

Gravidez Ectópica

Julie L.V. Shaw, Moderator¹, Eleftherios P. Diamandis, Moderator^{1,2,3,*}, Andrew W. Horne, Expert⁴, Kurt Barnhart, Expert⁵, Tom Bourne, Expert^{6,7} and Ioannis E. Messinis, Expert⁸

¹Department of Laboratory Medicine and Pathobiology, University of Toronto,

²Department of Pathology and Laboratory Medicine, Mount Sinai Hospital,

³Department of Clinical Biochemistry, University Health Network, Toronto, Ontario, Canada;

⁴MRC Centre for Reproductive Health, University of Edinburgh, Edinburgh, UK;

⁵Division of Reproductive Endocrinology and Infertility, Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania, Philadelphia, PA;

⁶Institute of Reproductive and Developmental Biology, Queen Charlotte's and Chelsea Hospital, Imperial College NHS Trust, London, UK;

⁷Department of Woman and Child, University Hospitals Leuven, Campus Gasthuisberg, Katholieke Universiteit Leuven, Leuven, Belgium;

⁸Department of Obstetrics and Gynaecology, Medical School, University of Thessaly, University Hospital, Larissa, Greece.

* Endereço de correspondência do Autor: Department of Clinical Biochemistry, University Health Network, University of Toronto, 60 Murray St., 6th Floor, Toronto, Ontario, Canada. Fax 416-586-8628; e-mail ediamandis@mtsinai.on.ca.

Uma gravidez ectópica ocorre quando o embrião é implantado fora do útero. Em 98% dos casos, a implantação ectópica se dá nas trompas de falópio. A gravidez ectópica ocorre em 1% a 2% de todas as gestações e continua a ser uma importante causa de morbidade e mortalidade materna no primeiro trimestre. Embora a etiologia da gravidez ectópica seja mal compreendida, estudos epidemiológicos identificaram vários fatores de risco para gravidez ectópica: tabagismo, os danos das trompas de uma cirurgia anterior, e infecção por *Chlamydia trachomatis*. Esses fatores de risco foram a hipótese de levar a implantação do embrião dentro da trompa de Falópio, alterando a contratilidade do músculo liso das trompas e do microambiente de trompas, levando à prisão do embrião dentro da trompa de Falópio e um ambiente mais apto a facilitar a implantação.

A gravidez ectópica pode ser difícil de diagnosticar, e a maioria das mulheres apresenta dor e sangramento no primeiro trimestre. Estes sintomas, no entanto, são relativamente comuns no início da gravidez, não são específicos para a gravidez

ectópica, e pode estar associado com outras doenças, tais como o aborto. Atualmente não há biomarcadores específicos para a gravidez ectópica, e o diagnóstico baseia-se em medidas seriadas no soro de β -gonadotrofina coriônica humana (β -hCG) 9 para monitorar o tempo de duplicação do β -hCG, assim como o ultra -som transvaginal (TVS), para descartar a presença de uma gravidez intra -uterina. Em alguns casos, de concentração e de ultra -som resultados β -hCG no soro pode ser inconclusivo e laparoscopia é necessária para fazer um diagnóstico. Neste Q & A, quatro especialistas discutem avanços recentes que nos ajudam a compreender a etiologia da gravidez ectópica e os métodos disponíveis para diagnóstico e tratamento desta.

Como a gravidez ectópica está sendo diagnosticada na sua instituição?



Andrew W. Horne: Em nossa instituição, gravidez ectópica é diagnosticada com uma combinação de TVS e

soro monitoramento de β -hCG serial.



Kurt Barnhart: A maioria de mulheres com uma gravidez ectópica é identificada com ultra -som. Algumas mulheres serão identificadas como tendo uma gravidez ectópica, e outros serão identificados como tendo uma gravidez intra -uterina, portanto, praticamente eliminando a possibilidade de gravidez ectópica concomitante. No entanto, continuam a existir até 20% das mulheres em situação de risco que têm achados ultra -sonográficos não específicos, e mais testes são necessários para, em última instância distinguir a localização da gestação. Este acompanhamento ocorre geralmente em ambulatório.



Tom Bourne: Em nossa unidade, a maioria das gravidezes ectópicas são diagnosticadas com TVS. Podemos detectar 74% das gravidezes ectópicas através de uma única TVS. Após exames de acompanhamento, 91% das gestações ectópicas podem ser visualizados antes da cirurgia. As razões pelas quais algumas gravidezes ectópicas não são vistas inicialmente é que os fetos são simplesmente muito pequenos e ainda é muito cedo no curso da doença para que possam ser visualizados. A percentagem de mulheres que faz uma TVS, e ainda a localização da gravidez não pode ser identificado. Esta gravidez é classificada como uma gravidez de local desconhecido (PUL). Nestas circunstâncias, as concentrações séricas de β -hCG em série são medidos para determinar a intensidade de seguimento, e outras verificações são dispostas até

ao local da gravidez ser identificado. No caso em que o soro β -hCG continua a subir e a taxa de aumento é demasiada lento para ser associado a uma gravidez intra -uterina viável, um diagnóstico presuntivo de gravidez ectópica pode ser feita, e com o tratamento médico é iniciado metotrexato. Laparoscopia é raramente usado para fazer um diagnóstico de gravidez ectópica, mas é usado para o tratamento. Se a laparoscopia é realizada em nossa instituição com base na visualização prévia de uma gravidez ectópica com TVS e nenhuma gravidez ectópica é então vista no momento da cirurgia, isso seria considerado uma questão de risco e um potencial indicador da existência de um problema com a qualidade da digitalização, que tinha sido realizado.



