

## Ectópica cornual rota de uma gestação avançada: um relato de caso

### Ruptured cornual ectopic of an advanced pregnancy: a case report

### Ectópico cornual roto de un embarazo avanzado: reporte de un caso

Recebido: 31/12/2022 | Revisado: 08/01/2023 | Aceitado: 09/01/2023 | Publicado: 11/01/2023

**Ana Isabela Graniero**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8591-6488>  
Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, Brasil  
E-mail: [anaisagrenieiro@hotmail.com](mailto:anaisagrenieiro@hotmail.com)

**Lívia Maria Casachi Bernardes de Melo**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8066-4856>  
Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, Brasil  
E-mail: [liviacasachi@yahoo.com.br](mailto:liviacasachi@yahoo.com.br)

#### Resumo

A gravidez ectópica é uma patologia que apresenta imensa gama de manifestações clínicas, com inúmeros fatores de risco e importante índice de complicações. A fisiopatologia é referente a implantação do blastocisto. O quadro clínico mais relatado é relacionado a sangramento vaginal com ou sem sintomas abdominais, porém as características podem ser variáveis por tratar-se de uma implantação embrionária em local errôneo. Nota-se frequente associação a gestações concebidas por fertilização in vitro. Raramente a gravidez ectópica implanta-se na região cornual. O diagnóstico é baseado na visualização de um saco gestacional extrauterino com saco de gema ou embrião, gonadotrofina coriônica sérica positiva e nenhum produto de concepção na aspiração uterina ou visualização na cirurgia. O tratamento está relacionado com a gravidade e os sintomas apresentados pelo indivíduo. O objetivo do trabalho consiste em relatar um caso de gravidez ectópica cornual rota com idade gestacional avançada, evidenciando o manejo e a forma de tratamento escolhida para a paciente.

**Palavras-chave:** Gravidez Ectópica; Gravidez Tubária; Gravidez Cornual.

#### Abstract

Ectopic pregnancy is a pathology that presents a wide range of clinical manifestations, with numerous risk factors and a significant rate of complications. The pathophysiology refers to the implantation of the blastocyst. The most commonly reported clinical picture is related to vaginal bleeding with or without abdominal symptoms, but the characteristics can be variable because it is an embryonic implantation in the wrong place. There is a frequent association with pregnancies conceived through in vitro fertilization. Rarely, an ectopic pregnancy implants in the cornual region. Diagnosis is based on visualization of an extrauterine gestational sac with yolk sac or embryo, positive serum chorionic gonadotropin, and no products of conception on uterine aspiration or visualization on surgery. Treatment is related to the severity and symptoms presented by the individual. The objective of this study is to report a case of ruptured cornual ectopic pregnancy with advanced gestational age, showing the management and the form of treatment chosen for the patient.

**Keywords:** Ectopic Pregnancy; Tubal Pregnancy; Cornish Pregnancy.

#### Resumen

El embarazo ectópico es una patología que presenta una amplia gama de manifestaciones clínicas, con numerosos factores de riesgo y una importante tasa de complicaciones. La fisiopatología se refiere a la implantación del blastocisto. El cuadro clínico más comúnmente reportado se relaciona con sangrado vaginal con o sin síntomas abdominales, pero las características pueden ser variables por tratarse de una implantación embrionaria en el lugar equivocado. Existe una asociación frecuente con embarazos concebidos mediante fecundación in vitro. En raras ocasiones, un embarazo ectópico se implanta en la región cornual. El diagnóstico se basa en la visualización de un saco gestacional extrauterino con saco vitelino o embrión, gonadotropina coriónica sérica positiva y ausencia de productos de la concepción en la aspiración uterina o visualización en la cirugía. El tratamiento está relacionado con la gravedad y los síntomas que presenta el individuo. El objetivo de este estudio es reportar un caso de embarazo ectópico cornual roto con edad gestacional avanzada, mostrando el manejo y la forma de tratamiento elegido para la paciente.

**Palabras clave:** Embarazo Ectópico; Embarazo Tubárico; Embarazo de Cornualles.

## 1. Introdução

A gravidez ectópica é considerada uma das principais causas mundiais de mortalidade materna durante o primeiro trimestre de gestação, representando 5% a 10% de todas as mortes maternas em países com recursos escassos (Cantwell, et al., 2011). Nos últimos anos, na América do Norte mais de 876 mortes foram atribuídas à gravidez ectópica (Creanga, et al., 2011).

