



Promoção e Proteção da Saúde da Mulher

ATM 2024/1

Jaqueleine Neves Lubianca
Edison Capp
organizadores

Alunos

Affoue Prisca M. Stanislas Yao
Alexsandro M. da Silva e Silva
Angelo Croda Chies
Arthur Bogorny Fiegenbaum
Artur Fogliato Santana
Bárbara Ribeiro
Bruna de Queiroz Correia
Bruna Mielczarski
Bruna Rambo
Bruno Rabolini
Clara Krummenauer Maraschin
Débora Marques de Araújo
Douglas R. da Rosa Pinheiro
Eduarda Goldani R. Peixoto
Eduardo Artico
Eduardo Castelli Kroth
Eduardo Priesnitz Friedrich
Eric Marques Januário
Gabriel Alves Marconi
Gabriel da Silva
Gabriel Petrolli
Gabriela Figueiredo Güntzel
Gabriela Viana
Giovanna Sandi
Giulia Menegon Moura Loureiro
Graziella Nunes Peixoto
Guilherme Garcia
Guilherme Strieder de Oliveira

Marcelo do Prado Malagutti
Henrique Paz
Igor Luiz dos Santos Kessler
Jerry Eduardo de A. de Bairros
João Pedro Lubianca
Juliana da Silva Uhlmann
Juliane Leticia Miranda Cruz
Kelly Ane Pinto dos Santos
Laura Lacroix
Leonardo da Costa Meireles
Lethicia Campos Ferraro
Maikson Ferreira Mendes
Manoella Borges S. Gonçalves
Manoella Guatimuzim T. da Silva
Marcelo Bender Angst
Maria Elisa Soares Machado
Mariana de Cássia P. Monteiro
Mariana Marchezan Menezes
Marilza Vallejo Belchior
Marina Abs da Cruz Rodrigues
Matheus Tomazzoni
Mauro Henrique Lehugeur Gross
Morgana L. de Souza Carvalho
Yasmine M. Carneiro Monteiro
Natália Mainardi
Nícolas Borba de Lourenço
Paula Machado Aguiar
Pedro Carlos Fritscher Júnior
Roberto Biselo

Rochanne Figini Maciel
Ronaldo Legati Júnior
Sarah Maria dos Santos Ahne
Shanna Luiza de Castro
Sofia Pacheco
Stéfani Küster
Thalia Michele Vier Schmitz
Victoria Etchart dos Santos
Vitória Sonda Gazzi
Yasmim Santana de Almeida

Monitores PPSM 2020/1
Ana Carolina Tenório de Oliveira
Bárbara Luiza Bernardi
Giovanna Sandi Maroso
Laura Motta Belan
Letícia Zanotelli Fernandes

Professores
Adriani Oliveira Galão
Alberto Mantovani Abeche
Daniela Vanessa Vettori
Edimálei Gonsales Valério
Jaqueleine Neves Lubianca
Jorge Villanova Biazus
Márcia Luiza M. Appel Binda
Maria Celeste Osório Wender
Ricardo Francalacci Savaris
Sérgio H. A. Martins Costa
Solange Garcia Accetta
Suzana Arehart Pessini

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia

Promoção e Proteção da Saúde da Mulher ATM 2024/1

Porto Alegre 2021
UFRGS

U58p Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Departamento de Ginecologia e Obstetrícia.

Promoção e proteção da saúde da mulher ATM 2024/1 / Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina; organizadores: Jaqueline Neves Lubianca e Edison Capp – Porto Alegre: UFRGS, 2021.

218p.

ISBN: 978-65-00-23400-8

E-Book: 978-65-00-23394-0

1. Saúde da mulher 2. Promoção da saúde 3. Ginecologia 4. Obstetrícia I. Lubianca, Jaqueline Neves, org. II. Capp, Edison, org. III. Título

NLM: WA309

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)

(Bibliotecária Shirlei Galarça Salort – CRB10/1929)

Endereço:

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia

FAMED – UFRGS

Rua Ramiro Barcellos, 2400/2º andar

CEP 900035-003 – Porto Alegre – RS

E-mail: dgo@ufrgs.br

Editoração, diagramação e capa: Edison Capp

Apoio: CESGO - Centro de Estudos do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia/HCPA

Imagens da capa: www.pexels.com por Andrea Piacquadio, Ana Schvets, Christina Morillo, Dalila Dalprat, Edu Carvalho, Guilherme Almeida, Jonas Kakaroto, Jopwell, Kelvin Octa, Ketut Subiyanto, Luizmedeirosph, Mentatdgt, Picha Stock, Pixabay, Pragyan Bezbaruah, Radomir Jordanovic.