Ioannis E. Messinis: O diagnóstico de gravidez ectópica é simples apenas no caso de ruptura, com sintomas de dor abdominal aguda e choque hemodinâmico. Nesse caso, a história e o exame físico são suficientes para o diagnóstico. No caso de uma suspeita de gravidez ectópica, sem sintomas, o diagnóstico é baseado na história, exame físico, TVS, e a medida β -HCG. As limitações de todos estes métodos são bem conhecidos. Uma gravidez ectópica é altamente suspeita, se o soro β -hCG é > 2000 UI / L sem saída na cavidade uterina no ultra -som e é diagnosticada por laparoscopia. Quando os β -hCG no soro na primeira visita for < 2000 UI / L, é estimado o tempo de duplicação de valores β -hCG. Nestes casos, o metotrexato, curetagem, e laparoscopia são considerados para tratamento.

Quais são as dificuldades no diagnóstico de gravidez ectópica? Como elas afetam o atendimento ao paciente?

Andrew W. Horne: O diagnóstico de gravidez

ectópica continua a ser problemático e muitas vezes resulta em atrasos no tratamento. Em nossa unidade, menos de 50% das gestações ectópicas tubárias são diagnosticados na apresentação inicial do paciente. Apesar dos avanços clínicos em imagem, ultra -som é inconclusivo em até 20% das mulheres, para quem é necessária a medição das concentrações de β -hCG em série para orientar o manejo. Outras dificuldades são encontradas, pois a determinação β -hCG em série não pode separar, com precisão gestações intra -uterina de gestações ectópicas. Aumentos desacelerados em concentrações β -hCG não podem ser usados para discriminar entre um aborto e uma gravidez ectópica. Além disso, a laparoscopia pode ser ocasionalmente necessária para confirmar o diagnóstico, e esse procedimento não é isento de riscos para o paciente.

Kurt Barnhart: Gravidez ectópica, se não for identificada ou considerada, pode ser um caso de risco de vida. No entanto, os médicos agora são muito bons em identificar mulheres em risco, e o dilema clínico mudou entre a possibilidade de perder uma gravidez ectópica para determinar a acuidade de acompanhamento e / ou intervenções. Mais importante é a determinação de que uma mulher em risco de uma gravidez ectópica não tem uma gravidez intra -uterina viável desejada. Isso é necessário porque o diagnóstico e tratamento de gravidez ectópica, muitas vezes, resulta em interrupção de uma gravidez. O segundo passo é distinguir se uma gravidez inviável é uma gravidez ectópica ou um aborto espontâneo.

Tom Bourne: Nos países desenvolvidos, a maioria das gravidezes ectópicas serão diagnosticadas antes que haja complicações agudas graves. No entanto, o problema é com o diagnóstico de gravidez ectópica em um ponto no processo da doença quando abordagens de tratamento relativamente conservadores continuam a ser uma opção. Como indicado anteriormente, em um determinado ponto gravidez ectópicas são simplesmente muito pequeno para visualizar com técnicas de imagem atuais. Além disso, pelo menos 10% das gravidezes ectópicas

iniciais têm um aumento em β -hCG semelhante ao observado em uma gravidez intra -uterina viável normal. Usando a relação de β -hCG não é certamente diagnóstico e só pode nos ajudar com acompanhamento mais próximo até que o local da gravidez seja conhecido. Podemos usar a progesterona, mas enquanto isso pode ajudar com viabilidade, não nos informam sobre a localização da gravidez. Então, o problema é no diagnóstico de gravidez ectópica em um estágio muito precoce, quando o tratamento é provável que seja simples e não envolva cirurgia ou tratamento. O uso de laparoscopia como um teste de diagnóstico é uma abordagem muito invasiva e deve ser desnecessária na maior parte dos casos, e mesmo quando é executada uma laparoscopia, pode ser impossível de visualizar uma pequena gravidez ectópica dentro de uma trompa de Falópio.

Mais recentemente, o problema do diagnóstico de gravidez ectópica “não tubária” tornou-se mais de um problema. Com isto quero dizer gravidez que implantadas fora da cavidade endometrial, mas não no tubo. Particularmente preocupantes são as gravidezes que são implantados na cicatriz de cesárea. Nos estágios iniciais, tais gestações são relativamente fáceis de tratar, mas se avançarem, eles estão associados com morbidade e mortalidade significativas. Os critérios de diagnóstico à base de ultra -som para estas gravidezes não são claras ainda, e o risco de um diagnóstico falso -positivo e de intervenção não é conhecido.

Ioannis E. Messinis: Além das manifestações clínicas habituais da gravidez normal, não há sintomas específicos associados com a gravidez ectópica. Em alguns casos, a dor abdominal leve e hemorragia vaginal estão presentes. Exceto no caso de dor abdominal aguda e choque hemodinâmico, um exame físico não é diagnóstico, e o saco ectópica raramente é visível no ultra -som. Numa gravidez ectópica é provável que haja um aumento menor que 66% nos valores de β -hCG durante 48 h. No entanto, mesmo com valores estáveis, na concentração β -hCG <2000 UI / L no diagnóstico diferencial de um aborto retido ou incompleto é

difícil. Na maioria dos casos, a gravidez ectópica é um diagnóstico de exclusão. Como resultado, o tratamento de um paciente pode ser adiada, o que pode predispor à ruptura da gravidez ectópica, enquanto em outros casos, uma ação precipitada pode levar a uma intervenção cirúrgica desnecessária. Isso pode causar morbidade psicológica substancial.