Estima-se que 1% a 2% de todas as gravidezes espontâneas sejam ectópicas, e a incidência aumenta para 2,1% a 8,6% das gestações com tecnologias de reprodução assistida (Refaat, et al., 2015) (Farquhar, 2005). Também, causa morbidade significativa na forma de procedimentos cirúrgicos, medicação com metotrexato e fertilidade reduzida, o que pode resultar na necessidade subsequente de tecnologia reprodutiva assistida (Baggio, et al., 2021).

A proteção mais eficaz contra uma gravidez ectópica é usar um método contraceptivo moderno e, assim, reduzir o risco de gravidez não intencional (Antell, et al., 2017). No entanto, se ocorrer gravidez, aproximadamente 25-50% dessas gravidezes são gravidezes ectópicas (Barnhart, et al., 2009).

As gravidezes cornuais podem ser diagnosticadas incorretamente como intrauterinas porque são parcialmente implantadas no endométrio. Uma pista para corrigir o diagnóstico é sua localização excêntrica. Ao contrário da crença anterior, a ruptura da gravidez intersticial normalmente, ocorre relativamente cedo (Tulandi, et al., 2004). Este tipo de implantação é incomum, correspondendo a cerca de 1 a 3 por cento de todas as gravidezes ectópicas (Larraín, et al., 2011). Os fatores de risco são semelhantes aos de outras gravidezes tubárias, exceto a salpingectomia ipsilateral, que é um fator de risco específico para a gravidez intersticial.

Quanto ao quadro clínico, a apresentação mais comum é o sangramento vaginal do primeiro trimestre associado ou não a dor abdominal (Alkatout, et al., 2013). A gravidez ectópica também pode ser assintomática, devendo ser considerada como diagnóstico diferencial em qualquer paciente em idade reprodutiva com sangramento vaginal ou dor abdominal que se enquadrem nos seguintes critérios: gestante sem confirmação de gravidez intrauterina, com amenorreia há mais de 4 semanas e sangramento vaginal atual, gestação concebida via fertilização *in vitro* ou em caso de instabilidade hemodinâmica com abdômen agudo não explicado por outro diagnóstico (Feng, et al., 2013).

Em relação ao diagnóstico, este deve ser suspeito em uma paciente grávida sem evidência de uma gravidez intrauterina por ultrassonografia transvaginal, gonadotrofina coriônica humana sérica aumentando anormalmente, visualização de massa anexal extraovariana complexa inogênica, massa anexa extraovariana contendo um saco gestacional vazio ou sangramento intraperitoneal, dor abdominal ou sangramento vaginal (especialmente em pacientes com fatores de risco para gravidez ectópica) (Barnhart, et al., 2004).

Com diagnóstico precoce, a maioria das pacientes com gravidez ectópica pode ser tratada ambulatorialmente com metotrexato. As pacientes restantes precisarão de cirurgia (por exemplo, devido à suspeita de um tubo rompido, grande gravidez ectópica, incapacidade de cumprir o acompanhamento da terapia com metotrexato ou escolha da paciente. Uma proporção limitada de pacientes é elegível para o tratamento expectante (Barnhart, et al., 2003).

Os principais diagnósticos diferenciais de gestação ectópica são: aborto espontâneo, pólipos cervicais, doença trofoblástica gestacional e hematoma subcônico (Barnhart, et al., 2016).

O presente trabalho visa relatar um caso de gravidez cornual rota de uma gestação avançada em uma paciente de 35 anos. Será apresentado a forma de manejo, investigação, diagnóstico, tratamento e evolução visto a relevância científica, devido ao fato de baixa incidência de gestações cornuais rotas, principalmente com idade gestacional avançada.

## 2. Metodologia

Trata-se de um estudo de caso de uma paciente atendida no Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, o estudo de caso é um tipo de pesquisa na qual procura-se centrar ou focar em um fenômeno o qual é descrito com a maior