Diagnóstico de gravidez: uma revisão da literatura

*Arthur Bogorny Fiegenbaum
Jerry Eduardo de Almeida de Bairros
Nícolas Borba de Lourenço
Paula Machado Aguiar
Roberto Biselo
Ronaldo Legati Júnior
Edimárlei Gonsales Valério*

Durante a gestação, os hormônios são produzidos e secretados por meio de diversas fontes: glândulas endócrinas maternas, glândulas endócrinas fetais e placenta. Assim, notam-se complexas inter-relações entre esses três elementos, e a produção de hormônios pela placenta determina, direta ou indiretamente, adaptações fisiológicas em grande parte do organismo materno, inclusive em seu sistema endócrino. Tais alterações originam diversos sinais e sintomas que servem de base para o diagnóstico gestacional.

Nesse sentido, a suspeita de gravidez geralmente é embasada em um quadro clínico (atraso menstrual e sintomas, típicos) e também em um teste urinário de gravidez positivo realizado em domicílio. A confirmação da gravidez ocorre mediante testes laboratoriais (exame de urina ou de sangue para gonadotrofina coriônica humana - hCG), exames de imagem (ultrassonografia) e exame físico.

A suspeita e o diagnóstico precoce de gravidez são fundamentais na rotina médica. Em pacientes de emergências, que não estão cientes da gravidez, um teste rápido pode mudar drasticamente a conduta médica em questões como: a administração de medicamentos contraindicados na gestação, a exposição à radiação fetal, as queixas de pacientes e ações judiciais.

Neste trabalho, busca-se revisar os critérios para a desconfiança e para o diagnóstico de gravidez com enfoque na

ultrassonografia e na análise do β -hCG. Por conseguinte, serão exploradas áreas do conhecimento relativas ao funcionamento de ambas as modalidades de exame, comparações entre os tipos de dosagem de β -hCG e falhas mais prevalentes de diagnóstico na rotina médica.

Métodos

Para o embasamento teórico desta pesquisa usamos como base o livro Rotinas em Obstetrícia (Martins-Costa e cols., 2017) e o artigo *Clinical manifestations and diagnosis of early pregnancy*. (Bastian, Lori A., and Haywood L. Brown, UpToDate, 2020).

Realizamos duas pesquisas nos portais PubMed e Scielo. Na primeira pesquisa, focada no diagnóstico de gravidez baseado no hCG, pesquisamos pelas palavras “pregnancy” and “testing” and “hcg” entre os anos de 2012 e de 2021. No portal Pubmed, foram encontrados 567 resultados, dos quais 48 foram selecionados para leitura dos resumos: 23 foram excluídos (6 por impossibilidade de acesso aos artigos completos e 17 por não se adequarem aos objetivos do trabalho) e 25 artigos foram selecionados para leitura integral. Desses, 18 foram excluídos, 10 por não atenderem aos requisitos do tema e 8 por conterem informações consideradas hoje desatualizadas. No portal SciELO, a pesquisa não obteve resultados (Figura 1).

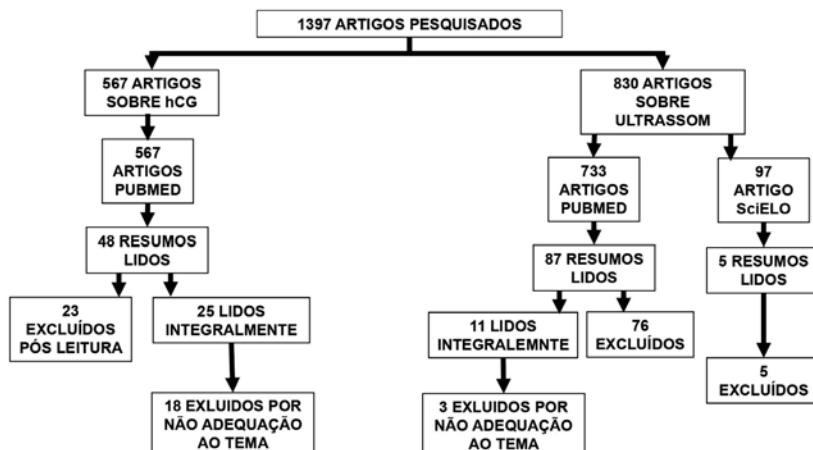


Figura 1. Fluxograma de pesquisa e de seleção de artigos científicos sobre diagnóstico de gravidez.

