aparentes até que um nível ligeiramente mais alto de β -hCG seja atingido. (8) Em um estudo realizado nos E.U.A, as mulheres afro-americanas apresentaram um aumento mais rápido nos níveis de β -hCG ($p < 0,001$) em comparação com mulheres não afro-americanas, demonstrando-se assim a necessidade de níveis discriminatórios personalizados à circunstância e pessoa. (23) Desta forma, numa gravidez desejada, é recomendado utilizar um nível discriminatório de 3.500 mIU por mL (3.500 UI por L) para evitar diagnósticos incorretos e interrupção de uma gravidez viável, embora a maioria das gestações seja visualizada quando o nível de β -hCG atinge 1.500 mIU por mL. (8)

Níveis decrescentes ou uma taxa de evolução mais baixa dos valores de β -hCG sugerem aborto espontâneo ou gravidez ectópica, sendo uma diminuição de 21% ou mais indicativa de uma gravidez intrauterina falhada. Em geral, a complexidade do diagnóstico e o comportamento dos níveis de β -hCG dependem do tipo de gravidez ectópica. (1)

Para além da β -hCG, outros marcadores experimentais estão a ser pesquisados para possível utilização em diagnósticos; no entanto, não são tradicionalmente utilizados em ambientes clínicos. Esses marcadores incluem inibina A, ativinas, proteína associada à gravidez A (PAPP-A), a desintegrina e metaloproteinase-12 (ADAM-12), fator de

crescimento endotelial vascular (VEGF) e mensageiros e micro-RNAs. A literatura que suporta estes marcadores é escassa e serão necessários mais estudos para perceber o seu benefício na prática clínica. (24–26)

Outro método experimental, a amostra endometrial, está a ser explorada como uma possível nova forma de diagnóstico de gravidez ectópica. A amostra permite a diferenciação entre gravidezes intrauterinas falhadas e gravidezes ectópicas, permitindo assim, que as pacientes evitem exposição desnecessária a tratamento farmacológico. A amostra endometrial pode ser realizada usando pipetas de biópsia endometrial, dilatação e curetagem, aspiração com cânula de Karman ou seções congeladas. (1)

Gravidez de localização desconhecida

Existem dois meios de saber a localização de uma gravidez: visual e histológico. Ambos os métodos têm limitações, uma vez que a confirmação radiológica não pode ocorrer antes de 5-6 semanas de gestação, e a confirmação histológica frequentemente requer a interrupção da gravidez. Isso pode deixar um intervalo de uma a duas semanas entre a confirmação de que uma mulher está grávida e a afirmação de que está na localização adequada. (27)

A ultrassonografia que não mostre gravidez intrauterina nem GE numa paciente com teste de gravidez positivo é denominada gravidez de localização desconhecida (GLD). Em uma gravidez desejada, os níveis de β -hCG e a ultrassonografia seriada, combinados com história da paciente sobre dor ou hemorragia, orientam o planeamento. Numa gravidez indesejada ou quando a possibilidade de uma gravidez intrauterina viável foi excluída, a aspiração manual a vácuo do útero pode avaliar vilosidades coriônicas que diferenciam a perda de gravidez intrauterina de uma gravidez ectópica. (8) Se as vilosidades coriônicas não forem visualizadas após a aspiração uterina, é imperativo iniciar o tratamento para gravidez ectópica ou repetir a medição de β -hCG em 24 horas para garantir pelo menos uma redução de 50%. Precauções para gravidez ectópica e níveis seriados de β -hCG a cada 48 horas devem ser mantidos até que o nível seja indetetável. (8,27)

O estudo ultrassonográfico inicial durante a gravidez, depende do momento e da experiência do examinador e muitas vezes não revela claramente uma gravidez intrauterina. Uma gravidez extrauterina acaba por estar presente em 7–20% desses casos.(28)

Ultrassonografia

A utilização da ultrassonografia para diagnosticar a gravidez ectópica foi descrita pela primeira vez há mais de 40 anos. No entanto, até à década de 1980, o 'diagnóstico' por ultrassom baseava-se na incapacidade de visualizar uma gravidez intrauterina (IUP), e não da identificação definitiva de uma gravidez extrauterina. (29)

Uma gravidez intrauterina visualizada na ultrassonografia transvaginal praticamente exclui a gravidez ectópica, exceto no caso extremamente raro de gravidez heterotópica. O diagnóstico definitivo de gravidez ectópica pode ser feito por ultrassonografia quando um saco vitelino e/ou embrião são visualizados nos anexos. (8)

A ultrassonografia transvaginal (TVUS) demonstrou ser superior à ultrassonografia transabdominal (TAUS), com sensibilidades para o diagnóstico de gravidez ectópica em estudos iniciais de 77–80% para TAS e 88–90% para TVUS. (29) Especificamente, a ultrassonografia tridimensional transvaginal (3D-TVUS) combinada com ultrassonografia com eco-doppler mostrou-se mais eficaz do que a ultrassonografia tridimensional convencional (3D-US) no diagnóstico precoce de gravidez ectópica. (30)

A compreensão adequada dos sinais normais no início da gravidez intrauterina e da perda precoce da gravidez é importante para descartar a gravidez ectópica. Com uma datação confiável da gravidez, a ultrassonografia transvaginal deve identificar gestações intrauterinas normais por volta das 5 semanas e meia de gestação em praticamente 100% das vezes.(31). O protocolo para avaliação de pacientes com gravidez de localização desconhecida (PUL) deve incluir imagens claras do útero (incluindo cornos bilaterais), colo do útero, ovários e trompas bilaterais, fundo de saco e estruturas pélvicas próximas. Tanto a imagem transabdominal quanto a transvaginal podem ser necessárias para avaliar adequadamente a pelve e o abdómen inferior. (31)

A evidência clara de gravidez ectópica na ultrassonografia baseia-se em achados extrauterinos característicos combinados com a ausência de evidência clara de uma gestação intrauterina, exceto em uma gravidez heterotópica. Esses achados incluem uma massa não homogênea separada do ovário, com ou sem um "sinal de anel" hiperecogénico, ou um polo fetal com ou sem atividade cardíaca em uma localização extrauterina. (31) O fluxo sanguíneo placentário ectópico, comumente referido como um "anel de fogo", pode ser observado com Doppler colorido na periferia de uma massa anexial. Essa hipervascularidade pode ser difícil de distinguir dos achados típicos num corpo lúteo e,

portanto, o diagnóstico distinto pode ser desafiante. A gravidez ectópica não tubária representa uma pequena minoria de todas as GE, e os achados na ultrassonografia nesses casos são amplamente variáveis.(31)

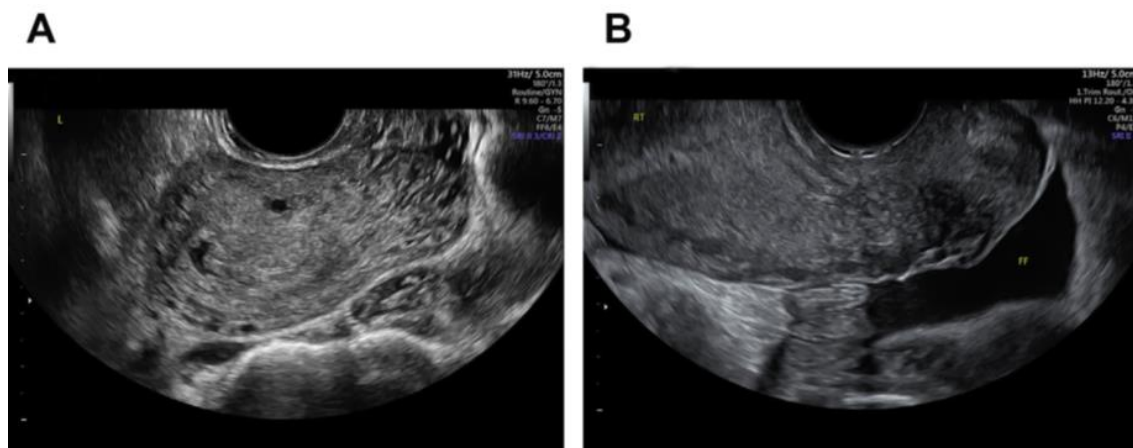


Figura 1 – Potenciais achados não relacionados com gestação em gravidezes ectópicas. (A) um pseudosaco na decídua e (B) fluido livre no fundo de saco. FF, fluido livre; L, esquerda; RT, direita. (31)

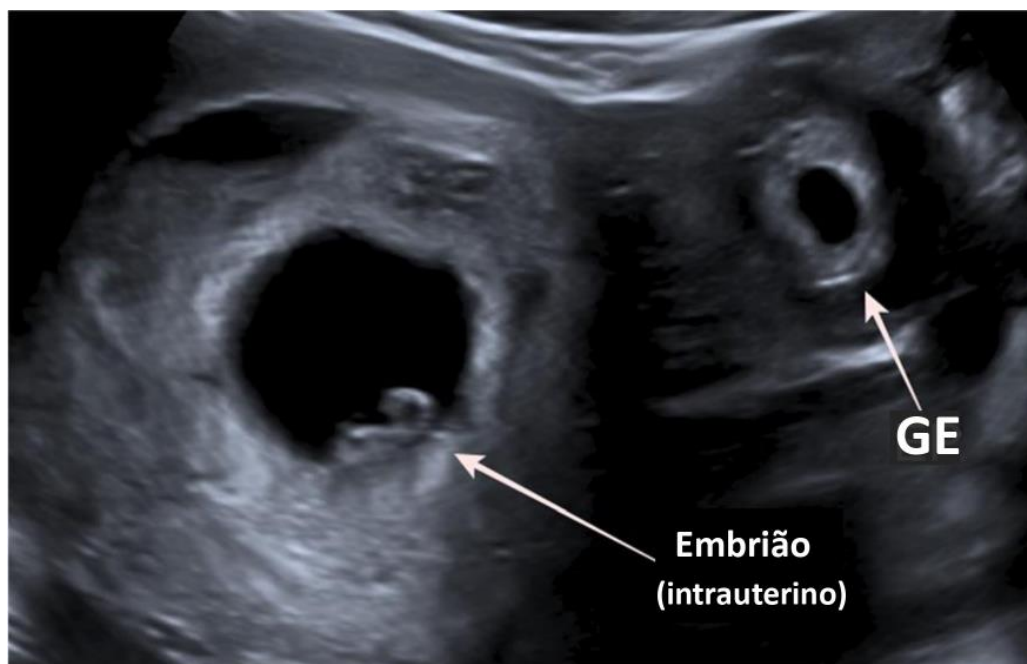


Figura 2 - Diagnóstico ultrassonográfico de uma gravidez heterotópica mostrando uma massa anexial ectópica típica de três camadas (EP) ao lado de um embrião intrauterino viável. (32)