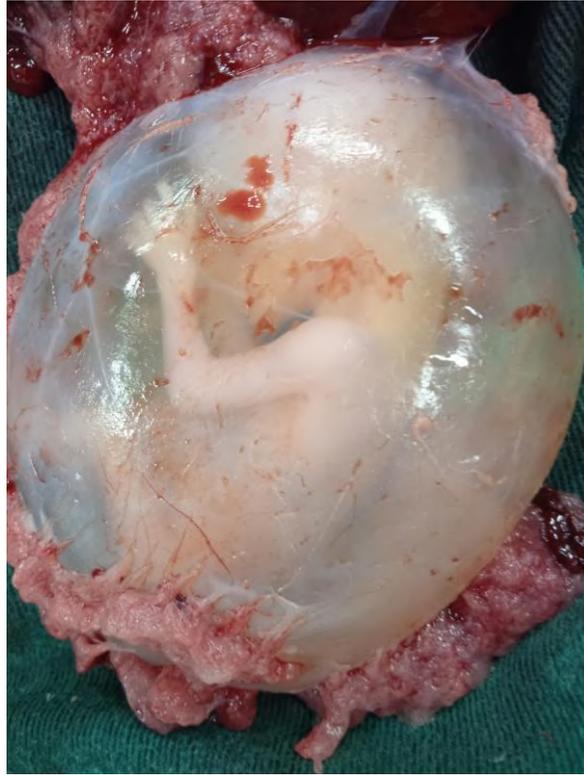
profundidade possível (Pereira, et al., 2018), o projeto segue a resolução 466/2012, assim como os princípios do Comitê de Ética e Pesquisa (CEP), foi submetido e aprovado no CEP sob o número CAAE: 63757022.5.0000.0021 e Parecer: 5.835.548 e posteriormente o caso foi escrito. Para a obtenção dos dados foram revisados os prontuários da paciente e o banco de dados da instituição. O estudo foi realizado no Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian situado em Campo Grande – MS (refere-se a uma instituição pública, com atendimento no nível terciário), os dados foram coletados apenas após a aprovação do CEP, com programação de coleta no período de dezembro de 2022 a janeiro de 2023. Também fora recolhido o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) da paciente participante da pesquisa. Tal termo foi coletado de maneira presencial, levando em consideração que a paciente estava em seguimento ambulatorial da patologia em questão, após a consulta foi conversado com a paciente explicando quanto a pretensão da pesquisa, foram retiradas todas as dúvidas da paciente e fora coletada sua assinatura no TCLE. Uma via do termo ficou com a paciente e a outra com a pesquisadora. Fora explicado a paciente detalhadamente como seria realizada a coleta de dados dos prontuários e quanto ao sigilo da pesquisa. Também, estive disponível desde o início do projeto até a sua conclusão, respeitando a vontade da paciente ou familiar em participar ou não do estudo.

A amostra utilizada fora de base hospitalar, selecionada por meio dos prontuários da paciente. Os dados foram digitados no programa *Microsoft Office Word* sem nenhum tipo de identificador da paciente.

### 3. Caso

Paciente, feminino, 35 anos, segunda gestação, um parto tipo cesárea há 8 anos, sem abortos, idade gestacional de 12 semanas e 6 dias, em acompanhamento em pré-natal de risco habitual com 3 consultas. Foi encaminhada via ambulatorial com queixa de dor abdominal há uma hora. Paciente relata dor em baixo ventre com irradiação para região lombar há 1 hora, nega perda de líquidos e sangramentos transvaginais, nega corrimentos anormais, nega queixas urinárias e gastrointestinais. Em uso de sulfato ferroso, ácido fólico e vitamina D. Nega etilismo e tabagismo, nega uso de outras drogas. Nega intercorrências nesta gestação. Testes sorológicos para HIV, Hepatite B e Sífilis não reagentes. Apresenta 3 ultrassonografias prévias com diagnóstico de gestação cornual. Ao exame físico apresenta-se em bom estado geral, bom estado nutricional, hipocorada (3+/4+), hidratada, eupneica, lucida e orientada no tempo e espaço, acianótica, afebril e anictérica. Com pressão arterial de 110x80 mmHg, frequência cardíaca de 60 batimentos por minuto e saturação de oxigênio de 99%. Abdome: globoso, doloroso a palpação superficial e profunda difusamente, principalmente em abdômen inferior, descompressão brusca positiva. Fora realizado ultrassonografia de urgência, a qual confirmou a gestação ectópica cornual direita com batimentos cardíacos fetais presentes, ausência de líquido em cavidade e idade gestacional de 14 semanas. Paciente fora encaminhada ao centro cirúrgico de emergência devido a abdômen agudo, sendo realizada laparotomia exploratória inicialmente, confirmando a gestação ectópica cornual rota (Figura 1), realizado salpingectomia unilateral com preservação de hemi-útero (Figura 2), porém evoluiu com necessidade de reabordagem no mesmo dia devido a choque hipovolêmico, com evolução para histerectomia total, associada a hemotransfusão. No pós-operatório, apresentou leucocitose e elevação de proteína C reativa, sendo optado por início de Ceftriaxone. Permaneceu em monitorização contínua até estabilização hemodinâmica, sendo transferida para enfermaria após. Evoluiu com melhora clínica e laboratorial, não apresentando outras complicações. Recebeu alta médica no sexto dia de pós-operatório com orientações e agendamento de retorno via ambulatorial para checar resultados de anatomopatológico.

