

# Gravidez ectópica não rota – diagnóstico e tratamento. Situação atual

*Unruptured ectopic pregnancy – diagnosis and treatment. State of art*

## Revisão

### Palavras-chave

Gravidez ectópica/diagnóstico  
Gravidez ectópica/ultra-sonografia  
Gravidez ectópica/terapia  
Gravidez ectópica/quimioterapia  
Gravidez ectópica/cirurgia  
Gonadotrofina coriônica/uso diagnóstico  
Metotrexato/uso terapêutico  
Fertilidade

### Keywords

Pregnancy, ectopic/diagnosis  
Pregnancy, ectopic/ultrasonography  
Pregnancy, ectopic/therapy  
Pregnancy, ectopic/durg therapy  
Pregnancy, ectopic/surgery  
Chorionic gonadotropin/diagnostic use  
Methotrexate/therapeutic use  
Fertility

### Resumo

O diagnóstico não invasivo da gravidez ectópica deve ser realizado precocemente, antes de ocorrer a ruptura tubária, combinando a ultra-sonografia transvaginal com a dosagem da fração beta do hormônio gonadotrófico coriônico. Diversas opções de tratamento podem ser utilizadas. Devemos respeitar as indicações tanto das intervenções cirúrgicas como do tratamento clínico. A laparotomia está indicada nos casos de instabilidade hemodinâmica. A laparoscopia é a via preferencial para o tratamento da gravidez tubária. A salpingectomia deve ser realizada nas pacientes com prole constituída. A salpingostomia é indicada nas pacientes com desejo reprodutivo, quando os títulos da  $\beta$ -hCG forem inferiores a 5000 mUI/mL e as condições cirúrgicas forem favoráveis. O tratamento com metotrexato (MTX) é uma conduta consagrada, podendo ser indicado como primeira opção de tratamento. Os principais critérios para indicação do MTX são estabilidade hemodinâmica,  $\beta$ -hCG  $\leq$  5.000 mUI/mL, massa anexial  $\leq$  3,5 cm e ausência de embrião vivo. A dose única 50 mg/m<sup>2</sup> intramuscular é a preferencial por ser mais fácil, mais prática e com menores efeitos colaterais. O protocolo com múltiplas doses deve ficar restrito para os casos de localização atípica (intersticial, cervical, cicatriz de cesárea e ovariana) com valores de  $\beta$ -hCG  $>$  5.000 mUI/mL e ausência de embrião vivo. A indicação do tratamento local com injeção de MTX (1 mg/kg) guiada por ultra-sonografia transvaginal é na presença de embrião vivo nos casos de localização atípica. A conduta expectante deve ser indicada nos casos de declínio dos títulos da  $\beta$ -hCG em 48 horas antes do tratamento e quando os títulos iniciais são inferiores a 1.500 mUI/mL. Em relação ao futuro reprodutivo, existem controvérsias entre a salpingectomia e a salpingostomia. Até obtermos um consenso na literatura, orientamos às pacientes desejosas de uma futura gestação a optar pelas condutas conservadoras, tanto cirúrgicas como clínicas.

### Abstract

It is advisable to do the non-invasive diagnosis of ectopic pregnancy precociously, before there is the tube rupture, combining for that the transvaginal ultrasonography with the dosage of the  $\beta$ -fraction of the chorionic gonadotrophin. A range of treatment options may be used. Either a surgical intervention or a clinical treatment may be taken into consideration. Laparotomy is indicated in cases of hemodynamic instability. Laparoscopy is the preferential route for the treatment of tube pregnancy. Salpingectomy should be performed in patients having the desired number of children, while salpingostomy should be indicated in patients willing to have more children, when the  $\beta$ -hCG titers are under 5,000 mUI/mL and the surgical conditions are favorable. The use of methotrexate (MTX) is a consecrated clinical procedure and should be indicated as the first option of treatment. The main criteria for MTX indication are hemodynamic stability,  $\beta$ -hCG  $\leq$  5,000 mUI/mL, anexial mass  $\leq$  3,5 cm, and no alive embryo. It is preferable a single intramuscular dose of 50 mg/m<sup>2</sup>, because it is easier, more practical and with less side effects. Protocol with multiple doses should be restricted for the cases with atypical localization (interstitial, cervical, caesarean section scar and ovarian) with values of  $\beta$ -hCG  $>$  5,000 mUI/mL and no alive embryo. Indication for local treatment with an injection of MTX (1 mg/kg) guided by transvaginal ultrasonography should occur in cases of alive embryos, but with an atypical localization. An expectant conduct should be indicated in cases of decrease in the  $\beta$ -hCG titers within 48 hours before the treatment, and when the initial titers are under 1,500 mUI/mL. There are controversies between salpingectomy and salpingostomy, concerning the reproductive future. Till we reach an agreement in the literature, the advice to patients who are looking forward to a future gestation, is to choose either surgical or clinical conservative conducts.

### Correspondência:

Julio Elito Junior  
Rua Barata Ribeiro, 490, conj. 101 – Bela Vista  
CEP 01308-000 – São Paulo/SP  
Fone: (11) 3123-5626/Fax: (11) 3123-5640  
E-mail: elitotjr@hotmail.com

### Recebido

22/2/2008

### Aceito com modificações

19/3/2008

Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP), Brasil.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto – FMUP – Porto, Portugal.

<sup>1</sup> Professor Adjunto do Departamento de Obstetria da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>2</sup> Diretor do Serviço Ginecologia e Obstetria do Hospital São João – HSJ – Porto, Portugal; Vice-presidente do Conselho Diretivo da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto – FMUP – Porto, Portugal.

<sup>3</sup> Doutor em Medicina pela Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>4</sup> Professor Titular do Departamento de Obstetria da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP), Brasil.

## Introdução

A gravidez ectópica é a principal causa de morte materna no primeiro trimestre da gestação<sup>1</sup>. A atenção do obstetra deve estar voltada para o diagnóstico precoce. Com a suspeita clínica e a realização de exames subsidiários, como a dosagem sérica da fração  $\beta$  (beta) do hormônio gonadotrófico coriônico ( $\beta$ -hCG) e a ultra-sonografia transvaginal (USTV), é imperativo que o diagnóstico de gravidez ectópica deva ser realizado antes da ruptura tubária. Desta forma, o tratamento deixa de ser feito numa situação de emergência e pode se optar por condutas conservadoras, como a laparoscopia com salpingostomia, o tratamento medicamentoso com metotrexato (MTX) e a conduta expectante. A associação de diagnóstico precoce e a conduta antes da ruptura tubária reduziu de forma espantosa a mortalidade materna ocasionada pela gravidez ectópica<sup>1</sup>.

Outrossim, a literatura médica tem publicado, nos últimos anos, diversos relatos de casos de gravidez ectópica de localização atípica (intersticial, cervical, cicatriz de cesárea, ovariana e abdominal), que representam situações de elevada morbimortalidade. O emprego de condutas conservadoras, como o tratamento medicamentoso com MTX, tem evitado muitas cirurgias mutiladoras<sup>2,3</sup>.

Nesta revisão, discutiremos os métodos de diagnóstico não invasivo, os parâmetros orientadores da conduta cirúrgica, os benefícios da salpingectomia ou da salpingostomia – em termos de futuro reprodutivo – e avaliaremos os critérios de seleção para o tratamento medicamentoso com MTX, bem como o papel da conduta expectante na atualidade. Igualmente, avaliaremos o futuro reprodutivo, conforme a conduta empregada. Por fim, apresentaremos as condutas conservadoras nos casos de gravidez ectópica de localização atípica.

## Diagnóstico

O diagnóstico precoce da gravidez ectópica é importante para reduzir o risco de ruptura tubária, além de melhorar o sucesso das condutas conservadoras. Atenção especial deve ser dada às pacientes com fatores de risco, como gravidez ectópica prévia, cirurgia tubária prévia (esterilização feminina, reanastomose tubária), infertilidade, doença inflamatória pélvica, endometriose, usuárias de dispositivo intra-uterino (DIU), anticoncepção de emergência e tabagismo<sup>4-6</sup>. Na vigência de atraso menstrual, sangramento genital e/ou dor abdominal são indicadores de risco para gravidez ectópica. Nestes casos, deve ser realizado acompanhamento cuidadoso até o diagnóstico ser elucidado. Na paciente de risco para gravidez ectópica hemodinamicamente estável, deve esta condição, em geral, ser diagnosticada de forma não invasiva pela ultra-sonografia, isto é, sem a necessidade

da laparoscopia, antes de ocorrer ruptura tubária. O diagnóstico deve ser complementado com a realização de exames subsidiários, como a evolução dos títulos da  $\beta$ -hCG e a USTV, e, excepcionalmente, com a curetagem uterina – esta realizada com o objetivo de verificar a presença da reação de Arias-Stella ou descartar o diagnóstico mediante a presença de restos ovulares<sup>7-9</sup>.