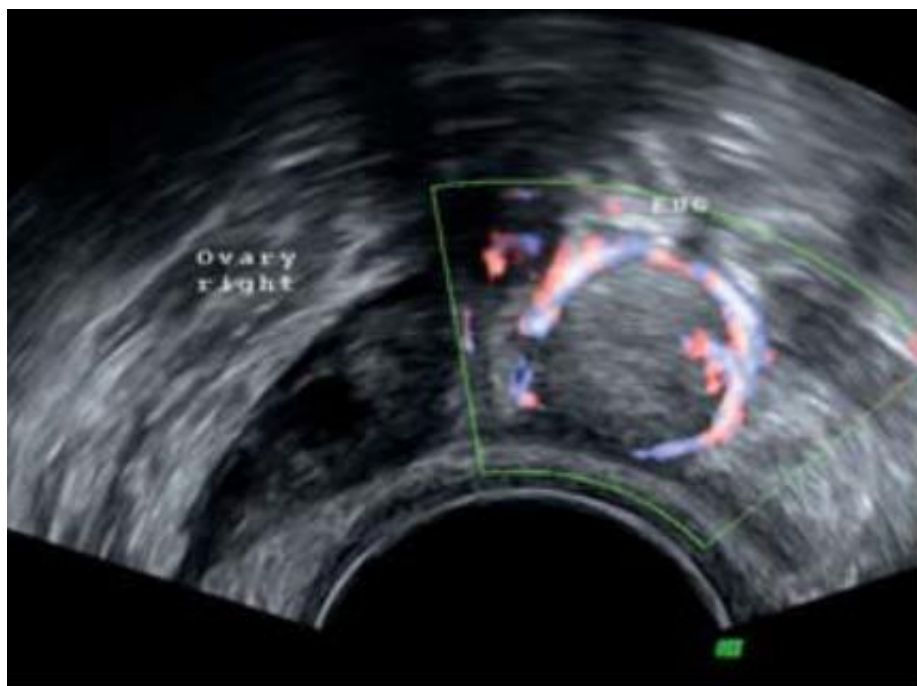
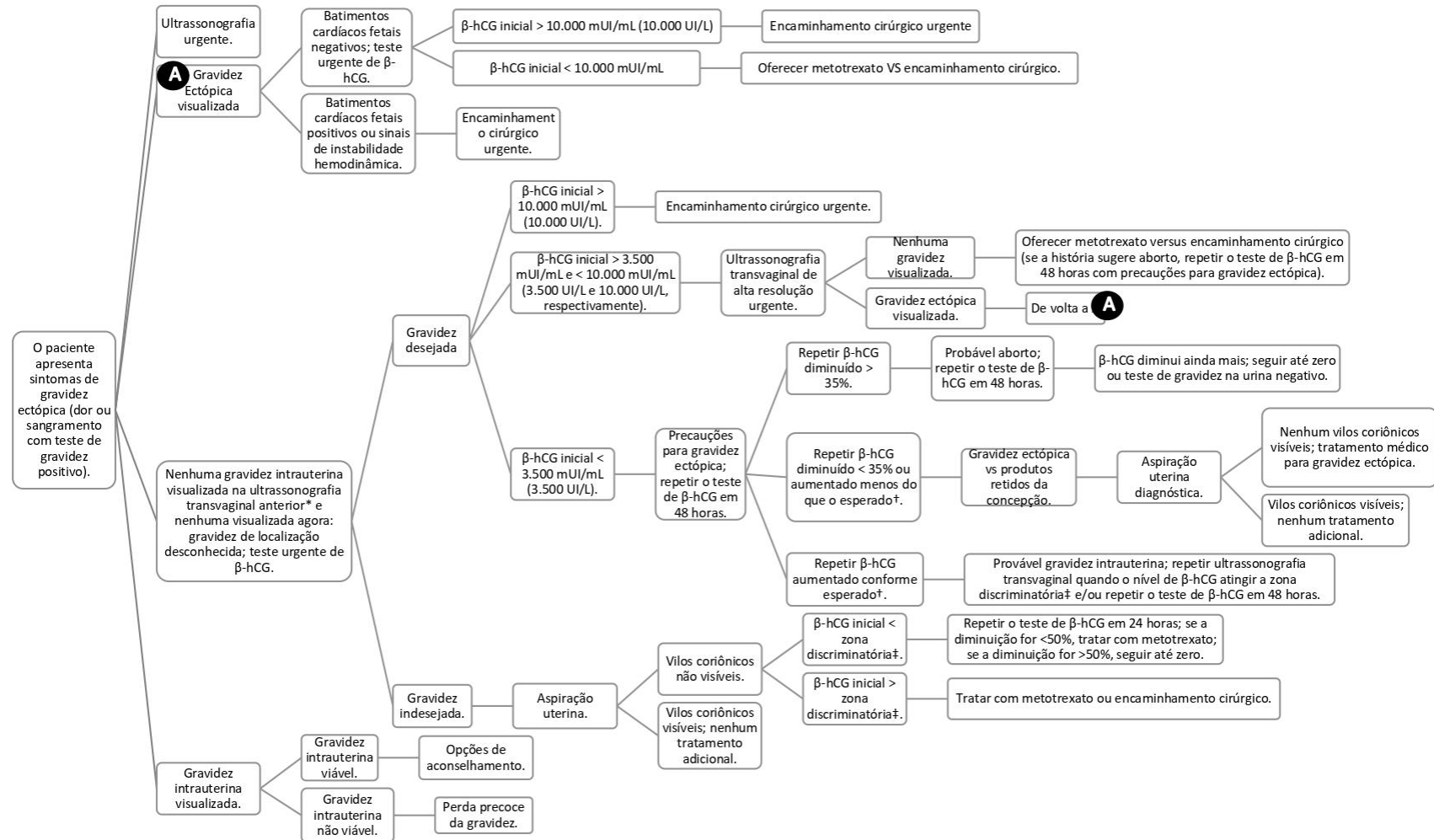


Figura 3- Achados ultrassonográficos em casos de gravidez tubária. Gravidez tubária direita na semana 6 + 1 de gestação, com sinal de “blob” e sinal ultrassonográfico circular de Doppler (“anel de fogo”). (28)

É necessário reconhecer que um hemoperitoneu sem uma gravidez ectópica visualizada pode ser devido a uma gravidez ectópica ou a um quisto hemorrágico; e que distinguir um aborto incompleto de uma gravidez de localização desconhecida nem sempre é possível e requer acompanhamento clínico. (33)

Nem todas as gravidezes ectópicas serão visualizadas utilizando a TVUS e possivelmente não numa única visita, sendo que pode ser necessário repetir o exame numa data posterior. Um estudo prospetivo com mais de 5000 mulheres, incluindo 120 gravidezes ectópicas tubárias, descobriu que 73,9% foram visualizadas na TVUS quando a paciente compareceu à clínica pela primeira vez. Os casos restantes não foram diagnosticados e foram inicialmente classificados como GLD. (29) O diagnóstico diferencial inclui uma gravidez intrauterina inicial intacta que ainda não pode ser vista por ultrassom e um aborto espontâneo precoce. Os estudos de imagem, características clínicas individuais e a evolução dos níveis de gonadotrofina coriônica humana (β -hCG) são as ferramentas que apontam para o diagnóstico mais correto. (28) A figura X representa uma proposta de um algoritmo adaptado da literatura para o diagnóstico desta patologia.

Gravidez Ectópica



β -hCG = gonadotrofina coriônica humana beta.

*—Se uma gravidez intrauterina foi vista em ultrassonografia anterior e não é mais vista, é diagnosticada a perda precoce da gravidez concluída, e nenhum manejo adicional é necessário.

†—Em uma gravidez intrauterina viável com um nível inicial de β -hCG < 1.500 mUI/mL (1.500 UI/L), 1.500 a 3.000 mUI/mL (1.500 a 3.000 UI/L) ou > 3.000 mUI/mL, há uma chance de 99% de que o nível de β -hCG aumentará em 48 horas pelo menos 49%, 40% ou 33%, respectivamente. Uma taxa mais lenta de aumento ou uma diminuição sugere, mas não diagnostica, perda precoce da gravidez ou gravidez ectópica.

‡—A zona discriminatória é o nível de β -hCG no qual a gravidez deve ser visível e varia de acordo com a qualidade da máquina de ultrassom.

Figura 4 – Proposta de algoritmo de apoio ao diagnóstico de gravidez ectópica, traduzido e adaptado (8)

3.5. Gestão e tratamento

Atitude Expectante

A atitude expectante, apesar de pouco comum, pode ser considerada com acompanhamento próximo para pacientes com suspeita de gravidez ectópica que estão assintomáticas e apresentam valores muito baixos de β -hCG com uma evolução temporal descendente.(8) Gravidezes ectópicas que se apresentam com níveis de β -hCG < 200 mIU/mL resolvem-se espontaneamente em 88% dos casos; no entanto, a taxa de resolução espontânea diminui à medida que os níveis de β -hCG ultrapassam esse limite. (3) Os pacientes colocados neste tipo de gestão devem realizar testes de β -hCG a cada 48 horas e devem considerar outras opções se os níveis não diminuírem. (1) A evidência na literatura sugere níveis de β -hCG superiores ou inferiores a 1500 mIU/mL para fornecer um método para orientar a escolha entre uma gestão expectante versus tratamento farmacológico ou mesmo cirúrgico para certos tipos de gravidez ectópica. Quando possível, deve optar-se por uma atitude expectante, visto que evita exposições desnecessárias a tratamentos mais agressivos, que poderão ter consequências negativas na mulher nomeadamente na sua futura fertilidade. (34,35)

A literatura existente sugere que não há diferença significativa no sucesso do tratamento, na necessidade de intervenção cirúrgica ou no tempo de resolução da gravidez ectópica tubária entre a abordagem expectante e o tratamento médico nomeadamente com metotrexato em casos de gravidez ectópica tubária clinicamente estável com baixos níveis de β -hCG. (36,37) Assim, a decisão de gerir a gravidez ectópica de forma expectante, medicamentosa ou cirúrgica deve ser baseada em fatores e preferências individuais da paciente, achados clínicos, achados ultrassonográficos e níveis de β -hCG, fazendo um balanço entre os aspetos positivos e negativos de cada atitude.(8)

Tratamento medicamentoso

O metotrexato (MTX) é o principal medicamento utilizado para o tratamento da gravidez ectópica. Sendo um antagonista do folato, interrompe as células em rápida divisão da gravidez ectópica, que são posteriormente reabsorvidas pelo corpo. A taxa de sucesso diminui com níveis iniciais mais elevados de β -hCG (8) O tratamento médico requer que os pacientes sigam um acompanhamento clínico próximo e compreendam e aceitem os riscos e sinais de rutura da gravidez ectópica. As barreiras à adesão aos cuidados (como transporte, tempo fora do trabalho e cuidados com crianças) devem ser consideradas, pois a

incapacidade de realizar acompanhamento coloca os pacientes em maior risco de complicações e falência do tratamento (22)

Contraindicações ao metotrexato incluem insuficiência renal; anemia moderada a grave, leucopenia ou trombocitopenia; doença hepática ou alcoolismo; úlcera péptica ativa; e amamentação. Portanto, um hemograma completo e um painel metabólico abrangente devem ser obtidos antes de sua administração. (8)

A taxa de sucesso do tratamento com metotrexato é relatada de forma variada na literatura, com taxas variando de 63% a 97%; isso é presumivelmente devido à heterogeneidade dos grupos de pacientes e critérios de inclusão, diferenças nos protocolos de tratamento com metotrexato e definições variadas de resposta ao tratamento.(28)

Vários protocolos de metotrexato foram estudados, incluindo um protocolo de dose única, um protocolo de duas doses e até um protocolo de múltiplas doses, sendo que a decisão de qual o melhor regime a adotar é alvo de intenso debate na literatura. (8)

Uma revisão sistemática e meta-análise de três ensaios clínicos randomizados mostrou taxas semelhantes de resolução bem-sucedida para os protocolos de duas doses e de dose única (RR, 1,09; IC 95% 0,98–1,20) e risco comparável de efeitos adversos (RR, 1,33; IC 95%, 0,92–1,94) (56). No entanto, em dois dos três ensaios incluídos na revisão, o regime de duas doses foi associado a maior sucesso entre as mulheres com níveis iniciais elevados de β -hCG. (3)

Definir um nível de β -hCG em que seja claro qual dos regimes se torna superior tem se revelado historicamente um tópico controverso. As taxas de sucesso do tratamento com dose única têm sido citadas classicamente como superiores a 94% até um β -hCG de 4999 mIU/mL.(22) No entanto, outra meta-análise de mais de 1300 gravidezes ectópicas relatou que uma proporção significativamente maior de pacientes foi tratada com sucesso com o regime de múltiplas doses do que com metotrexato em dose única (92,7% e 88,1% respectivamente), embora com mais efeitos adversos. (22)

Para aumentar a eficácia e segurança do resultado do tratamento com metotrexato dose única, o nível sérico de β -hCG deve ser inferior a 1500 UI/L, a frequência cardíaca fetal deve ser indetetável e o tamanho do folículo gestacional não deve exceder 35 mm de tamanho. Outros estudos também indicam sucesso no tratamento com metotrexato com valores de β -hCG abaixo de 4000 UI/L. (9)

Em geral, o protocolo de dose única deve ser ponderado em pacientes com níveis de β -hCG inferiores a 3.600 mIU por mL (3.600 IU por L), e o protocolo de duas doses deve ser considerado para pacientes com níveis iniciais mais altos de β -hCG, especialmente aqueles com níveis superiores a 5.000 mIU por mL. Protocolos de múltiplas doses apresentam um risco maior de efeitos adversos e devem ser evitados sempre que possível. (8)