**Figura 1** - Tuba uterina contendo saco gestacional e feto retirado e enviado para análise anatomopatológica.



Fonte: Autores.

**Figura 2** - Laparotomia evidenciando preservação de hemi-útero após retirada tubária.



Fonte: Autores.

#### 4. Resultados e Discussão

A gravidez ectópica é uma condição em que o blastocisto em desenvolvimento se implanta em um local diferente do endométrio da cavidade uterina, e é uma causa importante de mortalidade relacionada à gravidez (Liu, et al., 2019). A

localização extrauterina mais prevalente é a trompa de Falópio, a qual, representa 96% de todas as gestações ectópicas (Bouyer, et al., 2002).

Vários fatores de risco modificáveis estão associados à gravidez ectópica, em particular o tabagismo, embora o papel da confusão residual permaneça incerto (Yengo, et al., 2018). A incidência relatada variou entre o tempo e as populações de pacientes, sendo difícil de estimar a partir dos dados disponíveis, devido ao fato de o tratamento hospitalar ter diminuído e as consultas ambulatoriais de única gravidez ectópica aumentado (Zane, et al., 2002). Somado a isto, tem-se o fato de que a incidência é expressa como o número de gravidezes ectópicas por 1000 gestações, sendo assim, o denominador dificulta a determinação com precisão, sendo que as falhas de gravidez precoce que não resultam em parto ou hospitalização geralmente não são contadas (Zane, et al., 2002).

A principal causa da gravidez ectópica é a interrupção da anatomia tubária normal por fatores como infecção, cirurgia, anomalias congênitas ou tumores. A distorção anatômica pode ser acompanhada por comprometimento funcional devido à atividade ciliar danificada (Murray, et al., 2005). O maior risco está associado a um histórico de gravidez ectópica prévia ou cirurgia tubária (Bouyer, et al., 2003). Sendo que, o risco de gravidez ectópica repetida em pacientes com gestação ectópica prévia é aproximadamente três a oito vezes maior em comparação com outras gestantes (Li, et al., 2015). Tal risco se relaciona tanto ao transtorno tubário subjacente que levou à gravidez ectópica inicial quanto à escolha do procedimento de tratamento. O histórico de salpingostomia para gravidez ectópica é um fator de risco para gravidez ectópica recorrente (Zhang, et al., 2016).

Outro fator de risco encontrado é a doença inflamatória pélvica (DIP), principalmente em casos de infecção recorrente, podendo alterar a função tubária e, causar obstrução tubária. Estudos recentes sugerem que um histórico de infecção por clamídia resulta na produção de uma proteína (PROKR2) que aumenta a propensão do blastocisto se implantar na região tubária (Shaw, et al., 2011). Pacientes com histórico de DIP têm um risco três vezes maior de gravidez ectópica (Li, et al., 2015).

A infertilidade tem se apresentado como fator importante quando o assunto é gravidez ectópica, apresentando uma incidência duas a três vezes maior deste tipo de implantação (Bouyer, et al., 2003). Seguindo da infertilidade, outro fator não menos importante e com uso aumentado nos últimos anos, a fertilização *in vitro*, está associada a um maior risco de gravidez ectópica e heterotópica (Du, et al., 2017).

Outros fatores de risco muito prevalentes são: tabagismo (aumenta de duas a quatro vezes o risco) (Rogne, et al., 2022), exposição ao dietilestilbestrol (risco quatro vezes maior) (Hoover, et al., 2011), ducha vaginal (risco até três vezes maior) (Alatas, et al., 2008), aumento da idade (Van Den Eeden, et al., 2005) e endometriose (Yong, et al., 2020).

Noventa e seis por cento das gestações ectópicas implantam-se na trompa de Falópio. Inúmeros fatores podem estar envolvidos na patogênese das gravidezes tubárias, mas geralmente acredita-se que sejam o resultado de condições que retardam ou impedem a passagem do oócito fertilizado para a cavidade uterina ou fatores inerentes ao embrião que resultam em implantação prematura (Allkatout, et al., 2013).