Como se pareceria um biomarcador ideal para a gravidez ectópica?

Andrew W. Horne: Um biomarcador de soro ideal seria aquele que poderia ser ensaiado com precisão e rapidez, de preferência numa configuração de serviço de emergência. No entanto, também teria de ser uma medida barata de ter valor verdadeiro clínico.

Fundamentalmente, a questão de saber se um biomarcador sérico existe que pode com precisão e especificamente detectar uma gravidez ectópica tubária permanece sem resposta. Além disso, com o advento de melhores técnicas de imagem, um biomarcador de soro poderia ser substituído por tecnologias relacionadas com ultra-som.

Kurt Barnhart: Um biomarcador ideal tem de ser não-invasivo e altamente preciso. No entanto, as características dos testes do biomarcador pode, certamente, serem aproveitadas, como pode haver uma grande variedade de utilizações. Por exemplo, um biomarcador valioso poderia distinguir entre uma gravidez intra-uterina de uma ectópica. Alternativamente, um biomarcador pode também ser valioso se pudesse distinguir entre gravidez viável e não viável, especialmente quando o local da gravidez não é conhecido. Finalmente, um biomarcador pode também ser utilizado para identificar a agressividade e prognóstico de uma PUL, distinguir um paciente que pode ser tratado com a administração de expectativa de um paciente o mais adequado para a terapia médica ou cirúrgica.

Tom Bourne: Um "fantasia" de biomarcador ideal teria um número de características positivas. Em primeiro lugar, a amostra necessária para o teste

seria simples de coletar. Idealmente, seria um ensaio com base em urina, que pode ser levada a cabo pelas mulheres grávidas em casa como um teste de rastreio. Se um teste à base de soro, seria útil se o teste pudesse ser realizado na clínica onde o paciente é visto de modo que o paciente possa ser instruído imediatamente sem a demora envolvida em enviar as amostras para um laboratório. O foco na sensibilidade diagnóstica seria necessário para tal biomarcador. Uma outra função importante de um marcador tal seria de prever o comportamento da gravidez ectópica. Será que a gravidez ectópica pode falhar? Será que vai responder ao metotrexato ou um substituto futuro? Vai acabar com a gravidez com ruptura das trompas e hemorragia? Um marcador que pode ajudar a prever esses resultados (e monitorar o tratamento) reduziria significativamente a morbidade da gravidez ectópica. É provável que muitas gravidez ectópicas são atualmente tratadas clinicamente ou cirurgicamente quando eles resolveriam sem qualquer intervenção. O problema com o uso de alteração da concentração β -hCG ao longo do tempo como um preditor de comportamento ectópico é que estamos observando a gravidez apenas durante um período limitado de tempo em sua história natural. A concentração de β -hCG pode subir por alguns dias e depois diminuir. No entanto, com as abordagens atuais, a intervenção irá provavelmente ocorrer antes que qualquer declínio na concentração de β -hCG seja observado.

Ioannis E. Messinis: Um biomarcador ideal seria uma proteína secretada exclusivamente pelo trofoblasto ectópica e facilmente mensuráveis no sangue. Até agora, para além do β -hCG, outras substâncias que tenham sido avaliados para o diagnóstico de gravidez ectópica incluem gravidez associada a proteína A plasmática, fator de crescimento endotelial vascular e o seu receptor solúvel, o fator de crescimento placentário, ativina A, lactogénio placentário humano, e específicos de proteína de soro 1. Além disso, os fatores produzidos pelo corpo lúteo, (por exemplo, progesterona e inibina A) ou proteínas (por exemplo, do endométrio, do fator inibidor de leucemia e glicodelina) foram incluídos. No entanto, nenhuma destas substâncias é

considerada ideal para um biomarcador de gravidez ectópica.

É a dificuldade de diagnosticar gravidez ectópica acrescentando encargo financeiro substancial para o sistema de saúde, e um novo biomarcador pode melhorar isso?

Andrew W. Horne: As múltiplas consultas e exames inevitáveis atualmente necessários são uma despesa considerável para os serviços de saúde. Como exemplo, podemos referir a dados de um estudo recente realizado em Edimburgo, que indicam que os serviços de saúde na Escócia estão a gastar até £ 1.500.000 (US \$ 2370000) por ano diagnosticando e excluindo gravidez ectópica, com milhões estimados. As múltiplas consultas e exames inevitáveis atualmente necessários são uma despesa considerável para os serviços de saúde. Como exemplo, podemos referir a dados de um estudo recente realizado em Edimburgo, que indicam que os serviços de saúde na Escócia estão a gastar até £ 1.500.000 (US \$ 2370000) por ano diagnosticando e excluindo gravidez ectópica, com milhões estimados £ 9 (US 14.220 mil dólares americanos) em custos diretos somente aos serviços de saúde por ano em todo o Reino Unido. Usando um biomarcador teórico de soro diagnóstico, calculamos que poderíamos poupar os serviços de saúde até £ 1.000.000 (em US \$ 1,58 milhões) a cada ano, na Escócia.