Tabela 2 - Proposta de protocolos de Metotrexato para o Tratamento de GE, traduzido e adaptado(8)

Protocolos de Metotrexato para o Tratamento de Gravidez Ectópica		
Dia	Regime de dose única	Regime de duas doses
1	<ul style="list-style-type: none"> - Verificar estabilidade basal do hemograma completo e painel metabólico abrangente; determinar nível de β-hCG; - Administrar dose única de metotrexato, 50 mg por m²; 	<ul style="list-style-type: none"> - Verificar estabilidade basal do hemograma completo e painel metabólico abrangente; determinar nível de β-hCG; - Administrar dose única de metotrexato, 50 mg por m²;
4	<ul style="list-style-type: none"> - Medir nível de β-hCG*; 	<ul style="list-style-type: none"> - Medir nível de β-hCG Administrar segunda dose de metotrexato, 50 mg por m²;
7	<ul style="list-style-type: none"> - Medir nível de β-hCG: - Se a diminuição do dia 4 para o dia 7 for $\leq 15\%$, oferecer a opção de readministração de metotrexato em dose única, 50 mg por m², ou encaminhar para cirurgia; Se o nível de β-hCG não diminuir após duas doses de metotrexato, encaminhar para cirurgia; - Se a diminuição do dia 4 para o dia 7 for $> 15\%$, medir os níveis de β-hCG semanalmente até que se tornem indetectáveis; 	<ul style="list-style-type: none"> - Medir nível de β-hCG: - Se a diminuição do dia 4 para o dia 7 for $\leq 15\%$, oferecer a opção de doses adicionais de metotrexato ou encaminhar para cirurgia; as doses adicionais de metotrexato devem ser de 50 mg por m² no dia 7, com medição do nível de β-hCG no dia 11, depois outra dose de 50 mg por m² no dia 11 se o nível de β-hCG não diminuir $\leq 15\%$ do dia 7 para o dia 11; se o nível de β-hCG não diminuir $\leq 15\%$ do dia 11 para o dia 14, encaminhar para cirurgia; - Se a diminuição do dia 4 para o dia 7 for $> 15\%$, medir os níveis de β-hCG semanalmente até que se tornem indetectáveis.
<p>β-hCG = gonadotrofina coriônica humana beta.</p> <p>*No protocolo de dose única, não há ação a ser tomada com base no nível de β-hCG no dia 4; geralmente, aumenta do dia 1 para o dia 4.</p>		

Em simultâneo com a administração de MTX, os níveis de β -hCG devem ser medidos nos dias 1, 4 e 7 do tratamento. A primeira medição ajuda o clínico a decidir entre os protocolos de uma ou duas doses. Classicamente, no "dia 1" de um regime de dose única, o metotrexato intramuscular (50 mg/m² de área de superfície corporal) é administrado. Os níveis séricos de hCG devem diminuir pelo menos 15% entre os dias 4 e 7; caso contrário, o paciente pode receber até 3 doses adicionais de metotrexato a cada 7 dias ou passar por tratamento cirúrgico. (8,22)

Em qualquer momento do tratamento, se os pacientes desenvolverem dor significativa, distúrbios hemodinâmicos ou qualquer outra evidência de GER, deve-se procurar o tratamento cirúrgico. Em pacientes cujas gravidezes ectópicas são geridas com sucesso de forma farmacológica, os níveis séricos de β -hCG devem ser monitorizados até atingirem valores próximos de zero, o que normalmente ocorre dentro de 3 semanas, mas pode levar até 2 meses.(22,38)A resolução dos níveis de β -hCG é significativamente mais rápida em pacientes tratadas com sucesso com o regime de metotrexato de duas doses em comparação com o regime de dose única (25,7 \pm 13,6 versus 31,9 \pm 14,1 dias; P > 0,025). (39) A vigilância ultrassonográfica para a resolução de uma gravidez ectópica não é rotineiramente indicada, pois os achados não preveem rutura ou tempo para resolução.(3)

Os efeitos adversos do MTX são dose-dependentes. Visto que o MTX afeta principalmente células em rápida divisão, sintomas gastrointestinais como náuseas e vômitos são comuns. Pacientes podem experimentar alguma dor abdominal dois a três dias após a administração do metotrexato. Essa dor pode ser gerida de forma expectante, desde que não haja sinais de rutura. Outros sintomas adversos como elevação de enzimas hepáticas, alopecia e pneumonite são bastante mais raros. Sempre que presente, as pacientes devem reportar febre e sintomas respiratórios ao seu médico. (3,8)

Futuras alternativas farmacológicas

➤ Letrozol

O letrozol é um inibidor da aromatase de terceira geração que suprime a produção de estrogênio. Aromatase é uma enzima envolvida na biossíntese de estrógenos que converte androstenediona em estrona e testosterona em estradiol. O letrozol bloqueia a ação da aromatase, impedindo uma etapa crítica na produção de estrogênios. (40)

Em 2022, um autor publicou resultados de um estudo não randomizado envolvendo 50 mulheres com uma idade média de 28 anos que foram diagnosticadas com gravidez ectópica tubária. As pacientes foram divididas em dois grupos, sendo um tratado por 10 dias com letrozol (2,5 mg) duas vezes ao dia e o outro com MTX 1 mg/kg. Os resultados dos estudos mostram que ambos os tratamentos foram igualmente eficazes, com taxas de sucesso de 86%, sendo que os níveis de β -hCG diminuíram mais rapidamente nas mulheres tratadas com letrozol. (41)

Outros inibidores da aromatase poderiam ser implementados em pesquisas sobre gravidez ectópica devido ao mesmo mecanismo de ação. O tratamento com letrozol também deve ser comparado com um regime de múltiplas doses de metotrexato, pois pode ser ligeiramente, mas significativamente, mais bem-sucedido do que um regime de dose única. (9)

➤ Gefitinib

Gefitinib é um inibidor do domínio tirosina quinase do recetor de fator de crescimento epidérmico (EGFR) e, como resultado, bloqueia as vias de crescimento controladas pelo recetor. Atualmente, esse medicamento é amplamente utilizado no tratamento do cancro do pulmão.(9)A tentativa de usar o gefitinib para tratar a gravidez ectópica foi motivada por relatos anteriores sobre a alta expressão do EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*) no tecido placentário em comparação com outros tecidos não malignos, e pela dependência do crescimento celular placentário nas vias mediadas pelo EGFR.(9)

Um estudo demonstrou em 2013 que a combinação de gefitinibe e metotrexato tem potencial como tratamento para gravidez ectópica, mas é comumente associada a efeitos colaterais menores, como erupção cutânea transitória e diarreia. Concluindo que o tratamento requer validação de segurança e eficácia em um ensaio clínico maior. (42)

O principal ponto de interesse dessa combinação é o aumento no sucesso do tratamento médico isolado, a redução da necessidade de injeção de resgate de metotrexato, a diminuição do tempo de cicatrização e diminuição de custos económicos associados. (43)

Com base em estudos mais recentes, foi possível concluir que o gefitinibe em combinação com metotrexato acelera a resolução de uma gravidez ectópica e reduz o risco de cirurgia potencial. No entanto, os estudos analisados têm limitações e existem relatos de efeitos adversos graves causados pelo fármaco, especialmente quando utilizado na sua principal indicação, o tratamento do cancro do pulmão. Estes resultados preliminares são bastante promissores, mas precisam ser explorados mais a fundo antes de uma distribuição ampla.

O principal papel deste fármaco poderá prender-se em gravidezes ectópicas não tubárias onde o maior risco hemorrágico exige um melhor tratamento médico.(9,43)

➤ Substâncias administradas localmente

O efeito da injeção de etanol absoluto (AE) no tratamento de gravidez ectópica baseia-se na destruição rápida do tecido coriônico que envolve o saco gestacional, através de um mecanismo de desidratação tecidual. Baixo risco de infeção devido às propriedades antissépticas do etanol; efeito rápido, que pode ser observado dentro de duas horas após a administração; e baixos custos de aplicação foram listados como as maiores vantagens desta terapia.(9)

Um relatório recente de 2022 apresenta dois pacientes que desenvolveram gravidez ectópica cervical por meio de tecnologia de reprodução assistida. As pacientes foram tratadas com o uso de injeções locais de etanol absoluto guiadas por ultrassonografia transvaginal. Em ambos os casos, o tratamento foi bem-sucedido e sem complicações. A utilização destas injeções em prol do uso de MTX pode ser uma importante ferramenta em casais que pretendem preservar a sua fertilidade.(44)

Outra substância utilizada neste âmbito é o Cloreto de Potássio (KCl). O KCl pode ser usado para interromper a atividade cardíaca do embrião ou feto e, conseqüentemente, causar a morte fetal. Demonstrou particular interesse no tratamento de gravidez ectópica não tubária como a heterotópica, cervical e em cicatriz de cesariana.(9) Em um relato de caso descrito, houve uma paciente com gravidez cervical tratada por uma injeção intramuscular e intra amniótica de metotrexato e cloreto de potássio, respetivamente. O tratamento foi eficaz, e nenhuma outra intervenção foi implementada.(45)

Tratamento Cirúrgico

Globalmente, o tratamento cirúrgico tem uma taxa de sucesso maior para gravidez ectópica do que o metotrexato. O valor a partir do qual se deve encaminhar a doente para um possível tratamento cirúrgico é bastante varável, dependendo das normas locais, embora um nível de 5.000 mIU por mL (5.000 UI por L) seja utilizado frequentemente como referência. (8) A laparoscopia é considerada o "*gold-standard*" para o tratamento cirúrgico de gestações extrauterinas. A laparotomia é realizada apenas se a laparoscopia não for possível por motivos técnicos, logísticos ou médicos.(28) As desvantagens inerentes ao tratamento cirúrgico incluem complicações anestésicas, lesões secundárias e perda de sangue.(46)

O tratamento cirúrgico da gravidez tubária consiste em um procedimento de preservação do órgão ou em uma salpingectomia. Os procedimentos de preservação do órgão incluem salpingotomia linear, expressão transampular ou ressecção segmentar (salpingectomia parcial com anastomose primária ou secundária). O principal objetivo é a remoção apenas do tecido trofoblástico.(28) A salpingostomia consiste na remoção exclusiva da gravidez ectópica por meio de uma incisão na tuba uterina.(1) Ao contrário da salpingectomia, medições seriadas de β -hCG são necessárias após a salpingostomia para avaliar a presença de tecido trofoblástico persistente, o que pode ocorrer em até um quinto dos pacientes. (22)

A salpingectomia envolve a remoção de parte ou de toda a tuba uterina juntamente com a gravidez ectópica. É aconselhada para pacientes com gravidezes ectópicas ≥ 5 cm de diâmetro, danos significativos nas tubas, ruptura tubária, sangramento ou anastomose tubária prévia. (1)Após a salpingectomia, a confirmação patológica de tecido gestacional na tuba uterina excisada é suficiente para garantir a resolução. Em geral, medições seriadas pós-operatórias de β -hCG não são necessárias.(22)

Tabela 3 - Tratamento cirúrgico da gravidez extrauterina, traduzido e adaptado.(28)