A USTV consegue visualizar o saco gestacional intra-uterino com 5,0 a 6,0 semanas de atraso menstrual<sup>10,11</sup>. Quando a idade gestacional é desconhecida, os valores da  $\beta$ -hCG podem auxiliar na determinação da idade gestacional, além de ajudar na interpretação da USTV<sup>12,13</sup>. O valor discriminatório da  $\beta$ -hCG é de 1.500 a 2.000 mUI/mL, ou seja, com valores superiores a este, a gestação intra-uterina deveria ser confirmada à USTV. A ausência de imagem de gestação tópica com valores da  $\beta$ -hCG acima da zona discriminatória é indicativo de gestação anormal<sup>14</sup>. A exceção a esta regra são os casos iniciais de gravidez múltipla, cujos valores da  $\beta$ -hCG são mais elevados quando comparados a gravidez única<sup>15</sup>, e, eventualmente, as situações de abortamento muito recente de gravidez tópica. Cuidado especial, portanto, com a interpretação dos valores da  $\beta$ -hCG, para evitar intervenções desnecessárias frente a gravidez viável. Por outro lado, se os valores iniciais da  $\beta$ -hCG forem inferiores ao da zona discriminatória e a USTV não visualizar gravidez tópica ou ectópica, é necessária a dosagem seriada da  $\beta$ -hCG. Os valores da  $\beta$ -hCG tendem a dobrar a cada 48 horas na gravidez tópica viável; no entanto, foi descrita recentemente uma curva de evolução mínima para o diagnóstico de gravidez viável, que é o aumento de 53% dos valores da  $\beta$ -hCG em dois dias<sup>14</sup>. Desta forma, o trabalho de Kadar et al.<sup>16</sup>, no qual considerava-se gravidez inviável quando a subida dos títulos da  $\beta$ -hCG era inferior a 66% em dois dias, pode resultar na interrupção de gestações viáveis se considerarmos os novos valores recentemente publicados por Barnhart et al.<sup>14</sup>.

Quando os valores da  $\beta$ -hCG ultrapassarem o valor discriminatório, a USTV deve ser realizada para documentar a presença ou a ausência de gravidez intra-uterina. A ausência de saco gestacional tópico com  $\beta$ -hCG acima da zona discriminatória, ou com curva de evolução anormal, ou títulos em declínio, sugere uma gravidez inviável; no entanto, não distingue a gravidez ectópica de um abortamento. A presunção nestas situações de que seja uma ectópica pode ser incorreta em mais da metade dos casos<sup>17</sup>. A curetagem uterina e o exame anatomopatológico auxiliam no diagnóstico diferencial de ectópica e aborto<sup>17</sup>. Os casos em que a  $\beta$ -hCG continua a subir após a curetagem confirmam o diagnóstico de gravidez ectópica. Com o aumento dos tratamentos de infertilidade, ocorreu aumento da incidência de gravidez heterotópica em 1%. Portanto, mesmo se na USTV for visualizada

gestação intra-uterina, devemos sempre obter imagens das regiões anexiais de modo a excluir a ocorrência de uma gravidez combinada<sup>18</sup>. Adaptamos estes conceitos no fluxograma de diagnóstico não invasivo da gravidez ectópica, demonstrado na Figura 1.

## Tratamento

Com o aprimoramento do diagnóstico da gravidez ectópica, este tem sido realizado de forma mais precoce e, em geral, com métodos não invasivos. Como consequência, a apresentação clínica da gravidez ectópica tem mudado de uma situação de risco de vida necessitando de cirurgia de emergência para uma nova situação com condições mais favoráveis, por vezes, com pacientes assintomáticas. Esta modificação resultou numa grande mudança na conduta, com mais opções terapêuticas. Entre elas, destacamos a cirurgia, que pode ser a salpingectomia ou a salpingostomia por via laparotômica ou laparoscópica; e o tratamento medicamentoso, com uma variedade de substâncias que podem ser ministrados de forma sistêmica ou pelo tratamento local guiado por USTV e, por fim, a conduta expectante<sup>19</sup>.

## Tratamento cirúrgico

A cirurgia é a conduta padrão no tratamento da gravidez ectópica. A laparotomia deve ser realizada nos casos de ruptura tubária com instabilidade hemodinâmica; nas outras situações, a via preferencial é a laparoscópica, por inúmeras vantagens – entre elas, menor tempo de internação, recuperação mais rápida e menores custos<sup>20</sup>. A grande controvérsia atual no tratamento cirúrgico, nas pacientes desejosas de preservar o futuro reprodutivo, é entre a cirurgia radical (salpingectomia) e a cirurgia conservadora (salpingostomia)<sup>21,22</sup>.

A salpingectomia está indicada nas pacientes com prole constituída, nos casos de lesão tubárea irreparável, nas tentativas de salpingostomia com sangramento persistente, quando ocorre recidiva de gravidez ectópica na mesma tuba e quando os títulos de  $\beta$ -hCG são muito elevados. Estudos demonstraram que valores superiores a 5.000 mUI/mL estão associados a invasão do trofoblasto na serosa da tuba, comprometendo a preservação da mesma<sup>23,24</sup>. Em um estudo em que se avaliou a permeabilidade tubária por meio da histerossalpingografia após tratamento conservador, concluiu-se que pacientes com

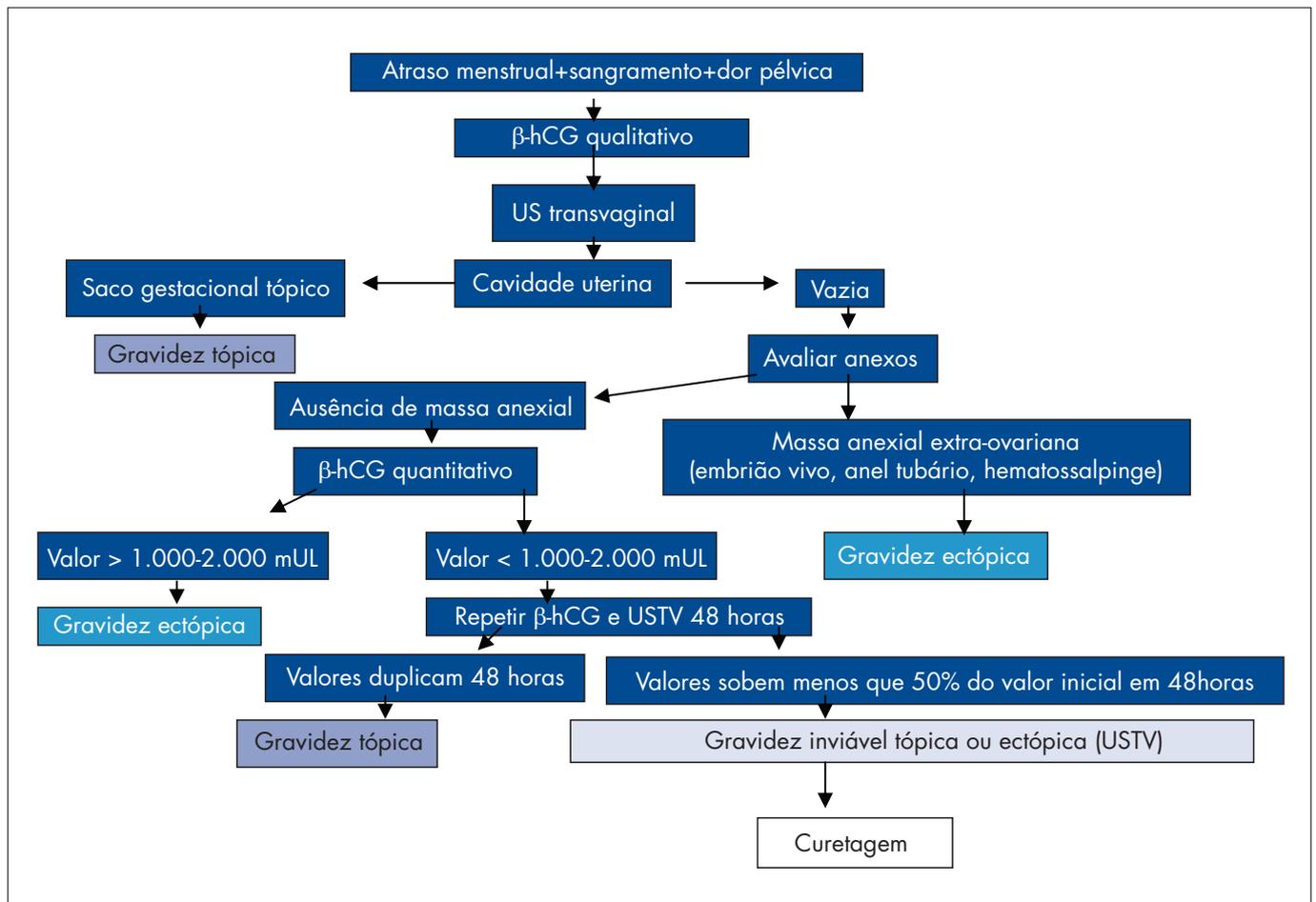


Figura 1 - Fluxograma para o diagnóstico não invasivo da gravidez ectópica.

títulos da  $\beta$ -hCG superiores a 5.000 mUI/mL tiveram maior possibilidade de obstrução tubária<sup>25</sup>.