Kurt Barnhart: Atualmente, quando a localização de uma gestação não é identificada por ultra -sons, uma mulher tem interações repetitivos com o sistema de cuidados de saúde. Estes incluem testes de diagnóstico, ultra -som adicionais, e, às vezes, o tratamento presuntivo. Isso acrescenta tremendamente para a sobrecarga do sistema de saúde, especialmente quando uma mulher se apresenta para uma entidade clínica diferente e muitos desses testes são repetidos. Um biomarcador identificaria com precisão a localização de uma gravidez, a viabilidade da gravidez, ou o prognóstico da gravidez encurtaria imediatamente o número de deslocamentos e de tempo para diagnóstico, assim reduzindo os custos.

Tom Bourne: Sem dúvida, existe um grande encargo financeiro associado a este problema. A questão refere-se principalmente ao PUL; entre 10% e 30% das mulheres que apresentam problemas no início da gravidez será classificado como tal. Muitas mulheres passam por vários exames de sangue e / ou ultra -sonografia antes de um diagnóstico definitivo ser feito. Além de um custo de saúde, há também um custo para as próprias mulheres e para a sociedade em termos de tempo de trabalho e de cuidados infantis. A morbidade psicológica de prolongado seguimento ao ser incerto sobre o resultado não é conhecido, mas pode ser grande. Perversamente, a introdução de kits caseiros de testes de gravidez também agravou o problema. As mulheres agora podem saber que estão grávidas antes mesmo de terem perdido um período. Como resultado, estamos vendo as pessoas vêm para varreduras no início da gestação, seja para garantia ou com sintomas quando não há possibilidade de que a gravidez vai ser visto por ultra -som. Inevitavelmente, eles são, então, classificada como uma PUL e pode acabar tendo uma série de exames desnecessários, como resultado. A relação entre a probabilidade de um exame inconclusivo e a gestação quando a verificação é realizada foi bem demonstrado em um trabalho de Cecilia Bottomley.

Um outro custo é o diagnóstico tardio ou não atendido de gravidez ectópica. Este custo pode ser em termos de cirurgia e hospitalização evitável, ou o impacto sobre a fertilidade futura. Tratamentos desnecessários com o metotrexato é também uma questão real. A administração inadequada de metotrexato para mulheres com PUL que são encontrados posteriormente para ter uma gravidez intra -uterina viável é uma causa crescente de litígios, com seus custos associados.

Ioannis E. Messinis: Os métodos utilizados para o diagnóstico de gravidez ectópica são demorados. Estima-se que não mais de 50% dos casos de gravidez ectópica é diagnosticada na primeira consulta. Por outro lado, os biomarcadores utilizados até agora têm uma sensibilidade de diagnóstico de

baixa precisão do diagnóstico, o que leva a um longo processo de investigação com a necessidade, quer para múltiplas visitas hospitalares ou mesmo uma permanência hospitalar. Além disso, em várias ocasiões uma laparoscopia desnecessária pode ser realizada, o que aumenta o risco para o paciente. Todas estas situações adicionam um encargo financeiro substancial para os serviços de saúde que são extremamente importantes, especialmente para países com recursos limitados. A descoberta de um novo biomarcador específico para a gravidez ectópica certamente reduziria esses custos.

Na sua opinião, quais os fatores que têm dificultado a descoberta ou validação de um biomarcador para gravidez ectópica?

Andrew W. Horne: Mais de 20 marcadores biológicos foram identificados até o momento, na tentativa de permitir o diagnóstico precoce da gravidez ectópica, a instigação da gestão anterior, e uma redução nos custos de saúde. A utilidade clínica destes biomarcadores tem sido limitada devido a resultados variáveis, devido, em grande parte, a limitações no desenho do estudo. Em muitos estudos, o grupo examinado era muito pequeno, ea prevalência de gravidez ectópica na população do estudo não era constante. Em alguns estudos, os pacientes não foram precisamente acompanhado para a gestação. Esta limitação reflete a dificuldade na determinação da idade gestacional de uma gravidez ectópica. Alguns dos marcadores biológicos também tem limitado o seu próprio uso, porque eles não seguem um padrão estável (aumento ou diminuição), com uma gestação normal. Além disso, as alterações nos testes e dos reagentes utilizados para detectar biomarcadores têm levado a resultados conflitantes entre os estudos.

Kurt Barnhart: Tem havido uma série de estudos que identificam biomarcadores putativos para a gravidez ectópica. Os principais problemas foram pequenos tamanhos de amostra de estudo e falta de acompanhamento e validação. Muitas vezes, os autores se contentam com uma publicação criteriosamente revisada. Uma vez que existe um

viés em direção a resultados positivos na publicação, muitas vezes, estes resultados são otimistas demais e não reproduzíveis. O que é necessário é um esforço concertado para aparar biomarcadores supostos e iniciar estudos em larga escala para validar estes biomarcadores, de preferência em uma população separada do desenvolvimento ordinal. O passo final será o de determinar a sua utilização ótima na prática clínica.

Tom Bourne: Uma das questões é a necessidade antiga de uma estreita colaboração entre a “alta rotatividade” das unidades clínicas movimentadas e pesquisas de laboratório. Um investimento mínimo em estrutura para garantir amostras bem classificadas que são coletadas dos pacientes certos é dinheiro bem gasto. A falta dessa infra-estrutura fez com que muitos estudos são baseados em um pequeno número de indivíduos com relativamente poucas gestações ectópicas entre eles. Para dar a este um pouco de perspectiva, em nossa unidade, precisamos ver cerca de 10 000 mulheres no início da gravidez para gerar 1000 Puls. De 1000 Puls, teremos, no máximo, 100 gravidezes ectópicas. São necessários estreitas colaborações entre médicos e pesquisadores para garantir que todas as amostras de tecido disponíveis acabam no laboratório de pesquisa.