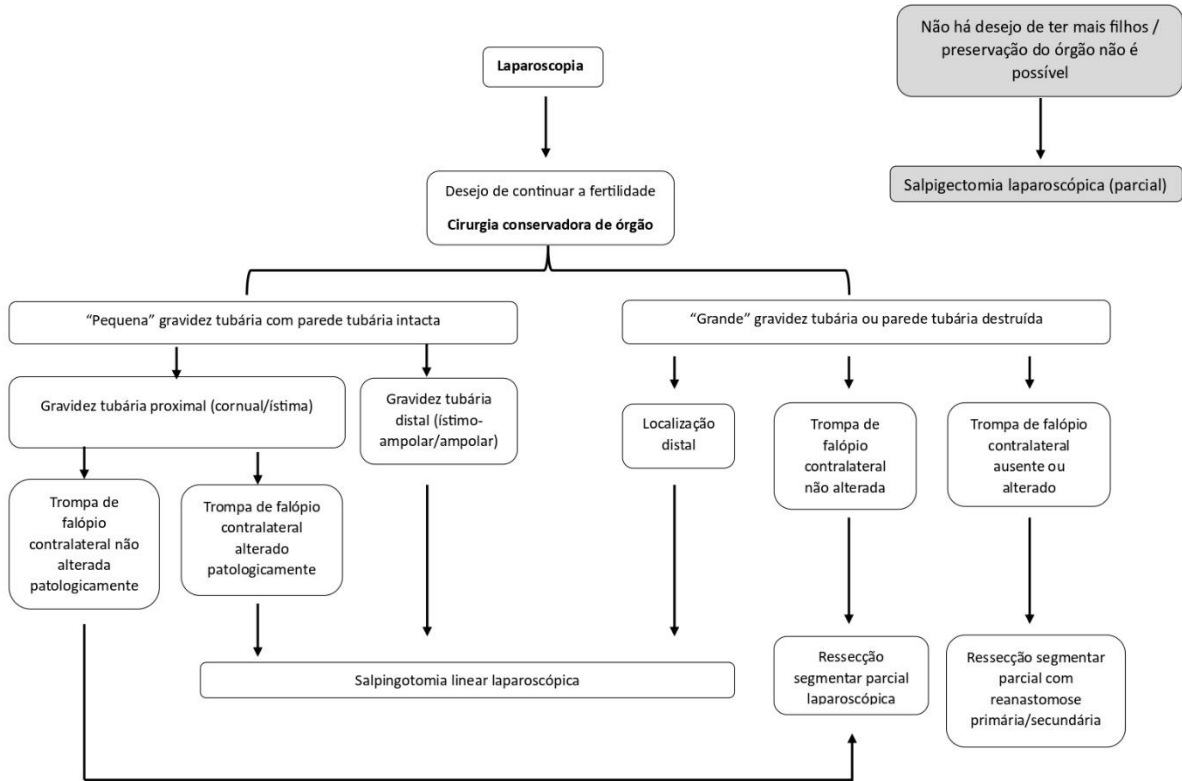
Tratamento Cirúrgico
<p>Indicações</p> <ul style="list-style-type: none"> · Ruptura; · instabilidade hemodinâmica; · sintomas (por exemplo, dor); · laparoscopia diagnóstica; · suspeita de gravidez heterotópica;
<p>Procedimento cirúrgico - Cirurgia preservadora do órgão (tubo)</p> <ul style="list-style-type: none"> · Salpingotomia; · Ressecção segmentar (salpingectomia parcial); · Esvaziamento transampular ("<i>milk-out</i>"); <p>Indicações para um procedimento ablativo (salpingectomia)</p> <ul style="list-style-type: none"> · Sangramento incontrolável; · Destruição tubária acentuada; · Recorrência ipsilateral; · Esterilização ipsilateral prévia;
<p>Acompanhamento</p> <ul style="list-style-type: none"> · Medição semanal do β-hCG até normalização; · Em caso de gravidez extrauterina persistente/tecido trofoblástico: <ul style="list-style-type: none"> o Re-laparoscopia; o Terapia medicamentosa (metotrexato) quando indicado.

Pacientes que se submetem à salpingectomia e têm tubas uterinas contralaterais ausentes/obstruídas ficarão impossibilitadas de conceber naturalmente, sem a ajuda de técnicas de reprodução assistida (ART). Nesse caso, a salpingotomia é preferida por pacientes que desejam preservar a fertilidade.(1) De facto, um estudo de 2020 observou menor probabilidade de gestações intrauterinas após uma salpingectomia.(47) Dadas essas considerações, aconselhamento abrangente ao paciente antes da cirurgia para gravidez ectópica, deve também abordar os desejos do paciente em relação à sua futura fertilidade (e estado da trompa contralateral) assim como o risco de cancro do ovário.(22) O estudo anterior (47) detetou uma taxa de realização de salpingotomia de apenas 6% quando comparado com a salpingectomia. Dada a taxa mais baixa de gravidez intrauterina e a maior taxa de recorrência de gravidez ectópica associada à salpingectomia, especialmente em pacientes com fatores de risco, há uma recomendação ainda mais forte para a salpingotomia. Assim, poderá haver uma subutilização desta técnica, particularmente em mulheres com fatores de risco para doença tubária.(47)

Em implantações ectópicas não tubárias, a complexidade e heterogeneidade dos casos clínicos pode tornar difícil a tomada de decisão terapêutica. Embora uma completa e total visão da gestão clínica de todas as possibilidades de implantação não tubária não seja o âmbito deste trabalho, é importante reter que que o tratamento apenas exclusivamente farmacológico pode ter eficácia reduzida, possivelmente devido à vascularização deficiente dessas implantações atípicas (como em uma cicatriz de cesariana), em que a injeção local de substâncias assim como a coadjuvância de terapêutica medicamentosa e cirúrgica ganha uma maior relevância.(22)

Em suma, a decisão sobre a possibilidade de realizar uma cirurgia de preservação do órgão em casos individuais é baseada em vários fatores, incluindo a intensidade da hemorragia, o tamanho da gravidez tubária, o grau de dano nas tubas uterinas afetadas e contralaterais, histórico anterior de infertilidade, histórico de gravidez tubária anterior, os desejos do paciente em relação à futura fertilidade, a disponibilidade de tecnologia de reprodução assistida e, não menos importante, a habilidade do cirurgião.(1) Assim, a salpingectomia é a abordagem preferida quando há danos graves nas tubas uterinas e em casos nos quais há hemorragia significativa no local cirúrgico proposto. A salpingotomia deve ser considerada em pacientes que desejam futura fertilidade, mas que têm danos na tuba uterina contralateral e em quem a conservação da tuba afetada pode melhorar as hipóteses de assegurar uma futura fertilidade não medicamente assistida. (3,48).

Figura 5 – Proposta de algoritmo do tratamento cirúrgico individualizado da gravidez tubária, traduzido e adaptado (28).



3.6. Locais de implantação atípicos

Gravidez em cicatriz de cesariana

Existem dois tipos de gravidez em cicatriz de cesariana. O Tipo I, gravidez em cicatriz endógena, é caracterizado pela progressão da gravidez para o espaço cervico-ístmico ou cavidade uterina. Por outro lado, o Tipo II, gravidez em cicatriz exógena, é caracterizado pela invasão profunda do defeito na cicatriz de cesariana, progredindo em direção à bexiga e cavidade abdominal. (48) . A importância desta distinção prende-se que o tipo I pode ser uma gravidez viável em casos selecionados, enquanto a tipo II está fortemente associada a ruptura uterina e hemorragia. Devido ao aumento nas taxas de cesarianas nas últimas décadas, houve um aumento substancial na incidência desta patologia gestacional. (17,48)Em mulheres após uma cesariana, a frequência de CSP é aproximadamente 0,15%. (49)

A melhor e principal modalidade de imagem para diagnosticar uma CSP é a ultrassonografia transvaginal (TVUS). Esta apresenta uma clara vantagem sobre a imagem transabdominal. A TVUS fornece um diagnóstico preciso na grande maioria dos casos, sem a necessidade de modalidades de imagem adicionais como a ressonância magnética.(15) É essencial ressaltar que, após 7 semanas de uma CSP em curso, o saco coriônico/gestacional desloca-se em direção ao fundo, povoando a cavidade uterina. Apesar de uma história de uma cesariana anterior e da identificação de um útero anteflexo/retroverso com um saco na cavidade, os profissionais de saúde frequentemente são enganados ao pensar que se trata de uma gravidez intrauterina normal. (50) Assim é essencial ter em atenção os sinais patognomônicos deste tipo de implantação como, a localização anterior baixa da placenta, a vascularidade aumentada na interface placenta/bexiga e a placenta prévia geralmente presente. (50)Outros critérios ultrassonográficos sugeridos pela literatura são 1) uma cavidade endometrial e endocervical vazia; 2) um saco gestacional e placenta aninhados, sobre ou dentro da cicatriz; 3) um saco gestacional de forma triangular (≤ 8 semanas) ou arredondada/oval (≥ 8 semanas) preenchendo a "nicho" da cicatriz (a área rasa representando um local de histerotomia cicatrizada); 4) uma camada fina (1–3 mm) ou ausente de miométrio entre a bexiga e o saco gestacional; 5) um padrão vascular distinto ou rico ao redor da área da cicatriz; e 6) um polo embrionário ou fetal, saco vitelino, ou ambos, com presença ou ausência de atividade cardíaca fetal. (51)

Há uma escassez significativa de dados sobre a gestão da gravidez na cicatriz de cesariana, predominantemente porque a evidência é principalmente baseada em relatos de casos e existe uma falta de consenso sobre a abordagem mais adequada. O tratamento de uma CSP envolve terapia médica, cirúrgica ou uma combinação de ambas, com ou sem intervenções complementares, conforme relatado na literatura.

A atitude expectante é relatada com relativo sucesso em gestações quando não é detetada atividade cardíaca fetal. Um estudo revelou que 70% dos casos incluídos no mesmo não apresentaram nenhuma complicação materna significativa e tiveram um aborto espontâneo sem complicações. Por outro lado, a gravidez com atividade cardíaca embrionária/fetal estava associada a uma carga elevada de complicações no primeiro e segundo trimestres quando não tratada. (52) A avaliação seriada dos níveis séricos de β -hCG é recomendada até a normalização. A imagem pré-natal pode alertar os prestadores de cuidados para resultados adversos. Por exemplo, uma vascularização residual aumentada do miométrio pode exigir um tratamento mais agressivo, como embolização da artéria uterina, quando não é possível descartar completamente todas as complicações de curto prazo. (52) Algumas destas gestações podem progredir até perto do termo, e podem mesmo ser viáveis em mulheres que não desejam terminar com a gestação, no entanto, o risco de complicações não deve ser ignorado (52)

O tratamento farmacológico pode recorrer a MTX sistêmico, local ou uma conjugação de ambos. Apesar do uso sistêmico deste fármaco ser uma das modalidades mais utilizadas no tratamento desta patologia, até um quarto dos pacientes tratados desta forma necessita de tratamento adicional. (53) O metotrexato sistêmico foi considerado eficaz quando o nível sérico de β -hCG era <12.000 mU/mL (OR 5,68; IC 95% 1,37–23,48), sem atividade cardíaca embrionária e com uma idade gestacional inferior a 8 semanas. (54) No entanto, alguns autores criticam a administração sistêmica de metotrexato como um método de tratamento eficaz devido ao fato de que o tecido fibroso é pouco vascularizado, resultando em penetração insuficiente do medicamento. (55) O metotrexato injetado localmente no saco gestacional também tem sido preconizado no tratamento da gravidez na cicatriz de cesariana, embora este apresenta baixas taxas de eficácia quando utilizado de forma isolada mantendo um alto risco de complicações. (53,54) Assim, alguns autores apontam que a administração local de 5 ml de KCL a 10% e 50 mg de metotrexato no saco gestacional, concomitantemente com a utilização de 100 mg de metotrexato sistêmico em CSP entre a 6^a e a 8^a semana de gestação poderá ser um tratamento exclusivamente farmacológico eficaz. (55,56)

A evidência disponível na literatura favorece uma abordagem intervencionista em detrimento da exclusivamente farmacológica, com base nas taxas de sucesso. (13,51) Quando a cirurgia é considerada, a abordagem adequada depende do tipo de gravidez na cicatriz de cesariana, do estado da paciente, da experiência do cirurgião e dos recursos locais. Métodos operatórios incluem: laparotomia, embolização da artéria uterina, histeroscopia e curetagem com sucção do saco gestacional. (55) A laparoscopia, como técnica minimamente invasiva guiada por imagem, tem vantagem em relação à laparotomia devido ao menor risco de hemorragia. De facto, existem casos relatados de tratamento via laparoscopia, no entanto, é ainda uma técnica experimental nesta área e exige o conhecimento da dissecação retroperitoneal e do controlo vascular necessário para realizar esta intervenção de forma segura e eficaz. (57) A dilatação e curetagem, assim como a histeroscopia, são geralmente facilmente acessíveis, mas a embolização da artéria uterina (EAU) requer um radiologista intervencionista, o que pode limitar a disponibilidade do tratamento. (53) A EAU é descrita como um método seguro e eficiente em 295 mulheres em estudos de qualidade média a alta, o que ainda representa um número considerável em relação ao diagnóstico raro. Devido à segurança e eficácia semelhante da embolização da artéria uterina (UAE) com dilatação e curetagem, em comparação com a histeroscopia, ela poderia ser considerada como tratamento de primeira linha, uma vez que os custos são consideravelmente menores. (53)