A gravidez cornual é quando o blastocisto se implanta na porção intersticial da trompa de Falópio, sendo o segmento proximal que está embutido na parede muscular do útero. Originalmente, o termo gravidez cornual referia-se apenas a implantações no chifre de um útero bicornuado, em um chifre rudimentar de um útero unicornuado ou na metade lateral de um útero septado ou parcialmente septado (Lau & Tulandi, 1999).

Nos casos sintomáticos, as manifestações clínicas surgem em seis a oito semanas após o último período menstrual normal, no entanto podem ocorrer posterior a esta data, principalmente se a gravidez estiver em um local extrauterino diferente da trompa de Falópio. Sensibilidade mamária, micção frequente e náuseas muitas vezes estão presentes, porém costumam ser menos comuns, visto que, os níveis de estradiol, gonadotrofina coriônica humana e progesterona podem ser mais baixos do que na gestação normal (Wu, et al., 2014).

A ruptura tubária pode resultar em hemorragia intra-abdominal e a paciente normalmente apresenta instabilidade hemodinâmica e dor abdominal grave ou persistente (Barnhart, et al., 2004).

A confirmação do diagnóstico se dá diante a qualquer um dos seguintes achados: visualização de um saco gestacional extrauterino com um saco de gema ou embrião, gonadotrofina coriônica sérica positiva e nenhum produto de concepção na aspiração uterina, aumento dos níveis de hCG ou visualização na cirurgia com confirmação histológica após ressecção do tecido ectópico da gravidez.

A gravidez ectópica é uma condição potencialmente fatal. As três abordagens para o manejo são: cirurgia (salpingostomia ou salpingectomia), tratamento com metotrexato ou manejo expectante. Atualmente, o tratamento preferido é o tratamento farmacológico com metotrexato em vez do tratamento cirúrgico (Capmas, et al., 2014). Embora as abordagens cirúrgicas sejam o tratamento padrão ouro, os avanços no diagnóstico precoce na década de 1980 facilitaram a introdução da terapia medicamentosa (Lipscomb, 2007). Com o uso rotineiro do ultrassom precoce, o diagnóstico de gravidez ectópica pode ser estabelecido precocemente e o tratamento medicamentoso pode ser administrado na maioria dos casos. A taxa geral de sucesso do tratamento farmacológico em pacientes adequadamente selecionados é de quase 90% (Morlock, et al., 2000). Em casos selecionados de gravidez ectópica precoce ou gravidez de local desconhecido, o gerenciamento expectante é uma opção.

É importante lembrar, no entanto, que a hemorragia da gravidez ectópica ainda é a principal causa de morte materna relacionada à gravidez no primeiro trimestre e é responsável por 4% de todas as mortes relacionadas à gravidez, apesar da melhoria dos métodos de diagnóstico que levam à detecção e tratamento mais precoces (Berg, et al., 2010).

O tratamento farmacológico com metotrexato tem eficácia comparável à cirurgia e resulta em resultados de fertilidade semelhantes (Mol, et al., 2008), sendo a opção de escolha em pacientes com estabilidade hemodinâmica, concentração gonadotrofina coriônica humana  $\leq 5000$  mili unidades internacionais/mL, nenhuma atividade cardíaca fetal detectada no ultrassom transvaginal e em pacientes dispostas e capazes de cumprir o acompanhamento pós-tratamento e com acesso a serviços médicos de emergência dentro de um prazo razoável em caso de ruptura da trompa de Falópio (Hajenius, et al., 2007).

As indicações para terapia cirúrgica incluem instabilidade hemodinâmica, suspeita ou fatores de risco para ruptura, contra-indicações para metotrexato ou falha na terapia medicamentosa, suspeita de ruptura tubária atual ou iminente ou se outras opções falharem. Sendo considerado assim, o tratamento de último recurso e há poucas contra-indicações (Capmas, et al., 2014).

Existem duas opções de abordagem cirúrgica para a gravidez tubária. Salpingectomia que é a remoção da trompa de Falópio e a salpingostomia em que é incitado um tubo para remover a gestação tubária, mas deixa o restante do tubo intacto. Ambos parecem resultar em resultados de fertilidade semelhantes em gravidezes subsequentes. Tradicionalmente, a salpingectomia tem sido o procedimento padrão, mas a salpingostomia fornece uma opção conservadora (Hajenius, et al., 2007). A escolha da salpingostomia ou salpingectomia depende de muitos fatores e inclui a tomada de decisão compartilhada entre o cirurgião e a paciente.

