

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE  
PORTO ALEGRE – UFCSPA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA**

**Rodrigo Bernardes Cardoso**

**IMPLICAÇÕES DO TRATAMENTO  
CONSERVADOR E EXPECTANTE NA  
GESTAÇÃO ECTÓPICA  
EM UM HOSPITAL DE PORTO ALEGRE**

**UFCSPA**  
**Universidade Federal de Ciências da Saúde  
de Porto Alegre**

**Porto Alegre  
2014**

**Rodrigo Bernardes Cardoso**

**IMPLICAÇÕES DO TRATAMENTO  
CONSERVADOR E EXPECTANTE NA  
GESTAÇÃO ECTÓPICA  
EM UM HOSPITAL DE PORTO ALEGRE**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Mestre.

Orientadora: Dra. Mirela Foresti Jiménez  
Co-orientadora: Dra. Elza Maria Hartmann Uberti

**Porto Alegre  
2014**

## AGRADECIMENTOS

Agradeço imensamente às minhas orientadoras Profa. Dra. Mirela Foresti Jiménez e Dra. Elza Maria Hartmann Uberti, presenças marcantes em minha formação acadêmica, sempre presentes, sempre repletas de conhecimento a compartilhar.

Agradeço aos meus pais, Dulce da Rosa Bernardes e Lenine Arlei da Silva Cardoso, que sempre me deram a oportunidade e o incentivo ao estudo e ao crescimento pessoal.

Agradeço aos amigos, que durante muitos anos, em especial durante o período da realização deste mestrado, me deram suporte e apoio.

Agradeço à minha terapeuta Ana Lúcia Monteiro Oliveira, que incansavelmente me ajuda a enfrentar todas as dificuldades em meu caminho.

Agradeço aos colegas que por dois anos me deram auxílio sempre que necessário para completar esta dissertação, em especial à Médica Tayara Pigatto.

E finalmente agradeço ao meu avô (*in memmoriám*) Eudácio Romeu Bernardes, que plantou em mim várias sementes na infância, e até hoje nascem seus frutos.

## Sumário

<b>1. Resumo</b>	8
<b>2. Introdução</b>	10
2.1. Histórico	11
2.2. Epidemiologia	16
2.3. Conceitos	18
2.4. Etiologia	20
2.5. Apresentação clínica	25
2.6. Diagnóstico	31
2.7. Exames subsidiários	32
2.7.1. Marcadores sorológicos	32
2.7.2. Ultrassonografia transvaginal	36
2.8. Tratamento	40
2.8.1. Tratamento cirúrgico	40
2.8.2. Tratamento expectante	44
2.8.3. Tratamento conservador	47
2.9. Objetivos	54
2.9.1. Objetivos gerais	54
2.9.2. Objetivos específicos	54
2.10. Referências bibliográficas	55
<b>3. Artigo científico</b>	71
<b>4. Considerações finais</b>	96
<b>5. Anexos</b>	97
5.1. Anexo 1 – Parecer do Comitê de Ética - UFCSPA	98
5.2. Anexo 2 – Parecer do Comitê de Ética - ISCMPA	101

5.3. Prêmio Menção Honrosa em apresentação oral no XVII Congresso Sul-brasileiro de Ginecologia e Obstetrícia	103
---	-----

**LISTA DE ABREVIATURAS**

OCE	Orifício Cervical Externo
VV	Vesícula Vitelina
GE	Gestação Ectópica
MTX	Metotrexato
LIF	Fator Inibitório de Leucemia
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
ACOG	<i>American College of Obstetrician and Gynecologists</i>
IR	Índice de Resistência
DIP	Doença Inflamatória Pélvica
PAPPA	Proteína Plasmática a Associada à Gravidez
EUA	Estados Unidos da América
HPL	Hormônio Lactogênio Placentário
SG	Saco Gestacional
DHFR	Dehidrofolato Redutase
LT	Ligadura Tubária
VLP	Videolaparoscopia
US	Ultrasonografia
USTV	Ultrasonografia Transvaginal
PA	Pressão Arterial
TAX	Temperatura Axilar
FC	Frequência Cardíaca
FR	Frequência Respiratória

IG	Idade Gestacional
BCF	Batimento Cardíaco Fetal
RR	Risco Relativo
OR	<i>Odds Ratio</i>
IC	Intervalo de Confiança

#### Catálogo na Publicação

Cardoso, Rodrigo Bernardes

Implicações do tratamento conservador e expectante na  
gestação ectópica em um hospital de Porto Alegre /  
Rodrigo Bernardes Cardoso. -- 2014.

103 f. : 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de  
Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de  
Pós-Graduação em Patologia, 2014.

Orientador(a): Profa. Dra. Mirela Foresti Jiménez ;  
coorientador(a): Profa. Dra. Elza Maria Hartmann Uberti.

1. gestação. 2. gestação ectópica. 3. tratamento  
conservador. 4. metotrexato. I. Título.

## 1. Resumo

**INTRODUÇÃO:** A gestação ectópica (GE) ocorre quando a implantação embrionária se dá em outro sítio que não a cavidade uterina. O diagnóstico e o tratamento precoces reduzem a morbimortalidade materna e podem promover a conservação da fertilidade.

**OBJETIVOS:** Avaliar o resultado dos tratamentos expectante ou conservador com metotrexato (MTX) em pacientes com GE e avaliar os fatores de risco associados com evolução para tratamento cirúrgico em um hospital de Porto Alegre.

**MATERIAL E MÉTODOS:** Estudo transversal retrospectivo com 88 pacientes com diagnóstico de GE entre janeiro de 1995 e dezembro de 2012, divididas em três grupos: tratamento expectante; tratamento conservador; e tratamento cirúrgico. Foram realizadas análises demográficas dos três grupos e avaliados fatores de risco para progressão para cirurgia e risco para falha do tratamento com MTX nos grupos 1 e 2 utilizando  $P < 0,05$ . Análises fitas com SPSS 17.0.

**RESULTADOS:** Grupo 1 foi composto de 35 pacientes, o 2 de 30 e o 3 de 15 respectivamente. Na análise univariada de Poisson o teste positivo para *Chlamidia* e o beta-hCG acima de 1.000,00 mUI/mL apresentaram-se como fatores de risco para evolução para cirurgia ( $P=0,016$  com  $RR=5,65$  e  $IC=1,38-23,2$ ; e  $P=0,033$  com  $RR=3,00$  e  $IC=1,10-8,22$  respectivamente), sendo este risco mantido quando controlado os fatores de confusão através da regressão multivariada de Poisson ( $P=0,011$  com  $RR=5,92$  e  $IC=1,49-23,5$  e  $P=0,033$  com  $RR=2,91$  e  $IC=1,097,74$  respectivamente). A *Chlamidia* foi considerada fator de risco para o não sucesso ao tratamento com metotrexato ( $P=0,044$  com  $RR=0,5$  com  $IC=0,26-0,98$ ).

**CONCLUSÕES:** A presença de *Chlamidia trachomatis* ou beta-hCG maior que 1.000,00 mUI/mL apresentam maior risco de evolução para cirurgia e poderiam ser considerados indicadores desta. A identificação de indicadores de tratamento cirúrgico poderia diminuir o número de pacientes que, desnecessariamente seriam submetidas a tratamentos clínicos frustrantes.

**PALAVRAS-CHAVE:** gestação ectópica; tratamento conservador; metotrexato; gestação.

## 2. Introdução

A gestação sempre representou para o ser humano um período dicotômico ímpar à sua existência. Se analisada pela ótica científica humana, ela desempenha papel essencial na manutenção da espécie em seu objeto final de reprodução. Sob este ponto de vista não só o *homo sapiens*, mas em praticamente todas as espécies de animais, a fêmea, quando gesta, torna-se indubitavelmente um indivíduo mais importante. Neste período ela é mais valorizada, mais protegida e mais cuidada em comparação aos outros e até mesmo a outros períodos de sua própria existência. Entretanto, é também nesta fase que ela se encontra com riscos mais pronunciados.

De longa data a gestação é considerada uma época de perigo na vida da mulher. Os riscos relacionados ao período gestacional são incontáveis. Sabe-se que a gestante enfrenta riscos físicos, como doenças específicas que somente ocorrem enquanto carrega no ventre o produto da concepção bem como a possibilidade do agravamento de outras condições preexistentes.

As patologias gestacionais conhecidas envolvem desde discretos sintomas como náuseas, vômitos e alterações de humor, até alterações mais graves com risco de morte. Podemos citar como exemplos de maior gravidade os eventos tromboembólicos, a eclâmpsia e a embolia por líquido amniótico. Estas condições, se não diagnosticadas efetiva e rapidamente e seguidas de medidas terapêuticas precisas, podem culminar no óbito materno-fetal.

A gestação ectópica (GE) se encontra dentro das alterações do processo gestacional que impõem grande risco de vida à gestante (Sivalingman e cols., 2011).

## 2.1. Histórico

A primeira descrição conhecida de uma GE data do ano de 963 D.C. Foi feita por Albucasis, médico espanhol que descreveu o caso de uma paciente onde foram retiradas partes fetais por uma incisão umbilical após o óbito da mesma (Kersbergen, 1888).

Em 1669, um cirurgião parisiense chamado Benoit Vassal, descreveu mais precisamente, pela primeira vez, a localização de uma GE dentro de um “útero adjunto”. Vassal não reconheceu, entretanto, a localização como sendo tubária. Esta descrição foi possível ao realizar uma necropsia em uma gestante que foi a óbito por hemorragia intra-abdominal, ao evoluir para ruptura da tuba por uma GE. Em sua descrição à *Royal Society of London*, Vassal observa que *“... o irmão, ainda um feto, foi concebido em um útero adjunto, em um local com tão pequena capacidade de distensão, que a procura de alargamento, após ter causado graves sintomas à sua mãe, finalmente (...) rompeu sua prisão e encontrou seu túmulo nela, que desencadeou (...) tão violentas convulsões por 3 dias à mãe, que a mesma morreu destas”* (De Graaf e cols., 1963).

Finalmente, o holandês Reinier De Graaf realizou um estudo de observação com microscópios em seres humanos e coelhos avaliando o aparelho reprodutor. Ele pode distinguir as tubas normais das que apresentavam alterações (hidrosalpinge) e descreveu assim a gestação ectópica de sítio tubário propriamente dita, bem como expressou a relação entre a patologia tubária e a infertilidade feminina (De Graaf e cols., 1963). A associação de defeitos tubários e a gênese da GE causou grande inconformidade científica ao ser publicada pelo autor. Ao afirmar que o óvulo

havia sido fecundado dentro da tuba, ele desafiou o conhecimento geral de sua época em que a função tubária era a de somente prover capacidade respiratória ao feto já instalado na cavidade uterina. A morte prematura de De Graaf aos 32 anos de causa desconhecida, infelizmente, interrompeu sua pesquisa antes que ele pudesse esclarecer e provar suas teorias.

Em virtude da dificuldade em se estabelecer corretamente um diagnóstico *ante mortem* de GE, o mesmo não foi possível até meados do século 18, sendo que este tipo de gestação invariavelmente evoluía ao óbito em todas as pacientes. As tentativas de tratamento objetivavam a morte do feto indiretamente através de terapêuticas maternas como inanição, sangria, administração de fármacos considerados feticidas como estriquinina, passagens de descargas eletromagnéticas, de correntes galvânicas ou Faradicas e finalmente injeção de morfina no sítio do saco gestacional às cegas (Hartman, 1913; Graham, 1951). Estas modalidades terapêuticas, entretanto, não levavam à diminuição significativa das altas taxas de mortalidade – entre 72% e 99% (Thomas, 1880). Esta situação se manteve assim até que um cirurgião nova-iorquino, John Bard, obteve sucesso em uma cirurgia para GE abdominal em 1759 (Bard, 1764; Parry, 1876). Mesmo assim, por alguns anos, os casos de sucesso em relação às pacientes nas quais não se optava por tratamento cirúrgico, permaneceram baixos. Acredita-se que a involução espontânea e a indicação tardia do procedimento, em momentos onde grandes hemorragias já haviam se alastrado, pudessem explicar estes resultados. Outros fatores que também estavam envolvidos no desfecho desfavorável foram provavelmente as baixas qualidades anestésicas e de

antisepsia da época que favoreceram infecções, sepse e incapacidade para tratar choques hipovolêmicos e sépticos (Parry, 1876).

Em 1849, W. W. Harbert em Louisville, nos Estados Unidos da América, sugeriu pela primeira vez que a cirurgia fosse executada precocemente, antes que as condições das pacientes se agravassem. Surgia, assim, o conceito que permanece até os dias de hoje de que quanto mais precocemente introduzido o tratamento, melhor será o prognóstico de uma GE.

Robert Lawson Tait (1845-1899), em 1872, tentou executar a retirada de uma GE por uma incisão vaginal, mas não obteve sucesso devido à profusa hemorragia decorrente do mesmo (Tait, 1888). Propôs então que a via de acesso devesse sempre ser a abdominal. Em 1873 ele realizou a primeira laparotomia para remoção de uma gestação a termo abdominal desenvolvendo nesta mesma paciente a técnica de não efetuar a remoção da placenta para evitar grandes hemorragias (Tait, 1882). Após considerações em outras pacientes que evoluíram a óbito, Tait realizou em 1883 a primeira intervenção cirúrgica em uma paciente com GE tubária rota. Esta paciente não sobreviveu devido igualmente à hemorragia decorrente da ruptura (Tait, 1884).