A segunda pesquisa, focada no diagnóstico de gravidez baseado no uso de ultrassom, pesquisamos pelas palavras “ultrasound pregnancy” entre os anos de 2019 e 2021. No Pubmed, foram encontrados 733 artigos, dos quais 87 foram selecionados para a leitura do resumo. Destes, 76 foram excluídos por não se adequarem aos critérios de inclusão e os 11 restantes foram selecionados para leitura integral. Após a leitura, mais 3 foram excluídos. No Scielo, usando os mesmos critérios de pesquisa, foram encontrados 97 resultados. Cinco artigos foram selecionados para leitura do resumo, sendo todos excluídos (Figura 1).

Diagnóstico de gestação

O diagnóstico de gestação precoce tem grande importância na assistência pré-natal e nos cuidados com a saúde da mulher. Sendo assim, para diagnóstico de gravidez, existem sinais e sintomas clínicos que devem ser considerados; no entanto, muitos têm baixa sensibilidade e especificidade. Dentre os sinais e sintomas, destacam-se aqueles presentes na tabela 1 [1].

hCG, caracterização inicial

Uma das principais ferramentas no diagnóstico de gravidez é o hormônio glicoproteico hCG, o qual é avaliado quantitativamente e é um reflexo da fertilização do óvulo e da sua implantação. Dessa forma, testes de gravidez, que utilizam avaliação da urina e do sangue, não só podem detectar níveis desse hormônio de forma a confirmar a gravidez, como também servir de parâmetro para avaliação de, por exemplo, gravidez ectópica, doença trofoblástica gestacional benigna, gravidez molar, síndrome de Down. A sua variante hCG beta core fragment (hCG-βcf) [2] é o principal metabólito encontrado na urina. Nesse sentido, utiliza-se a aferição quantitativa de hCG ou hCG + β-hCG + hCG-βcf nos testes de rotina, esperando um valor limite de detecção de 25 U/I, podendo ser positivo no momento do atraso menstrual. A fim de confirmar ou excluir a gestação com urgência, utiliza-se a urina ou então o sangue, visando a atingir um limite de detecção desejado de 10-25 U/I na urina e 2U/I no sangue; não obstante essa forma, em especial, somente é confiável depois de sete ou nove dias após a concepção. Nesse contexto de variantes, saber qual é a mais aconselhada em diferentes aplicações clínicas é um dos principais

Tabela 1. Sinais e sintomas da gravidez

Sintomas de presunção	Sinais de Presunção	Sinais de probabilidade	Sinais de Clareza
Nauseas e vômitos	Atraso menstrual de 10 - 14 dias	Alteração de formato e consistência do útero (sinal de Hegar ¹)	Asculta dos batimentos cardiotetais ³
Aumento volume e sensibilidade da mama	Amenorreia secundária	Sinal de Nobile-Budin ²	Sinal de Puzos
Polaciúria e nictúria	Congestão mamária	Consistência cervical amolecida	Percepção de movimentos e partes fetais pelo examinador
Percepção de movimentos fetais	Mastalgia	Aumento do volume abdominal	
Mudanças de apetite (desejos)	Pigmentação das areolas		
Fadiga	Surgimento de tubérculos de Montgomery		
Tontura	Aparecimento de colostro		
Sialorréia	Rede venosa visível		
Distensão abdominal	Alterações de vulva e vagina (coloração violácea)		
Constipação	Alterações no muco cervical (maior quantidade)		
Dispneia	Alterações cutâneas (estrias)		
câibras			
Lombalgia			

1: flexão do corpo sobre o colo uterino no toque bimanual; 2: preenchimento do fundo de saco vaginal pelo útero percebido ao toque vaginal; 3: Por ultrassom, a partir da sexta semana; sonar Doppler, a partir da 10 semana; estetoscópio de Pinard, a partir de 18 - 20 semanas
Fonte: elaborada pelos autores, 2021.

requisitos para correta interpretação dos testes de hCG. Assim, o que chamamos de hCG é uma mistura de variantes [2], uma vez que é um heterodímero constituído por subunidade alfa e beta. Além disso, essas isoformas são expressas em momentos diferentes da gravidez. No sangue, por exemplo, predomina o hCG intacto com pouco β -hCG, exceto durante os primeiros dias pós-implantação, nos quais a proporção de β -hCG é maior [2, 3, 4, 5].