Tratamentos complementares como a embolização seletiva da artéria uterina ou tratamento pré-procedimento com metotrexato, pode ser útil para melhorar os resultados especialmente em casos de gravidez com idade gestacional superior a 8 semanas. (48)

Implantação Cervical

A gravidez ectópica cervical é a implantação do blastocisto no canal intracervical e representa menos de 1% de todas as implantações ectópicas possíveis. As gestações cervicais são casos de alto risco, pois podem apresentar hemorragia inesperada potencialmente ameaçadora de vida, secundária à erosão dos vasos sanguíneos cervicais, podendo requerer histerectomia para salvar a paciente. O diagnóstico precoce e a gestão farmacológica com metotrexato local e sistêmico ajudam a reduzir a morbimortalidade materna. (58)

A história de dilatação e curetagem em uma gestação anterior foi identificada como o principal fator de risco, estando presente em cerca de 70% dos casos. Parto por cesariana anterior, cirurgia cervical, endometriose, uso de DIU e FIV são outros fatores associados a esta patologia. (59,60) Tal como em outros tipos de implantação, o diagnóstico envolve

combinação de sinais clínicos, como hemorragia ou *spotting* vaginal, serológicos (β -hCG) e imagiológicos (TVUS). Na avaliação com espécuro, os sinais típicos de gravidez cervical são representados por um colo do útero volumoso com mucosa azulada e vasos submucosos dilatados e tortuosos. (60)

Não é claro quais protocolos terapêuticos devem ser utilizados, pois as experiências na gestão de gravidez cervical baseiam-se principalmente em estudos de séries de casos, em grande parte devido à raridade da condição. Uma única dose sistêmica de MTX 50–75 mg/m² é amplamente aceita como terapia de primeira linha. (60) No entanto, níveis séricos de β -hCG ≥ 10.000 mUI/mL, uma idade gestacional de 9 semanas ou mais, presença de atividade cardíaca fetal e um comprimento crânio-caudal > 10 mm foram fatores associados a uma taxa menor de sucesso no tratamento com MTX. (48)

Uma associação de Misoprostol parece ser útil para auxiliar na evacuação cervical, aumentando a frequência e intensidade das contrações musculares lisas uterinas e acelerando o processo de resolução. (60) A injeção intra-amniótica e intracoriônica guiada por ultrassom de MTX (50 mg/m²) também tem sido utilizada em conjunto com a injeção intracardiaca de KCL, se a atividade cardíaca fetal for observada. A embolização arterial apresenta uma alternativa coadjuvante ao tratamento sistêmico ou cirúrgico. (48) A abordagem histeroscópica tem surgido como uma técnica mais segura, rápida e precisa quando realizada por um cirurgião especializado, com a possibilidade de evitar uma histerectomia. Em comparação com outros métodos, como a curetagem e a embolização arterial uterina, esta técnica proporciona uma visualização direta, uma ressecção e coagulação precisas do tecido ectópico, alcançando uma erradicação completa com perdas hemáticas mínimas e preservação da atividade reprodutiva. (60)

Implantação intersticial

Na literatura, os termos gravidez intersticial e gravidez cornual são frequentemente usados de forma intercambiável. No entanto, utilizando uma definição rigorosa, a gravidez intersticial ocorre na porção intersticial ou proximal da trompa dentro da parede muscular do útero, lateralmente ao ligamento redondo, por outro lado, uma gravidez cornual implanta-se no corno do útero e é considerada uma gravidez intrauterina (IUP). (48) Esta condição rara está aumentando em incidência e representa já mais de 2% de todas as gestações ectópicas. (61)

Os fatores de risco desta patologia são semelhantes ao de uma GE e prendem-se essencialmente com as condições que afetem a anatomia ou função tubária.

Frequentemente assintomática, pode também cursar com dor abdominal e/ou hemorragia

vaginal no primeiro trimestre de gravidez. (62) Para além da medição seriada dos níveis de β -hCG, a ultrassonografia (TVUS) representa a ferramenta diagnóstica mais eficaz. Assim, a demonstração de uma borda de tecido miometrial envolvendo o saco gestacional localizado de forma excêntrica, com uma linha exogénica que se estende para a região cornual, é altamente específica para uma gravidez intersticial. (63)

Desta forma, estabelecem-se três critérios ultrassonográficos para o diagnóstico desta entidade: uma cavidade uterina vazia, um saco coriônico visto separadamente e a uma distância superior a 1 cm da borda mais lateral da cavidade uterina, e uma fina camada miometrial envolvendo o saco coriônico. (62)

A gestão terapêutica inclui o tratamento farmacológico (por exemplo, MTX) ou o tratamento cirúrgico. Como em qualquer outra GE, os níveis de β -hCG da paciente estão fortemente associados com o sucesso do tratamento. Ausência de rutura com estabilidade hemodinâmica, um nível de β -hCG < 5.000 UI/L, ausência de atividade cardíaca, um saco gestacional com menos de 4 cm são critérios utilizados para a utilização com sucesso de MTX sistémico. (62) Outras alternativas são a administração local de metotrexato com injeção intrassaco ou intramiometrial sob orientação ultrassonográfica, histeroscópica ou laparoscópica, assim como a injeção adicional de KCL, quando a atividade cardíaca fetal é identificada. (48) As opções cirúrgicas passam pela ressecção laparoscópica ou laparotomia. A última deve ser realizada em uma paciente instável com suspeita de rutura de gravidez intersticial. As abordagens incluem cornuostomia (após a injeção de vasopressina diluída no corno para minimizar a perda de sangue), ressecção cornual ou salpingostomia, esta última sendo utilizada para gestações ectópicas intersticiais menores. A histerectomia é considerada como último recurso em casos de hemorragia incontável. (64)

Implantação Abdominal

As gestações abdominais representam cerca de 1,3% de todas as gestações ectópicas, mas apresentam um risco de morte materna quase 8 vezes maior em comparação com gestações tubárias. (48) Os fatores de risco são semelhantes a outros tipos de GE. (6)

Com base no momento do diagnóstico, a gravidez abdominal ectópica pode ser dividida em precoce (antes da semana 20) e tardia (após a semana 20). Além disso, esta pode ser dividida em uma forma primária e uma secundária. A forma primária ocorre devido à implantação inicial no abdómen, enquanto a forma secundária resulta da reimplantação de tecido gestacional após um aborto tubário, segunda gravidez ectópica, perfuração da parede uterina, FIV, entre outros. (6)

A gravidez abdominal ectópica pode localizar-se na serosa em toda a cavidade peritoneal, em órgãos e omento abdominais, em vasos como a veia cava inferior e aorta, mas é mais frequentemente observada na fossa de Douglas, nos ligamentos uterinos, nas regiões paracólicas e na parede pélvica. (6,48)

As manifestações clínicas são diversas e dependem da localização da gravidez e da idade gestacional. A gravidez abdominal ectópica precoce pode se assemelhar a outras gestações ectópicas e frequentemente é interpretada erroneamente como uma gravidez ectópica tubária. Em estágios avançados da gravidez, a dor durante os movimentos fetais pode ser o primeiro sintoma. Os sintomas comuns de apresentação incluem dor abdominal, movimentos fetais dolorosos, sangramento vaginal, náuseas e vômitos. Clinicamente, o útero não será palpável e a posição fetal pode ser persistentemente transversal ou oblíqua. (6,64) O diagnóstico imagiológico é realizado por meio de radiografia abdominal, ultrassonografia, laparoscopia diagnóstica ou ressonância magnética. A medição seriada dos níveis de β -hCG contribui para o diagnóstico, mas a principal ferramenta utilizada é o ultrassom com a ressonância como segunda alternativa. De forma alarmante, tendo em conta que certas gestações podem chegar a termo, em vários relatos de casos o diagnóstico é feito apenas durante a cesariana. (6,64)

Os sinais ultrassonográficos da gravidez abdominal ectópica incluem: 1) ausência de saco gestacional intrauterino, combinada com a falta de dilatação ou preenchimento tubário nas anexações, 2) um saco gestacional circundado por alças intestinais e separado pelo peritôneo e 3) um saco gestacional altamente móvel ao ser sondado na fossa de Douglas. (6)

Embora algumas gestações em fase inicial possam ser tratadas com MTX sistêmico, até porque em fase inicial são frequentemente diagnosticadas como GLD, o principal método de tratamento nesta condição é cirúrgico. (48,64) Se a gravidez for reconhecida no primeiro trimestre, ela pode ser removida por laparoscopia. Se a gravidez estiver mais avançada (2^o-3^o trimestre), recomenda-se a laparotomia. A remoção da placenta pode ser problemática e levar a hemorragia materna com risco de vida, portanto, a placenta pode permanecer após a ligação do cordão umbilical. O tratamento pós-procedimento pode incluir embolização arterial, metotrexato ou simplesmente adotar uma atitude expectante. A embolização arterial tem sido utilizada para controlar o sangramento após a remoção cirúrgica do feto e da placenta, mas também tem sido utilizada isoladamente como tratamento. (6)

Implantação Ovárica

A gravidez ovariana é um tipo raro de GE e a patogénese permanece incerta. Os fatores de risco tradicionais para gravidez ectópica tubária não são particularmente relevantes na gestação ovariana. Fatores de risco presumidos para a implantação ovariana incluem o uso prévio de DIU, técnicas de reprodução assistida, endometriose concomitante, aderências pélvicas e cirurgia intrauterina. (65) As gravidezes ectópicas ovarianas podem ser divididas em intrafoliulares ou extrafoliulares, sendo as últimas as mais comuns. As gestações extrafoliulares são subclassificadas em intersticiais, corticais, superficiais e justafoliulares. (64)

Embora os sinais e sintomas clínicos da gravidez ovariana sejam semelhantes aos das gestações ectópicas tubárias, por vezes, seus sintomas vagos podem produzir manifestações clínicas bizarras que podem criar uma ilusão diagnóstica. (66)

A TVUS é o método mais confiável na detecção de gestações ectópicas iniciais. Embora seja desafiador distinguir entre um quisto lúteo hemorrágico de uma gestação ectópica, o grau de ecogenicidade de uma massa anexial pode ser útil. (66) Os critérios diagnósticos recomendados por ultrassonografia para a gravidez ovariana incluem 1) a presença de um amplo anel exogénico com uma área eco-lucente interna na superfície ovariana, 2) a presença de córtex ovariano, incluindo corpo lúteo ou folículos ao redor da massa, e 3) a ecogenicidade do anel ser maior do que a do próprio ovário. (65) Ao contrário de uma gravidez ectópica tubária, as gravidezes ectópicas ovarianas não se movem separadamente do ovário quando é aplicada uma pressão suave. (64)

O tratamento consiste em abordagens conservadoras ou cirúrgicas. O tratamento conservador inclui gestão expectante e abordagem farmacológica. O sucesso do tratamento sistémico com MTX é indeterminado embora haja relatos de sucesso com níveis de β -hCG inferiores a 5200 mIU/ml. É frequentemente utilizado no pós-cirúrgico quando os níveis de β -hCG se mantêm persistentes. (64) A utilização bem-sucedida com injeções transvaginais ou laparoscópicas de metotrexato diretamente na gravidez ectópica ovariana também foi relatado. (67) Paradoxalmente, devido à falta de tecido muscular em volta do local de implantação, mas abundante suprimento sanguíneo, o tratamento com MTX pode aumentar temporariamente o risco de rutura pois o coágulo formado após a necrose do saco embrionário aumenta o volume da lesão. (65) A Laparoscopia tem se revelado a opção cirúrgica preferida para o tratamento da gravidez ectópica ovariana. As técnicas cirúrgicas utilizadas no tratamento das gestações ectópicas ovarianas são semelhantes às empregues no tratamento das gestações tubárias. Gestações mais avançadas requerem tipicamente

uma ooforectomia parcial, total ou, em casos com circulação comprometida, salpingo-ooforectomia. A ressecção conservadora (ressecção em cunha) é realizada em pacientes que desejam preservar sua fertilidade. (64,68)

Implantação Heterotópica

A gravidez heterotópica é definida como uma condição em que a gravidez intrauterina e a gravidez extrauterina ocorrem simultaneamente. A incidência teoricamente calculada de uma gravidez heterotópica espontânea é aproximadamente 1 em 30.000. (69) A gestão desta condição potencialmente ameaçadora de vida é extremamente complexa, pois para além do risco de rutura de uma GE, é necessário ponderar a perda do embrião intrauterino após o tratamento. É pouco comum ocorrer por uma conceção natural, sendo que o principal fator de risco associado é a FIV. (70)

Os sintomas são inespecíficos e frequentemente assintomáticos, estando também dependentes do tipo de GE subjacente, tornando o diagnóstico diferencial difícil.