A salpingostomia está indicada nos casos em que se pretende preservar a fertilidade. Teoricamente, a salpingostomia em comparação com a salpingectomia procura manter a integridade da tuba e, destarte, a capacidade reprodutiva. Um dos riscos da cirurgia conservadora é a persistência de tecido trofoblástico (3 a 20%), portanto, é importante, no pós-operatório, acompanhar a evolução dos títulos de  $\beta$ -hCG<sup>26,27</sup>. Títulos em declínio requerem apenas acompanhamento; por outro lado, quando em ascensão, está indicado tratamento com dose única de MTX (50 mg/m<sup>2</sup>, intramuscular<sup>28</sup>). O risco aumentado de persistência do tecido trofoblástico é encontrado nos casos de diagnóstico muito precoce, quando a massa anexial é inferior a 2 cm e quando títulos da  $\beta$ -hCG iniciais são elevados<sup>29</sup>.

Ainda é assunto de debate se a salpingostomia é mais eficaz que a salpingectomia em termos de gravidez futura. A salpingostomia apresenta como desvantagens a persistência do tecido trofoblástico, o risco de recidiva de gravidez ectópica na ordem de 15% e o aumento de custos, caso estes eventos ocorram. Estes riscos são justificáveis se for grande a possibilidade de gestação tópica após esta cirurgia, evitando-se o desgaste e os custos do tratamento de infertilidade resultante de uma salpingectomia. Um estudo de revisão comparando gestações futuras após salpingectomia e salpingostomia demonstrou nenhum efeito benéfico da salpingostomia nos índices de gestação intra-uterina, enquanto que o risco de repetição de uma nova ectópica foi maior, porém não significante<sup>30,31</sup>. Um outro estudo retrospectivo demonstrou vantagens da cirurgia conservadora quando comparado com a salpingectomia em termos de gravidez futura em casos com tuba contralateral comprometida<sup>32</sup>. Ainda se desconhece se a salpingostomia é benéfica em casos de tuba contralateral sem comprometimento. A revisão Cochrane 2007 relatou que existem dois trabalhos em andamento comparando a salpingostomia *versus* a salpingectomia e o impacto sobre a fertilidade futura<sup>19</sup>.

Em nossa óptica, acreditamos que a realização de um trabalho comparando a cirurgia radical e conservadora é muito difícil, devido à heterogeneidade dos grupos. Existem outras variáveis, além da técnica cirúrgica, que podem comprometer a fertilidade, colocando em viés os resultados, como: pacientes com história prévia de infertilidade, idade avançada, gravidez ectópica prévia, tuba contralateral comprometida, aderências perianexiais, salpingites ou hidrossalpinges, cirurgia pélvica anterior, ruptura tubária e tabagismo. Levando em consideração todas estas situações particulares, julgamos que o bom-senso deva predominar no momento da indicação da técnica cirúrgica. Procuramos, sempre que for possível e as condições permitirem, nas pacientes desejosas de gravidez futura, realizar a cirurgia conservadora até que um consenso na literatura justifique mudar tal conduta.

## ■ Tratamento medicamentoso

Protocolos para o tratamento medicamentoso da gravidez ectópica com MTX foram estabelecidos no final da década de 1980 e esta conduta vem sendo utilizada por vários serviços desde então<sup>33-37</sup>. O MTX é um antagonista do ácido fólico<sup>38,39</sup>. O ácido fólico é convertido em tetrahidrofolato pela enzima dehidrofolato redutase (DHFR), etapa importante na síntese do DNA em precursores do RNA. MTX inibe a DHFR, causando a diminuição de elementos necessários para síntese do ácido desoxirribonucléico (DNA) e ácido ribonucléico (RNA). O ácido folínico (leucovorin) é antagonista do MTX e é necessário para reduzir os efeitos colaterais, quando são utilizadas elevadas doses do MTX<sup>38,39</sup>, o que acontece raramente no tratamento da gravidez ectópica.

Os principais critérios para indicação do MTX são: estabilidade hemodinâmica, diâmetro da massa anexial menor ou igual a 3,5 cm, ausência de dor abdominal intensa ou persistente, impossibilidade da paciente em realizar o acompanhamento até a resolução do tratamento, função hepática e renal normais, desejo de gravidez futura e termo de consentimento assinado. As contra-indicações absolutas são: gravidez intra-uterina; imunodeficiência; anemia moderada para intensa, leucopenia (leucócitos <2.000 cel/mm<sup>3</sup>) ou trombocitopenia (plaquetas <100.000); sensibilidade prévia ao MTX, na vigência de doença pulmonar e úlcera péptica; disfunção importante hepática e renal; amamentação. As contra-indicações relativas são: batimentos cardíacos fetais detectados pela USTV,  $\beta$ -hCG inicial >5.000 mUI/mL, declínio dos títulos da  $\beta$ -hCG no intervalo de 24/48 horas antes do tratamento, recusa em receber transfusão sanguínea e impossibilidade de dar continuidade ao acompanhamento<sup>35,37,40</sup>. Antes de iniciar o tratamento, devem ser realizados os seguintes exames de rotina: hemograma completo, enzimas hepáticas (TGO e TGP), creatinina e tipagem sanguínea ABO-Rh. Pacientes com história de doença pulmonar devem realizar raio X de tórax.

Existem dois esquemas consagrados para ministração do MTX: o de dose única e o de múltiplas doses. No protocolo de dose única, é ministrado o MTX na dose de 50 mg/m<sup>2</sup> por via intramuscular. O acompanhamento se faz por meio de dosagens da  $\beta$ -hCG, realizadas no dia da ministração do MTX, no quarto e sétimo dias após o emprego desta droga. As pacientes com redução dos títulos de  $\beta$ -hCG acima de 15%, apurada entre o quarto e o sétimo dias, apresentam bom prognóstico, devendo ser acompanhadas com dosagens semanais da  $\beta$ -hCG, até se atingirem os níveis pré-gravídicos. Quando a redução for menor que 15%, no sétimo dia após o emprego do MTX é ministrada nova dose de MTX, seguindo a mesma sistematização predita. Caso não ocorra queda dos títulos, pode ser ministrada até uma terceira dose de MTX. No entanto, não se devem tentar mais doses e se deve ter

cuidado para reavaliar o caso nas situações que requerem doses repetidas. Desta forma, a denominação dada para o protocolo de dose única é apenas teórica, podendo ser utilizada doses adicionais, caso haja necessidade. O esquema de dose única é o que mais utilizamos e, em relação a ele, temos importante experiência<sup>40-43</sup>.

Além do tratamento com dose única, podemos utilizar o protocolo de múltiplas doses que consiste na aplicação intramuscular de MTX na dose de 1 mg/kg (nos dias 1, 3, 5 e 7) alternando com leucovorin (ácido folínico) na dose de 0,1 mg/kg (nos dias 2, 4, 6 e 8). O acompanhamento é feito com dosagem de  $\beta$ -hCG no dia da aplicação inicial do MTX e sempre dosado antes de aplicar uma futura dose de MTX; caso os títulos caiam mais que 15% neste intervalo, não é necessária uma nova dose de MTX e, neste protocolo, não se deve dar mais que quatro doses de MTX. Outro ciclo de quatro doses deve ser iniciado no 14º dia, caso os títulos da  $\beta$ -hCG estejam 40% acima do valor inicial (dia 0). Aproximadamente 50% das pacientes não necessitarão do tratamento completo de oito dias<sup>35,43</sup>.

O acompanhamento nos dois protocolos (dose única e de múltiplas doses), quando os títulos estão em declínio, é feito com a dosagem semanal da  $\beta$ -hCG até os títulos ficarem negativos. Em geral, os títulos ficam negativos em três semanas; no entanto, casos com títulos iniciais da  $\beta$ -hCG elevados podem necessitar de seis a oito semanas para os níveis regredirem<sup>35,36,43</sup>. Quando os títulos param de declinar e se mantêm ou voltam a subir, o diagnóstico de persistência do tecido trofoblástico é realizado.