Por que se dosa Beta hCG e não o Alfa hCG?

A subunidade β do hCG é medida em testes de gravidez, pois a subunidade α também pode ser encontrada em outros hormônios como o hormônio luteinizante (LH), o folículo-estimulante (FSH) e o estimulador da tireoide (TSH). Isso explica porque o exame que usa somente o hCG (e não sua fração beta) pode levar a um exame falso positivo na pré-menopausa, nas qual há altas concentrações de FSH e de LH. A subunidade β existe em várias formas, a saber: hCG hiperglicosilado (H-hCG), hCG cortado, subunidade β livre, o fragmento de núcleo de β -hCG (hCG- β cf). Ainda, as concentrações fracionárias relativas dessas formas mudam ao longo da gravidez. Um exemplo disso é a forma primária H-hCG produzida após a implantação, a qual é responsável por até 60% do hCG encontrado em quatro semanas, caindo para menos de 5% no segundo e no terceiro trimestre. Em contraste, hCG- β cf é alto na urina na primeira metade da gravidez [6].

Performance

Quando se fala sobre análise qualitativa do teste, busca-se avaliar a presença de hCG sem muito rigor quantitativo, ainda que se utilize a concentração superior ou igual a 25 U/l na urina como positivo para gravidez [20], consoante a agência reguladora dos Estados Unidos (USA FDA). Inclusive, essa também afirma que os testes qualitativos de gravidez apresentam 99% de acurácia quando comparados com outros testes de hCG. Ademais, pequenos aumentos não maiores que 14 U/l podem ser interpretados como sugestivos de perda precoce da gravidez. Evidências do centro de avaliação de qualidade externa do Reino Unido (UK NEQAS) [2] afirmam que erros no método qualitativo se devem principalmente a falhas no seguimento das instruções de como fazê-lo. Nesse sentido, quando os resultados não estão

de acordo com o cenário clínico do paciente, deve-se partir para o método quantitativo de hCG sérico, esperando um resultado maior ou igual a 5 U/l [2].

Além disso, foram avaliadas 289 amostras de urina e 269 amostras de soro, usando OSOM e QuickVue +. Os resultados são apresentados na tabela 2 [7].

Tabela 2. Performance de testes qualitativos de ponto atendimento (POC)

Dispositivos	Amostra	Performance	Faixa de concentração de hCG	Falsos negativos em concentração de hCG
OSOM	Urina	53%	Entre 20 - 300 UI/l	99% em concentrações ≤ 225 UI / l
OSOM	Urina	80%	>20 UI/l	99% em concentrações ≤ 225 UI / l
QuickVue +	Urina	78%	Entre 20 - 300 UI/l	99% em concentrações ≤ 150 UI / l
QuickVue +	Urina	90%	>20 UI/l	99% em concentrações ≤ 150 UI / l
OSOM	Soro	78%	Entre 10 - 300 UI/l	99% em concentrações ≤ 45 UI / l
OSOM	Soro	90%	>10 UI/l	99% em concentrações ≤ 45 UI / l
QuickVue +	Soro	91%	Entre 10 - 300 UI/l	99% em concentrações < 20 UI / l
QuickVue +	Soro	96%	>10 UI/l	99% em concentrações < 20 UI / l

Fonte: elaborado pelos autores, 2021.

Outrossim, sabe-se que os testes têm sido amplamente utilizados não só devido à rapidez, mas também à similar sensibilidade entre o teste de urina e o de sangue. No Brasil, testes de eficácia das marcas comercializadas no país (Strip Test Plus®, BioEasy®, Visitect Pregnancy®) foram feitos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre [9], sob a gerência de Ricardo Francalacci Savaris, nos quais foram constatados 100% de sensibilidade para detecção de β-hCG e 100% de valor preditivo negativo, utilizando controle no experimento. A acurácia dos testes foi 83% (BioEasy®), 84% (Visitect®) e 91% (Strip Test Plus®). Essa última ainda teve a melhor razão de verossimilhança (52,5) e a melhor performance para identificar concentrações de β-hCG urinárias maior ou igual a 12,5 mIU/mL. Para mais informações, visualizar Tabela 3 [8].