O diagnóstico precoce da gravidez heterotópica é desafiador porque níveis séricos elevados de β -hCG e um embrião intrauterino visível no ultrassom levam a suspeitar de uma gravidez normal, e são poucos os clínicos que procuram uma gravidez ectópica se a paciente estiver assintomática. (69) Como em qualquer outra GE, a medição combinada do β -hCG sérico e a ultrassonografia transvaginal (TVUS) melhoram a sensibilidade diagnóstica. No entanto, a história pessoal do paciente assume particular importância. De facto, a literatura recente defende a avaliação sistemática por TVUS da pelve feminina para pacientes de alto risco (procedimentos de FIV e estimulação ovariana) com diagnóstico de uma gravidez intrauterina. (70)

O tratamento depende da condição da paciente, do tamanho e localização de uma gravidez ectópica, de gestações anteriores, da viabilidade da gestação intrauterina e extrauterina, da experiência dos clínicos, e claro, as preferências da gestante. As opções terapêuticas são semelhantes às referidas anteriormente para os diversos tipos de GE, no entanto, a particularidade desta condição é a possível necessidade de adotar um tratamento que minimize o risco para o embrião intrauterino viável. A gestão expectante pode ser escolhida em pacientes assintomáticas, onde o embrião ectópico não rompido tem um comprimento crânio-caudal limitado, sem atividade cardíaca e um nível decrescente de β -hCG. (69) A aspiração guiada por ultrassonografia transabdominal da GE tem o melhor desfecho materno e a menor taxa de aborto do embrião intrauterino, e deve ser a opção de tratamento apenas quando o saco gestacional ectópico está claramente visualizado. (69) No entanto, em casos urgentes, a opção cirúrgica pode ser a única alternativa viável. Um estudo

realizado em 2016 determinou uma taxa de aborto do embrião viável para a opção cirúrgica de quase 26%. (71)

4.Caso Clínico

4.1. Descrição do Caso Clínico

Paciente do sexo feminino de 28 anos, sem antecedentes ou alergias conhecidas. Grupo sanguíneo: A Rh +. Antecedentes de uma gravidez ectópica com necessidade de salpingectomia em 2012 e um quisto pilonidal. Antecedentes obstétricos com 3 gestações, das quais 1 aborto, 1 parto eutócico e 1 cesariana. Faz ácido fólico como única medicação habitual. A paciente estava a tentar engravidar, e por isso, não utilizava nenhum método contraceptivo.

Recorreu ao serviço de urgência (SU) do Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira (CHUCB) no dia 20 de dezembro de 2022 por perdas de sangue e irregularidades menstruais, realizou estudo analítico para doseamento de β -hCG (5307 mIU/ml), foi realizado ecografia transvaginal que evidenciou saco gestacional irregular de 8 mm.

No dia 22 de dezembro de 2024 foi reavaliada, com realização de nova ecografia e novo estudo analítico de β -hCG. Ecografia revelou útero em retroversoflexão, endométrio heterogêneo e espessado com 17 mm sugestivo de abortamento incompleto, observou-se pequeno derrame cavitário, ovários de dimensões normais, contorno regular e estrutura homogênea, imagem sugestiva de corpo amarelo à esquerda. Realizou novo estudo analítico para dosagem de β -hCG (7800 mIU/ml).

A paciente é internada no serviço de ginecologia/obstetrícia a 24 de dezembro de 2022, onde foi realizada nova ecografia transvaginal com imagem ecográfica muito sugestiva de gravidez ectópica em topografia anterior em cicatriz de cesariana (imagem compatível com saco gestacional, halo hiperecogénico, imagem no interior compatível com vesícula vitelínica). Observa-se massa gestacional pequena (14mm) sem imagem do embrião. No estudo analítico, a função hepática, hemograma e provas de coagulação dentro dos valores de referência. A paciente apresentava, segundo os critérios de inclusão praticados no serviço, critério para tratamento com metotrexato sistémico. Foram discutidas outras opções terapêuticas como injeção local de MTX e uma laparoscopia exploradora para definir opção cirúrgica.

Após a explicação da situação clínica à paciente, esta demonstrou desejo de preservação da fertilidade. Assim, foi proposto à utente a necessidade de internamento para realização de

tratamento com metotrexato e foi explicado a possibilidade de insucesso do tratamento e dos riscos e complicações associados. Após esclarecimento de dúvidas, aceitou os riscos inerentes à terapêutica proposta e assinou o consentimento informado, livre e esclarecido.

Posteriormente, iniciou o tratamento com administração de metotrexato consoante protocolo e foi pedido reserva de sangue em caso de necessidade cirúrgica.

Protocolo do porto:

Dia 0 (24/12/2022) – inicia administração metotrexato.

Dia 3 (27/12/2022) – Estudo analítico (β -hCG + hemograma + função renal e hepática)

Dia 6 (30/12/2022) – Estudo analítico (β -hCG + hemograma + função renal e hepática), análises normais e aumento β -hCG ou decréscimo $<15\%$ à repete toma metotrexato.

Dia 9 (02/01/2023) - Estudo analítico (β -hCG + hemograma + função renal e hepática) + ecografia endovaginal de controlo. Se aumento β -hCG ou decréscimo de 15% à indicação de cirurgia.

Durante o internamento a paciente manteve-se sempre consciente, orientada, hemodinamicamente estável e assintomática. Apresentava abdómen mole, depressível, indolor e sem massas aparentes e a nível ginecológico escassa secreção hemática não fétida.

Ao sexto dia de internamento, por falha do tratamento instituído, segundo protocolo, foi administrado segunda dose de metotrexato. Durante a visita médica e de enfermagem, a paciente foi devidamente informada e esclarecida. Apesar de alguma resistência e ansiedade, aceitou a alteração terapêutica.

Ao oitavo dia de internamento, utente apresentava dor abdominal tipo cólica mais acentuada na fossa ilíaca direita (FID). Abdómen mole e depressível, dor à compressão profunda da FID, sem dor na descompressão e dor na fossa ilíaca esquerda (FIE) com dor ligeira na descompressão. À observação médica, vagina com sangue endocervical, útero anteverso móvel e doloroso na mobilização. Regiões anexiais livres e indolores. Douglas indolor e fundo de saco anterior indolor. É preparada a possibilidade de uma intervenção cirúrgica.

Uma nova ecografia abdominal demonstrou ausência de derrame abdominal e goteiras sem líquido; A ecografia transvaginal revelou útero com líquido na cavidade, na zona de cicatriz de cesariana anterior observando-se saco gestacional com embrião 4 mm sem viabilidade. O saco quase atingia o canal cervical e parecia ter plano de clivagem com a bexiga. Ausência de líquido/derrame pélvico.

Ao nono dia de internamento, analiticamente utente apresentou diminuição do valor de β -hCG e apresentava-se assintomática. Por estes motivos, a utente não tinha indicação para intervenção cirúrgica.

Evolução do controlo analítico de β -hCG durante o internamento, sob protocolo:

20/12/2022 – 5307 mUI/ml

22/12/2022 – 7983 mUI/ml

24/12/2022 – 1188 mUI/ml – dia 0

25/12/2022 – 13072 mUI/ml - dia 1

27/12/2022 – 14646 mUI/ml – dia 3

30/12/2022 – 17.870 mUI/ml – dia 6

02/01/2023 – 10704 mUI/ml – dia 9

A 5 de janeiro de 2023, dia 12 de internamento, utente manteve descida do valor analítico de β -hCG. Solicitou alta contra parecer médico e foi informada para regressar ao hospital dia 9 janeiro de 2023 para reavaliação médica e doseamento analítico de β -hCG. Apresentou-se no dia 16 de janeiro com nível de β -hCG de 523 mUI/ml, e no dia 29, último contacto da paciente com a unidade de saúde, registou um valor de 67 mUI/ml.

4.2. Discussão do caso clínico

O caso em discussão representa um diagnóstico de gravidez ectópica com implantação em cicatriz de cesariana (CSP). Como referido anteriormente, uma CSP é uma consequência potencialmente perigosa de um anterior parto por cesariana. Menos de 10% das implantações ectópicas são não tubárias, representando este caso, um local de implantação atípico. (12) A paciente em discussão apresenta o principal fator de risco para esta condição, uma cesariana prévia, que se estima provocar uma CSP em 0,15% das pacientes. (49) Pacientes com este diagnóstico estão a tornar-se cada vez mais comuns devido ao aumento da frequência de cesarianas, e o avanço das tecnologias de apoio à decisão clínica, tornando-se cada vez mais importante reconhecer e detetar os possíveis sinais de uma CSP. (17)

A paciente de 28 anos recorreu ao SU com sintomatologia de metrorragia associado a irregularidades na sua menstruação, sem outras queixas referidas. A sintomatologia de uma GE pode ser bastante inespecífica e até mesmo assintomática, sendo o *spotting* vaginal associado ou não a dor abdominal, uma das possíveis apresentações desta patologia. (64) É importante destacar que a literatura aponta que a deteção de um útero retrovertido numa paciente que apresenta uma gravidez subsequente com histórico de cesariana anterior, tal como apresentava este caso, é uma boa razão para realizar um exame detalhado, a fim de descartar a presença de uma implantação na cicatriz de cesariana. (15)

À entrada em SU, a paciente apresentava um nível sérico de β -hCG de 5307 mUI/ml, estando acima do nível discriminatório em que é tipicamente possível visualizar a gestação por ultrassom (>1500 mUI/ml) (8) . Para além de ser um suporte diagnóstico, o nível sérico de β -hCG orienta a gestão terapêutica do paciente e é um marcador de resposta ao tratamento. No entanto, a principal ferramenta diagnóstica utilizada é o ultrassonografia transvaginal (TVUS). (15) Nesta paciente identificou-se uma imagem compatível com saco gestacional cuja localização seria confirmada mais tarde, como sendo de natureza ectópica na cicatriz de cesariana prévia. As ecografias de internamento revelaram um endométrio heterogéneo e espessado sugestivo de aborto incompleto, pequeno derrame cavitário e halo hiperecogénico. Para além destes sinais, a utilização do efeito doppler poderia ter revelado um padrão vascular distinto ou rico ao redor da área da cicatriz, reforçando a probabilidade diagnóstica. (51) Eco-doppler, ultrassonografia 3D e ressonância magnética são investigações complementares, enquanto alguns clínicos realizam em casos selecionados laparoscopia diagnóstica. (64)

O tratamento de uma CSP, tal como em qualquer outra GE, pode ser expectante, medicamentoso e/ou cirúrgico. Os níveis mais elevados de β -hCG da paciente (5307 mUI/ml à entrada em SU), afastam tipicamente a hipótese de um tratamento exclusivamente expectante, tipicamente reservado para casos clínicos assintomáticos onde não é detetada atividade cardíaca fetal e com níveis séricos de β -hCG inferiores a 1500 mIU/mL. (34,35) A opção tomada pela equipa médica foi a administração sistémica de MTX, inicialmente em protocolo de dose única embora tenha sido decidido a administração de uma segunda dose devido a uma aparente falência terapêutica no sexto dia de internamento (aumento do nível sérico de β -hCG para 17.870 mUI/ml). Na literatura, é possível encontrar um caso com uma opção terapêutica semelhante (72) Neste, uma dose inicial de MTX (1 mg/kg) foi administrada, no entanto, após uma subida do nível de β -hCG para 9105 mIU/mL no 4º dia, foi administrada uma segunda dose com subsequente declínio do nível de β -hCG nos dias seguintes até um desfecho clínico favorável. Tal como o caso descrito anteriormente, a paciente em discussão apresentou um declínio significativo do nível de β -hCG após segunda dose de MTX e um desfecho clínico positivo sem intercorrências.