Mundialmente a cirurgia difundiu-se cada vez mais como prática primária para o tratamento da GE. Grandes procedimentos com retirada da tuba afetada, algumas vezes do ovário adjacente e histerectomias tornaram-se condutas-padrão, por exemplo, na Holanda entre 1887 e 1897 (Treub e cols., 1900). Klaas de Snoo questionou a necessidade da laparotomia em pacientes hemodinamicamente estáveis com suspeita de GE (De Snoo, 1904). Nascia com ele o tratamento conservador da GE, onde a paciente deveria ser observada e somente submetida ao procedimento cirúrgico se houvesse piora

dos sintomas associados a ela com suspeita de ruptura. Os conflitos de opinião quanto ao primeiro passo a ser dado frente à hipótese diagnóstica tomaram forma. Hector Treub, professor na Universidade de Amsterdan, contra-argumentava afirmando que o procedimento cirúrgico deveria ser efetuado no momento do diagnóstico e, caso houvesse demora com piora dos sintomas, contra-indicado. Ele observou que somente as pacientes que apresentavam sinais evidentes de ruptura de GE e que não morressem nas primeiras horas, sobreviveriam mais, caso não fosse efetuada a laparotomia (Treub e cols., 1900). Sua observação embasava-se na hipótese de que o sangramento poderia ser controlado mais efetivamente com repouso absoluto da paciente, discreta inclinação da cabeça e colocação de bolsa de gelo no abdome combinados com administração intermitente de ópio.

Estas controvérsias geraram a criação de um comitê especial pela Sociedade de Ginecologia e Obstetrícia Holandesa. Em 1909, este comitê discutiu a respeito de condutas e prognósticos, porém sem entrar em consenso (*Nederlands Tijdschrift voor Verloskunde em Gynaecologie, 1909*). Ao final, o único consenso foi de que para mulheres com GE sem sinais de ruptura, a cirurgia parecia ser a conduta mais acertada.

No início do século XIX, a introdução de métodos seguros de transfusão sanguínea modificou a restrição à laparotomia em casos suspeitos de ruptura tubária. Porém, alguns problemas associados a esta prática, como a coagulação rápida do sangue e reações letais por incompatibilidade ABO, só foram melhor compreendidos um século depois. Durante a Segunda Guerra Mundial a Cruz Vermelha instituiu o primeiro serviço de doação de sangue (Mol, 2013). Firmavam-se então, após 1941, condições ideais para finalmente

tornar-se consenso a conduta cirúrgica como tratamento padrão em todos os casos de suspeita de GE. A salpingectomia (retirada cirúrgica de toda trompa acometida por uma GE) foi definida como técnica padrão. Em 1953, Strome publicou pela primeira vez uma proposta cirúrgica diferente, a salpingostomia. Esta técnica retira o produto da concepção da tuba uterina através de uma incisão longitudinal mantendo a mesma, em contraponto com a técnica anterior. O objetivo tornava-se agora mais refinado: não somente salvar a vida da gestante, mas tentar preservar seu futuro reprodutivo (Strome, 1953; Miller, 1957).

A partir de 1970 a laparotomia foi gradualmente sendo preterida à laparoscopia. Esta é uma técnica cirúrgica efetuada através de pequenas incisões e introdução de instrumentos para visualização da cavidade abdominal para a cirurgia propriamente dita, sem a necessidade de abertura ampla da parede abdominal (Bruhat e cols., 1980).

Tanaka, em 1982, propôs pela primeira vez um tratamento sistêmico utilizando um quimioterápico para a GE. Compartilhando como objetivo a preservação das tubas uterinas e, assim, da fertilidade feminina, a técnica utiliza a droga Metotrexato (MTX). Stovall e cols., em 1991, preconizou a aplicação em dose única de MTX intramuscular obtendo os mesmos resultados que múltiplas doses, anteriormente utilizadas, e com menos efeitos adversos, que são mais frequentemente associados a altas e repetidas doses.

## 2.2. Epidemiologia

Segundo dados do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) a GE é a principal causa de mortalidade materna no primeiro trimestre da gestação, além de ser responsável por 9% das mortes maternas gestacionais (Anderson e cols., 2004). Acredita-se, entretanto, que a correta estimativa seja menosprezada, uma vez que muitas GE podem apresentar involução espontânea sem ao menos serem diagnosticadas corretamente ou sequer suspeitadas pelas pacientes ou seus médicos. Além disso, algumas gestações que evoluem para abortamentos espontâneos, na verdade podem representar casos de GE não diagnosticados. A prevalência e os valores de taxas de mortalidade na população mundial variam conforme a fonte pesquisada, mas em geral se aceita como valor aproximado uma incidência entre 1 e 2% de todas as gestações e cerca de 3 a 4% das mortes relacionadas à gestação (Saraya e cols., 1999; Buckley e cols., 2000; CDC/MMWR, 2003; Barnhart, 2006; Sivalingman e cols., 2011; CDC/MMWR, 2012). Segundo Murray e cols. (2005), a prevalência de GE entre gestantes de primeiro trimestre que procuram um serviço de emergência com sangramento vaginal, dor abdominal ou ambos varia de 6 a 16%.

Levantamentos, realizados também pelo CDC, revelam um aumento da incidência de GE ao longo dos últimos 20 a 30 anos (Chang e cols., 2003). Acredita-se que este aumento está relacionado ao aumento da frequência de fatores de risco na população como um todo. Exemplo disto pode ser evidenciado pelo aumento da incidência de Doença Inflamatória Pélvica (DIP), patologia que cursa com aumento do risco de dano tubário e,

conseqüentemente, de GE. Outro fator que se relaciona com o aumento da incidência de GE é o desenvolvimento de métodos mais precisos e precoces para o diagnóstico, possibilitando assim uma aproximação maior da real incidência da doença (Chang e cols., 2003). O CDC indicou também como fator de risco o uso de drogas ilícitas. Este estudo relaciona o maior risco nestas pacientes em relação à morbimortalidade, pela demora das mesmas em procurar auxílio médico. Ainda pode ser relacionada a este aumento também a crescente procura por métodos de reprodução assistida observada marcadamente nos países desenvolvidos (Sivalingman e cols., 2011; CDC/MMWR, 2012). Nos Estados Unidos da América (EUA), porém, a taxa de mortalidade da GE caiu de 1,15 mortes por 100.000 nascidos vivos no período de 1980-1984 para 0,5 de 2003 a 2007. Atribui-se este declínio ao aperfeiçoamento da sensibilidade, acurácia e uso dos testes de gravidez (possibilitando cada vez mais precocemente o diagnóstico da mesma), ao uso em maior escala da ultrassonografia (US), bem como ao avanço marcado das medidas terapêuticas, sejam elas cirúrgicas ou clínicas (Barnhart, 2009; Creanga e cols., 2011). Alguns estudos americanos discordam desta visão e indicam uma estabilidade na frequência de GE nos EUA desde o início dos anos 80 (Van den Eeden e cols., 2005; Hoover e cols., 2010). No Reino Unido, a GE permanece sendo a principal causa de morte materna em gestações do primeiro trimestre (0,35/1000 GE) (Farquhar, 2005; Nama e cols., 2009).

O risco de recorrência de uma GE é de aproximadamente 10% entre mulheres com uma GE prévia e de, pelo menos, 25% entre mulheres com 2 ou mais episódios prévios (Seeber e cols., 2006; Barnhart, 2009).

### 2.3. Conceitos

O termo “gravidez ectópica” tem sua origem na língua grega. *Ektopos* significa “fora do lugar”. A partir desta se define por gestação ectópica toda gestação onde o blastocisto, estágio inicial do desenvolvimento embrionário, implanta-se em qualquer outro local que não o de uma gestação normal, a cavidade endometrial (Kriebs e cols., 2006; Barnhart, 2009; Tulandi, 2011).

Os sítios possíveis de implantação são a tuba uterina (95 a 98%), o colo uterino (0,1 a 1%), os ovários (0,5 a 3,0%), a cavidade abdominal e o mesosalpinge (1,3%), a cicatriz uterina de cesariana prévia (menos de 1%) e o corno uterino (2,0 a 3,0%), também denominado de interstício (Elito e cols., 2012). O local mais frequente é, indiscutivelmente, a tuba uterina, em especial na região ampolar (Kriebs e cols., 2006). A profundidade da implantação do saco gestacional (SG) na tuba varia de acordo com a localização desta região. Um estudo histopatológico em 84 pacientes com GE tubária encontrou o SG dentro do lúmen tubário em metade das GE ampolares e a camada muscular nestas estava preservada (Senterman e cols., 1988). Em contrapartida, nas GE intersticiais o SG foi encontrado mais frequentemente fora do lúmen com ruptura igualmente mais comum da tuba. Este fato sugere que a penetração do trofoblasto ocorre relativamente mais precocemente nesta última (Tulandi, 2011).

As GE que ocorrem no colo uterino, no mesosalpinge, no ovário, cicatriz de cesariana prévia e na cavidade abdominal contam juntas com menos de 10% de todas (Barnhart, 2009). Estas localizações são geralmente mais difíceis

para ser diagnosticadas e, por este motivo, estão associadas a maiores taxas de morbimortalidade (Poole e cols., 2012).

A porção intersticial da tuba uterina é a região mais proximal ao útero, encoberta pela camada muscular deste. A gestação que se implanta nesta região é denominada GE intersticial ou cornual. Algumas vezes são diagnosticadas como intrauterinas erroneamente porque podem ter porções próximas ao endométrio. A ruptura destas GE ocorre mais tardiamente, já com grande desenvolvimento trofoblástico e representa um risco grande às mulheres que as apresentam por estarem associadas a grandes sangramentos e elevada morbimortalidade (Tulandi, 2011).

A GE em cicatriz de cesariana anterior ocorre em 6% das GE em pacientes com partos cesáreos prévios (Rotas e cols., 2006). Não parece ter relação direta com o número de cesarianas. A gestação se localiza na cicatriz fora da cavidade uterina e circundada por miométrio e tecido conjuntivo. Acredita-se que ocorra pela migração do tecido embrionário através de um defeito na cicatriz (Hassiakos e cols., 2002). A GE abdominal pode decorrer de implantação direta primariamente ou ainda ser secundária a uma extrusão por ruptura de uma GE tubária (Strafford e cols., 1977).

Conceitua-se ainda gestação heterotópica (ou múltipla), a ocorrência de duas (ou mais) fecundações, quando dois (ou mais) embriões podem ser identificados, um dentro da cavidade endometrial e outro(s) em qualquer outro local que não este (Tulandi, 2011; Yeh e cols., 2013). Em 90% dos casos a localização extra-uterina está representada pela GE tubária, à semelhança da frequência das GE isoladas (Ash e cols., 2007).

A GE está associada a consequências de curta e longa duração como sangramento vaginal, dor abdominal e possibilidade de comprometimento do futuro reprodutivo da mulher (Sivalingman e cols., 2011).

#### 2.4. Etiologia

Diversos fatores podem estar envolvidos com a patogênese da GE. Geralmente resultam de condições que retardam ou impedem a passagem do óócito fecundado até a cavidade uterina ou de fatores inerentes ao embrião que levam a uma implantação prematura (Tulandi, 2011).

Atualmente, já são conhecidas algumas condições que alteram o transporte tubário. A salpingite crônica pode ser observada em 90% de todas as GE e é seis vezes mais comum em tubas que apresentam GE que em tubas normais (Kutulay e cols., 1994). A alteração histológica encontrada é a atenuação das pregas da parede e infiltração local por células plasmáticas e linfócitos. A salpingite ístmica nodosa é encontrada em 10% das mulheres com GE tubária. O aspecto grosseiro encontrado é visualizado por nodularidades bilaterais na porção ístmica desta. Histologicamente a mucosa tubária penetra na camada muscular levando a um crescimento hipertrófico de suas camadas. Por outro lado, a etiologia da salpingite ístmica nodosa não é conhecida (Tulandi, 2011).

Alguns fatores envolvidos com a implantação prematura do embrião são conhecidos. Dentre eles a lecitina, integrina, *cumulus* de degradação de matriz, prostaglandinas, fatores de crescimento e proteínas modulares (Attar, 2004).

Não se sabe com exatidão a real causa de uma GE. Anormalidades cromossômicas, por exemplo, foram estudadas e não foi encontrada comprovação de associação com a GE (Goddjin e cols., 1996; Coste e cols., 2000). Alguns fatores de risco de GE já são conhecidos, como história prévia de GE, cirurgia ou dano tubário prévio de qualquer etiologia, doença inflamatória pélvica, doenças sexualmente transmissíveis, múltiplos parceiros sexuais, idade precoce de início de relações sexuais, idade materna acima de 35 anos, infertilidade, técnicas de fertilização assistida, tabagismo, falha de métodos contraceptivos (DIU e ligadura tubária), endometriose e exposição ao dietilestilbestrol (Ankun e cols., 1996; Bouyer e cols., 2003; Murray e cols., 2005; Shaw e cols., 2010) Estudos recentes postulam uma subdivisão dos mesmos em três categorias: risco baixo, moderado ou alto (Ankun e cols., 1996; Bouyer e cols., 2003; Murray e cols., 2005). A identificação de fatores de risco pode facilitar a suspeita de um caso de GE. A ausência destes fatores, entretanto, não deve ser encarada como indicativo da ausência de GE.