Quando os critérios descritos para o tratamento medicamentoso são preenchidos corretamente, o índice de sucesso é comparável com o da cirurgia conservadora<sup>36,37</sup>. Diversos estudos publicados demonstraram a eficácia de ambos os esquemas de tratamento com MTX. Um artigo de revisão concluiu que o sucesso do tratamento medicamentoso com MTX oscila de 78 a 96% em pacientes bem selecionadas. Após o tratamento, a percentagem de permeabilidade tubária avaliada pela histerossalpingografia é de 78 a 84%<sup>37,44</sup>. O índice de gravidez intra-uterina é de 65% e a recidiva de ectópica de 13%<sup>35,37</sup>.

Não existe nenhum trabalho randomizado comparando os dois esquemas de tratamento com MTX. Em uma metanálise incluindo 26 estudos e 1.327 casos, o índice de sucesso do tratamento foi de aproximadamente 89%<sup>43</sup>. No protocolo com múltiplas doses, o sucesso foi de 92,7% (IC95% = 89-96), o qual foi significativo quando comparado com a dose única de MTX (88,1%; IC95% = 86-90)<sup>43</sup>. No entanto, se os critérios de seleção do estudo levarem em conta os valores iniciais da  $\beta$ -hCG e a ausência de embrião vivo, os dois protocolos são similares. No nosso ponto de vista, a vantagem da dose única é de ser um tratamento mais simples, com menos efeitos colaterais e, em geral, a primeira opção nos casos de gravidez tubária quando, na maioria dos

casos, os títulos da  $\beta$ -hCG são inferiores a 5.000 mUI/mL<sup>40</sup>. Por outro lado, nos casos de localização atípica da gravidez ectópica – como a gestação intersticial, cervical ou a da cicatriz de cesárea, que, em geral, cursam com títulos da  $\beta$ -hCG muito elevados, maiores que 5.000 e, muitas vezes, superiores a 10.000 mUI/mL – nestes casos, o protocolo com múltiplas doses é imperativo e sua indicação é reforçada devido à alta morbimortalidade, além do problema de as intervenções cirúrgicas serem mutiladoras<sup>2,3</sup>.

Recentemente, foi descrito protocolo alternativo com MTX em que são ministradas duas doses de MTX 50 mg/m<sup>2</sup> nos dias 1 e 4, sem a utilização de leucovorin, e o acompanhamento é igual ao da dose única. Caso o declínio da  $\beta$ -hCG for inferior a 15% entre o quarto e o sétimo dia, devem ser ministradas mais duas doses do MTX<sup>45</sup>. Independente do protocolo utilizado, toda paciente submetida a tratamento medicamentoso com MTX deve ser orientada para tomar alguns cuidados após o uso do quimioterápico, ressaltando a importância da aderência ao tratamento para a paciente. Recomendamos evitar: relações sexuais até os títulos da  $\beta$ -hCG ficarem negativos; exames ginecológico e USTV durante o acompanhamento; exposição solar para diminuir o risco de dermatites pelo MTX; bebidas alcoólicas; aspirina (caso tenha dor, prescrever paracetamol); comidas e vitaminas que contenham ácido fólico; alimentos que produzam gases por causar dor abdominal. Deve-se também evitar nova concepção até o desaparecimento da gravidez ectópica na USTV e por período de três meses após a utilização do MTX (risco de teratogenicidade).

É importante estimular ingestão de líquidos, caso apresente estomatite (efeito colateral menor), orientar bochechos de clorexidine e administrar imunoglobulina anti-D (pacientes Rh negativo)<sup>36,37,40,41,43,46</sup>.

Em geral, o MTX é seguro e efetivo no tratamento da gravidez ectópica íntegra. Muito raramente, complicações com risco de morte foram relatadas com seu uso<sup>47,48</sup>. É importante salientar que, em 40% dos casos, pode ocorrer dor abdominal com o uso do MTX, que aparece entre o terceiro e o sétimo dias após a aplicação. No entanto, esta dor melhora em quatro a 12 horas após o seu início<sup>46</sup>. Quando a dor é intensa e persistente, avaliação clínica pormenorizada deve ser realizada juntamente com análise do hematócrito e USTV para descartar ruptura tubária. Sinais de falha do tratamento ou suspeita de ruptura tubária são situações que indicam o abandono do tratamento clínico. Entre eles, destacamos: instabilidade hemodinâmica, aumento da dor abdominal e elevação dos títulos da  $\beta$ -hCG após o tratamento com MTX.

A USTV seriada após o tratamento com MTX é desnecessária, pois as alterações detectáveis no exame são incapazes de demonstrar ou prever a falha do tratamento – exceto quando existe suspeita de ruptura tubária recente<sup>49,50</sup>. Os efeitos adversos mais observados do tratamento com MTX

são: distensão abdominal, aumento da  $\beta$ -hCG entre o primeiro e o quarto dias após o MTX, sangramento genital e dor abdominal. Os efeitos colaterais mais relatados são: irritação gástrica, náusea, vômitos, estomatites, tontura, neutropenia, alopecia reversível e pneumonite<sup>43,46,47</sup>.

## Parâmetros orientadores do tratamento medicamentoso com MTX

Apesar de os resultados com o tratamento medicamentoso serem muito favoráveis, com índices ao redor de 80%, a falha de 20% é preocupante<sup>40</sup>. Ao selecionar uma paciente com gravidez ectópica íntegra para tratamento medicamentoso, se esta evoluir com sucesso, evitamos os riscos anestésico-cirúrgicos, com menores custos e retorno às atividades mais rápido, além de preservarmos a capacidade reprodutiva. Por outro lado, quando ocorre fracasso desta terapêutica, temos situação muito adversa, com possibilidade de ruptura da gravidez ectópica, tornando necessário procedimento de emergência e que, na grande maioria dos casos, leva à opção de salpingectomia.

Além disso, impõe-se, muitas vezes, a reposição sangüínea. Nesta situação, quando ocorre o fracasso da conduta medicamentosa, questiona-se por que não foi realizada a cirurgia conservadora ou mesmo o emprego da videolaparoscopia no momento do diagnóstico precoce. Para minimizar as falhas deste tratamento, diversos pesquisadores têm estudado os fatores preditivos de sucesso do tratamento com MTX<sup>40,49,51-54</sup>.

Entre os parâmetros orientadores, podemos citar os aspectos clínicos, como: idade gestacional, sangramento genital e dor abdominal; parâmetros laboratoriais, como:  $\beta$ -hCG<sup>55,56</sup>, progesterona, aumento dos títulos da  $\beta$ -hCG em 48 horas<sup>57</sup>; parâmetros ultra-sonográficos, como: diâmetro da massa anexial, aspecto da imagem à USTV (hematossalpinge, anel tubário e embrião vivo), espessura endometrial<sup>58,59</sup>, líquido livre na cavidade peritoneal e vascularização da massa anexial avaliada pelo Doppler colorido<sup>60</sup>.

De todos estes parâmetros, o mais promissor para prever o sucesso é o título inicial da  $\beta$ -hCG. Não existe

consenso na literatura em relação ao valor de corte. A análise de todos os trabalhos publicados que correlacionaram os valores de  $\beta$ -hCG com a falha do tratamento concluiu que o OR para falha é de 5,4 (CI95% = 3,04-9,78) quando os valores da  $\beta$ -hCG são superiores a 5.000 mUI/mL. Na revisão da Cochrane<sup>19</sup>, a recomendação é de realizar o tratamento quando os títulos de  $\beta$ -hCG são inferiores a 3.000 mUI/mL. Recentemente, em trabalho desenvolvido em nosso serviço, concluímos que alguns parâmetros são mais efetivos na orientação do tratamento (Tabela 1). Entre eles, destacamos que o valor da  $\beta$ -hCG  $\leq 2.685$  mUI/mL está associada com o sucesso do tratamento, com OR = 23,4 (IC95% = 3,9-140,59)<sup>57,61</sup>.

Os parâmetros orientadores de falha do tratamento mais comuns são: embrião vivo,  $\beta$ -hCG inicial > 5.000 mUI/mL, massa anexial com diâmetro maior que 4 cm, presença de líquido livre na cavidade peritoneal e aumento rápido da  $\beta$ -hCG em 48 horas antes do MTX<sup>40,49,51-53</sup>.

Como a taxa de falha do tratamento aumenta com valores elevados da  $\beta$ -hCG, o tratamento com dose única de MTX é ideal nos casos bem selecionados que, em geral, apresentam valores baixos da  $\beta$ -hCG<sup>40,43,52</sup>.

Julgamos relevante referir que com a ministração sistêmica de MTX, mesmo em dose única, é freqüente, nos primeiros dias, a sintomatologia álgica que, só por si, não deverá ser indicação para cirurgia. A estabilidade hemodinâmica e o controle seriado dos títulos da  $\beta$ -hCG e da quantidade de líquido no fundo de saco de Douglas/pelve (USTV) ajudarão o clínico na decisão a tomar.