Embora em ambos os casos tenha sido obtido uma boa resposta à terapêutica recorrendo unicamente a MTX sistémico, uma análise transversal no período de 1978 a 2014 mostrou uma eficácia relativamente baixa de sucesso, assim como taxas de complicações no patamar de 62,1%.(49) Orientações clínicas internacionais sugerem que metotrexato sistémico pode ser eficaz até um nível sérico de β -hCG de 12.000 mU/mL, desde que não exista atividade cardíaca embrionária e a idade gestacional seja inferior a 8 semanas.(48) No entanto, um limite de 5.000 UI/mL é recomendado para aumentar a eficácia e diminuir os efeitos adversos associados ao MTX. (49) Alguns autores criticam a administração sistémica de metotrexato como método de primeira linha eficaz devido ao facto de que o tecido fibroso é pouco vascularizado, resultando em penetração insuficiente do fármaco. (55) Assim, outras alternativas referidas anteriormente, como a administração local de KCL, MTX ou etanol têm recentemente ganho popularidade na comunidade médica. De facto, a administração local de 5 ml de KCL a 10% e 50 mg de metotrexato no saco gestacional, concomitantemente com a utilização de 100 mg de metotrexato sistemicamente em CSP entre a 6ª e a 8ª semana de gestação poderá ser um tratamento exclusivamente farmacológico eficaz, constituindo uma possível alternativa terapêutica para o caso em discussão. (55,56)

Apesar da evidência disponível na literatura favorecer uma abordagem intervencionista em detrimento da farmacológica por apresentar melhor taxa de sucesso, (51,53) esta seria pouco recomendada pelo nível inicial de β -hCG, o desejo de manter a fertilidade manifestado pela paciente, assim como a boa evolução do seu estado-geral.

O pós-alta desta paciente exige medições seriadas do nível de β -hCG até esta normalizar no quase zero. Este seguimento pode prolongar-se por várias semanas, mesmo em pacientes aparentemente assintomáticas, e é, como evidenciado por este caso, frequentemente um desafio para o clínico. Desta forma, torna-se particularmente importante envolver o paciente na tomada de decisão terapêutica e gerir as suas expectativas de forma a assegurar a sua correta cooperação e compreensão.

5. Conclusão

A gravidez ectópica é uma condição obstétrica complexa que continua a desafiar a prática clínica e a saúde materna. A sua incidência, apesar de baixa, continua a ter um impacto profundo na morbilidade materna e este estudo procura contribuir para uma visão mais holística desta patologia.

Embora a grande maioria das GE ocorram nas tubas uterinas, outros locais atípicos devem ser considerados quando a história clínica pessoal assim o sugere. Com base na trajetória da frequência de partos recorrendo a cesariana, é expectável que a implantação na cicatriz da mesma se possa tornar no futuro o segundo principal tipo de GE. A gravidez ectópica resulta de uma interação complexa de fatores etiológicos. Lesões tubárias, frequentemente associadas a infeções pélvicas, história de cirurgias, tratamento com FIV e o uso de dispositivos intrauterinos (DIU) contribuem para a patologia. Cicatrizes uterinas de cesarianas anteriores, uma prática cada vez mais frequente, criam um ambiente propício para a implantação ectópica.

O diagnóstico imagiológico é obtido primariamente com o uso de ultrassonografia transvaginal, que demonstra ter uma acuidade superior a uma ecografia transabdominal. Esta é dependente da experiência do operador, e, em implantações atípicas, pode induzir um diagnóstico erróneo. Assim, para além de um diagnóstico imagiológico, é importante compreender a importância da medição do nível de β -hCG em correlação com uma boa história clínica. O tratamento desta patologia pode ser expectante, farmacológico ou cirúrgico. A decisão de adotar um em detrimento de outro está dependente dos sinais e sintomas evidenciados pela paciente, assim como os resultados imagiológicos e a evolução do nível de β -hCG. Os tratamentos medicamentosos ou cirúrgicos podem ter consequências e complicações severas para a mulher, pelo que a sua utilização deve ser ponderada e bem explicitada à paciente com a obtenção de consentimento informado. De facto, o caso clínico apresentado demonstra a complexidade e a dificuldade de efetuar um correto tratamento e seguimento destas pacientes. A implantação ectópica, nomeadamente em locais atípicos como a cicatriz de uma cesariana prévia, implica uma decisão multidisciplinar por parte da equipa médica e uma rigorosa vigilância clínica para maximizar as hipóteses de um bom desfecho.

A realização desta dissertação comportou como principal limitação, a falta de consenso na literatura, nomeadamente a nível de tratamento. Para tal contribui o facto que os principais

artigos científicos sobre este tema, particularmente em locais de implantação atípicos, serem relatórios de casos e experiências pessoais de centros terapêuticos.

Embora existam diversos estudos e investigações sobre esta patologia, é por vezes complexo concluir de uma forma global e estruturada qual o melhor tratamento para determinada situação clínica. Um contínuo esforço de investigação em novas opções farmacológicas para além do MTX, será essencial no combate desta condição potencialmente fatal. Por outro lado, é importante para o futuro, nomeadamente a nível nacional, a realização de estudos retrospectivos que analisem os métodos de tratamento utilizados e qual a sua verdadeira eficácia no tratamento desta condição. Para concluir, será fundamental chegar-se a um consenso relativamente aos melhores métodos de tratamento da GE em termos de eficácia e eficiência e garantir que os futuros centros de referência no tratamento desta patologia apresentem uma resposta estruturada com acesso aos respetivos melhores métodos terapêuticos, sejam eles farmacológicos ou cirúrgicos

6. Bibliografia

1. Mullany K, Minneci M, Monjazeb R, C. Coiado O. Overview of ectopic pregnancy diagnosis, management, and innovation. *Women's Health*. 31 de Janeiro de 2023;19:174550572311603.
2. Dvash S, Cuckle H, Smorgick N, Vaknin Z, Padoa A, Maymon R. Increase rate of ruptured tubal ectopic pregnancy during the COVID-19 pandemic. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. Abril de 2021;259:95–9.
3. ACOG Practice Bulletin No. 193: Tubal Ectopic Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. Março de 2018;131(3):e91–103.
4. Cheng LY, Lin PY, Huang FJ, Kung FT, Chiang HJ, Lin YJ, et al. Ectopic pregnancy following in vitro fertilization with embryo transfer: A single-center experience during 15 years. *Taiwan J Obstet Gynecol*. Outubro de 2015;54(5):541–5.
5. Houser M, Kandalaf N, Khati NJ. Ectopic pregnancy: a resident's guide to imaging findings and diagnostic pitfalls. *Emerg Radiol*. 7 de Fevereiro de 2022;29(1):161–72.
6. Nielsen SK, Møller C, Glavind-Kristensen M. [Abdominal ectopic pregnancy]. *Ugeskr Laeger*. 6 de Abril de 2020;182(15).
7. Baker M, dela Cruz J. Ectopic Pregnancy, Ultrasound. 2024.
8. Hendriks E, Rosenberg R, Prine L. Ectopic Pregnancy: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 15 de Maio de 2020;101(10):599–606.
9. Leziak M, Żak K, Frankowska K, Ziółkiewicz A, Perczyńska W, Abramiuk M, et al. Future Perspectives of Ectopic Pregnancy Treatment—Review of Possible Pharmacological Methods. *Int J Environ Res Public Health*. 31 de Outubro de 2022;19(21):14230.
10. Escobar-Padilla B, Perez-López CA, Martínez-Puon H. [Risk factors and clinical features of ectopic pregnancy]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2017;55(3):278–85.
11. Jatlaoui TC, Riley HEM, Curtis KM. The safety of intrauterine devices among young women: a systematic review. *Contraception*. Janeiro de 2017;95(1):17–39.
12. Mummert T, Gnugnoli DM. Ectopic Pregnancy. 2024.
13. Maheux-Lacroix S, Li F, Bujold E, Nesbitt-Hawes E, Deans R, Abbott J. Cesarean Scar Pregnancies: A Systematic Review of Treatment Options. *J Minim Invasive Gynecol*. 2017;24(6):915–25.
14. Chukus A, Tirada N, Restrepo R, Reddy NI. Uncommon Implantation Sites of Ectopic Pregnancy: Thinking beyond the Complex Adnexal Mass. *RadioGraphics*. Maio de 2015;35(3):946–59.
15. Timor-Tritsch IE, Monteagudo A, Cali G, D'Antonio F, Kaelin Agten A. Cesarean Scar Pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. Dezembro de 2019;46(4):797–811.
16. Rydze RT, Schoyer K, Wang S. Ectopic pregnancy: Why do embryos get lost along the way? *Fertil Steril*. Dezembro de 2020;114(6):1165.
17. Adams A, Thompson M. Cesarean Scar Ectopic Pregnancy: A Case Report. *J Emerg Nurs*. Setembro de 2021;47(5):693–5.
18. Ghafouri-Fard S, Shoorei H, Taheri M. The role of microRNAs in ectopic pregnancy: A concise review. *Noncoding RNA Res*. Junho de 2020;5(2):67–70.

19. Lozoya T, Domínguez F, Romero-Ruiz A, Steffani L, Martínez S, Monterde M, et al. The Lin28/Let-7 System in Early Human Embryonic Tissue and Ectopic Pregnancy. *PLoS One*. 31 de Janeiro de 2014;9(1):e87698.
20. Refaat B, Ahmad J, Idris S, Kamfar FF, Ashshi AM, Batwa SA, et al. Characterisation of vitamin D-related molecules and calcium-sensing receptor in human Fallopian tube during the menstrual cycle and in ectopic pregnancy. *Cell Tissue Res*. 22 de Abril de 2017;368(1):201–13.
21. Zhao X, Zhang Z, Zhu Q, Luo Y, Ye Q, Shi S, et al. Modeling human ectopic pregnancies with trophoblast and vascular organoids. *Cell Rep*. Junho de 2023;42(6):112546.
22. Brady PC. New Evidence to Guide Ectopic Pregnancy Diagnosis and Management. *Obstet Gynecol Surv*. Outubro de 2017;72(10):618–25.
23. 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. *Obstetrics & Gynecology*. Setembro de 2016;128(3):504–11.
24. Zhang X, Wang C. Predictive value of PAPP-A for ectopic pregnancy and analysis of related factors. *Exp Ther Med*. 26 de Maio de 2021;22(2):801.
25. Refaat B, Bahathiq AO. The performances of serum activins and follistatin in the diagnosis of ectopic pregnancy: A prospective case-control study. *Clinica Chimica Acta*. Janeiro de 2020;500:69–74.
26. Horne AW, Brown JK, Tong S, Kaitu'u-Lino T. Evaluation of ADAM-12 as a Diagnostic Biomarker of Ectopic Pregnancy in Women with a Pregnancy of Unknown Location. *PLoS One*. 21 de Agosto de 2012;7(8):e41442.
27. Carusi D. Pregnancy of unknown location: Evaluation and management. *Semin Perinatol*. Março de 2019;43(2):95–100.
28. Taran FA, Kagan KO, Hübner M, Hoopmann M, Wallwiener D, Brucker S. The Diagnosis and Treatment of Ectopic Pregnancy. *Dtsch Arztebl Int*. 9 de Outubro de 2015;112(41):693–703; quiz 704–5.
29. Kirk E, Bottomley C, Bourne T. Diagnosing ectopic pregnancy and current concepts in the management of pregnancy of unknown location. *Hum Reprod Update*. 1 de Março de 2014;20(2):250–61.
30. Shi L, Huang L, Liu L, Yang X, Yao D, Chen D, et al. Diagnostic value of transvaginal three-dimensional ultrasound combined with color Doppler ultrasound for early cesarean scar pregnancy. *Ann Palliat Med*. Outubro de 2021;10(10):10486–94.
31. Scibetta EW, Han CS. Ultrasound in Early Pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. Dezembro de 2019;46(4):783–95.
32. Al Naimi A, Moore P, Brüggmann D, Krysa L, Louwen F, Bahlmann F. Ectopic pregnancy: a single-center experience over ten years. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 1 de Dezembro de 2021;19(1):79.
33. Yun JH, Horrow MM, Goykhman I, Rodgers SK. The Confounding Ultrasound Diagnosis of Ectopic Pregnancy: Lessons From Peer Learning. *Ultrasound Q*. Dezembro de 2022;38(4):272–83.
34. Memtsa M, Jauniaux E, Gulbis B, Jurkovic D. Evaluation of maternal serum biomarkers in predicting outcome of successful expectant management of tubal ectopic pregnancies. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. Julho de 2020;250:61–5.