Os fatores de risco, em sua maioria, predispõem ao desenvolvimento de uma GE por alterarem a permeabilidade tubária. Sempre que uma condição modifica esta permeabilidade, ocorre um aumento da chance de não ocorrer a fecundação do óvulo pelo espermatozóide por impedimento direto do transporte do mesmo e, quando esta ocorre, por dificuldade de deslocamento do embrião até a cavidade endometrial pela tuba uterina alterada (Barnhart, 2009). Os danos tubários podem ser decorrentes de infecções, cirurgias, anormalidades congênitas ou ainda tumores (Tulandi, 2011).

O Dietilestilbestrol é um estrógeno não-esteróide, sintetizado pela primeira vez em 1938, utilizado desde a década de 40 nos EUA no tratamento

de vaginite gonocócica (antes da penicilina), no tratamento de alguns sintomas associados à menopausa, como atrofia vaginal e fogachos, ou ainda para diminuir o ingurgitamento mamário puerperal. Mulheres expostas a esta substância, principalmente na exposição uterina direta, têm risco aumentado em nove vezes de desenvolverem GE quando comparadas à população não exposta (Goldberg e cols., 1999).

A história prévia de GE é um fator de alto risco para recorrência. A explicação desta recorrência baseia-se no fato de que o mecanismo envolvido no primeiro evento muito provavelmente ainda está presente no momento de uma nova fecundação. Este fato é ainda mais frequente quando o tratamento da primeira GE foi conservador ou expectante (Yao e cols., 1997). A DIP, principalmente quando causada por uma infecção pela *Chlamydia trachomatis*, bactéria sexualmente transmissível, tem esta relação de causalidade bem estabelecida, estudada e comprovada (Kamwendo e cols., 2000). Os mecanismos conhecidos envolvidos na presença da bactéria são a distorção da arquitetura tubária e o efeito direto no microambiente tubário (Shaw e cols., 2011). Alguns estudos sugerem que a infecção por ela resulta na produção de uma proteína (PROKR2) que predispõe a implantação tubária do embrião (Shaw e cols., 2011). Em um estudo realizado por Yao e Tulandi (1997) com 415 pacientes com DIP comprovada por laparoscopia, a incidência de obstrução tubária aumentou conforme a ocorrência de episódios sucessivos de DIP: 13% após 1 episódio, 35% após 2 episódios e 75% após 3 episódios. A associação da presença de infecção por *Chlamydia* pode ser encontrada em cerca de 30 a 50% de todas as GE (Akande e cols., 2010).

A Falha dos métodos contraceptivos associada ao risco de uma GE é marcadamente conhecida em relação ao Dispositivo Intra Uterino (DIU) e à Ligadura Tubária (LT). A taxa de GE em mulheres utilizando DIU representa um décimo da taxa de mulheres que não utilizam método contraceptivo algum. Entretanto, se uma mulher com DIU engravida, ela tem um risco de GE maior que outras mulheres grávidas (Mol e cols., 1995). Segundo Banhart (2009), não existe relação conhecida entre GE e contraceptivos orais hormonais, interrupção da gestação programada prévia, aborto e cesariana prévia.

O risco geral de falha de uma ligadura tubária (LT) no primeiro ano após o procedimento varia de 0,1 a 0,8%. Aproximadamente um terço destas gestações serão ectópicas. Um estudo multicêntrico de longa duração evidenciou bem este risco em 10.685 pacientes (Peterson e cols., 1997). Este estudo ainda evidenciou risco maior nas pacientes com menos de 30 anos submetidas ao procedimento de LT.

A incidência de GE nas pacientes com diagnóstico de infertilidade está aumentada (Tulandi, 2011). Possíveis explicações relacionam este aumento à maior incidência de alterações tubárias nesta população. O uso de medicamentos no tratamento de doenças, como o clomifeno em casos de síndromes anovulatórias (Cohen e cols., 1986), ou ainda de gonadotrofinas também parece ser um mecanismo envolvido (McBain e cols., 1980; Gemzell e cols., 1982).

O mecanismo relacionado com o aumento da incidência de GE diretamente proporcional ao número de parceiros sexuais é compreendido pelo aumento também do risco de contaminação por doenças sexualmente transmissíveis e DIP.

Mulheres que fumam durante o período periconcepcional tem maior risco de desenvolver GE e este tem relação direta com a quantidade de cigarros consumidos. Quanto maior o grau de tabagismo, maior o risco. A imunidade prejudicada e a diminuição da motilidade tubária foram descritas em um trabalho que investigou a fisiopatologia deste aumento realizado por Sarayia e cols. (1998).

O risco de uma Gestação Heterotópica está aumentado em pacientes que foram submetidas a técnicas de fertilização assistida (Nazari e cols., 1993; Strandell e cols., 1999). A proporção aumenta de 1 caso a cada 4000 mulheres na população geral para 1 caso a cada 100 mulheres que recorreram a esta prática (Maymon e cols., 1996).

A prática de ducha vaginal está associada a um aumento de DIP e, conseqüentemente, de GE (Wolner e cols., 1990).

A idade do primeiro contato sexual também parece aumentar o risco de uma GE. Pacientes com início das relações antes dos 18 anos tem este efeito descrito em uma publicação feita por Pisarka em 1998 na revista Lancet. Entretanto a idade da mulher no momento da fecundação quando acima de 35 é o que parece ter esta relação mais marcada. Um estudo norueguês que pesquisou a frequência da GE entre 1976 e 1993 demonstrou taxa geral na população de 1,8% e de 4.1% nas mulheres com mais de 35 anos (Storeide e cols., 1997). Acredita-se que este reflete o risco cumulativo através dos anos.

Em contraste com a gestação tubária, a história de DIP ou o uso de DIU não aumentam o risco de GE ovariana. Esta parece ser um evento ao acaso que não tem relação também com história prévia de infertilidade nem de GE prévia (Spielberg, 1878).

Apesar de todo avanço do conhecimento da fisiopatologia da GE, metade das pacientes que recebe este diagnóstico não possui fatores de risco conhecidos (Barnhart e cols., 2006; ACOG, 2008).

## 2.5. Apresentação Clínica

Toda mulher na menacme deve ser investigada quanto à possibilidade de uma GE quando apresentar certas manifestações clínicas. A desatenção e a hesitação podem resultar na demora da investigação, diagnóstico e tratamento (Elito e cols., 2012). A observação desta conduta tem levado recentemente e cada vez mais ao diagnóstico também de GE de localizações atípicas. Estas situações podem anteriormente ter sido subdiagnosticadas em virtude da involução espontânea de algumas GE antes de sua identificação. Constituem alvo importante na precocidade do diagnóstico por estarem associadas a riscos mais elevados quando não ocorre involução. São acompanhadas com frequência por grandes sangramentos e maior morbimortalidade. Relativamente comuns são as cirurgias consideradas mutiladoras, realizadas em caráter de emergência, com necessidade de retirada uterina total (Histerectomia) e grandes transfusões sanguíneas devido a importantes sangramentos (Loureiro e cols., 2003; Ash e cols., 2007; Elito e cols., 2008).

O raciocínio clínico necessário para a elaboração da hipótese diagnóstica de GE inicia através da identificação de fatores de risco (Ankun e cols., 1996; Saraya e cols., 1998; Butts e cols., 2003).

Os sintomas apresentados pela paciente com suspeita de GE podem variar em intensidade desde sintomas brandos, por vezes até mesmo despercebidos por ela, como cólicas e desconforto pélvicos, até a gravidade fortemente sugestiva de ruptura nos casos de localização tubária, sangramento e risco de morte (Elito e cols., 2012). Descritos amplamente em diversos trabalhos, estes sintomas podem ser subdivididos em dois grandes grupos: o dos sintomas sugestivos de uma GE íntegra e o dos sugestivos de ruptura tubária (Elito e cols., 2012).

Os sintomas sugestivos de GE íntegra são em geral mais brandos e com frequência não levam as pacientes a procurar atendimento médico. São eles: atraso menstrual, dor abdominal de leve intensidade e sangramento vaginal discreto. Estes sintomas podem gerar confusão à avaliação por serem comuns aos abortamentos em estágios iniciais e até mesmo a gestações intrauterinas viáveis nas primeiras semanas de desenvolvimento (Elito e cols., 2008).

O atraso menstrual em alguns casos pode ser descrito de maneira não clara pela paciente. Por vezes a descamação da decídua endometrial seguida por pequeno sangramento vaginal (confundido por algumas com menstruação mais branda) pode estar presente no início de uma GE. Cunningham e cols. (2010) relataram que as pacientes apresentam amenorréia e pequeno sangramento vaginal em 60 a 80% dos casos.

Por sua vez, os sintomas sugestivos de GE rota são mais claros e mais importantes em gravidade. O atraso menstrual é comum ao quadro anterior. A dor abdominal, entretanto, é referida com maior intensidade, por vezes sincopal e lancinante, podendo ainda ter início súbito. Em alguns casos é referida na região escapular ou no ombro (Sinal de Laffont) devido à irritação do nervo

frênico na região da cúpula diafragmática. Quando estabelecido hemoperitônio, por ruptura tubária, pode ocorrer íleo paralítico devido à irritação direta das alças intestinais. O sangramento genital, por sua vez, pode ainda assim ser discreto, mas algumas vezes é referido em maior volume (Cunningham e cols., 2010).

Toda paciente na menacme que apresentar atraso menstrual com dor abdominal e/ou sangramento vaginal (independente de intensidade) deve ser alvo de investigação de GE (Elito e cols., 2008).

Outros sintomas relacionados à irritação de estruturas adjacentes ainda são descritos. O tenesmo e a polaciúria encontram-se neste grupo. A dor ao urinar pode ser exuberante e recebe o nome de “grito vesical” (Elito e cols., 2012).

Náuseas e vômitos são encontrados com frequência nas pacientes onde a irritação peritoneal e a dor abdominal, relacionados ao sangramento intra-abdominal, se pronunciam. Sua presença e intensidade são variáveis (Elito e cols., 2012).

O exame físico de uma paciente com GE pode identificar achados igualmente variáveis. Quadros leves com desconforto pélvico na ausência de sangramento vaginal por vezes confundem mesmo o profissional mais experiente, que pode deixar de reconhecer esta condição.

A primeira informação a ser avaliada no exame físico concerne os sinais vitais sumários representados pela pressão arterial (PA), a temperatura axilar (TAX), a frequência cardíaca (FC) e a frequência respiratória (FR). Achados de hipotensão e taquicardia podem ser encontrados em pacientes que apresentam grandes sangramentos e quando a hipótese de GE for plausível,

podem ser indicativos de medidas rápidas a serem tomadas como reposição volêmica, estabilização do quadro inicial e tratamento cirúrgico imediato com grande suspeita de ruptura da GE. Nestas situações a espera por exames subsidiários pode elevar a morbimortalidade.

A hipertermia, definida como TAX acima de 37,8° Celcius, pode sugerir processos inflamatórios ou infecciosos, achados estes mais relacionados a outros diagnósticos que não a GE como, por exemplo, abscesso tubo-ovariano, que podem apresentar clínica semelhante a uma GE, com dor abdominal pélvica e alterações no toque vaginal.

A dor abdominal e pélvica deve ser acessada pela inspeção e palpação abdominal. É pouco específica para a elucidação diagnóstica. Por ser um achado bastante frequente nas GE, entretanto, é imprescindível. A inspeção inicial avalia a presença ou não de distensão abdominal. Quando presente, esta sugere a possibilidade de grandes sangramentos internos nos quadros de ruptura de GE com aumento da pressão intra-abdominal. O sangue exerce efeito irritativo sobre o peritônio. Os quadros de ruptura de GE apresentando distensão abdominal estão geralmente acompanhados de dor que pode ser claramente acessada pela palpação abdominal. A dor à descompressão súbita na fossa ilíaca direita (sinal de Blumberg) é outro sinal que levanta suspeita de GE rota, mas é comum a outras doenças que promovem irritação peritoneal também, como a apendicite (Elito e cols., 2012). Na ausculta abdominal, os ruídos hidroaéreos podem estar diminuídos ou mesmo ausentes, devido ao íleo paralítico.

Outros dois sinais que podem ser encontrados no quadro clínico da GE são o sinal de Proust ou “grito de Douglas” que representa a dor gerada pela

palpação abdominal quando na presença de irritação peritoneal pelo sangue de uma GE rota e o sinal de Sloving pela apuração de coágulos no fundo de saco retrouterino (Elito e cols., 2012).

A identificação cada vez mais precoce dos casos de GE tem relação inversamente proporcional aos achados alterados da palpação abdominal. Atualmente, em virtude da precocidade do diagnóstico, a dor encontrada na evolução inicial é de baixa intensidade e os sinais de irritação peritoneal com defesa abdominal ou o sinal de Blumberg nem sempre são encontrados. (Harbert, 1849; Parry, 1876). Nem sempre a localização da dor ao exame nos fornece dados específicos quanto à lateralidade de uma GE. Pode a paciente, ao ser examinada, afirmar ao profissional de saúde que a dor apresenta-se somente ou mais acentuadamente em um lado (direito ou esquerdo), mas esta identificação não é uma regra. À semelhança com as alterações de sinais vitais, quando são encontradas alterações grosseiras e importantes à palpação abdominal, deve-se proceder ao diagnóstico definitivo e tratamento com a maior brevidade possível em virtude da possibilidade de ruptura da GE e eminente risco de morte à paciente (Elito e cols., 2008).