## Tratamento local com MTX

O MTX pode ser ministrado localmente na tuba, em geral guiado por USTV. Para realizar este procedimento, é necessário sedar a paciente e realizar a injeção com agulha calibre 20 ou 22 acoplada à sonda vaginal. A dose do MTX é de 1 mg/kg<sup>62</sup>. Esta técnica, comparada com o tratamento sistêmico, apresenta desvantagens, pois o tratamento sistêmico é mais prático, fácil de ministrar, menos dependente das habilidades do especialista e é totalmente não invasivo. A principal indicação para o tratamento local é a presença de embrião vivo e nos casos de localização atípica da gravidez ectópica<sup>63,64</sup>.

### Localização atípica da gravidez ectópica

As gravidezes ectópicas não tubárias representam menos de 10% de todas as ectópicas, mas estão associadas à elevada morbidade<sup>65</sup>. A cirurgia é a conduta usual. No entanto, pelo risco de estas serem mutiladoras, o tratamento clínico com MTX passou a ser uma alternativa terapêutica importante. As localizações atípicas mais freqüentes são: intersticial, cervical, cicatriz de cesárea, ovariana e abdominal.

**Tabela 1** - Regressão logística avaliando as variáveis ( $\beta$ -hCG, variação da  $\beta$ -hCG, diâmetro da massa, eco endometrial e aspecto da imagem à USTV com o sucesso do tratamento sistêmico com dose única de MTX<sup>61</sup>

Variáveis	OR	IC95%
$\beta$ -hCG $\leq 2.685$ mUI/mL	23,4	3,9-140,5
Variação da $\beta$ -hCG $\leq 11,1\%$	21,4	2,7-169,5
Diâmetro da massa $\leq 3,0$ cm	23,0	3,76-140,4
Eco endometrial $\leq 7$ mm	19,7	3,54-110,0
Aspecto da imagem à ultra-sonografia (hematossalpinge)	21,8	2,31-205,9

### Gravidez intersticial

A gravidez intersticial representa elevada morbidade, com taxa de 2,2% de mortalidade materna. Aproximadamente 4,7% das ectópicas implantam no segmento intersticial da tuba. Estes casos cursam com elevados títulos da  $\beta$ -hCG. Quando o embrião está vivo, o tratamento local com cloreto de potássio e MTX está indicado. Nos casos de morte embrionária com persistência de títulos elevados da  $\beta$ -hCG, o tratamento sistêmico com múltiplas doses de MTX é a opção terapêutica preferencial. A ressecção cornual ou a histerectomia em situações de emergência podem ser necessárias<sup>66,67</sup>.

### Gravidez cervical

A gestação ectópica cervical é definida pela implantação e pelo desenvolvimento do conceito no canal cervical. Representa cerca de 0,4% de todas as gestações ectópicas. Acompanha-se de elevada morbimortalidade, podendo acarretar hemorragia intensa, pela rica vascularização do colo do útero e pouca quantidade de fibras musculares. A etiologia não está bem estabelecida; porém, alguns fatores predisponentes foram relacionados, como curetagens uterinas e cesáreas prévias, síndrome de Asherman, antecedente de cirurgias no útero e colo do útero e fertilização *in vitro*. O diagnóstico é aventado por meio da história e do exame físico e confirmado pela ultra-sonografia. A paciente com atraso menstrual e teste de gravidez positivo pode encontrar-se assintomática, com queixa de sangramento vaginal, ou até apresentando intensa hemorragia vaginal. Ao exame vaginal, o colo se mostrará aumentado e congesto, com tumoração dolorosa (colo em tonel). Acrescente-se, porém, que, muitas vezes, as queixas e o exame físico são inespecíficos, tornando-se difícil o diagnóstico clínico<sup>63</sup>.

Com o advento da ultra-sonografia, o diagnóstico tornou-se mais fácil e mais precoce, contribuindo para o sucesso das terapias conservadoras. Os achados ultra-sonográficos incluem: cavidade uterina vazia, eco endometrial espessado em razão da reação decidual, útero em formato de ampulheta, canal cervical aumentado, saco gestacional no interior do canal exibindo ou não batimentos cardíacos, tecido placentário circundando o saco gestacional e orifício interno do colo fechado<sup>63</sup>.

Com o desenvolvimento de protocolos de tratamentos conservadores, a necessidade de histerectomias vem diminuindo, passando de 89,5%, antes de 1987, para 21%, em 1994. As opções de tratamentos conservadores podem ser categorizadas em: tamponamento, que é realizado com balão intracervical após CTG; redução do suprimento sanguíneo, por meio da embolização ou ligadura arterial uterina; exérese do tecido trofoblástico, pela ressecção histeroscópica, cervicotomia ou CTG; feticídio intra-amniótico, por meio de injeção local de MTX, cloreto de potássio ou prostaglandinas; e quimioterapia sistêmica, realizada com MTX intramuscular<sup>68</sup>.

Quando o embrião está vivo, está indicado o tratamento local com cloreto de potássio e MTX. Nos casos de embrião morto com títulos elevados da  $\beta$ -hCG, o tratamento sistêmico com múltiplas doses de MTX é a opção terapêutica preferencial<sup>64,68</sup>.

### Gravidez ectópica de cicatriz de cesárea

Gravidez de cicatriz de cesárea é a forma mais rara de ectópica. Com o aumento da incidência de cesarianas nos últimos anos, aumentaram também os problemas com a implantação da placenta. Duas heranças mórbidas da cesariana são a placenta acreta e a gravidez ectópica de cicatriz de cesárea.

O primeiro caso de gravidez ectópica na cicatriz da cesárea foi descrito em 1978. Desde então, foram relatados na literatura apenas 19 casos até 2001. Nos últimos anos, todavia, houve aumento substancial na sua incidência, com relato de 218 casos aproximadamente desde 2001. O diagnóstico pode ser feito pela ultra-sonografia e ressonância magnética<sup>2</sup>.

### Condução nas gestações de localização atípica

A condução nos casos de gravidez intersticial, cervical e de cicatriz de cesárea deve ser sempre individualizada. Em nossa óptica, o tratamento clínico surgiu como uma luz para estas situações, evitando cirurgias que comprometam o futuro reprodutivo. O tratamento sistêmico com MTX é realizado nos casos em que o embrião não apresenta batimentos cardíacos. O esquema do tratamento dependerá do título inicial da  $\beta$ -hCG. Com títulos inferiores a 5.000 mUI/mL, empregamos a dose única do MTX 50 mg/m<sup>2</sup> intramuscular. Por outro lado, se os títulos da  $\beta$ -hCG forem superiores a 5.000 mUI/mL, utilizamos o protocolo com múltiplas doses de MTX. A dose do MTX é de 1 mg/kg intramuscular nos dias 1, 3, 5 e 7, alternando com ácido fólico intramuscular na dose de 0,1 mg/kg nos dias 2, 4, 6 e 8.

Quando o embrião está vivo, realizamos o tratamento local guiado por USTV, com injeção intracardíaca de cloreto de potássio 2 mEq/mL e MTX no interior do saco gestacional na dose de 1 mg/kg. Quando os títulos da  $\beta$ -hCG forem maiores a 5.000 mUI/mL, complementamos o tratamento com o protocolo de múltiplas doses via sistêmica, iniciando no dia seguinte ao da punção.

### Gravidez ovariana e abdominal

Em ambas as situações, o diagnóstico, na maioria das vezes, é realizado durante o intra-operatório. Desta forma, o tratamento com MTX é utilizado de forma esporádica.

### Gravidez heterotópica

É quando ocorre uma gestação intra-uterina combinada com uma extra-uterina. A incidência é de 1/30.000

gestações espontâneas. Com as técnicas de reprodução assistida, a incidência atual é de 1% dos casos de ectópica. Infelizmente, metade dos casos é diagnosticada após a ruptura tubária. A conduta mais utilizada é a cirurgia; caso o diagnóstico seja feito com a tuba íntegra, a laparoscopia é a via preferencial. O tratamento clínico com MTX está contra-indicado. Alternativa que pode ser utilizada em casos de exceção com embrião vivo é a punção guiada por USTV e injeção de cloreto de potássio<sup>18</sup>.

### ■ Conduta expectante

A conduta expectante surgiu após o conhecimento mais pormenorizado da história natural da gravidez ectópica. Em 1955, Lund<sup>69</sup> realizou estudo prospectivo de conduta expectante da gravidez ectópica em 119 pacientes, obtendo sucesso em 57% dos casos. Constatou-se que muitas gravidezes ectópicas evoluem espontaneamente para abortamento tubário e reabsorção, sem que haja sangramento importante ou ruptura da tuba.