Gravidez ectópica também constituem um grupo heterogêneo: gestação diferente ou desconhecido, β -hCG, relação de β -hCG inicial, progesterona sérica, idade materna, não, viável, etc O resultado é que a investigação nesta área nem sempre foi baseada em suficiente números de amostras bem caracterizadas. Precisamos ter a certeza que existem redes de pesquisa que garantam boas ligações entre serviços clínicos, onde as amostras são coletadas e os resultados são registrados e laboratório.

Uma questão importante também é nomenclatura. Por exemplo, as definições de PUL diferem entre os países e até mesmo entre as instituições. Se não pudermos concordar sobre a nomenclatura, a gente sempre vai achar que é difícil realizar pesquisas significativas.

Nós também fomos prejudicados por uma falha dos médicos a perceber que tratamento excessivo de gravidez ectópica é inaceitável; não é uma boa ideia para realizar procedimentos desnecessários ou tratamentos em pessoas! A atitude agora mudou de dizer ao paciente ", você tem tanta sorte que salvou sua vida", para reconhecer que a mulher perdeu uma gravidez e que o tratamento, se necessário, deve causar o menor dano psicológico e físico possível. Isso levou agora a médicos e pacientes reconhecerem que não haveria benefício de melhores marcadores, tanto para o diagnóstico precoce e para o tratamento de monitoramento.

Ioannis E. Messinis: A meu ver, isso está relacionado com a falta de substâncias específicas secretadas a partir do trofoblasto ectópico que seria exclusivo para esse tecido e não produzida a partir do trofoblasto eutópico. Certamente, pesquisas futuras podem fornecer informações valiosas sobre o assunto. Uma hipótese interessante seria também a produção de uma substância específica a partir da mucosa a seguir à ativação das trompas pelo blastocisto implantado. Embora a maioria das gestações ectópicas ocorra nas trompas de falópio, um marcador produzido a partir da mucosa tubária não cobrirá todos os outros locais pélvica e abdominal, como os ovários ou a cavidade abdominal, onde a implantação ectópica também pode ocorrer. Além disso, grandes estudos prospectivos randomizados são necessários para avaliar a eficácia de uma combinação de fatores no contexto de um modelo preditivo para o diagnóstico precoce da gravidez ectópica.

Muito pouco é conhecido sobre a etiologia da gravidez ectópica. Que obstáculos estão inibindo esta pesquisa?

Andrew W. Horne: Estudos anteriores sobre a etiologia de gravidez ectópica foram em grande parte descritivos e focados no gene desregulado ou a expressão da proteína, comparando trompas coletadas de mulheres com gravidez ectópica e trompas de falópio coletadas de mulheres não

grávidas ou mulheres com um "pseudo." Tem havido muito pouca análise das consequências funcionais das alterações observadas na expressão do gene ou proteína relatados nestes estudos, em grande parte devido ao fato de que a etiologia da gravidez ectópica é difícil de estudar. Não existem modelos animais adequados, porque gestação ectópica é rara em animais. Restrições éticas inibem a coleta de biópsias de trompas de Falópio de mulheres com gravidez intrauterina saudáveis, o que torna difícil obter o controle ideal para a comparação das trompas de Falópio de mulheres com uma gravidez ectópica. Além disso, os pesquisadores devem confiar em informações provenientes de biópsias de trompas de falópio obtidas de mulheres com gravidez ectópica, em vez de antes do evento. É difícil determinar se as alterações moleculares observados predisõem à gravidez ectópica, ou se são simplesmente o resultado do implante da trompa, e / ou a presença do embrião. Além disso, embora os fatores epidemiológicos de risco para gravidez ectópica (por exemplo, infecção por clamídia, tabagismo) têm sido bem documentadas, o mecanismo exato pelo qual a infecção ou fumar leva a implantação tubária permanece inexplicado.

Kurt Barnhart: O estudo de gravidez humana é muito difícil, por razões éticas. Embora não haja um estudo epidemiológico avaliando fatores de risco para gravidez ectópica, é difícil identificar os fatores causais. Além disso, temos grandes lacunas no nosso conhecimento a respeito de nossa compreensão da implantação normal, bem como a implantação ectópica. Também não entendo como o risco de gravidez ectópica é modificado por doenças concomitantes, idade ou subfertilidade. Finalmente, a falta de modelos animais tem dificultado a capacidade de investigação nesta doença.

Tom Bourne: Alguns dos fatores de risco, como tabagismo e infecção por clamídia, são conhecidos, mas os mecanismos pelos quais esses fatores levam a gravidez tubária permanecem obscuros. A presunção é que os estudos de trompa de Falópio vão lançar luz sobre isso. No entanto, os estudos são muitas vezes limitados a examinar a trompa de

falópio da mulher onde o tubo foi removido por causa de uma gravidez ectópica, o que significa que todas as conclusões são difíceis de interpretar. Nestas circunstâncias, o tubo de biopsia contralateral não é ético. Mais uma vez, muitas vezes há dificuldades em organizar a coleta de amostras. Casos de interesse talvez fosse hidro salpinges removido após infecção pélvica ou antes de fertilização in vitro, ou das trompas de Falópio de mulheres que fumam ou que tiveram Chlamydia e estão sendo submetidos a esterilização laparoscópica.