Em relação ao sangramento vaginal, o exame da vulva e da cavidade vaginal através de criteriosa inspeção e introdução de um espéculo elucidam a origem do mesmo. A presença de lesões vulvares e ou cervicais podem servir para afastar a suspeita de GE. Quando o sangramento é identificado fluindo através do orifício cervical externo (OCE) do colo uterino, a suspeita de GE, entretanto, aumenta (Elito e cols., 2008).

Quando o embrião não atinge a cavidade uterina, permanecendo em qualquer outro sítio, o endométrio, que se encontrava proliferado e bastante

vascularizado aguardando a nidação, começa a descamar em intensidades variáveis e extravasa sangue pelo OCE podendo então ser visualizado. Algumas pacientes quando oligossintomáticas desvalorizam este sangramento. Nestes casos prossegue a evolução da gestação e, assim, com uma destas possibilidades: o aumento da massa, dos sintomas e dos riscos; ou a involução espontânea dos produtos conceptuais (Elito e cols., 2008; Elito e cols., 2012).

O exame de toque vaginal bimanual permite avaliar com relativa precisão a hipótese diagnóstica de GE. O útero, na maioria das vezes, está ligeiramente aumentado de tamanho e amolecido, devido à embebição gravídica estimulada pela progesterona. O colo uterino apresenta-se amolecido e massas podem ser percebidas gerando dor à mobilização ou aumento desta já referida na queixa inicial (Elito e cols., 2012). Por vezes esta dor pode ser mais amena à palpação abdominal e pélvica e intensificar-se significativamente ao toque vaginal pela manipulação direta da GE. Quando encontrada uma massa é possível determinar ainda a provável topografia da GE e estimar o tamanho da mesma. É necessário, entretanto, ter cautela ao proceder esta avaliação, pois se realizada de maneira grosseira, ela pode levar à ruptura da massa durante a execução.

Em alguns casos, quando não são possíveis exames de imagem e/ou quando há necessidade de rapidez na determinação de diagnóstico pode-se ainda efetuar uma punção do fundo de saco vaginal para verificação da presença de sangue na cavidade abdominal. Quando presente, este favorece a elucidação do diagnóstico de GE com presença de ruptura (Camano e cols., 2002).

## 2.6. Diagnóstico

O diagnóstico precoce permanece sendo o elemento principal para o sucesso do tratamento da GE (Elito e cols., 2008). As vantagens associadas, quando realizado antes de seis semanas, são a possibilidade de introdução de tratamento conservador, de medidas terapêuticas que possam tentar assegurar a capacidade reprodutiva futura pela manutenção das tubas uterinas, a prevenção da ruptura de gestações tubárias e, por conseguinte, dos riscos associados com esta como o sangramento intracavitário abdominal, choque e risco de óbito materno (Murray e cols., 2005; Walker, 2007).

Felizmente nos últimos anos houve uma significativa melhora no tocante ao diagnóstico graças a avanços na tecnologia e experiência com US (Soares e cols., 2003), ampliação da facilidade de acesso a exames séricos de diagnóstico de gravidez como o beta-hCG e o aumento da experiência clínica dos tocoginecologistas (Sivalingman e cols., 2011). É necessário para tanto que todo profissional esteja atento aos sinais e sintomas de presunção da GE.

Um ponto chave importante na busca pelo diagnóstico de GE é a exclusão de uma gestação intrauterina e, se presente, o estabelecimento da viabilidade desta. Sua presença pode, em alguns casos, modificar o tratamento a ser seguido, mesmo na presença de uma GE concomitante (Sivalingman e cols., 2011).

O diagnóstico definitivo, nas pacientes hemodinamicamente estáveis, é atingido através da realização de exames subsidiários. Três são os exames utilizados rotineiramente nos dias de hoje: a aferição de títulos séricos de beta-hCG, a realização de ultrassonografia transvaginal (USTV) e,

excepcionalmente, a curetagem uterina com objetivo de verificar a presença da reação de Arias-Stella ou a exclusão do diagnóstico de GE pela presença de restos ovulares (Stovall e cols., 1990; Garcia e cols., 2001; Sivalingman e cols., 2011).

A reação de Arias-Stella constitui na presença de alterações em células glandulares do endométrio ou endocérvice, que apresentam núcleos grandes, podendo ser hipercromáticos e multilobulados e são sugestivos de GE (Koss e cols., 2006). A exclusão, ainda assim, tem de ser acompanhada pela possibilidade de uma gestação múltipla, heterotópica (Elito e cols., 2008).

Devem ser levados sempre em consideração os principais diagnósticos diferenciais. São eles: salpingites, cistos de ovário rotos, desconforto de DIU, abortamento, apendicite, torção ovariana, cistos ovarianos hemorrágicos e gastroenterite (Elito e cols., 2012).

## 2.7. Exames Subsidiários

### 2.7.1. Marcadores Sorológicos

Os marcadores bioquímicos sorológicos, principalmente o beta-hCG, constituem um auxílio de extrema importância no diagnóstico e no acompanhamento da GE. A determinação precisa tanto de uma gestação tópica (viável ou não) como a da GE pode ser difícil em seus estágios iniciais. Entretanto, em relação à GE, o diagnóstico precoce é essencial para um melhor entendimento da evolução, prognóstico, tratamento e futuro reprodutivo

destas pacientes. Os marcadores sorológicos podem ser divididos em cinco grupos.

Os primeiros marcadores estudados foram as moléculas secretadas pelo próprio conceito: beta-hCG, proteína plasmática A associada à gravidez (PAPPA), glicoproteína beta-1 específica da gravidez, hormônio lactogênio placentário (HPL), alfafetoproteína, células livres de DNA fetal e activina A.

A fração beta do hormônio gonadotrófico coriônico (beta-hCG) é o marcador mais utilizado no diagnóstico de gestações em geral. Seu resultado fornece dados de presença de gestação no organismo feminino após 8 a 10 dias da fertilização. Ele apresenta a particularidade de nos casos de GE ser encontrado em valores ligeiramente menores que o esperado para a IG presumida (Elito, 2006; Elito e cols., 2012). A interpretação no beta-hCG deve ser associada aos dados de US para uma correta determinação do sítio de implantação da gestação. Para tal foi descrita e definida uma zona denominada zona discriminatória. Representa um valor máximo, a partir do qual é imprescindível a visualização de imagem gestacional intrauterina, caso contrário sugere esta em outro local. Este valor sofreu alterações com o passar do tempo e hoje em dia é aceito em muitos serviços entre 1.000,00 e 1.500,00 mUI/mL (Elito e cols., 2008). É necessário ter cautela na interpretação deste valor, pois gestações múltiplas e abortos espontâneos completos podem gerar confusão no raciocínio clínico. A correta avaliação, quando possível, deve ser feita pela relação entre os valores iniciais e nova coleta em 48 horas. Na gestação viável este apresenta tendência de dobrar, enquanto que na GE o aumento não é deste montante. Estudo realizado em 2004 por Barnhart e cols.

determinou mínimo de 53% de aumento neste período para ser considerada gestação viável.

A PAPPa é uma glicoproteína produzida pelo trofoblasto e pela decídua. Apresenta valores diminuídos na GE em relação à gestação viável. Não é utilizada rotineiramente, pois pode ser indetectável em 84% dos casos de GE e em 55% dos casos de abortamento, além de não conseguir estabelecer diferença entre ambos (Mueller e cols., 2004; Daponte e cols., 2005).

A glicoproteína beta-1 específica da gravidez, também chamada de Proteína Schwangerschaft, é produzida pelo sinciciotrofoblasto. À semelhança com a PAPPa, também apresenta valores menores na GE em comparação com gestações viáveis. Possui a desvantagem também de não diferenciar GE de abortamentos. Parece ter comportamento mais relacionado às GE de localização tubária (Mueller e cols., 2004).

O HPL é encontrado com valores diferentes, sendo menor nas GE que nas gestações viáveis. Entretanto esta diferença é mínima e não apresenta vantagens em sua utilização (Mueller e cols., 2004).

A avaliação da alfafetoproteína é controversa nos estudos. Alguns apontam para um aumento exagerado na GE (Grosskinsky e cols., 1993), mas outros não confirmam esta assertiva (Kusku e cols., 1993).

A análise de DNA fetal pode ser realizada, onde a concentração do gene SrY foi encontrada muito maior em GE em um estudo (Lazar e cols., 2006). A complexidade para a realização do exame e a limitação em fetos do sexo masculino diminuem a utilidade do mesmo (Elito e cols., 2012).

A activina A é uma glicoproteína produzida durante a gestação pela placenta com valores séricos elevados no sangue materno durante a gestação.

Esta elevação é crescente até o parto (Florio e cols., 2004). Existem resultados conflitantes entre os estudos quanto à sensibilidade e especificidade deste marcador (Florio e cols., 2007; Kirk e cols., 2009).

O segundo grupo de marcadores avalia a função do corpo lúteo através dos produtos secretados pelo ovário. São eles a progesterona, o estradiol, a relaxina, a renina e a inibina A. Estes, também não conseguiram se mostrar mais eficazes que o beta-hCG quando avaliados isoladamente no diagnóstico da GE não sendo assim, substitutos do mesmo (Witt e cols., 1990; Mueller e cols., 2004; Segal e cols., 2008; Elito e cols., 2012).

O terceiro grupo é representado pelos marcadores de inflamação e irritação peritoneal. Constituem o grupo o CA-125, a interleucina-2, a interleucina 6, a interleucina 8 e o fator de necrose tumoral. Sua aplicação foi sugerida por estar a GE associada à irritação peritoneal, causando dor pélvica. Por serem de baixa especificidade também não são solicitados de rotina na investigação da GE (Witt e cols., 1990; Kusku e cols., 1993; Soriano e cols., 2003; Elito e cols., 2012).

O quarto grupo de marcadores bioquímicos estudados são os marcadores uterinos de implantação normal, representados pelo fator inibitório de leucemia (LIF), pela glicodelina e pela activina B. Também este grupo atualmente não é aplicado na prática comum para o diagnóstico de GE por não conseguirem maior sensibilidade e especificidade comprovadas em relação ao beta-hCG (Daponte e cols., 2005).

O quinto e último grupo é constituído pelos marcadores de desenvolvimento da gravidez na tuba de falópio. São eles a creatinina quinase, a mioglobina e miosina de cadeia pesada do músculo liso e finalmente o fator

de crescimento vsculo-endotelial. A tuba lesada, durante a implantação da GE, libera substâncias na circulação materna que podem ser detectadas e interpretadas como sugestivas do diagnóstico (Elito e cols., 2012). Confundem-se, entretanto, com outras situações onde pode haver elevação dos mesmos como infarto do miocárdio, além de estarem mais associados à ruptura tubária. Este fato pode levar a resultados falso-negativos. Apresentam, assim, sensibilidade e especificidade baixas para GE em estudos controlados (Duncan e cols., 1995; Brikhahn e cols., 2001; Mueller e cols., 2004).

### 2.7.2. Ultrassonografia Transvaginal (USTV)

A introdução da ecografia como ferramenta de investigação revolucionou o diagnóstico da GE. Particularmente a via transvaginal que pode identificar o SG na cavidade intrauterina precocemente desde a 5<sup>a</sup> semana de gestação (em média uma semana antes que a via transabdominal) (Barnhart e cols., 1994; Shalev e cols., 1998; Elito e cols., 2008). Alguns autores defendem a realização conjunta da US transabdominal, com intuito de avaliar possíveis sítios de implantação de GE mais altos, que poderiam passar despercebidos se somente a USTV for realizada (Kiviskoski e cols., 1990; Valenzano e cols., 1991).

Esta facilidade em estabelecer o sítio de implantação e suas variações anormais proporcionou avanço significativo na precocidade do tratamento e evitando os desfechos negativos consequentes ao diagnóstico em fases mais tardias como a ruptura tubária (Cepni e cols., 2004; Kirk e cols., 2009).

Uma correta avaliação da presença de gestação intrauterina pode ser estabelecida somente quando há visualização de vesícula vitelina (VV) ou embrião, uma vez que as GE podem cursar com o que se chama de pseudo-saco na cavidade endometrial. Este pode ocorrer em 8 a 29% dos casos de GE (Nyberg e cols., 1987; Cacciatore e cols., 1988). O pseudo-saco é uma coleção de líquido identificado que pode ser fruto de um descolamento focal da decídua endometrial (Elito e cols., 2008; *American Institute of Ultrasound in Medicine*, 2010; Elito e cols., 2012). A diferenciação entre um pseudo-saco e um SG inicial pode ser muitas vezes de difícil execução. À US com Doppler colorido o pseudo-saco não apresenta vascularização exuberante, como visualizada no SG tópico (Elito e cols., 2010).

Ao ser visualizada a cavidade endometrial procede-se a procura de um SG, VV ou embrião. Quando frustra, uma das possibilidades a seguir deve ser aventada: ausência de gestação; presença de gestação inicial (com menos de quatro semanas); abortamento completo; e gestação ectópica (Elito e cols., 2012). É importante fazer a associação dos achados de imagem com os laboratoriais, em especial o beta-hCG. Quando presentes valores acima de 2.000 mUI/mL, a visualização de imagem sugestiva de gestação na cavidade uterina se torna obrigatória, do contrário há forte suspeição de implantação em outro sítio (Barnhart e cols., 2004). Ainda assim outras hipóteses nessas situações também podem ser consideradas, como gestações múltiplas, gestações molares ou ainda abortamentos recentes (Chung e cols., 2006). Nestas situações podem-se encontrar valores de beta-hCG acima do esperado para a idade gestacional (IG), gerando fator de confusão na definição do diagnóstico.