Tabela 3. Resultados do teste para hCG na urina, considerando resultado positivo ≥ 125 mIU/mL (n = 180)

Variável	Strip Test Plus®	BioEasy®	Visitect®
Sensibilidade	0.88 (0.80-0.92)	0.95 (0.89-0.98)	1 (0.96-1)
Especificidade	0.98 (0.91-0.99)	0.6 (0.46-0.72)	0.53 [0.4-0.66)
PPV	0.99 (0.94-0.99)	0.83 (0.75-0.88)	0.81 [0.73-0.87)
NPV	0.8 (0.68-0.88)	0.86 (0.71-0.94)	1 (0.89-1)
Acurácia	0.91	0.83	0.84
PLR	52.5 (7.51-367)	2.38 (1.74-3.25)	2.14 [1.63-2.79)
NLR	0.13 (0.08-0.20)	0.08 (0.04-0.19)	0 (0-0.19)

PPV, valor preditivo positivo; NPV, valor preditivo negativo; PLR, razão de verossimilhança positivo; NLR, razão de verossimilhança negativo. Números entre parênteses (95% CI)

Fonte: Moraes, G. S. M., Cristovam, R. A., Savaris, R. F., Comparative analysis of the accuracy of urinary hCG tests in vitro (*adaptado*)

Tipos de teste de gravidez: urina X soro

Alguns fatores devem ser considerados na hora da escolha do tipo de teste de gravidez. Esses fatores incluem: tempo decorrido desde a última menstruação, necessidade de precisão, conveniência e custo.

O exame de urina (nível para teste positivo: 20 - 50 UI/mL) é adequado para diagnosticar suspeitas de gravidez em mulheres com atraso menstrual, principalmente em casos onde não há necessidade imediata de exclusão da suspeita, podendo esperar a realização de um segundo teste uma semana após a primeira realização. Essa necessidade se deve ao fato de que o teste de urina não detecta níveis muito baixos de hCG como os de soro. [9]

Por outro lado, os testes sorológicos (nível para teste positivo em teste qualitativo: 5 - 10 UI/mL, em teste quantitativo: 1 - 2 UI/mL), devido ao maior poder de detecção de níveis menores de hCG em fases iniciais, são indicados para situações em que cuidados ao paciente exigem a exclusão de gravidez, por causa de possível exposição a teratógenos [9].

Ultrassom

O ultrassom é um exame de imagem considerado seguro para a mãe e para o feto [10, 11, 12], que utiliza ondas sonoras de alta frequência para visualizar por diferença de ecogenicidade um objeto e o tecido anterior a ele. É uma ferramenta útil para a identificação do saco embrionário, sendo usada para o diagnóstico de gravidez intrauterina e ectópica [10].

Duas diferentes abordagens podem ser feitas por ultrassom: a abdominal, a qual não só é uma modalidade menos invasiva, mas também utiliza frequências mais baixas, e a transvaginal, que é feita por uma sonda inserida na vagina para a visualização dos órgãos pélvicos a partir do cérvix uterino e que, por utilizar frequências mais altas, apresenta melhor visualização de gravidez muito precoce, assim como dos anexos embrionários [10, 13, 14, 15, 16].

A decisão pelo método ultrassonográfico empregado varia de acordo com diversos critérios como o peso do paciente, os níveis de hCG e a disponibilidade da realização do exame. Contudo, o principal critério é o tempo de gestação. Em gestações precoces, a visualização é mais fácil pela ultrassonografia transvaginal [10].

A ultrassonografia comumente é indicada; entretanto, na presença de sinais ou de sintomas de alerta como sangramento vaginal, dor abdominal ou pélvica em paciente com exame de β -hCG positivo, deve-se realizar uma ultrassonografia de emergência para averiguação da existência de gravidez ectópica [10, 12, 13, 14, 16].