O mecanismo por trás gravidez ectópica não tubária não é compreendido, mas pode estar relacionado com a cura de cicatriz de cesárea e, no caso de gravidez cervical e do miométrio, a instrumentação da cavidade. A falta de acordo na nomenclatura para descrever cicatrizes tem sido um problema ao tentar verificar se as aparências ultra -som de uma cicatriz se relacionam com a cura e / ou o risco de gravidez ectópica.

Ioannis E. Messinis: Várias condições clínicas têm sido associadas com a ocorrência de uma gravidez ectópica, tais como a doença inflamatória pélvica anterior, gravidez tubária, cirurgia tubária prévia para a infertilidade, e uso atual de um dispositivo intra -uterino. Na maioria dos casos, os danos da mucosa tubária pode explicar o implante ectópico. Outros fatores de risco incluem o tratamento da infertilidade, como a indução da ovulação e fertilização in vitro. Uma explicação sobre a implantação em outros locais do que a trompa de Falópio é difícil. A pesquisa, no entanto, é limitada, e este é, possivelmente, devido à raridade desses locais, uma vez que cada um deles (colo do útero, abdômen, ovário) é responsável por <1% das gestações ectópicas. Por outro lado, a infecção das trompas, a causa mais comum de danos na mucosa de predisposição para uma gravidez ectópica, pode repetir-se mesmo após o tratamento. Cicatrizes permanentes do tubo não são incomuns.

Como são geridas gestações ectópicas na sua instituição, e seria um marcador de detecção

precoce mudar a gestão desta condição?

Andrew W. Horne: Em Edimburgo, gravidez ectópica é gerido com expectativa, médico (com metotrexato), ou cirurgicamente. Mulheres em conduta expectante têm monitorização cuidadosa e uma avaliação para determinar se a gravidez ectópica irá resolver sem a necessidade de intervenção. Esta abordagem conservadora é usado apenas se o paciente é estável, é assintomática, tem um baixo risco de ruptura, e as concentrações séricas de β -hCG decrescentes. O tratamento médico de gravidez ectópica é oferecido aos pacientes com sintomas mínimos que estão hemodinamicamente estáveis, não têm mais do que uma quantidade moderada de líquido livre intra-abdominal em ultra -sonografia, e ter uma concentração de β -hCG <3000 UI / L. O tratamento médico envolve a administração intramuscular de metotrexato, geralmente numa dose única. Depois de receber o metotrexato, os pacientes passam por um acompanhamento rigoroso até concentração β -HCG cair abaixo de 5 UI / L. O tratamento cirúrgico é indicado se o paciente não é elegível para o metotrexato ou tem sintomas ou sinais de ruptura tubária. Isto envolve uma salpingectomia se o tubo contralateral é saudável ou uma salpingotomia quando este não é o caso. Na ausência de compromisso hemodinâmico agudo, uma abordagem (buraco) laparoscópica é usado.

Infelizmente, a eficácia do tratamento médico com metotrexato cai com o aumento do tamanho ectópico, e isso significa que apenas 25% das mulheres com gestações ectópicas são adequadas para tratamento médico em Edimburgo. Um marcador de detecção precoce permitiria que um maior número de mulheres possa ter o tratamento médico bem-sucedido.

Kurt Barnhart: Atualmente, as gravidezes ectópicas são mais gerenciadas com o agente de quimioterapia metotrexato para tratar clinicamente a gravidez ectópica. Na verdade, este tratamento é muitas vezes administrado a mulheres com suspeita de, mas sem a confirmação de um diagnóstico de gravidez ectópica. O tratamento cirúrgico tem se tornado

menos comum. No entanto, o tratamento cirúrgico de uma gravidez ectópica tem alguns benefícios fortes, incluindo a rapidez e a definitividade do seu tratamento. A cirurgia também permite uma melhor avaliação do prognóstico para a próxima gravidez. As mulheres tratadas com a terapia médica precisam de vigilância ambulatorial contínua até que a gestação tenha resolvido. Isto pode levar até 6 semanas. Se um biomarcador pode identificar com precisão a localização de uma gestação, poderíamos ter terapia individualizada e orientada. Além disso, se um biomarcador pode avaliar o prognóstico, um maior número de mulheres pode ser capaz de ser tratada com expectativa, por conseguinte, na redução da morbidade de ambas as terapias médicas e cirúrgicas envolvidas.

Tom Bourne: Uma mistura de cirurgia, tratamento medicamentoso com metotrexato e conduta expectante (observar e esperar, sem nenhum tratamento). Cirurgicamente, cerca de 95% das gravidezes ectópicas tubárias são operados em laparoscopia (cirurgia de buraco de fechadura), e salpingectomia é realizada, dependendo da quantidade de danos para o tubo afetado e o estado do tubo contralateral. A laparoscopia pode ser levada a cabo, mesmo em caso de comprometimento hemodinâmico, mas laparotomia pode ser necessária nestas circunstâncias, dependendo da habilidade do cirurgião. Os pacientes são selecionados para a cirurgia se eles estão clinicamente instáveis, se eles têm um grande Hemo peritônio de acordo com o ultra -som, se um embrião com um piscar de olhos é visível dentro do saco gestacional da gravidez, ou se a massa ectópica é muito grande.

Estratégias de tratamento conservador podem ser consideradas se o paciente está em conformidade e há procedimentos sólidos para acompanhamento. Em geral, usamos a relação de β -hCG para selecionar mulheres para a conduta expectante (geralmente um declínio β -hCG) com metotrexato. Após o tratamento com metotrexato, os pacientes são acompanhados com a concentração sérica de β -hCG feitas nos dias 4 e 7 de acordo com o protocolo

original por Stovall. Usamos um protocolo de dose única.