A espessura endometrial pode fornecer também dados auxiliares nesta definição. Quando menor que 8 mm, apresenta 97% de chance de GE ou aborto espontâneo, sendo 71% deste percentual GE. Entretanto não deve ser interpretado isoladamente, pois não constitui achado específico de GE (Atri e cols., 1996).

Após a avaliação uterina, deve ser feita a visualização dos ovários, na busca da presença do corpo lúteo. Somente então se procede à procura de uma massa sugestiva de GE, que deve ser caracterizada quanto ao aspecto, localização, dimensões e presença ou não de vascularização. A visualização de embrião nesta topografia é patognomônica de GE. A visualização de massas, entretanto, não claramente identificadas como SG ou embrião, diminui a sensibilidade do exame (Elito e cols., 2012).

A maioria das gestações tubárias pode ser encontrada entre o útero e o ovário. Entretanto outros locais também podem ser sítios de implantação das mesmas, como o corno uterino, o fundo de saco posterior e ainda as margens laterais da pelve (Elito e cols., 2012).

Quatro aspectos podem ser distinguidos pela USTV em uma gestação tubária: embrião vivo (com visualização de BCF), embrião sem visualização de BCF, anel tubário e hematossalpinge. O primeiro determina diagnóstico de certeza de GE. O anel tubário é igualmente um achado específico de GE e representa o saco anecóico arredondado circundado por anel ecogênico, podendo ainda conter embrião ou VV. Pode este último ser confundido com cistos de corpo lúteo quando localizados mais próximos ao ovário. Uma possível diferenciação demonstra que no caso dos cistos, há maior vascularização, representada ao Doppler pelo sinal do “anel de fogo”. Este

sinal evidencia uma vascularização periférica ao achado exuberante que nada mais é que a imagem da vascularização pericistal ou perigestacional (nos casos de GE). Quando visualizado em topografia mais distante dos ovários, pode ser interpretado como forte indicativo de GE. Há ainda em alguns casos a presença de ecos no interior do cisto enquanto que na GE a imagem apresenta-se mais anecóica. A hematossalpinge é uma massa anexial extra-ovariana heterogênea presente em 60% dos casos de GE. Representa nos casos de GE a tuba preenchida por tecido trofoblástico junto com coágulos (Kirk e cols., 2007; Elito e cols., 2012).

Por último ainda a US verifica a quantidade de líquido livre na cavidade peritoneal, em especial no fundo de saco posterior. Em pacientes onde há suspeita de GE, qualquer quantidade de líquido é considerada anormal e deve ser valorizada (Elito e cols., 2012). Todavia, este é o critério ecográfico menos específico para o diagnóstico de GE. Recebe maior valor quando encontrado em grande quantidade, principalmente quando há sinais e sintomas suspeitos de GE tubária rota. Nestas, este achado reforça o diagnóstico, mas pode ser encontrado também em rupturas de corpo lúteo (Stovall e cols., 1991).

O Doppler é um complemento à US que pode auxiliar a diferenciação entre uma GE e uma gestação tópica. Sua principal aplicação está na avaliação de fluxo placentário intra-uterino, condição esta que sugere ausência de GE (Atri e cols., 1996). Também é utilizado no diagnóstico diferencial das GE tubárias com cistos anexiais de corpo lúteo. Na GE tubária ainda pelos índices de resistência (IR) vasculares pode-se aferir os diferentes graus de invasão trofoblástica, informação que norteia o tratamento conservador (Reichmann e cols., 1997).

A GE incipiente pode passar despercebida, mesmo por profissionais treinados, em aproximadamente 40 a 50% dos exames (Abbot e cols., 1990). Ainda constituem limitações da USTV a pouca experiência do examinador, equipamentos de baixa qualidade e presença de anomalias uterinas, miomas e hidrossalpinge, que podem mascarar uma GE ou uma gestação intrauterina inicial (Elito e cols., 2012).

## 2.8. Tratamento

Existem duas possibilidades terapêuticas para o tratamento da GE. São elas a conduta cirúrgica e a conservadora.

### 2.8.1. Tratamento Cirúrgico

O tratamento padrão da GE permanece, desde seus primeiros relatos e recomendações em 1876 por Parry, sendo através da remoção cirúrgica dos produtos da concepção (Parry e cols., 1974). A primeira técnica descrita foi a salpingectomia. Posteriormente surgiu a salpingostomia, sendo hoje preferida a última em casos onde é possível realizá-la. Ambas referem-se especificamente ao tratamento cirúrgico das GE tubárias. Uma vez que estas representam a maior frequência de localização, o tratamento cirúrgico preza, em grande parte da literatura e da pesquisa, este grupo.

A via cirúrgica pode ser a laparotomia ou a videolaparoscopia (VLP). A VLP é preferida por estar associada a melhores resultados estéticos, menor perda sanguínea, menor incidência de infecção, menores custos, menor

probabilidade de formação de aderências pélvicas, menor morbidade associada ao procedimento, menos dor pós-operatória, menor tempo de internação e retorno mais precoce às atividades normais da paciente (Elito e cols., 2008; Elito e cols., 2012).

A laparotomia é a via de escolha nos casos de instabilidade hemodinâmica e abdome agudo, onde o procedimento deve ser executado com rapidez devido a grandes sangramentos oriundos da ruptura de uma GE, conferindo marcado risco à gestante. Outras indicações desta via são as localizações atípicas de GE (intersticial, cervical e em cicatriz de cesárea prévia), grandes massas anexiais (acima de 5,0 cm), múltiplas aderências, ausência de material adequado para realização de VLP ou inexperiência do cirurgião para executar esta, casos de obstrução intestinal, hérnia abdominal, hérnia diafragmática e comprometimento severo da função cardiopulmonar (Han e cols., 2000).

A cirurgia pode ser dividida em duas modalidades: a radical, representada pela salpingectomia, e a conservadora, que pode ser efetuada pela salpingostomia linear, pela ressecção segmentar ou pela expressão fimbrial (Elito e cols., 2012). A decisão entre qual destas modalidades deve ser a escolhida depende do grau de lesão tubária ocasionada pela GE, da avaliação das condições da tuba contralateral e do desejo da paciente em gestar novamente. Os valores de hCG também exercem papel importante nesta decisão. Estudos evidenciam que valores acima de 5.000,00 mUI/mL estão associados à invasão trofoblástica na camada serosa da tuba, o que compromete a preservação da mesma levando a uma preferência pela técnica radical (Natale e cols., 2003; Cabar e cols., 2006; Elito e cols., 2009).

A salpingectomia total (técnica denominada “tipo Fritsch”) consiste na visualização direta da GE e retirada de toda a tuba comprometida juntamente com o saco gestacional e o embrião em bloco único (Elito e cols., 2008). A vantagem associada à esta técnica é a da retirada completa da gestação com risco pequeno de deixar fragmentos da mesma com possibilidade de reintervenção para remoção dos mesmos. Entretanto, a retirada de toda tuba uterina no lado acometido pela GE, impossibilita uma nova fecundação neste. Consequência direta da cirurgia, a gestante que é submetida à salpingectomia mantém a fertilidade apenas no lado contralateral. Na eventualidade de uma nova GE e da possibilidade de uma nova intervenção cirúrgica utilizando a mesma técnica, fica como resultado final a impossibilidade de fecundação futura por vias naturais (Capmas e cols., 2014). Mesmo assim, esta ainda é nos dias de hoje a técnica mais utilizada na conduta cirúrgica (Elito e cols., 2012).

Fruto de uma preocupação dos últimos 20 anos aproximadamente, a realização de uma cirurgia conservadora tem sido bastante pesquisada e preconizada (Elito e cols., 1999; Soares e cols., 2004). Resultado direto desta preocupação a segunda técnica descrita é representada pela Salpingostomia (Bansgaard e cols., 2003). Consiste na abertura linear longitudinal da tuba uterina acometida pela GE (naturalmente não rota) e da retirada do embrião somente. A incisão é realizada na borda anti-mesentérica da trompa devido à menor vascularização nesta localização. A hemostasia é feita tentando-se evitar maiores agressões ao epitélio e não é realizada sutura para fechamento desta abertura (Elito e cols., 2008; Zucchi e cols., 2004).

As técnicas cirúrgicas conservadoras estão associadas à persistência de tecido trofoblástico em 4,8% dos casos (Elito e cols., 2012). Deve ser seguida

por realização de dosagem sérica de beta-hCG no 4º e no 7º dias de pós-operatório devido à possibilidade de permanência inadvertida de tecido trofoblástico na tuba uterina. Se não houver regressão de pelo menos 15% dos valores apresentados no período do ato cirúrgico, nova intervenção deve ser realizada. É possível ainda optar pelo uso de Metotrexato (MTX) como alternativa à cirurgia (Ribeiro e cols., 2001; Elito e cols., 2008).

A escolha entre a salpingectomia ou salpingostomia depende do grau de dano visualizado na tuba uterina no momento do ato cirúrgico somente. Nos casos onde há grande tortuosidade, sinais de isquemia ou dilatação tubária grosseira, a preservação da mesma se torna de difícil execução. Nestas situações, ainda, o resultado não é mais promissor em relação à possibilidade de manutenção da fertilidade em comparação à retirada total da tuba e embrião. Deve ser sempre levado em consideração também o desejo da paciente de gestar novamente no futuro. Se ausente, a salpingectomia pode ser executada sem hesitação (Elito e Camano, 1998).

A técnica de Salpingotomia difere da Salpingostomia ao final de sua execução. Assemelha-se durante todo o processo, mas realiza o fechamento da tuba uterina ao invés de deixá-la aberta. Não é comumente realizada pois se acredita que a sutura causa isquemia da serosa, resultando em diminuição da fibrinólise local e formação aumentada de aderências (Elito e cols., 2012).

Outras modalidades cirúrgicas propostas são a ressecção segmentar e a expressão fimbrial (Elito e cols., 2012). Na ressecção segmentar a porção tubária contendo a GE é ressecada sem a remoção de toda tuba. Os cotos remanescentes são reanastomosados no mesmo ato cirúrgico ou em um segundo tempo. Na expressão fimbrial a GE, quando localizada na porção

infundibular-fimbrial (terço distal tubário) promove-se a eliminação do tecido trofoblástico pelas fímbrias através de ordenha manual, compressão ou sucção. Está associada a elevado índice de recorrência ou persistência da GE (Burhat e cols., 1980).

Em qualquer uma das técnicas cirúrgicas acima descritas, não há evidências que apontam para a necessidade de realização de ooforectomia ipsilateral. Esta só deve ser efetuada quando o ovário estiver comprometido ou sua vascularização for severamente alterada pela cirurgia (Elito e cols., 2012).

Atenção deve ser dada em relação à sensibilização Rh, secundária ao sangramento oriundo da GE. Gestantes Rh e Du negativas devem sempre receber imunoglobulina anti-Rh, se o cônjuge for Rh positivo (Katz e cols., 1972).

### 2.8.2. Tratamento Expectante

Dois são os desfechos possíveis de uma GE: a involução espontânea ou a evolução com manutenção do crescimento do embrião. O grau de invasão trofoblástica na tuba uterina parece ser o fator determinante destas duas possibilidades. Quando a invasão é profusa, os níveis de beta-hCG se elevam podendo apresentar crescimento de até 50% em 48 horas. Esta situação predispõe à ruptura da tuba e condutas terapêuticas mais invasivas devem ser consideradas (Barnhart e cols., 2004).

Por outro lado, quando a invasão é menos intensa, a ascensão dos níveis de beta-hCG é mais lenta e pode atingir um platô seguindo de declínio até valores pré-gestacionais (Elito, 2007). Neste caso, a invasão não atinge a

camada serosa da tuba e, assim, não predispõe sua ruptura. Esta invasão mais superficial não mantém o suporte hormonal necessário para manutenção do embrião culminando em sua involução. O conhecimento desta fisiopatologia é o fundamento do tratamento expectante (Elito e cols., 2006). É de extrema importância, além do conhecimento teórico, que a sintomatologia clínica apresentada pela paciente seja levada em consideração. Pacientes com manifestações sugestivas de ruptura tubária, como dor importante ou distensão abdominal, não devem ser enquadradas como boas candidatas a esta opção.

Estudos apontam para critérios objetivos que podem auxiliar na tomada de decisão, conferindo maior segurança ao obstetra para seguir o tratamento expectante. O tamanho da massa sugestiva de GE não deve ser maior que 5,0 cm em seu maior diâmetro (Han, 1998; Elito e cols., 1999a; Elito e cols., 1999b). Não há consenso em relação ao nível máximo aceitável de beta-hCG. Estudos recentes apontam para prognóstico favorável com valores abaixo de 1.500,00 mUI/mL (Elito e cols., 2008). Deve também a paciente encontrar-se com estabilidade hemodinâmica bem estabelecida. Não deve haver identificação à ultrassonografia de embrião vivo, sendo este achado um forte critério direcionado à conduta cirúrgica por representar dado compatível com evolução gestacional de longa data e, assim, maior invasão trofoblástica da tuba uterina.

O acompanhamento destas pacientes pode ser feito em regime ambulatorial através da dosagem seriada de beta-hCG a cada 48 horas. Com diminuição adequada do hCG (mínimo de 15%) é possível manter esta conduta. O acompanhamento deve ser mantido até a negatificação destes níveis, sendo este o critério de resolução (Han e cols., 1999).