A salpingectomia é o procedimento padrão se a condição do tubo com a gestação ectópica for danificada (rupturada ou interrompida de outra forma), o sangramento não for controlado ou a gestação parecer muito grande para ser removida com salpingostomia (Li, et al., 2015).

Outra vantagem da salpingectomia é que ela evita a necessidade de tratamento adicional para o trofoblasto persistente, que é necessário em alguns pacientes após a salpingostomia. Isso normalmente envolve tratamento com metotrexato e, embora isso seja geralmente seguro e eficaz, requer acompanhamento adicional e alguma morbidade potencial. Com base no risco de tecido gestacional retido após a salpingostomia, a salpingectomia é necessária em pacientes que têm contra-indicações para a terapia com metotrexato (Liao, et al., 2017).

## 5. Conclusão

Gestação ectópica cornual rota é uma patologia conhecida, porém pouco prevalente devido ao fato de as gestantes optarem pelo tratamento medicamentoso no primeiro diagnóstico. A escolha pela manutenção da gestação pode levar a inúmeras complicações como salpingectomia, ooforectomia, histerectomia e óbito. Apesar de opções terapêuticas mais seguras, a carência de informações da população geral a respeito das complicações leva a resultados como o apresentado neste relato, em que uma paciente jovem é submetida a histerectomia. Assim, faz-se necessário programas de aconselhamento a pais que recebem diagnóstico de gestações ectópicas visando redução nos danos futuros.

## Referências

- Alataş, E., Yildirim, B., Oztekin, O., & Gezgin, T. (2008). Laparoscopic management of a primary ectopic ovarian pregnancy and vaginal douching as a possible cause. *Archives of gynecology and obstetrics*, 277(4), 363–365. <https://doi.org/10.1007/s00404-007-0464-8>
- Alkatout, I., Honemeyer, U., Strauss, A., Tinelli, A., Malvasi, A., Jonat, W., Mettler, L., & Schollmeyer, T. (2013). Clinical diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. *Obstetrical & gynecological survey*, 68(8), 571–581. <https://doi.org/10.1097/OGX.0b013e31829cdeb>
- Antell, K., Deshmukh, P., & Brown, E. J. (2017). Contraception Update: Intrauterine Devices. *FP essentials*, 462, 20–24.
- Baggio, S., Garzon, S., Russo, A., Ianniciello, C. Q., Santi, L., Laganà, A. S., Raffaelli, R., & Franchi, M. (2021). Fertility and reproductive outcome after tubal ectopic pregnancy: comparison among methotrexate, surgery and expectant management. *Archives of gynecology and obstetrics*, 303(1), 259–268. <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05749-2>
- Barnhart, K. T., Gosman, G., Ashby, R., & Sammel, M. (2003). The medical management of ectopic pregnancy: a meta-analysis comparing "single dose" and "multidose" regimens. *Obstetrics and gynecology*, 101(4), 778–784. [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(02\)03158-7](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(02)03158-7)
- Barnhart, K. T., Sammel, M. D., Rinaudo, P. F., Zhou, L., Hummel, A. C., & Guo, W. (2004). Symptomatic patients with an early viable intrauterine pregnancy: HCG curves redefined. *Obstetrics and gynecology*, 104(1), 50–55. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000128174.48843.12>
- Barnhart K. T. (2009). Clinical practice. Ectopic pregnancy. *The New England journal of medicine*, 361(4), 379–387. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp0810384>