Biomarcadores para gravidez ectópica podem impactar bastante a gestão. O diagnóstico precoce pode fazer mais mulheres candidatas para o tratamento médico, que pode envolver doses mais baixas de metotrexato ou outras combinações de terapia medicamentosa. Há também uma visão de que muitas mulheres recebem metotrexato desnecessariamente para gestações ectópicas que resolvem sem a intervenção se for permitido a evoluir naturalmente. Atualmente, um aumento da concentração de β -hCG em geral vai levar a tratamento com metotrexato, em vez de conduta expectante. Claramente, em algumas dessas gestações, a β -hCG, posteriormente, cair, a gravidez falhará sem a necessidade de tratamento, e estamos simplesmente observando a gravidez em um único ponto da sua história natural. Vemos isso depois de metotrexato, onde nos 4 dias após o tratamento muitas vezes há um aumento alarmante no soro β -hCG, apenas para que ela caia novamente entre os dias 4 e 7 Assim, um biomarcador que poderia prever o fracasso de uma gravidez ectópica, o risco de ruptura tubária, e a resposta ao metotrexato ou outros tratamentos medicamentosos levaria a mudanças na gestão para um número de mulheres. A utilização de um tal marcador poderia melhorar a seleção do paciente e permite individualizar melhor o tratamento.

Ioannis E. Messinis: Medimos β -hCG e calculamos o tempo de duplicação. Também utilizamos a ultrassonografia para excluir ou diagnosticar uma gravidez intra -uterina. Se a concentração de β -hCG é > 2000 UI / L e sem saco intra -uterino visível, nós fazemos uma laparoscopia. Se a concentração é β -hCG < 2000 UI / L, pelo menos, um aumento de 66% ao longo de 48 h, a paciente é seguida até que a concentração de β -hCG suba acima desse nível. Se houver pouco ou nenhum aumento e nenhum saco intra -uterino é visto, o tratamento com metotrexato ou laparoscopia mais curetagem uterina são discutidos com o paciente, a não ser que comece sangramento vaginal e concentrações de β -hCG

diminuam. Nestes casos, pode ser necessário curetagem. A disponibilidade de um marcador de detecção precoce iria, certamente, ajudar a evitar a ruptura. Isto é esperado para reduzir o número de visitas e os encargos financeiros. Espera-se também que a utilização do tratamento médico (metotrexato) aumente a custa da cirurgia.

Há precauções que uma mulher pode tomar para evitar ter uma gravidez ectópica?

Andrew W. Horne: Embora as mulheres com gravidez ectópica frequentemente não têm fatores de risco identificáveis, tem sido demonstrado que o aumento da consciência de gravidez ectópica e um conhecimento dos fatores de risco associados ajudar a identificar mulheres com maior risco para facilitar o diagnóstico precoce e mais preciso.

A maioria dos fatores de risco estão associados a riscos de danos antes da trompa de Falópio. Esses fatores incluem qualquer pélvica prévia ou cirurgia abdominal e infecção pélvica. Chlamydia trachomatis foi ligado a 30% -50% de todas as gravidezes ectópicas. O mecanismo exato desta associação não é conhecido, mas tem sido proposto que, além de distorção da arquitetura das trompas, pode ser devido a um efeito sobre o microambiente das trompas.

Além disso, um terço de todos os casos de gravidez ectópica se pensa estar associada com o fumar. Há uma relação dose-efeito, com a maior odds ratio ajustada de 3,9, quando > 20 cigarros são fumados por dia. Vários mecanismos para essa associação têm sido sugeridos, incluindo um ou mais dos seguintes: atraso da ovulação, alterações da motilidade tubária e microambiente e uterino, e imunidade alterada. Assim, as mulheres devem ser aconselhadas a procurar tratamento precoce por suspeita de infecções pélvicas e parar de fumar.

Kurt Barnhart: Infelizmente, não há medidas preventivas conhecidas para gravidez ectópica. Pelo menos metade de todas as gravidezes ectópicas ocorrem em mulheres sem fatores de risco. Para evitar as complicações da gravidez ectópica, é

melhor para uma mulher para reconhecer os sinais e sintomas de um potencial de gravidez ectópica, que incluem o sangramento vaginal anormal e dor pélvica no primeiro trimestre da gravidez.

Apresentação de um médico astuto vai permitir o diagnóstico precoce de uma possível gravidez ectópica. No entanto, deve notar-se que muitas mulheres se apresentam tão no início de uma gestação que testes de diagnóstico têm menor precisão, e uma intervenção é muitas vezes sugerido pelo sistema de saúde prematuramente. Um médico que entende a fisiopatologia da gravidez ectópica pode apropriadamente acompanhar clinicamente uma mulher, e intervenção e diagnóstico errado podem ser minimizados.

Tom Bourne: Claramente, evitando os fatores de risco seria um passo na direção certa. Não fumar. Usando contracepção adequada pode parecer óbvio, mas precisa ser enfatizado a alguns de nossos pacientes. A maior ênfase na saúde sexual é importante, especialmente em mulheres jovens. Utilizando métodos de contracepção (talvez além do comprimido) vai reduzir o risco de clamídia e outras doenças sexualmente transmissíveis. Triagem para Chlamydia pode levar a um tratamento mais precoce, embora se isso reduz o risco de gravidez ectópica ou outras complicações reprodutivas não é certo. Os médicos e as mulheres precisam ter um alto índice de suspeita de infecção por clamídia, e os médicos precisam considerar o diagnóstico para qualquer jovem com sangramento anormal ou dor. O fato de que um estudo recente ter indicado que 17% das 70 000 mulheres nórdicas entre 18-45 anos relataram ter tido uma infecção por clamídia sugere que a situação poderia ser melhorada.