Diversos estudos indicam que valores médios de beta-hCG acima de 741 mUI/mL apresentam maiores chances de insucesso somente com acompanhamento, enquanto que com valores médios abaixo de 374 mUI/mL a conduta expectante está associada a elevadas taxas de sucesso (Camano e cols., 2002). Han pesquisou o tempo necessário para regressão do beta-hCG a níveis pré-gravídicos e verificou que foi menor que 15 dias em 34,8% dos casos, entre 15 e 30 dias em 47,8% das pacientes e acima de 30 dias em 17,4% (Han, 1998). Já a regressão da imagem avaliada por exame ultrassonográfico apresentou tempo de involução de  $44,04 \pm 19,72$  dias e em 65,2% das pacientes o tempo foi superior a 30 dias. Conclui-se assim que o melhor método para avaliação do acompanhamento de uma GE, ao adotar a conduta expectante, deve ser através dos valores de hCG (Elito e cols., 2010).

Os principais critérios associados ao sucesso da conduta expectante são: valores iniciais baixos de beta-hCG; diminuição dos mesmos valores durante acompanhamento seriado; ultrassonografia não evidenciando saco gestacional; e período prolongado desde a data da última menstruação (Han, 1998; Han e cols., 1999; Elito e cols., 2006).

Acredita-se que o resultado em relação ao futuro reprodutivo, utilizando a permeabilidade tubária como critério preditor, não difira quando comparados os tratamentos expectante e conservador com o uso de MTX (Elito e cols., 2005; Elito e cols., 2006).

Uma revisão da Cochrane de 2007 concluiu que não há como estabelecer um padrão de conduta baseado em evidências significativas, uma vez que não há estudos com rigor metodológico que assim o preconizem (Hajenius e cols., 2007).

### 2.8.3. Tratamento Conservador

O Metotrexato é um fármaco com ação antagonista do Ácido Fólico. Este último é convertido em tetra-hidrofolato pela enzima dehidrofolato redutase (DHFR), etapa importante na síntese de DNA em precursores do RNA (Calabresi e cols., 1990; Barnhart e cols., 2001). O MTX inibe a DHFR, causando a diminuição de elementos imprescindíveis na síntese de DNA e RNA.

Os possíveis efeitos adversos ao uso do MTX incluem irritação gástrica, náuseas, vômitos, estomatites, tontura, neutropenia, alopecia reversível e pneumonite (Schoenfeld e cols., 1992; Lipscomb e cols., 1999; Barnhart e cols., 2003). Nas doses preconizadas para o tratamento de GE, são pouco comuns. O ácido folínico (Leucovorin) é antagonista do MTX e é utilizado com objetivo de redução destes efeitos associados ao mesmo quando altas e repetidas doses são administradas, conduta esta rara no tratamento da GE (Calabresi e cols., 1990; Barnhart e cols., 2001).

As vantagens associadas ao tratamento com MTX incluem a não exposição aos riscos anestésico-cirúrgicos, custo menor, retorno mais rápido às atividades usuais e possibilidade de manutenção da tuba uterina e da fertilidade futura (Elito e cols., 2012).

As primeiras experiências com o uso de MTX foram executadas com administração de várias doses do fármaco. Esta conduta foi acompanhada pelo surgimento de efeitos adversos indesejáveis. A adoção de dose única em 1991 demonstrou a obtenção dos mesmos resultados que a posologia anterior,

porém com bem menor frequência destes efeitos (Stovall e cols., 1991; Elito e cols., 1999a).

A indicação do MTX no tratamento conservador da GE segue igualmente critérios de seleção que objetivam prever a probabilidade de resposta ao fármaco e involução da GE. Estes critérios isoladamente são: estabilidade hemodinâmica da paciente; ultrassonografia com evidência de massa anexial com diâmetro máximo não maior que 3,5cm; sintomatologia clínica branda, onde não deve ser encontrada dor abdominal e pélvica severa ou persistente; função hepática e renal normais; desejo de gravidez futura pelo casal em avaliação; possibilidade de acompanhamento até o término do mesmo com marcado entendimento da paciente acerca da conduta, vantagens, desvantagens, riscos e objetivos do uso do MTX; e possibilidade de deslocamento fácil e rápido a um serviço de emergência a qualquer momento durante o acompanhamento da involução da GE, princípio de extrema importância nos casos onde há falha do método e a progressão da gestação é acompanhada de risco de ruptura tubária e sangramento (Elito e cols., 2012).

O beta-hCG é o parâmetro isolado mais confiável ao se avaliar o risco do tratamento conservador com uso de MTX (Elito e cols., 1999a; Elito e cols., 2012). Uma revisão sistemática concluiu que o *odds ratio* (OR) para falha é de 5,45% (95% IC, 3,04 a 9,78) quando os valores de beta-hCG são maiores que 5.000,00 mUI/mL (Menon e cols., 2007). Outro estudo determinou ponto de corte para o sucesso do tratamento da GE com MTX de 2.685,00 mUI/mL com sensibilidade de 80% e especificidade de 75% (Da Costa Soares e cols., 2008). Uma revisão Cochrane preconizou em 2007 este ponto de corte em 3.000,00 mUI/mL (Hajenius e cols., 2007). A avaliação da variação dos valores de beta-

hCG em um período de 48 horas também se relaciona com a probabilidade de sucesso no tratamento conservador. A ascensão rápida e intensa do beta-hCG neste período está associada a um pior prognóstico, pois indica alta atividade trofoblástica com maior ação hormonal e menor chance de sucesso com uso do MTX (Elito e cols., 2012).

Em relação aos achados ultrassonográficos como indicadores de tratamento conservador, a presença de anel tubário e embrião vivo está relacionada a uma evolução clínica mais desfavorável, se comparada à presença somente de hematossalpinge (Elito e cols., 1998b). A presença de embrião vivo à ultrassonografia é interpretada como contra-indicação relativa ao uso do MTX (Elito e cols., 2008).

A espessura endometrial também constitui um critério a ser analisado e acredita-se que quanto mais espesso menor é a chance de sucesso com o tratamento conservador. O ponto de corte para definição de espessura endometrial elevada é quando acima de 11,71mm e a espessura ideal para o sucesso do MTX é encontrada em pacientes com menos que 7,0mm (Soares e cols., 2004c). Esta relação é explicada pela atividade hormonal exercida na GE de mais longa data, com maior ação hormonal promovendo o espessamento do endométrio na qual a ação do MTX se torna mais difícil (Col-Madendag e cols., 2010).

A presença de líquido livre na cavidade pélvica durante a ultrassonografia é outro critério utilizado por alguns autores como preditor de ruptura tubária da GE. Entretanto este critério não é consenso entre todos os autores. A ausência de líquido também não deve ser interpretada como

indicativo de não ruptura da mesma. Não deve ser, portanto, determinante na escolha do tratamento conservador (Elito e cols., 2012).

Em 1999, Elito e cols. propuseram um índice para avaliar a chance de sucesso do tratamento com MTX. Denominaram-no de índice de Elito-Camano. Os parâmetros avaliados pelo teste são: valor inicial de beta-hCG, aspecto ultrassonográfico da lesão de GE, diâmetro da massa ectópica e dopplervelocimetria da mesma. Para cada parâmetro atribui-se uma pontuação: zero, um ou dois (0, 1 ou 2). A soma destes valores determina a chance de sucesso. Quando acima de 5 pode predizer uma taxa de 97% de êxito, enquanto que resultado igual ou inferior a 5 conferem elevada frequência de insucesso (Elito e cols., 1999a). A discriminação dos parâmetros avaliados com seus respectivos resultados e pontuação conferidos para cada situação estão representados na tabela 1 (Elito e cols., 1999).

**Tabela 1** - Índice Elito-Camano orientador do tratamento sistêmico com dose única de metotrexato (Elito e cols., 2012)

<b>Parâmetro</b>	<b>Pontuação</b>		
	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
Beta-hCG (mUI/mL)	> 5.000	1.500 a 5.000	< 1.500
Aspecto da imagem ecográfica	Embrião vivo	Anel tubário	Hematossalpinge
Diâmetro máximo da massa anexial (cm)	> 3	2,6 a 3	< 2,5
Doppler colorido	Elevado risco*	Médio risco†	Baixo risco‡

\* Elevado risco ao Doppler colorido da massa de GE - fluxo com IR < 0,45 em mais de 2/3 da massa

† Médio risco ao Doppler colorido da massa de GE - fluxo com IR < 0,45 em 1/3 a 2/3 da massa

‡ Baixo risco ao Doppler colorido da massa de GE - fluxo com IR < 0,45 em menos de 1/3 da massa, ou fluxo com IR > 0,45, ou fluxo de alta resistência (diástole zero ou reversa), ou ausência de vascularização detectável.

Também devem ser observadas as contra-indicações absolutas ao uso do MTX, que são: confirmação de gestação intrauterina; imunodeficiência; anemia moderada a severa; leucopenia (contagem absoluta de leucócitos menor que 2.000 células por milímetro cúbico) ou trombocitopenia (contagem absoluta de plaquetas menor que 100.000); sensibilidade prévia ao uso de MTX; doença pulmonar ou úlcera péptica em atividade; disfunção hepática ou renal; e amamentação (Elito e cols., 2012).

As contra-indicações relativas ao uso do MTX são: visualização à ultrassonografia de embrião com atividade cardíaca (não há consenso entre diversos autores); beta-hCG maior que 5.000,00 mUI/mL; diminuição dos valores de beta-hCG espontaneamente antes do início da utilização de MTX; restrição por parte da paciente em receber transfusões sanguíneas; e impossibilidade de dar continuidade ao acompanhamento pelo tempo previamente determinado e exposto à paciente (Elito e cols., 2012).

Preconiza-se uma avaliação laboratorial prévia à administração do fármaco para estabelecer as condições ideais básicas. Devem ser realizados: hemograma, enzimas hepáticas (TGO e TGP), creatinina e tipagem sanguínea ABO - Rh. Em pacientes com doença pulmonar conhecida também realizar radiografia de tórax (Elito, 1997; Elito e cols., 1999a; Lipscomb e cols., 2000).

A posologia preconizada na utilização do quimioterápico segue uma de duas alternativas: a aplicação de dose única ou em múltiplas doses. Atualmente, salvo em situações específicas, recomenda-se a primeira por estar menos associada a efeitos adversos e apresentar índices de sucesso semelhantes à segunda. A via de administração pode ser sistêmica ou injeção direta na lesão guiada por ultrassonografia ou laparoscópica. A dose sistêmica,

calculada pela superfície corporal, é de 50 mg/m<sup>2</sup>. A dose local é de 1 mg/kg (Elito e cols., 2012).

A aplicação local apresenta desvantagens em relação ao tratamento sistêmico. É menos prática, mais difícil de administrar e depende de habilidade técnica mais específica. Sua indicação ocorre na presença de embrião vivo e de GE de localizações atípicas. Os resultados são semelhantes ao tratamento sistêmico (Cepni e cols., 2004).

As localizações mais atípicas como a intersticial, cervical ou em cicatriz de cesariana prévia justificam a aplicação de mais de uma dose, uma vez que estão associadas a títulos mais elevados de beta-hCG (acima de 5.000 a 10.000 mUI/mL), elevada morbimortalidade e possibilidade de cirurgias mutiladoras (assim consideradas por muitas vezes removerem fragmentos ou completamente o útero) (Ash e cols., 2007; Elito e cols., 2012).

O seguimento da paciente submetida ao tratamento com metotrexato é semelhante ao tratamento expectante devendo ser feito pelo acompanhamento seriado dos níveis de beta-hCG. Deve-se obter o valor inicial no momento da administração do fármaco, repetindo o beta-hCG no 4º e 7º dias. A resposta avaliada como indicativa de sucesso é representada pela queda de pelo menos 15% nas duas medidas em relação cada uma à anterior (Elito e cols., 1999a). Quando a queda dos valores for menor que 15%, duas são as possibilidades: nova aplicação de metotrexato (na mesma dose que a primeira) ou opção pelo tratamento cirúrgico justificado pela resposta não satisfatória ao tratamento conservador. Quando nova dose for a opção, não é aconselhável fazê-lo por mais de duas vezes (totalizando um máximo de 3 doses por este critério de repetição) (Elito e cols., 2012). Assim como no tratamento expectante, o

acompanhamento dos valores de beta-hCG deve ser feito até sua negatificação, em dosagens semanais. O tratamento bem sucedido em média negativa estes valores em 3 semanas mas pode levar, em casos especiais, até 6 a 8 semanas (Barnhart e cols., 2003; Guvendag e cols., 2010).

A involução da massa representativa da GE à ultrassonografia não acompanha a velocidade do beta-hCG. De fato, pode ainda ser visualizada em até 6 meses após a negatificação do último (Elito e cols., 2010). Por este motivo a repetição da US somente é justificada após 3 a 6 meses em pacientes que responderam ao tratamento.

A avaliação da permeabilidade tubária como fator preditor de futuro reprodutivo apresentou-se presente à histerossalpingografia em 78 a 84% quando o tratamento com MTX foi utilizado em pacientes bem selecionadas (Lipscomb e cols., 2000; Elito e cols., 2005). O índice de gravidez intrauterina após o mesmo tratamento foi de 65% e a recidiva de 13% em (Lipscomb e cols., 2000).