- Barnhart, K. T., Guo, W., Cary, M. S., Morse, C. B., Chung, K., Takacs, P., Senapati, S., & Sammel, M. D. (2016). Differences in Serum Human Chorionic Gonadotropin Rise in Early Pregnancy by Race and Value at Presentation. *Obstetrics and gynecology*, 128(3), 504–511. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001568>
- Berg, C. J., Callaghan, W. M., Syverson, C., & Henderson, Z. (2010). Pregnancy-related mortality in the United States, 1998 to 2005. *Obstetrics and gynecology*, 116(6), 1302–1309. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181fd11>
- Bouyer, J., Coste, J., Fernandez, H., Pouly, J. L., & Job-Spira, N. (2002). Sites of ectopic pregnancy: a 10 year population-based study of 1800 cases. *Human reproduction (Oxford, England)*, 17(12), 3224–3230. <https://doi.org/10.1093/humrep/17.12.3224>
- Bouyer, J., Coste, J., Shojaei, T., Pouly, J. L., Fernandez, H., Gerbaud, L., & Job-Spira, N. (2003). Risk factors for ectopic pregnancy: a comprehensive analysis based on a large case-control, population-based study in France. *American journal of epidemiology*, 157(3), 185–194. <https://doi.org/10.1093/aje/kwf190>
- Cantwell, R., Clutton-Brock, T., Cooper, G., Dawson, A., Drife, J., Garrod, D., Harper, A., Hulbert, D., Lucas, S., McClure, J., Millward-Sadler, H., Neilson, J., Nelson-Piercy, C., Norman, J., O'Herlihy, C., Oates, M., Shakespeare, J., de Swiet, M., Williamson, C., Beale, V., ... Springett, A. (2011). Saving Mothers' Lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008. The Eighth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*, 118 Suppl 1, 1–203. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2010.02847.x>
- Capmas, P., Bouyer, J., & Fernandez, H. (2014). Treatment of ectopic pregnancies in 2014: new answers to some old questions. *Fertility and sterility*, 101(3), 615–620. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.01.029>
- Creanga, A. A., Shapiro-Mendoza, C. K., Bish, C. L., Zane, S., Berg, C. J., & Callaghan, W. M. (2011). Trends in ectopic pregnancy mortality in the United States: 1980-2007. *Obstetrics and gynecology*, 117(4), 837–843. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3182113c10>
- Du, T., Chen, H., Fu, R., Chen, Q., Wang, Y., Mol, B. W., Kuang, Y., & Lyu, Q. (2017). Comparison of ectopic pregnancy risk among transfers of embryos vitrified on day 3, day 5, and day 6. *Fertility and sterility*, 108(1), 108–116.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.05.027>
- Farquhar C. M. (2005). Ectopic pregnancy. *Lancet (London, England)*, 366(9485), 583–591. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67103-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67103-6)
- Feng, C., Chen, Z. Y., Zhang, J., Xu, H., Zhang, X. M., & Huang, X. F. (2013). Clinical utility of serum reproductive hormones for the early diagnosis of ectopic pregnancy in the first trimester. *The journal of obstetrics and gynaecology research*, 39(2), 528–535. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2012.02001.x>
- Hajenius, P. J., Mol, F., Mol, B. W., Bossuyt, P. M., Ankum, W. M., & van der Veen, F. (2007). Interventions for tubal ectopic pregnancy. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2007(1), CD000324. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000324.pub2>