Para fins de confirmação de gravidez ectópica, as detecções de saco embrionário contendo um saco vitelínico, de atividade cardíaca fetal em áreas extrauterinas, de manto endometrial de espessura inferior a 7 mm são fatores sugestivos dessa condição. Líquido livre na pelve ou no recesso hepatorrenal também são sinais sugestivos de gravidez ectópica, sobretudo, na coexistência com hipotensão [11]. O diagnóstico de gravidez intrauterina não exclui totalmente a existência de uma gravidez ectópica concomitante (gravidez heterotópica), porém esse é um quadro muito raro (1/8000 a 1/30000 gestações) [10, 15].

Em caso de resultados ultrassonográficos indeterminados, a “zona discriminatória” (limite aproximado de β -hCG em que uma gravidez intra-uterina geralmente pode ser identificada por ultrassom) pode ajudar a correlacionar clinicamente os achados do ultrassom com o nível de β -hCG. A ultrassonografia transvaginal tem alta sensibilidade para níveis de β -hCG acima de 1.500 mIU/mL. A ultrassonografia transabdominal possui um limiar de aproximadamente 6.000 mIU/mL [10].

Com os resultados do ultrassom e do hCG, algumas hipóteses diagnósticas [10] podem ser levantadas: paciente sintomática com ultrassonografia indeterminada e β -hCG acima da “zona discriminatória”, gravidez ectópica deve ser considerada; paciente com ultrassonografia indeterminada, β -hCG menor que a zona discriminatória, hemodinamicamente estável, sem dor significativa ou sangramento vaginal, deve ter um nível sérico de β -hCG quantitativo repetido em 48 horas. Se o nível de repetição estiver aumentando, idealmente dobrando a cada 48 horas, considera-se gravidez normal. Contudo, se o nível de β -hCG estiver diminuindo ou não dobrando em 48 horas, há suspeita de aborto ou gravidez malsucedida.

Dentre os achados ultrassonográficos [10, 17], destacam-se: produtos da concepção em uma gravidez normal (identificáveis por ultrassom transvaginal quando o nível de β -hCG estiver acima de 1.500 mUI / mL), batimentos cardíacos fetais (avaliados

entre seis e oito semanas de gestação), localização da placenta, posição e anatomia fetal, volume de líquido amniótico e anatomia materna, incluindo dimensões do colo do útero e do útero (entre oito e dez semanas de gestação).

Quanto aos marcos gestacionais [9] no exame de ultrassom transvaginal, destaque não só para o período entre 4,5 - 5 semanas, no qual o saco gestacional ou a coleta de fluidos são compatíveis com gravidez, como também para o de 5 - 6 semanas (saco vitelino) e para o de 5,5 - 6 semanas (embrião com atividade cardíaca).

A ultrassonografia é segura para a gestante e para o feto [10, 11, 12], ainda que ambas as modalidades possam causar desconforto devido a pressão exercida pelo examinador [11], e a modalidade transvaginal possa provocar ansiedade ou sangramentos vaginais em situações patológicas [12]. As duas modalidades de ultrassonografia são consideradas relativamente seguras mesmo em casos de placenta prévia, tendo em vista que o ângulo entre a sonda do exame transvaginal e o cérvix uterino é adequado para prevenir o deslizamento da sonda para dentro do útero causando lesões [12].

Conclusão

Os testes diagnósticos atuais de gravidez são métodos de boa precisão e utilidade para várias situações, uma vez que apenas sinais e sintomas clínicos apresentam baixa sensibilidade e especificidade. Ainda assim, a suspeita de gravidez é embasada no conjunto entre quadro clínico, teste urinário positivo e exame de imagem (ultrassonografia). Sendo assim, a confirmação da gravidez parte da detecção de β -hCG urinário (10-25 U/I) ou sérico (2U/I). Nesse sentido, em pacientes emergenciais, um teste rápido pode mudar drasticamente a conduta médica principalmente na exposição a teratógenos. Ademais, o ultrassom é um exame considerado seguro para a mãe e para o feto, cujas modalidades principais são, a saber: a ultrassonografia abdominal (menos invasiva) e a transvaginal (a qual apresenta melhor visualização da gravidez em estágio precoce). Além disso, em caso de resultados indeterminados da ultrassonografia, a “zona discriminatória” ajuda a correlacionar os achados do ultrassom com o nível de β -hCG. Assim sendo, as técnicas de diagnóstico de gravidez mencionadas são altamente eficazes e úteis na prática clínica.