Às pacientes submetidas ao tratamento com metotrexato recomenda-se não manter relações sexuais até a negatificação do beta-hCG. A mobilização pélvica durante o ato sexual pode ocasionar a ruptura da GE. São também orientadas a evitar: exposição solar para diminuir o risco de dermatites pelo MTX; consumo de bebidas alcoólicas; uso de ácido acetil salicílico; consumo de alimentos e complexos vitamínicos que contenham ácido fólico; e nova gestação até o desaparecimento da GE e por um período mínimo de 6 meses após a administração de MTX pelo risco de teratogenicidade do mesmo. Não se deve esquecer de averiguar o grupo sanguíneo da paciente e parceiro para avaliação de profilaxia de isoimunização, quando indicada (Elito e cols., 2012).

## 2.9. Objetivos

A dissertação é justificada pela importância de avaliar a experiência local da eficácia e as implicações do tratamento clínico (expectante ou conservador) da gestação ectópica, bem como avaliar possíveis fatores de risco relacionados com a evolução para tratamento cirúrgico e não sucesso do tratamento (definido como a não involução dos níveis de beta-hCG no acompanhamento destas pacientes), já que não existem estudos semelhantes em nossa região (estado do Rio Grande do Sul).

### 2.9.1. Objetivos Gerais

Avaliar o resultado e as implicações de dois tipos de tratamento clínico: expectante ou conservador (com o uso de MTX) em pacientes com GE em um hospital de Porto Alegre.

### 2.9.2 Objetivos Específicos

- Prevalência dos casos de Gestação Ectópica íntegra;
- Prevalência dos tratamentos expectante, conservador e cirúrgico em pacientes com GE íntegra;
- Avaliação da evolução dos tratamentos expectante e conservador;
- Avaliação dos efeitos colaterais com uso do MTX;
- Tempo para negatização dos níveis séricos do hCG;
- Avaliar fatores de risco do tratamento clínico para evolução para tratamento cirúrgico;
- Avaliar fatores de risco para má resposta ao uso de MTX;

## 2.10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abbot J, Emmans LS, Lowenstein SR. Ectopic pregnancy: ten common pitfalls in diagnosis. *Am J Emerg Med* 1990;8:515-22.

ACOG practice bulletin no. 94: medical management of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 2008;111:1479-85

Akande V, Turner C, Horner P. et. Al. British Fertility Society. Impact of *Chlamydia trachomatis* in the reproductive setting: British Fertility Society Guidelines for practice. *Hum Fertil (Camb)* 2010;13:115-25.

Albucasis, Altrarif (11th century). English translation. Oxford; 1778.

American Institute of Ultrasound in Medicine. AIUM practice guideline for the performance of obstetric ultrasound examinations. *J Ultrasound Med* 2010; 29

Anderson FW, Hogan JG, Ansbacher R. Sudden death: ectopic pregnancy mortality. *Obstet. Gynecol.* 2004;103;6:1218-23.

Ankun WM, Mol BW, Van Der Veen F, et al. Risk Factors for ectopic pregnancy: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 1996;65(6):1093-9.

Ash A, Smith A, Maxwell D. Cesarean scar pregnancy. *BJOG* 2007;114:253-63.

Atri M, Carole L, Gilett P, et al. Role of endovaginal sonography in the diagnosis and management of ectopic pregnancy. *Radiographics* 1996;16:755-74.

Attar E. Endocrinology of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2004;31:779.

Bangsgaard N, Lund CO, Ottesen B, et al. Improved fertility following conservative surgical treatment of ectopic pregnancy. *BJOG* 2003;110(8):765-70.

Bard J. *Med. Obser. And inquiries.* London. 1764;369.

Barnhart K, Mennuti MT, Benjamin I, et al. Prompt diagnosis of ectopic pregnancy in an emergency department setting. *Obstet Gynaecol.* 1994;84:1010-1015.

Barnhart K, Coutifaris C, Esposito M. The pharmacology of methotrexate. *Expert Opin Pharmacother* 2001;2:409-17.

Barnhart KT, Gosman G, Ashby R, et al. The medical management of ectopic pregnancy: a meta-analysis comparing "single dose and multidose" regimens. *Obstet Gynecol* 2003;101:778-84.

Barnhart KT, Sammel MD, Rinaudo PF, et al. Symptomatic patients with an early viable intrauterine pregnancy: HCG curves redefined. *Obstetrics and Gynecology* 2004;104:50-5.

Barnhart KT, Sammel MD, Gracia CR, et al. Risk factor for ectopic pregnancy in women with symptomatic first-trimester pregnancies. *Fertil Steril* 2006;86:36-43.

Barnhart KT. Ectopic pregnancy – Clinical Practice. *N Engl J Med.* 2009;361(4):379-87

Bouyer J, Coste J, Shojaei T, et al. Risk factors for ectopic pregnancy: a comprehensive analysis based on a large case-control, population-based study in France. *Am J Epidemiol.* 2003;157:185.

Brikhahn RH, Gaeta TJ, Paraschiv D, et al. Serum levels of myoglobin, creatine phosphokinase, and smooth muscle heavy-chain myosin in patients with ectopic pregnancy. *Ann Emerg Med.* 2001;38:628-32.

Bruhat MA, Manhes H, Mage G, et al. Treatment of Ectopic pregnancy by means of laparoscopy. *Fertil Steril.* 1980;33:411-4.

Buckley, RG, et. al. Serum progesterone testing to predict ectopic pregnancy in symptomatic first-trimester patients. *Ann. Emerg. Med.* 2000;36(2):95-100.

Burhat NA, Manhes H, Mage G, et al. Treatment of ectopic pregnancy by means of laparoscopy. *Fertil Steril.* 1980;33:411.

Butts S, Sammel M, Hummel A, Chittams J, et al. Risk factors and clinical features of recurrent ectopic pregnancy: a case control study. *Fertil Steril.* 2003;80(6):1340-4.

Cabar FR, Pereira PP, Schultz R, et al. Predictive factors of trophoblastic invasion into the ampullary region of the tubal wall in ectopic pregnancy. *Hum Reprod.* 2006;21(9):2426-31.

Cacciatore B, Ylostalo P, Stenman UH, et al. Suspected ectopic pregnancy: ultrasound findings and hCG levels assessed by an immunofluorometric assay. *Br J Obstet Gynaecol.* 1988;95:497.

Calabresi P, Chabner BA. Antineoplastic agents. In: Gilman A, Goodman LS, Goodman A. *The pharmacologic basis of therapeutics.* 8 ed. New York: Macmillan Publishing. 1990.

Camano L, Elito JR J, Han KK. Gestação ectópica. In: Camano L, Souza E, Sass N, Mattar R. *Guia de obstetrícia.* 2002;55-64.

Capmas P, Bouyer J, Fernandez H. Treatment of ectopic pregnancies in 2014: the new answers to some old questions. *Fertil Steril.* 2014;101(3):615-20.

CDC. Ectopic Pregnancy Mortality – Florida, 2009-2010 – United States. *MMWR,* 2012;6:106-9.

CDC. Pregnancy-related mortality surveillance – United States.1991-1999. *MMWR.* 2003;52(SS2).

Cepni I, Ocal P, Erkan S, et al. Conservative treatment of cervical ectopic pregnancy with transvaginal ultrasound-guided aspiration and single-dose methotrexate. *Fertil Steril*. 2004;81:1130-2.

Chang J, Elam-Evans LD, Berg CJ, et al. Pregnancy-related mortality surveillance – United States 1991-1999. *MMWR Suveill Summ*. 2003;52:1-8.

Chung K, Sammel MD, Chalian R, et al. Defining the rise of serum HCG in viable pregnancies achieved through use of IVF. *Hum Reprod*. 2006;213:823-8.

Cohen J, Mayaux MJ, Guihard-Moscato ML, et al. In-vitro fertilization and embryo transfer: a collaborative study of 1163 pregnancies on the incidence and risk factors of ectopic pregnancies. *Hum Reprod*. 1986;1:255.

Col-Madendag I, Madendag Y, Kanat-Pektas M, et al. Can sonographic endometrial pattern be an early indicator for tubal ectopic pregnancy and related tubal rupture? *Arch Gynecol Obstet*. 2010;281(2):189-94.

Coste J, Fernandez H, Joyé N, et al. Role of chromosome abnormalities in ectopic pregnancy. *Fertil Steril*. 2000;74:1259.

Creanga AA, Shapiro-Mendoza CK, Bish CL et al. Trends in ectopic pregnancy mortality in the United States: 1980-2007. *Obstet Gynecol*. 2011;117(4):837-43.

Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL. et al. Ectopic pregnancy. In: *Williams Obstetrics*. 23. Ed. The McGraw-Hill Companies. 2010;238-56.

Da Costa Soares R, Elito JR J, Camano L, et al. 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*. 2008;278(4):319-24.

Daponte A, Pournaras S, Zintzaras E, et al. The value of a single combined measurement of VEGF, glycodelin, progesterone, PAPP-A, HPL and LIF for

differentiating between ectopic and abnormal intrauterine pregnancy. *Hum Rep.* 2005;20:3163-6.

De Graaf B, Israel N. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London* (reprint). Amsterdam, the Netherlands: Nieuwkoop, 1963.

De Snoo K. Eenige gevallen van buitenbaarmoederlijke zwangerschap. *Nederlands Tijdschrift voor Geenskunde.* 1904;48:407-24.

Duncan WC, Sweeting VM, Cawood P, et al. Measurement of creatin kinase activity and diagnosis of ectopic pregnancy. *Brit J Obstetr Gynaecol.* 1995;102:233-7.

Elito JR J, Camano L, Fernandes T, et al. Trophoblastic invasion of the unruptured tubal pregnancy evaluated by histopathology, serum marker and immunohistochemistry. *Int J Gynecol Obstet.* 2009;107(Suppl. 2):S535.

Elito JR J, Camano L. Novos rumos da cirurgia na prenhez ectópica. *Femina.* 1998;26(5):401-8.

Elito JR J, Camano L. Conduta na gravidez ectópica íntegra da Disciplina de Obstetrícia da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina. *Femina.* 1999;27(4):373-5.

Elito JR J, Camano L. Gravidez ectópica. In: Luz HS, Urbanetz AA. Programa de atualização em ginecologia e obstetrícia (PROAGO). Editora Artmed/Panamericana. 2010;7(1):127-63

Elito JR J, Camano L. Hemorragias no primeiro trimestre de gestação: prenhez ectópica. In: Pastore AR, Cerri GG. *Ultrassonografia em ginecologia e obstetrícia.* 2 ed. Rio de Janeiro. 2010.

Elito JR J, Camano L. Marcadores sorológicos da gravidez ectópica. In: *Gravidez ectópica.* 2012;109-154.

- Elito JR J, Camano L. Quadro clínico. In: Gravidez ectópica. 2012;71-6.
- Elito JR J, Camano L. Tratamento cirúrgico da gravidez ectópica. In: Gravidez ectópica. 2012;155-77.
- Elito JR J, Camano L. Tratamento medicamentoso com metotrexato – Tratamento sistêmico. In: Gravidez ectópica. 2012;189-217.
- Elito JR J, Camano L. Ultrassonografia. In: Gravidez ectópica. 2012;109-154.
- Elito JR J, Camano L. Unruptured tubal pregnancy: different treatments for early and late diagnosis. São Paulo Med J. 2006;124(6):321-4.
- Elito JR J, Camano L. Hemorragias no primeiro trimestre de gestação: prenhez ectópica. In: Pastore AR, Cerri GC. Ultrassonografia em ginecologia e obstetrícia. 2.ed. Rio de Janeiro. 2010.
- 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.
- Elito JR J, Montenegro NA, Soares RC, et al. Unruptured ectopic pregnancy: diagnosis and treatment. State of art. Rev Bras Ginecol Obstet. 2008;30(3):149-59.
- Elito JR J, Mota NA, Montenegro M, et al. Gravidez ectópica não rota – diagnóstico e tratamento. Situação atual. Rev Bras Ginecol Obstet. 2008;30(3):149-59.
- Elito JR J, Reichmann A, Uchiyama M, et al. Predictive score for the systemic treatment of unruptured ectopic pregnancy with a single dose of methotrexate. Int J Gynecol Obstet. 1999a;67(2):75-9.
- Elito JR J, Reichmann A, Uchiyama M, et al. Ultra-sonografia transvaginal com Doppler colorido na conduta expectante da gravidez ectópica íntegra. Reprod Clim. 1999b;14(3):149-52.

Elito JR J, Reichmann A, Uchiyama M, et al. Ultrassonografia transvaginal com Doppler colorido para seleção das pacientes para tratamento conservador da gravidez ectópica íntegra. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 1999c;21(3):153-7.

Elito JR J, Reichmann A, Uchiyama M, et al. Importância do aspecto da imagem da gravidez ectópica à ultrassonografia transvaginal no tratamento sistêmico com dose única de metotrexato. *Ars Cvrandi.* 1998b.4:7-10.

Elito JR J. Índice orientador do tratamento sistêmico da prenhez ectópica íntegra com metotrexato em dose única (50 mg/m<sup>2</sup>) por via intramuscular. [Tese de Doutorado]. Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, 1997.

Elito JR J. Prenhez ectópica. In: Lopes AC. Diagnóstico e tratamento. V2. Barueri: Manole, 2006.