- Hoover, R. N., Hyer, M., Pfeiffer, R. M., Adam, E., Bond, B., Cheville, A. L., Colton, T., Hartge, P., Hatch, E. E., Herbst, A. L., Karlan, B. Y., Kaufman, R., Noller, K. L., Palmer, J. R., Robboy, S. J., Saal, R. C., Strohsnitter, W., Titus-Ernstoff, L., & Troisi, R. (2011). Adverse health outcomes in women exposed in utero to diethylstilbestrol. *The New England journal of medicine*, 365(14), 1304–1314. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1013961>
- Larraín, D., Marengo, F., Bourdel, N., Jaffeux, P., Aublet-Cuvelier, B., Pouly, J. L., Mage, G., & Rabischong, B. (2011). Proximal ectopic pregnancy: a descriptive general population-based study and results of different management options in 86 cases. *Fertility and sterility*, 95(3), 867–871. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.10.025>
- Lau, S., & Tulandi, T. (1999). Conservative medical and surgical management of interstitial ectopic pregnancy. *Fertility and sterility*, 72(2), 207–215. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(99\)00242-3](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(99)00242-3)
- Li, C., Zhao, W. H., Zhu, Q., Cao, S. J., Ping, H., Xi, X., Qin, G. J., Yan, M. X., Zhang, D., Qiu, J., & Zhang, J. (2015). Risk factors for ectopic pregnancy: a multi-center case-control study. *BMC pregnancy and childbirth*, 15, 187. <https://doi.org/10.1186/s12884-015-0613-1>
- Liao, C. Y., Tse, J., Sung, S. Y., Chen, S. H., & Tsui, W. H. (2017). Cornual wedge resection for interstitial pregnancy and postoperative outcome. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology*, 57(3), 342–345. <https://doi.org/10.1111/ajo.12497>
- Lipscomb G. H. (2007). Medical therapy for ectopic pregnancy. *Seminars in reproductive medicine*, 25(2), 93–98. <https://doi.org/10.1055/s-2007-970048>
- Liu, M., Jiang, Y., Wedow, R., Li, Y., Brazel, D. M., Chen, F., Datta, G., Davila-Velderrain, J., McGuire, D., Tian, C., Zhan, X., 23andMe Research Team, HUNT All-In Psychiatry, Choquet, H., Docherty, A. R., Faul, J. D., Foerster, J. R., Fritsche, L. G., Gabrielsen, M. E., Gordon, S. D., ... Vrieze, S. (2019). Association studies of up to 1.2 million individuals yield new insights into the genetic etiology of tobacco and alcohol use. *Nature genetics*, 51(2), 237–244. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0307-5>
- Mol, F., Mol, B. W., Ankum, W. M., van der Veen, F., & Hajenius, P. J. (2008). Current evidence on surgery, systemic methotrexate and expectant management in the treatment of tubal ectopic pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update*, 14(4), 309–319. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmn012>
- Morlock, R. J., Lafata, J. E., & Eisenstein, D. (2000). Cost-effectiveness of single-dose methotrexate compared with laparoscopic treatment of ectopic pregnancy. *Obstetrics and gynecology*, 95(3), 407–412. [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(99\)00548-7](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(99)00548-7)
- Murray, H., Baakdah, H., Bardell, T., & Tulandi, T. (2005). Diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*, 173(8), 905–912. <https://doi.org/10.1503/cmaj.050222>
- Pereira A.S. et al. (2018). Metodologia da pesquisa científica. [free e-book]. Santa Maria/RS. Ed. UAB/NTE/UFSM
- Refaat, B., Dalton, E., & Ledger, W. L. (2015). Ectopic pregnancy secondary to in vitro fertilisation-embryo transfer: pathogenic mechanisms and management strategies. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E*, 13, 30. <https://doi.org/10.1186/s12958-015-0025-0>
- Rogne, T., Liew, Z., Hernáez, Á., Brumpton, B. M., & Magnus, M. C. (2022). Modifiable risk factors for ectopic pregnancy: a Mendelian randomization study. *American journal of obstetrics and gynecology*, 227(2), 339–341.e4. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.03.063>
- Shaw, J. L., Wills, G. S., Lee, K. F., Horner, P. J., McClure, M. O., Abrahams, V. M., Wheelhouse, N., Jabbour, H. N., Critchley, H. O., Entrican, G., & Horne, A. W. (2011). Chlamydia trachomatis infection increases fallopian tube PROKR2 via TLR2 and NFκB activation resulting in a microenvironment predisposed to ectopic pregnancy. *The American journal of pathology*, 178(1), 253–260. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2010.11.019>
- Tulandi, T., & Al-Jaroudi, D. (2004). Interstitial pregnancy: results generated from the Society of Reproductive Surgeons Registry. *Obstetrics and gynecology*, 103(1), 47–50. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000109218.24211.79>
- Van Den Eeden, S. K., Shan, J., Bruce, C., & Glasser, M. (2005). Ectopic pregnancy rate and treatment utilization in a large managed care organization. *Obstetrics and gynecology*, 105(5 Pt 1), 1052–1057. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000158860.26939.2d>
- Wu, G., Yang, J., Xu, W., Yin, T., Zou, Y., & Wang, Y. (2014). Serum beta human chorionic gonadotropin levels on day 12 after in vitro fertilization in predicting final type of clinical pregnancy. *The Journal of reproductive medicine*, 59(3-4), 161–166.
- Yong, P. J., Matwani, S., Brace, C., Quaiattini, A., Bedaiwy, M. A., Albert, A., & Allaire, C. (2020). Endometriosis and Ectopic Pregnancy: A Meta-analysis. *Journal of minimally invasive gynecology*, 27(2), 352–361.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2019.09.778>
- Zane, S. B., Kieke, B. A., Jr, Kendrick, J. S., & Bruce, C. (2002). Surveillance in a time of changing health care practices: estimating ectopic pregnancy incidence in the United States. *Maternal and child health journal*, 6(4), 227–236. <https://doi.org/10.1023/a:1021106032198>
- Zhang, D., Shi, W., Li, C., Yuan, J. J., Xia, W., Xue, R. H., Sun, J., & Zhang, J. (2016). Risk factors for recurrent ectopic pregnancy: a case-control study. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*, 123 Suppl 3, 82–89. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14011>