Os principais critérios para adoção da conduta expectante são: a estabilidade USTV, com ausência de embrião vivo hemodinâmica, e o declínio dos títulos de  $\beta$ -hCG no intervalo de 24 a 48 horas sem tratamento. Este último é o principal critério para indicação da conduta expectante, pois demonstra que a gestação está em involução<sup>70</sup>. Ao adotarmos a conduta expectante, o diâmetro transversal máximo da massa tubária deve ser inferior a 5,0 cm<sup>70</sup>. O título máximo da  $\beta$ -hCG é controverso. Existem trabalhos que indicam esta conduta, quando os valores são inferiores a 5.000 mUI/mL, outros, com  $\beta$ -hCG < 2.500 mUI/mL. Está em andamento um estudo duplo-cego que irá comparar a conduta expectante com dose única de MTX com  $\beta$ -hCG < 1.500 mUI/mL<sup>19</sup>. O acompanhamento é realizado ambulatorialmente com dosagens seriadas de  $\beta$ -hCG a cada sete dias, até que o teste se torne negativo.

O resultado com a conduta expectante, no que se refere ao potencial reprodutivo e à permeabilidade tubária, é semelhante aos das pacientes tratadas com o MTX, com 78% de permeabilidade tubária<sup>71</sup>. Durante o período de maio de 1997 a maio de 2000, no Departamento de Obstetrícia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp-EPM), adotamos a conduta expectante em 141 pacientes e tivemos insucesso em apenas cinco casos, os quais foram submetidos ao tratamento cirúrgico. Assinale-se, assim, que nosso sucesso foi de 96%.

Em um estudo realizado por nós, comparamos os títulos da  $\beta$ -hCG nas pacientes com declínio dos títulos da  $\beta$ -hCG acompanhadas pela conduta expectante com casos com títulos em ascensão tratados com MTX. Na conduta expectante, a média da  $\beta$ -hCG foi de  $648,8 \pm 754,7$  mUI/mL, enquanto nos casos tratados com MTX, a média dos níveis de  $\beta$ -hCG foi de  $2.642,7 \pm 2.315,1$  mUI/mL<sup>72</sup>. Desta forma, recomendamos a conduta expectante nos casos com títulos da  $\beta$ -hCG

baixos, inferiores a 1.500 mUI/mL. A revisão da Cochrane<sup>19</sup> concluiu que a avaliação rigorosa da eficácia desta conduta ainda não pode ser feita, devido ao fato de os estudos não terem sido realizados com o rigor metodológico.

### Futuro reprodutivo

O futuro reprodutivo pode ser avaliado, de forma indireta, pela histerossalpingografia ou, direta, pelas futuras gestações. Muitos questionam qual a taxa de sucesso verdadeiro das condutas conservadoras, se seria apenas evitar a cirurgia, ou se seria o retorno dos títulos da  $\beta$ -hCG a valores negativos, ou desaparecimento da massa anexial à ultra-sonografia, ou a permeabilidade da tuba avaliada por histerossalpingografia ou a ocorrência de uma nova gravidez intra-uterina. Outra indagação é se será justo preservar uma tuba doente, ou pior, se será iatrogênico ressecar uma tuba saudável?

Diversos estudos compararam a eficácia da salpingectomia ou da salpingostomia em relação ao futuro reprodutivo<sup>30-32</sup>. Existe grande controvérsia na literatura, não havendo consenso<sup>21,22</sup>. Outros estudos comparam o futuro reprodutivo entre o tratamento clínico e o cirúrgico<sup>71,73</sup>. Recentemente, Seror et al.<sup>73</sup> avaliaram o índice de gestação intra-uterina após a salpingectomia, salpingostomia e tratamento sistêmico com MTX e obtiveram as seguintes taxas: 44,2, 54,2 e 56,5%, respectivamente. Concluíram que as condutas conservadoras contribuem para um melhor porvir obstétrico.

Em nossa óptica, entre as diversas variáveis que comprometem o futuro reprodutivo na gravidez tubária, consideramos que o valor da  $\beta$ -hCG é a principal variável. Valores superiores a 5.000 mUI/mL refletem invasão do trofoblasto até a serosa<sup>23,24</sup>. Outrossim, casos tratados clinicamente com MTX com valores acima de 5.000 mUI/mL estiveram associados com maior índice de obstrução tubária<sup>25</sup>. Desta forma, as condutas conservadoras como a salpingostomia e o tratamento com MTX devem ser realizados, de preferência, nos casos com títulos da  $\beta$ -hCG inferiores a 5.000 mUI/mL.

A permeabilidade tubária, após o tratamento com MTX, é de 84% e, após a conduta expectante, de 78%<sup>44,71</sup>.

No Departamento de Obstetrícia da Unifesp-EPM, recomendamos que, após a conduta, seja realizada a histerossalpingografia. Pacientes submetidas à salpingectomia com obstrução da tuba remanescente são encaminhadas para tratamento com fertilização *in vitro*. Nas condutas cirúrgicas conservadoras, realizamos a histerossalpingografia após dois meses da salpingostomia e após três a seis meses do tratamento com MTX ou conduta expectante. A histerossalpingografia deve ser realizada após o tratamento clínico, quando a imagem da gestação tubária desaparece na USTV. Caso o resultado seja de tubas obstruídas, está indicada fertilização *in vitro*. Por outro lado, na presença de tubas pérvias, avaliaremos cada caso em particular.

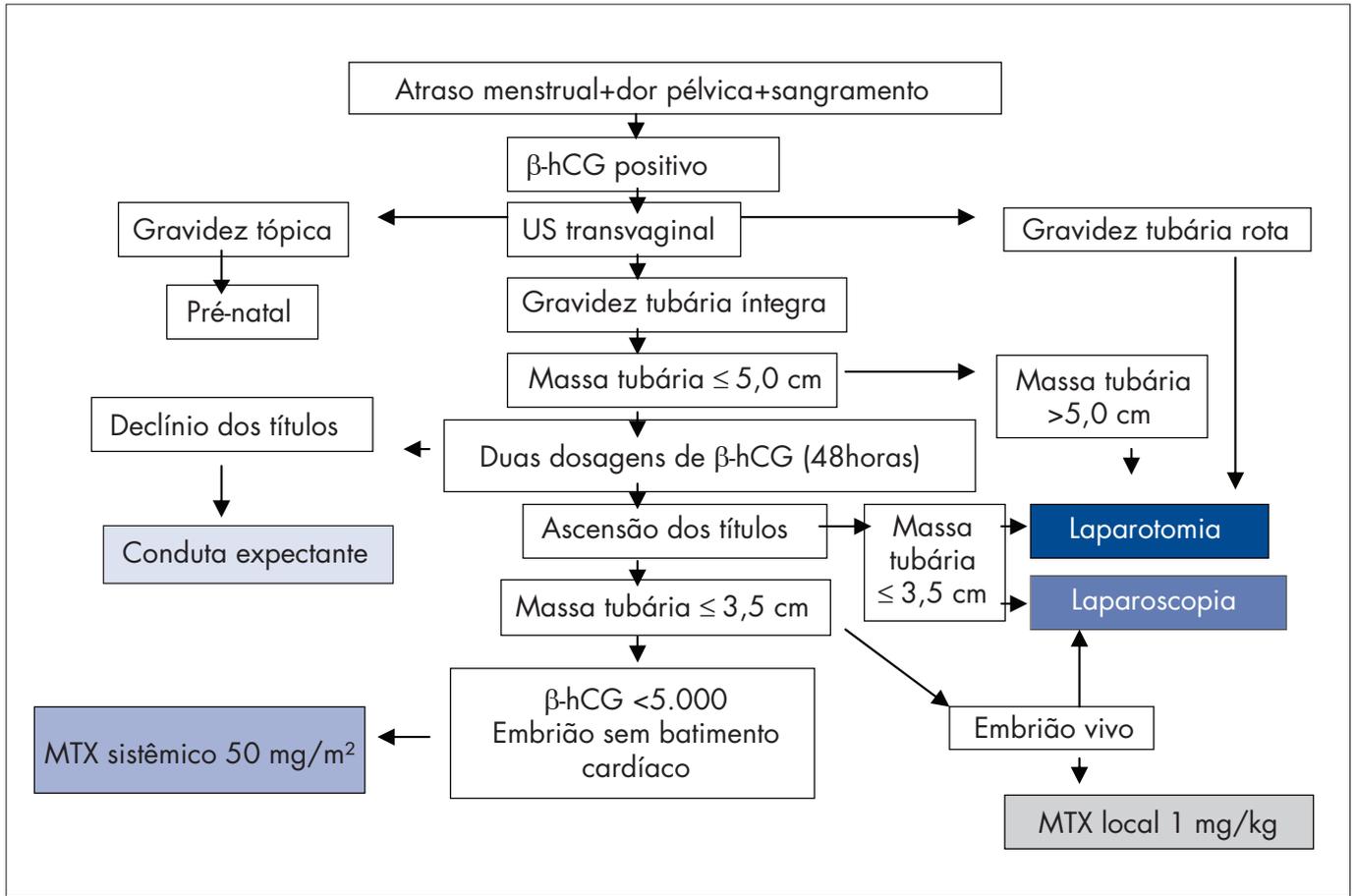


Figura 2 - Fluxograma para o tratamento da gravidez ectópica.