Referências

1. Martins-Costa, Sérgio H., et al. Rotinas em obstetrícia. Artmed Editora, 2017. Resumo baseado no livro ROTINAS EM OBSTETRÍCIA 2017 - cáp. 5 - pág: 123 Rotinas em obstetrícia [recurso eletrônico]/Organizadores, Sérgio H. Martins-Costa ... [et al.] – 7. ed. – Porto Alegre : Artmed, 2017. e-PUB. ISBN 978-85-8271-410-2
2. Berger P, Sturgeon C. Pregnancy testing with hCG--future prospects. Trends Endocrinol Metab. 2014 Dec;25(12):637-48. doi: 10.1016/j.tem.2014.08.004. Epub 2014 Sep 20. PMID: 25246381.
3. Stenman UH, Alftan H. Determination of human chorionic gonadotropin. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2013 Dec;27(6):783-93. doi: 10.1016/j.beem.2013.10.005. Epub 2013 Oct 26. PMID: 24275190.
4. Gnoth C, Johnson S. Strips of Hope: Accuracy of Home Pregnancy Tests and New Developments. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2014 Jul;74(7):661-669. doi: 10.1055/s-0034-1368589. PMID: 25100881; PMCID: PMC4119102.
5. Heazell AE, Whitworth M, Duley L, Thornton JG. Use of biochemical tests of placental function for improving pregnancy outcome. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Nov 25;(11):CD011202. doi: 10.1002/14651858.CD011202.pub2. PMID: 26602956.
6. Richard T. Griffey, Caleb J. Trent, Rebecca A. Bavolek, Jacob B. Kepperman, Christopher Sampson, Robert F. Poirier, "Hook-like Effect" Causes False-negative Point-of-care Urine Pregnancy Testing in Emergency Patients, The Journal of Emergency Medicine, Volume 44, Issue 1, 2013, Pages 155-160, ISSN 0736-4679, <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2011.05.032>.
7. Greene DN, Schmidt RL, Kamer SM, Grenache DG, Hoke C, Lorey TS. Limitations in qualitative point of care hCG tests for detecting early pregnancy. Clin Chim Acta. 2013 Jan 16;415:317-21. doi: 10.1016/j.cca.2012.10.053. Epub 2012 Nov 15.
8. Moraes, G. S. M., Cristovam, R. A., Savaris, R. F., Comparative analysis of the accuracy of urinary hCG tests in vitro, Revista da Associação Médica Brasileira (English Edition), Volume 57, Issue 5, 2011, Pages 506-512, ISSN 2255-4823, [https://doi.org/10.1016/S2255-4823\(11\)70104-7](https://doi.org/10.1016/S2255-4823(11)70104-7). (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2255482311701047>)
9. Bastian, Lori A., and Haywood L. Brown. Clinical manifestations and diagnosis of early pregnancy. Waltham, MA: UpToDate (2020).
10. Anderson J, Ghaffarian KR. Early Pregnancy Diagnosis. 2021 Jan 11. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 32310595.
11. Herbst MK, Tafti D, Shanahan MM. Obstetric Ultrasound. 2021 Jan 7. In: StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan.
12. Ulrich CC, Dewald O. Pregnancy Ultrasound Evaluation. 2020 Nov 15. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 32491504.
13. Benacerraf BR. Three-Dimensional Volume Imaging in Gynecology. Obstet Gynecol Clin North Am. 2019 Dec;46(4):755-781. doi: 10.1016/j.ogc.2019.07.008. Epub 2019 Oct 3. PMID: 31677753.
14. Mei JY, Afshar Y, Platt LD. First-Trimester Ultrasound. Obstet Gynecol Clin North Am. 2019 Dec;46(4):829-852. doi: 10.1016/j.ogc.2019.07.011. Epub 2019 Oct 3. PMID: 31677757.
15. Scibetta EW, Han CS. Ultrasound in Early Pregnancy: Viability, Unknown Locations, and Ectopic Pregnancies. Obstet Gynecol Clin North Am. 2019 Dec;46(4):783-795. doi: 10.1016/j.ogc.2019.07.013. PMID: 31677754.
16. Lowe S. Diagnostic imaging in pregnancy: Making informed decisions. Obstet Med. 2019 Sep;12(3):116-122. doi: 10.1177/1753495X19838658. Epub 2019 Apr 11. PMID: 31523267; PMCID: PMC6734637.
17. Balasubramanya R, Valle C. Uterine Imaging. 2020 Nov 20. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 31855378.