Mulheres em risco de gravidez ectópica também devem estar cientes do risco e ser encorajadas a procurar uma varredura cedo para identificar a localização da gravidez. Se uma gravidez ectópica não pode ser evitada, pode pelo menos ser diagnosticada precocemente.

É difícil dar conselhos sobre a redução do risco de gravidez ectópica não tubária. Claramente, ter tido

uma cesariana é um fator de risco e deve ser considerado como um risco potencial futuro para todas as mulheres que optarem por cesariana.

Ioannis E. Messinis: Não existem precauções específicas para evitar a gravidez ectópica. O que realmente importa é evitar complicações graves por um diagnóstico precoce e tratamento. Assim, as mulheres com um ou mais fatores de risco para uma gravidez ectópica devem ser cuidadosamente monitorizadas durante as primeiras semanas até que um saco intra-uterino torne-se visível no ultra-som. No entanto, as medidas de sexo seguro, incluindo o uso de preservativo, ajudam a prevenir doenças sexualmente transmissíveis, como clamídia. Fumar predis põe as mulheres a gravidez ectópica. Portanto, as mulheres devem ser aconselhadas a parar de fumar antes e durante a gravidez.

Nesta era da medicina genômica, há algum estudo de associação de genoma realizado para identificar potenciais fatores genéticos ligados à gravidez ectópica?

Andrew W. Horne: Que eu saiba, não foram realizados estudos de associação de genoma ligados à gravidez ectópica. No entanto, temos mostrado em uma pequena população que as mulheres com gravidez ectópica tem diferenças de exposição na distribuição de um único nucleotídeo alelos do polimorfismo do gene CNR1 10 [receptor canabinoide 1 (cérebro)], que codifica o receptor CB1 endo canabinoide. A replicação destes dados em uma amostra maior é necessária para chegar à conclusão de que o gene CNR1, e na verdade de CB1, tem um papel na implantação ectópica.

Kurt Barnhart: Meu entendimento é que não houve estudos de associação de genoma realizados para identificar fatores genéticos ligados à gravidez ectópica. No entanto, deve notar-se que os estudos de associação de genoma não tenham sido tão produtiva quanto a hipótese, e poucos têm afetado cuidados médicos até o momento. Talvez em vez de procurar uma predisposição genética, que pode ou não ser realizado, devemos estar à procura de uma predisposição proteômica para o diagnóstico

precoce da gravidez ectópica. Em outras palavras, ele não nos faz muita coisa boa para achar que alguém tem uma predisposição genética, quando a condição ainda é um evento raro (apenas 1% a 2% das gestações), enquanto que uma mudança no proteoma de uma mulher que alerta o clínico a uma gravidez anormal ou uma gravidez ectópica seria de muito maior valor para uma mulher individual e ao sistema de saúde.

Ioannis E. Messinis: Até o momento, não existem tais estudos em gravidez ectópica. Há apenas alguns dados sobre polimorfismos de genes específicos. Por exemplo, embora as concentrações séricas de fator de crescimento endotelial vascular são geralmente aumentadas na gravidez ectópica, não houve associação entre polimorfismos do gene do fator de crescimento endotelial vascular e gravidez ectópica. Além disso, certos genótipos de lectina ligadora de manose têm sido associados com danos tubários em pacientes infectados com Chlamydia trachomatis, uma causa potencial de gravidez ectópica. Dados anteriores haviam sugerido uma possível associação entre anomalias cromossômicas de oócitos e gravidez ectópica, mas isso não tem sido repetidamente examinado. Além disso, nenhuma associação foi demonstrada entre o fator de infertilidade masculina e gravidez ectópica em fertilização in vitro

Notas de Rodapé

⁹Abreviaturas não padronizadas:

β-hCG, β-Gonadotrofina coriônica humana; TVS, ultrassom transvaginal; PUL, gravidez de localização desconhecida.

¹⁰Genes humanos:

CNR1,

Receptor canabinoide 1 (cérebro).

Contribuições Autor: Todos os autores confirmaram que têm contribuído para o conteúdo intelectual deste trabalho e que tenham cumprido os três requisitos seguintes: (a) contribuições significativas para a concepção e design, aquisição de dados, ou análise e interpretação dos dados; (b) elaboração ou revisão do artigo de conteúdo intelectual; e (c) a aprovação final do artigo publicado.

Divulgação dos autores ou potenciais conflitos de interesse:

Após o envio do manuscrito, todos os autores de preencher o formulário de divulgação autor. Divulgações e / ou potenciais conflitos de interesse:

Emprego ou Liderança: E.P. Diamandis, Química Clínica, AACCC.

Consultor ou Função consultiva: Nenhum declarado.

Composição Acionária: Nenhum declarado.

Honorários: Nenhum declarado.

Financiamento da investigação: Nenhum declarado.

Prova Pericial: Nenhum declarado.

Patentes: Nenhum declarado.

Recebido para publicação 9 de fevereiro de 2012.

Aceito para publicação em 21 de fevereiro de 2012.

© 2012 A Associação Americana de Química Clínica