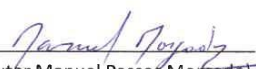
35. Düz SA. Fertility Outcomes after Medical and Surgical Management of Tubal Ectopic Pregnancy. *Acta Clin Croat*. 2021;
36. Solangon SA, Van Wely M, Van Mello N, Mol BW, Ross JA, Jurkovic D. Methotrexate vs expectant management for treatment of tubal ectopic pregnancy: An individual participant data meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 22 de Setembro de 2023;102(9):1159–75.
37. van Mello NM, Mol F, Verhoeve HR, van Wely M, Adriaanse AH, Boss EA, et al. Methotrexate or expectant management in women with an ectopic pregnancy or pregnancy of unknown location and low serum hCG concentrations? A randomized comparison. *Human Reproduction*. 1 de Janeiro de 2013;28(1):60–7.
38. Alkatout I, Honemeyer U, Strauss A, Tinelli A, Malvasi A, Jonat W, et al. Clinical Diagnosis and Treatment of Ectopic Pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*. Agosto de 2013;68(8):571–81.
39. Song T, Kim MK, Kim ML, Jung YW, Yun BS, Seong SJ. Single-dose versus two-dose administration of methotrexate for the treatment of ectopic pregnancy: a randomized controlled trial. *Human Reproduction*. 23 de Dezembro de 2015;dev312.
40. Mitwally MF, Hozayen WG, Hassanin KMA, Abdalla KA, Abdalla NK. Aromatase inhibitor letrozole: a novel treatment for ectopic pregnancy. *Fertil Steril*. Agosto de 2020;114(2):361–6.
41. Nabil El-Sayed A, A. Sultan M, M. Taha ES. COMPARED STUDY BETWEEN THE USE OF IETROZOLE AND METHOTREXATE FOR THE MEDICAL TREATMENT OF EARLY SUSPECIOUS UNDISTURBED TUBAL ECTOPIC PREGNANCY. *Al-Azhar Medical Journal*. 1 de Abril de 2022;51(2):851–60.
42. Skubisz MM, Horne AW, Johns TG, Nilsson UW, Duncan WC, Wallace EM, et al. Combination Gefitinib and Methotrexate Compared With Methotrexate Alone to Treat Ectopic Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. Outubro de 2013;122(4):745–51.
43. Capmas P, Fernandez H. Effectiveness of gefitinib in combination with methotrexate in the treatment of ectopic pregnancy. *Int J Womens Health*. Julho de 2015;673.
44. Kakinuma T, Kakinuma K, Matsuda Y, Ohwada M, Yanagida K, Kaijima H. Ultrasound-guided local ethanol injection for fertility-preserving cervical pregnancy accompanied by fetal heartbeat: Two case reports. *World J Clin Cases*. 16 de Abril de 2022;10(11):3587–92.
45. Petousis S. Conservative management of cervical pregnancy with intramuscular administration of methotrexate and KCl injection: Case report and review of the literature. *World J Clin Cases*. 2015;3(1):81.
46. Xiao C, Shi Q, Cheng Q, Xu J. Non-surgical management of tubal ectopic pregnancy. *Medicine*. 17 de Dezembro de 2021;100(50):e27851.
47. Ozcan MCH, Wilson JR, Frishman GN. A Systematic Review and Meta-analysis of Surgical Treatment of Ectopic Pregnancy with Salpingectomy versus Salpingostomy. *J Minim Invasive Gynecol*. Março de 2021;28(3):656–67.
48. Po L, Thomas J, Mills K, Zakhari A, Tulandi T, Shuman M, et al. Guideline No. 414: Management of Pregnancy of Unknown Location and Tubal and Nontubal Ectopic Pregnancies. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. Maio de 2021;43(5):614-630.e1.

49. Pędraszewski P, Wlazlak E, Panek W, Surkont G. Cesarean scar pregnancy – a new challenge for obstetricians. *J Ultrason*. 30 de Março de 2018;18(72):56–62.
50. Timor-Tritsch IE, Monteagudo A, Cali G, D’Antonio F, Kaelin Agten A. Cesarean Scar Pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. Dezembro de 2019;46(4):797–811.
51. Valasoulis G, Magaliou I, Koufidis D, Garas A, Daponte A. Cesarean Scar Pregnancy: A Case Report and a Literature Review. *Medicina (B Aires)*. 30 de Maio de 2022;58(6):740.
52. Cali G, Timor-Tritsch IE, Palacios-Jaraquemada J, Monteagudo A, Buca D, Forlani F, et al. Outcome of Cesarean scar pregnancy managed expectantly: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 7 de Fevereiro de 2018;51(2):169–75.
53. Birch Petersen K, Hoffmann E, Ribbjerg Larsen C, Nielsen HS. Cesarean scar pregnancy: a systematic review of treatment studies. *Fertil Steril*. Abril de 2016;105(4):958–67.
54. Bodur S, Özdamar Ö, Kılıç S, Gün İ. The efficacy of the systemic methotrexate treatment in caesarean scar ectopic pregnancy: A quantitative review of English literature. *J Obstet Gynaecol (Lahore)*. 3 de Abril de 2015;35(3):290–6.
55. Doroszewska K, Milewicz T, Bereza T, Horbaczewska A, Komenda J, Kłosowicz E, et al. Cesarean scar pregnancy - various methods of treatment. *Folia Med Cracov*. 2019;59(2):5–14.
56. Agarwal N, Gainer S, Chopra S, Rohilla M, Prasad G, Jain V. The Management of Scar Ectopic: A Single-Center Experience. *Cureus*. 23 de Junho de 2021;
57. Calandra V, Bonino L, Olearo E, Musizzano Y, Orcioni GF, Franchi MP, et al. Successful Laparoscopic Surgical Removal of a Cesarean Scar Pregnancy (CSP) Using Temporary Uterine Artery Ligation. *J Minim Invasive Gynecol*. Dezembro de 2022;29(12):1292–3.
58. Rathod S, Samal S. Cervical ectopic pregnancy. *J Nat Sci Biol Med*. 2015;6(1):257.
59. Panelli DM, Phillips CH, Brady PC. Incidence, diagnosis and management of tubal and nontubal ectopic pregnancies: a review. *Fertil Res Pract*. 15 de Outubro de 2015;1(1):15.
60. Stabile G, Mangino FP, Romano F, Zinicola G, Ricci G. Ectopic Cervical Pregnancy: Treatment Route. *Medicina (B Aires)*. 12 de Junho de 2020;56(6):293.
61. Stabile G, Romano F, Zinicola G, Topouzova GA, Di Lorenzo G, Mangino FP, et al. Interstitial Ectopic Pregnancy: The Role of Mifepristone in the Medical Treatment. *Int J Environ Res Public Health*. 17 de Setembro de 2021;18(18):9781.
62. Palma R, Silva C, Tomé A, Pereira E, Regalo AF. Interstitial Ectopic Pregnancy: A Rare Diagnosis. *Cureus*. 8 de Agosto de 2023;
63. Wright SD, Busbridge RC, Gard GB. A conservative and fertility preserving treatment for interstitial ectopic pregnancy. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 12 de Abril de 2013;53(2):211–3.
64. Parker VL, Srinivas M. Non-tubal ectopic pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 7 de Julho de 2016;294(1):19–27.
65. Ren F, Liu G, Wang T, Li M, Guo Z. Unruptured ovarian ectopic pregnancy: Two case reports and literature review. *Front Physiol*. 25 de Outubro de 2022;13.
66. Hans P, Gunjan G. Ovarian Pregnancy. *Cureus*. 10 de Novembro de 2022;

67. Pagidas K, Frishman GN. Nonsurgical Management of Primary Ovarian Pregnancy With Transvaginal Ultrasound-Guided Local Administration of Methotrexate. *J Minim Invasive Gynecol*. Março de 2013;20(2):252–4.
68. Joseph RJ, Irvine LM. Ovarian ectopic pregnancy: Aetiology, diagnosis, and challenges in surgical management. *J Obstet Gynaecol (Lahore)*. 4 de Julho de 2012;32(5):472–4.
69. Černiauskaitė M, Vaigauskaitė B, Ramašauskaitė D, Šilkūnas M. Spontaneous Heterotopic Pregnancy: Case Report and Literature Review. *Medicina (B Aires)*. 22 de Julho de 2020;56(8):365.
70. Cimpoca B, Moldoveanu A, Gică N, Gică C, Ciobanu AM, Panaitescu AM, et al. Heterotopic Quadruplet Pregnancy. Literature Review and Case Report. *Medicina (B Aires)*. 12 de Maio de 2021;57(5):483.
71. Li JB, Kong LZ, Yang JB, Niu G, Fan L, Huang JZ, et al. Management of Heterotopic Pregnancy. *Medicine*. Fevereiro de 2016;95(5):e2570.
72. Boza A, Boza B, Api M. Cesarean Scar Pregnancy Managed with Conservative Treatment. *Iran J Med Sci*. Setembro de 2016;41(5):450–5.

Anexos

Anexo I – Parecer da Comissão de Ética do CHUCB

	IMPRESSO Parecer da Comissão de Ética para a Saúde				
	Código: CHUCB.IMP.COMET.01 Edição: 5 Revisão: 1				
<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 60%;">Parecer nº: 18/2023</td> <td style="width: 40%;">Data: 2023/04/03</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Assunto: Estudo nº 11/2023 - "Gravidez ectópica: a propósito de um caso clínico"</td> </tr> </table>		Parecer nº: 18/2023	Data: 2023/04/03	Assunto: Estudo nº 11/2023 - "Gravidez ectópica: a propósito de um caso clínico"	
Parecer nº: 18/2023	Data: 2023/04/03				
Assunto: Estudo nº 11/2023 - "Gravidez ectópica: a propósito de um caso clínico"					
Membros da CE do CHUCB: Prof. Doutor Manuel Passos Morgado (Presidente, Farmacêutico) Dra. Ana Paula Torgal Carreira (Vice-Presidente, Assistente Social) Dr. Luís Manuel Ribeiro (Médico) Enf. Maria Gabriela Ramalhinho (Enfermeira) Dra. Maria Teresa Bordalo Santos (Psicóloga) Dr. Luís Manuel Carreira Fiadeiro (Jurista) Dr. António Luciano Costa (Teólogo)	<p>Exmo. Senhor Investigador: Eduardo Santos Borges Oliveira</p> <p>A Comissão de Ética do Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, em reunião realizada em 2023/04/03 deliberou emitir parecer relativamente à realização do Estudo nº 11/2023 - "Gravidez ectópica: a propósito de um caso clínico"</p> <p>Membros da CES do CHUCB presentes: Prof. Doutor Manuel Passos Morgado Dra. Ana Paula Torgal Carreira Dra. Maria Teresa Bordalo Santos Dr. Luís Manuel Carreira Fiadeiro Dr. António Luciano Costa</p> <p>Parecer: Apreciado o projeto do estudo, foi decidido por unanimidade dos votantes emitir parecer favorável à sua realização.</p> <p>Este parecer não dispensa eventuais requisitos ou procedimentos por parte do Responsável pelo Acesso à Informação (RAI) ou do Encarregado de Proteção de Dados (EPD) desta instituição, no âmbito do previsto no Regulamento Geral sobre a Proteção de Dados (RGPD) ou noutra legislação aplicável quanto a acesso, tratamento e proteção de dados.</p> <p>A realização do estudo carece da necessária autorização por parte do Ex.mo Conselho de Administração do CHUCB e no seu decurso pode ser sujeito a auditorias.</p> <p style="text-align: center;">O Presidente da Comissão de Ética do CHUCB</p> <p style="text-align: center;">  (Prof. Doutor Manuel Passos Morgado) </p>				