Com pacientes jovens, sem história prévia de infertilidade, aguardamos a gestação espontânea. No entanto, para pacientes com mais de 35 anos e história de infertilidade, indicamos a reprodução assistida.

## Análise dos custos do tratamento

Diversos estudos avaliam as vantagens econômicas do tratamento clínico, pois este é realizado de forma ambulatorial. Os trabalhos demonstram que os custos são menores que a cirurgia nos casos bem selecionados, isto é, com baixos títulos da  $\beta$ -hCG e ausência de embrião vivo<sup>74-77</sup>.

## Conclusão

O diagnóstico da gravidez ectópica deve ser realizado precocemente, antes de ocorrer a ruptura, combinando a USTV com a dosagem da  $\beta$ -hCG. Diversas opções de tratamento podem ser utilizadas. Devemos respeitar as indicações tanto das intervenções cirúrgicas como do tratamento clínico. Elaboramos um fluxograma com objetivo de orientar a conduta, o qual adotamos no Departamento

de Obstetrícia da Unifesp-EPM (Figura 2). A laparotomia está indicada nos casos de instabilidade hemodinâmica. A laparoscopia é a via preferencial para o tratamento da gravidez tubária. A salpingectomia deve ser realizada nas pacientes com prole constituída. A salpingostomia nas com desejo reprodutivo e quando os títulos da  $\beta$ -hCG forem inferiores a 5.000 mUI/mL. O tratamento com MTX é uma conduta consagrada, podendo ser indicado como primeira opção de tratamento. Os principais critérios para indicação do MTX são massa anexial com diâmetro menor que 3,5 cm,  $\beta$ -hCG < 5.000 mUI/mL e ausência de embrião vivo. A dose única de 50 mg/m<sup>2</sup> intramuscular é a preferencial. O protocolo com múltiplas doses deve ficar restrito para os casos de localização atípica com valores de  $\beta$ -hCG > 5.000 mUI/mL. A conduta expectante deve ser indicada nos casos de declínio dos títulos da  $\beta$ -hCG em 48 horas antes do tratamento e quando os títulos iniciais são inferiores a 1.500 mUI/mL. Em relação ao futuro reprodutivo, existem controvérsias entre a salpingectomia e a salpingostomia. Até obtermos um consenso na literatura, orientamos as pacientes desejosas de uma futura gestação optar pelas condutas conservadoras.

## Referências

- Berg CJ, Chang J, Callaghan WM, Whitehead SJ. Pregnancy-related mortality in the United States, 1991-1997. *Obstet Gynecol.* 2003;101(2):289-96.
- Ash A, Smith A, Maxwell D. Caesarean scar pregnancy. *BJOG.* 2007;114:253-63.
- Loureiro T, Cunha M, Marques E, Araújo ML, Montenegro N, Laurini R, et al. Non-viable cervico-isthmic pregnancy: the importance of an accurate sonographic diagnosis to preserve fertility. *Fetal Diagn Ther.* 2003;18(5):289-91.
- Ankum WM, Mol BW, Van der Veen F, Bossuyt PM. Risk factors for ectopic pregnancy: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 1996;65(6):1093-9.
- Saraiya M, Berg CJ, Kendrick JS, Strauss LT, Atrash HK, Ahn YW. Cigarette smoking as a risk factor for ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;178(3):493-8.
- Butts S, Sammel M, Hummel A, Chittams J, Barnhart K. Risk factors and clinical features of recurrent ectopic pregnancy: a case control study. *Fertil Steril.* 2003;80(6):1340-4.
- Stovall TG, Ling FW, Carson SA, Buster JE. Nonsurgical diagnosis and treatment of tubal pregnancy. *Fertil Steril.* 1990;54(3):537-8.
- Barnhart K, Mennuti MT, Benjamin I, Jacobson S, Goodman D, Coutifaris C. Prompt diagnosis of ectopic pregnancy in an emergency department setting. *Obstet Gynecol.* 1994;84(6):1010-5.
- Gracia CR, Barnhart KT. Diagnosing ectopic pregnancy: decision analysis comparing six strategies. *Obstet Gynecol.* 2001;97(3):464-70.
- Fritz MA, Guo SM. Doubling time of human chorionic gonadotropin (hCG) in early normal pregnancy: relationship to hCG concentration and gestational age. *Fertil Steril.* 1987;47(4):584-9.
- Timor-Tritsch IE, Yeh MN, Peisner DB, Lesser KB, Slavik TA. The use of transvaginal ultrasonography in the diagnosis of ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161(1):157-61.
- Romero R, Kadar N, Copel JA, Jeanty P, DeCherney AH, Hobbins JC. The value of serial human chorionic gonadotropin testing as a diagnostic tool in ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1986;155(2):392-4.
- Kadar N, Romero R. Observations on the log human chorionic gonadotropin-time relationship in early pregnancy and its practical implications. *Am J Obstet Gynecol.* 1987;157(1):73-8.
- Barnhart KT, Sammel MD, Rinaudo PF, Zhou L, Hummel AC, Guo W. Symptomatic patients with an early viable intrauterine pregnancy: hCG curves redefined. *Obstet Gynecol.* 2004;104(1):50-5.
- Chung K, Sammel MD, Coutifaris C, Chalian R, Lin K, Castelbaum AJ, et al. Defining the rise of serum HCG in viable pregnancies achieved through use of IVF. *Hum Reprod.* 2006;21(3):823-8.
- Kadar N, Freedman M, Zacher M. Further observations on the doubling time of human chorionic gonadotropin in early asymptomatic pregnancies. *Fertil Steril.* 1990;54(5):783-7.
- Barnhart KT, Katz I, Hummel A, Gracia CR. Presumed diagnosis of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2002;100(3):505-10.
- Fernandez H, Gervaise A. Ectopic pregnancies after infertility treatment: modern diagnosis and therapeutic strategy. *Hum Reprod Update.* 2004;10(6):503-13.
- Hajenius PJ, Mol F, Mol BW, Bossuyt PM, Ankum WM, van der Veen F. Interventions for tubal ectopic pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(1):CD000324.
- Lundorff P, Thorburn J, Hahlin M, Källfelt B, Lindblom B. Laparoscopic surgery in ectopic pregnancy. A randomized trial versus laparotomy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1991;70(4-5):343-8.
- Silva PD, Schaper AM, Rooney B. Reproductive outcome after 143 laparoscopic procedures for ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1993;81(5 Pt 1):710-5.
- Bangsgaard N, Lund CO, Ottesen B, Nilas L. Improved fertility following conservative surgical treatment of ectopic pregnancy. *BJOG.* 2003;110(8):765-70.
- Natale A, Candiani M, Merlo D, Izzo S, Gruft L, Busacca M. Human chorionic gonadotropin level as a predictor of trophoblastic infiltration into the tubal wall in ectopic pregnancy: a blinded study. *Fertil Steril.* 2003;79(4):981-6.
- Cabar FR, Pereira PP, Schultz R, Zugaib M. Predictive factors of trophoblastic invasion into the ampullary region of the tubal wall in ectopic pregnancy. *Hum Reprod.* 2006;21(9):2426-31.
- Elito Jr J, Han KK, Camano L. Values of beta-human chorionic gonadotropin as a risk factor for tubal obstruction after tubal pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2005;84(9):864-7.
- Lund CO, Nilas L, Bangsgaard N, Ottesen B. Persistent ectopic pregnancy after linear salpingotomy: a non-predictable complication to conservative surgery for tubal gestation. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002;81(11):1053-9.
- Lundorff P, Hahlin M, Sjöblom P, Lindblom B. Persistent trophoblast after conservative treatment of tubal pregnancy: prediction and detection. *Obstet Gynecol.* 1991;77(1):129-33.
- Graczykowski JW, Mishell DR Jr. Methotrexate prophylaxis for persistent ectopic pregnancy after conservative treatment by salpingostomy. *Obstet Gynecol.* 1997;89(1):118-22.
- Gracia CR, Brown HA, Barnhart KT. Prophylactic methotrexate after linear salpingostomy: a decision analysis. *Fertil Steril.* 2001;76(6):1191-5.
- Clausen I. Conservative versus radical surgery for tubal pregnancy. A review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1996;75(1):8-12.
- Mol BW, Hajenius PJ, Ankum WM, van der Veen F, Bossuyt PM. Conservative versus radical surgery for tubal pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1996;75(9):866-7.
- Mol BW, Matthijsse HC, Tinga DJ, Huynh T, Hajenius PJ, Ankum WM, et al. Fertility after conservative and radical surgery for tubal pregnancy. *Hum Reprod.* 1998;13(7):1804-9.
- Tanaka T, Hayashi H, Kutsuzawa T, Fujimoto S, Ichinoe K. Treatment of interstitial ectopic pregnancy with methotrexate: report of a successful case. *Fertil Steril.* 1982;37(6):851-5.
- Ory SJ, Villanueva AL, Sand PK, Tamura RK. Conservative treatment of ectopic pregnancy with methotrexate. *Am J Obstet Gynecol.* 1986;154(6):1299-306.
- Stovall TG, Ling FW, Buster JE. Outpatient chemotherapy of unruptured ectopic pregnancy. *Fertil Steril.* 1989;51(3):435-8.
- Pisarska MD, Carson SA, Buster JE. Ectopic pregnancy. *Lancet.* 1998;351(9109):1115-20.
- Lipscomb GH, Stovall TG, Ling FW. Nonsurgical treatment of ectopic pregnancy. *N Engl J Med.* 2000;343(18):1325-9.
- Calabresi P, Chabner BA. Antineoplastic agents. In: Gilman A, Goodman LS, Goodman A, editors. *The pharmacologic basis of therapeutics.* 8th ed. New York: MacMillan; 1990. p. 1275-6.

39. Barnhart K, Coutifaris C, Esposito M. The pharmacology of methotrexate. *Expert Opin Pharmacother.* 2001;2(3):409-17.
40. Elito Jr J, Reichmann A, Uchiyama M, Camano L. Predictive score for the systemic treatment of unruptured ectopic pregnancy with a single dose of methotrexate. *Int J Gynaecol Obstet.* 1999;67(2):75-9.
41. Stovall TG, Ling FW, Gray LA. Single-dose methotrexate for treatment of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1991;77(5):754-7.
42. Lipscomb GH, Bran D, McCord ML, Portera JC, Ling FW. Analysis of three hundred fifteen ectopic pregnancies treated with single-dose methotrexate. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;178(6):1354-8.
43. Barnhart KT, Gosman G, Ashby R, Sammel M. The medical management of ectopic pregnancy: a meta-analysis comparing "single dose" and "multidose" regimens. *Obstet Gynecol.* 2003;101(4):778-84.
44. Elito Jr J, Han KK, Camano L. Tubal patency after clinical treatment of unruptured ectopic pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2005;88(3):309-13.
45. Barnhart KT, Sammel MD, Hummel AC, Jain JK, Chakhtoura N, Strauss J. A novel "two dose" regimen of methotrexate to treat ectopic pregnancy. *Fertil Steril.* 2005;84 Suppl 1:S130-1.
46. Lipscomb GH, Puckett KJ, Bran D, Ling FW. Management of separation pain after single-dose methotrexate therapy for ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1999;93(4):590-3.
47. Schoenfeld A, Mashiach R, Vardy M, Ovadia J. Methotrexate pneumonitis in nonsurgical treatment of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1992;80(3 Pt 2):520-1.
48. Isaacs JD Jr, McGehee RP, Cowan BD. Life-threatening neutropenia following methotrexate treatment of ectopic pregnancy: a report of two cases. *Obstet Gynecol.* 1996;88(4 Pt 2):694-6.
49. Dudley PS, Heard MJ, Sangi-Haghpeykar H, Carson SA, Buster JE. Characterizing ectopic pregnancies that rupture despite treatment with methotrexate. *Fertil Steril.* 2004;82(5):1374-8.
50. Atri M, Bret PM, Tulandi T, Senterman MK. Ectopic pregnancy: evolution after treatment with transvaginal methotrexate. *Radiology.* 1992;185(3):749-53.
51. Tawfiq A, Agameya AF, Claman P. Predictors of treatment failure for ectopic pregnancy treated with single-dose methotrexate. *Fertil Steril.* 2000;74(5):877-80.
52. Potter MB, Lepine LA, Jamieson DJ. Predictors of success with methotrexate treatment of tubal ectopic pregnancy at Grady Memorial Hospital. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(5):1192-4.
53. Lipscomb GH, McCord ML, Stovall TG, Huff G, Portera SG, Ling FW. Predictors of success of methotrexate treatment in women with tubal ectopic pregnancies. *N Engl J Med.* 1999;341(26):1974-8.
54. Soares RC, Elito Jr J, Han KK, Camano L. Endometrial thickness as an orienting factor for the medical treatment of unruptured tubal pregnancy. *Acta Scand Gynecol Obstet.* 2004;83(3):289-92.
55. Elito Junior J, Uchiyama M, Camano L. O metotrexato no tratamento sistêmico da prenhez ectópica íntegra. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 1996;18(7):537-41.
56. Elito Junior J, Uchiyama M, Camano L. Evolução dos níveis de beta-hCG após tratamento sistêmico da gravidez ectópica íntegra. *Rev Assoc Med Bras.* 1998;44(1):11-5.
57. Soares RC, Elito Junior J, Camano L. Increment in beta-hCG in the 48-h period prior to treatment: a new variable predictive of therapeutic success in the treatment of ectopic pregnancy with methotrexate. *Arch Gynecol Obstet.* In press 2008.
58. Soares RC, Elito Júnior J, Camano, L. Relação entre a espessura endometrial e os níveis de beta-hCG com a resposta ao tratamento da gravidez ectópica com metotrexato. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2004;26(6):471-5.
59. Soares RC, Elito Junior J, Han KK, Camano L. Espessura endometrial como fator orientador do tratamento clínico da gravidez tubária íntegra. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2002;24(5):309-13.
60. Elito Júnior J, Reichmann A, Uchiyama MN, Camano L. Ultrasonografia transvaginal com Doppler colorido para seleção das pacientes para tratamento conservador da gravidez ectópica íntegra. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 1999;21(3):153-7.
61. Soares RC. Critérios de seleção para o tratamento clínico com metotrexato da gravidez ectópica [tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2006.
62. Fernandez H, Pauthier S, Doumerc S, Lelaidier C, Olivennes F, Ville Y, et al. Ultrasound-guided injection of methotrexate versus laparoscopic salpingotomy in ectopic pregnancy. *Fertil Steril.* 1995;63(1):25-9.
63. Elito Júnior J, Uchiyama MN, Camano L. Gravidez ectópica cervical com embrião vivo: relato de 4 casos. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 1999;21(6):347-50.
64. Cepni I, Ocal P, Erkan S, Erzik B. Conservative treatment of cervical ectopic pregnancy with transvaginal ultrasound-guided aspiration and single-dose methotrexate. *Fertil Steril.* 2004;81(4):1130-2.
65. Jourdain O, Fontanges M, Schiano A, Rauch F, Gonnet JM. Management of other ectopic pregnancies (cornual, interstitial, angular, ovarian). *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2003;32(7 Suppl):S93-100.
66. Barnhart K, Spandorfer S, Coutifaris C. Medical treatment of interstitial pregnancy. A report of three unsuccessful cases. *J Reprod Med.* 1997;42(8):521-4.
67. Tulandi T, Al-Jaroudi D. Interstitial pregnancy: results generated from the Society of Reproductive Surgeons Registry. *Obstet Gynecol.* 2004;103(1):47-50.
68. Ushakov FB, Elchahal U, Aceman PJ, Schenker JG. Cervical pregnancy: past and future. *Obstet Gynecol Surv.* 1997;52(1):45-59.
69. Lund JJ. Early ectopic pregnancy treated nonsurgically. *J Obstet Gynaecol Br Emp.* 1955;62:70-6.
70. Han KK, Elito Júnior J, Camano L. Conduta expectante para gravidez tubária íntegra. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 1999;21(8):465-70.
71. Elito Junior J, Han KK, Camano L. Tubal patency following surgical and clinical treatment of ectopic pregnancy. *São Paulo Med J.* 2006;124(5):264-6.
72. Elito Junior J, Camano L. Unruptured tubal pregnancy: different treatments for early and late diagnosis. *São Paulo Med J.* 2006;124(6):321-4.
73. Seror V, Gelfucci F, Gerbaud L, Pouly JL, Fernandez H, Job-Spira N, et al. Care pathways for ectopic pregnancy: a population-based cost-effectiveness analysis. *Fertil Steril.* 2007;87(4):737-48.
74. Morlock RJ, Lafata JE, Eisenstein D. Cost-effectiveness of single-dose methotrexate compared with laparoscopic treatment of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2000;95(3):407-12.
75. Sowter MC, Farquhar CM, Gudex G. An economic evaluation of single dose systemic methotrexate and laparoscopic surgery for the treatment of unruptured ectopic pregnancy. *BJOG.* 2001;108(2):204-12.
76. Mota R, Gomes F, Ayres-de-Campo D. Medical treatment of non-ruptured ectopic pregnancy using "single-dose" methotrexate: a 5 years experience. *Acta Obstet Gynecol Port.* 2007;1(1):5-9.
77. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Medical treatment of ectopic pregnancy. *Fertil Steril.* 2006;86(5 Suppl):S96-S102.