Elito JR J. Tratamento clínico na gravidez ectópica íntegra: tratamentos diferentes para diagnóstico precoce e tardio. SIIC Salud (Sociedad Iberoamericana de Información Científica), 2007. Disponível em: [www.siicsalud.com/dato/crosiic.php/89292](http://www.siicsalud.com/dato/crosiic.php/89292).

Farquhar CM. Ectopic pregnancy. *Lancet.* 2005;366:583-91.

Florio P, Luisi S, D'antona D, et al. Maternal serum inhibin A levels may predict pregnancy outcome in women with threatened abortion. *Fertil Steril.* 2004;81:468-70.

Florio P, Severi FM, Bocchi C, et al. Single serum activin A testing to predict ectopic pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(5):1748-53.

Garcia CR, Barnhart KT. Diagnosing ectopic pregnancy: decision analysis comparing six strategies. *Obstet Gynecol.* 2001;97(3):464-70.

Gemzell C, Guillome J, Wang CF. Ectopic pregnancy following treatment with human gonadotropins. *Am J Obstet Gynecol.* 1982;143:761.

Goddjin M, Van Der Veen F, Schuring-Blom GH, et al. Cytogenetic characteristics of ectopic pregnancy. *Hum Reprod.* 1996;11:2769.

Goldberg JM, Falcone T. Effect of diethylstilbestrol on reproductive function. *Fertil Steril.* 1999;72:1.

Graham H. *Eternal eye. The history of gynaecology & obstetrics.* New York: Doubledy & Co, 1951.

Grosskinsky CM, Hage ML, Tyrey L, et al. HCG, progesterone, alpha-fetoprotein, and estradiol in the identification of ectopic pregnancy. *Obstetr Gynecol.* 1993;81:705-9.

Guvendag Guvens ES, Dilbaz S, Dilbaz B, et al. Comparison of single and multiple dose methotrexate therapy for unruptured tubal ectopic pregnancy: a prospective randomized study. *Acta Obstetr Gynecol Scand.* 2010;89(7):889-95.

Hajenius PJ, Mol F, Mol BW, et al. Interventions for tubal ectopic pregnancy. *Cochrane Database Syst Ver* 2007;(1):CD000324.

Han KK, Elito JR J, Camano L. Conduta expectante para gravidez tubária íntegra. *Ver Bras Ginecol Obstet.* 1999;21(8):465-70.

HAN KK, ELITO JR J, CAMANO L. Gravidez tubária – conduta na Disciplina de Obstetrícia da UNIFESP – EPM. *GO atual.* 2000;9(7):13-8.

Han KK. Conduta expectante na gravidez tubária íntegra. [Tese de Mestrado]. Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, 1998.

Harbert WW. A case of extra uterine pregnancy. *West J Med Surg.* 1849;3:110.

Hartman H. Gynaecological operation including non-operative treatment and minor gynecology. Philadelphia: Blakiston's son & Co. 1913.

Hassiakos D, Bakas P, Pistofidis G, et al. Heterotopic pregnancy at 16 weeks of gestation after in-vitro fertilization and embryo transfer. Arch Gynecol Obstet. 2002;166:124.

Hoover KW, Tao G, Kent CK. Trends in the diagnosis and treatment of ectopic pregnancy in the United States. Obstet Gynecol. 2010;115(3):495-502.

Kamwendo F, Forslin L, Bodin L. et. al. Epidemiology of ectopic pregnancy during a 28 year period and the role of pelvic inflammatory disease. Sex Transm Infect. 2000;n76:28.

Katz J, Marcus RG. Rh immunization in ruptured tubal pregnancy. Br Med J. 1972;3:667.

Kersbergen WC. De estra-uterine zwangerschap en hare behandeling Rijks-Universiteit te Leiden; 1888.

Kirk E, Bourne T. Diagnosis of ectopic pregnancy with ultrasound. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2009;23:501-508.

Kirk E, Papageorghiou AT, Condous G, et al. The diagnostic effectiveness of an initial transvaginal scan in detecting ectopic pregnancy. Hum Reprod. 2007;22:2824-8.

Kirk E, Papageorghiou AT, Van Calster B, et al. The use of serum inhibin A and activin A levels in predicting the outcome of 'pregnancies of unknown location'. Hum Reprod. 2009;24(10):2451-6.

Kiviskoski AI, Matin CM, Smeltzer JS. Transabdominal and transvaginal ultrasonography in the diagnosis of ectopic pregnancy: a comparative study. Am J Obstet Gynecol. 1990;163:123-8.

Koss LG, Gompel C. Introdução à citopatologia ginecológica com correlações histológicas e clínicas. Tradução de Temístocles P. de Lima. São Paulo. 2006.

Kriebs JM, Fahey JO. Ectopic Pregnancy. J Midwifery Womens Health. 2006;51:431-9.

Kusku E, Vicdan K, Turhan NO, et al. The hormonal profile in ectopic pregnancies. Mater Med Pol. 1993;25:149-52.

Kutulay L, Vicdan K, Turan C, et al. Tubal histopathology in ectopic pregnancies. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1994;57:91.

Lazar L, Nagy B, Ban Z, et al. Presence of cell-free fetal DNA in plasma of women with ectopic pregnancies. Clin Chemistry. 2006;52:1599-601.

Lipscomb GH, Mccord ML, Stocall TG, et al. Predictors of success of methotrexate treatment in women with tubal ectopic pregnancies. N Engl J Med. 1999;341:1974-8.

Lipscomb GH, Stovall TG, Ling FW. Nonsurgical treatment of ectopic pregnancy. N Eng J Med. 2000;343:1325-9.

Loureiro T, Cunha M, Marques E, 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.

Maymon R, Shulman A. Controversies and problems in the current management of tubal pregnancy. Hum Reprod Update. 1996;2:541-51.

McBain JC, Evans JH, Pepperell RJ, et. al. An Unexpectedly high rate of ectopic pregnancy following the induction of ovulation with human pituitary and chorionic gonadotrophin. Br J Gynaecol. 1980;87:5.

Menon S, Colins J, Barnhart KT. Establishing a human chorionic gonadotrophin cutoff to guide methotrexate treatment of ectopic pregnancy: a systematic review. *Fertil Steril*. 2007;87(3):481-4.

Miller NF. Gynecology; whither bound. *Am J Obstet Gynecol*. 1957;74:699-704.

Mol BW, Ankun WM, Bossuyt PM, et al. Contraception and the risk of ectopic pregnancy: a meta-analysis. *Contraception*. 1995;52:337.

Mol F. Surgical management of tubal pregnancy. Doctoral thesis in University of Amsterdam. 2013;11-12.

Mueller MD, Raio L, Spoerri S, et al. Novel placental and nonplacental serum markers in ectopic versus normal intrauterine pregnancy. *Fertil Steril*. 2004;81:1106-11.

Murray H, Baakdah H, Bardell T, et al. Diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. *CMAJ*. 2005;173:905-912.

Nama V, Manyonda I. Tubal ectopic pregnancy: diagnosis and management. *Arch Gynecol Obstet*. 2009;279:443-53.

Natale A, Candiani M, Merlo D, et al. 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.

Nazari A, Askari HA, Check JH, et al. Embryo transfer technique as a cause of ectopic pregnancy in in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 1993;60:919.

Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie. Vergadering van Zondag 16 Mei 1909. *Nederlands Tijdschrift voor Verloskunde en Gynaecologie*. 1909;XIX:274-90.

Nyberg DA, Filly RA, Laing FC. Ectopic pregnancy: diagnosis by sonography correlated with quantitative HCG levels. *J Ultrasound Med*. 1987;6:145.

Parry JS, Lea M, Fiberg K. Extrauterine pregnancy: its causes, species, pathologic anatomy, clinical history, diagnosis, prognosis and treatment. *Am J Obstet Gynecol.* 1974;118:136.

Parry JS. Extra-uterine pregnancy; its causes, species, pathological anatomy, clinical history, diagnosis, prognosis, and treatment. Philadelphia: Lea, 1876.

Peterson HB, Xia Z, Hughes JM, et. al. The risk of ectopic pregnancy after tubal sterilization. U.S. Collaborative Review of Sterilization Working Group. *N Eng J Med.* 1997;336:762.

Pisarka MD, Carson SA, Buster JE. Ectopic pregnancy. *Lancet.* 1998;351:1115.

Poole A, Haas A, Magann EF. Early abdominal ectopic pregnancies: a systematic review of the literature. *Gynecol Obstet Invest.* 2012;74:249-60.

Reichmann A, Elito JR J, Lederman HM. Ectopic pregnancy: further experience with the so-called "bizarre waveforms". *J Ultrasound Med.* 1997;16:S79.

Ribeiro SC, Farah AL, Nogueira AA, et al. *Prenhez ectópica.* In: Donadio N, Albuquerque Neto LC. *Consenso brasileiro em videoendoscopia ginecológica.* São Paulo: Artes Médicas. 2001.

Rotas MA, Haberman S, Levгур M. Cesarean scar ectopic pregnancies: etiology, diagnosis, and management. *Obstet Gynecol.* 2006;107:1373.

Saraiya M, Berg CJ, Kendrick JS, et al. Cigarette smoking as a risk factor for ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;178:493-8.

Saraya M, Berg CJ, Schulman H, et. al. Estimates of the annual number of clinically recognized pregnancies in the United States, 1981 – 1991. *Am J Epidemiol.* 1999;149(11):1025-29.

Schoenfeld A, Maschiach R, Vardy M, et al. Methotrexate pneumonitis in nonsurgical treatment of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1992;80:520-1.

Seeber BE, Barnhart KT. Suspected ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006;107:399-43.

Segal S, Gor H, Correa N, et al. Inhibin A: marker for diagnosis of ectopic and early abnormal pregnancies. *Reprod Biomed Online*. 2008;17:789-94.

Senterman M, Jibodh R, Tulandi T. Histopathologic study of ampullary and isthmic tubal ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1988;159:939.

Shalev E, Yarom I, Bustan M, et al. Transvaginal sonography as the ultimate diagnostic tool for the management of ectopic pregnancy: experience with 840 cases. *Fertil Steril*. 1998;69:62-65

Shaw JL, Dey SK, Critchley HO, et. al. Current knowledge of the aetiology of human tubal ectopic pregnancy. *Hum Reprod Update*. 2010;16:432-44.

Shaw JL, Wills GS, Lee KF, et. al. Chlamydia trachomatis infection increases fallopian tube PROKR2 via TLR2 and NFkB activation resulting in a microenvironment predisposed to ectopic pregnancy. *Am J Pathol*. 2011;178:253-60.

Sivalingman VN, Duncan WC, Kirk E, et al. Diagnosis and Management of Ectopic Pregnancy. *Journal of Family Planning and Reproductive Health Care*. 2011;37(4):231-40.

Soares RC, Elito JR J, Camano L. Avaliação ultra-sonográfica da gravidez ectópica – normas adotadas no Departamento de Obstetrícia da Unifesp. *Femina*. 2003;31(2):147-51.

Soares RC, Elito JR J, Camano L. Relação entre a espessura endometrial e os níveis de beta-hCG com a resposta ao tratamento da gravidez ectópica com metotrexato. *Ver Bras Obstet*. 2004;26(6):471-5.

Soares RC, Elito JR J, Han KK, et al. Endometrial thickness as an orienting factor for the medical treatment of unruptured tubal pregnancy. *Acta Obstet Gyn Scand.* 2004;83(3):289-92.

Soriano D, Hugol D, Quang NT, et al. Serum concentrations of interleukin-2R (IL-2R), IL-6, IL-8 and tumor necrosis factor alpha in patients with ectopic pregnancy. *Fertil Steril.* 2003;79:975-80.

Spielberg O. Zur casvistik ovarials schwangerschaft. *Arch Gynack.* 1878;13:73.

Storeide O, Veholmen M, Eide M, et al. The incidence of ectopic pregnancy in Hordaland Country, Norway 1976-1993. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1997;76:345.

Stovall TG, Ling FW, Carson AS, et al. Nonsurgical diagnosis and treatment of tubal pregnancy. *Fertil Steril.* 1990;54(3):537-8

Stovall TG, Ling FW, Gray LA. Single-dose methotrexate for treatment of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1991;77:754-7.

Strafford JC, Ragan WD. Abdominal pregnancy. Review of current management. *Obstet Gynecol.* 1977;50:548.

Strandell A, Thorburn J, Hamberger L. Risk factors for ectopic pregnancy in assisted reproduction. *Fertil Steril.* 1999;71:493.

Strome WB. Salpingostomy for tubal pregnancy; report of a successful case. *Obstet Gynecol.* 1953;1:472-5.

Tait RL. Extra-uterine pregnancy. *BMJ.* 2-12-1882;2:1092.

Tait RL. Five Cases Of Extra-Uterine Pregnancy Operated Upon At the Time Of Rupture. *BMJ.* 28-6-1884;1:1250-1.

Tait RL. Lectures on ectopic pregnancy and pelvic haematocele. Birmingham: 1888.

Tanaka T, Hayashi H, Kutsuzawa T, et al. Treatment of interstitial ectopic pregnancy with methotrexate: report of a successful case. *Fertil Steril*. 1982;37:851-5.

Tay JI, Moore J, Walker JJ. Ectopic pregnancy. *BMJ*. 2000;320:916-9.

Thomas TG. A practical treatise on the disease of women. Philadelphia: Henry C. Lea's son & Co. 1880.

Traub H, Van Der Meij GH. Leerboek der verloskunde (tweede deel). Haarlem: De Erven F. Bohn. 1900.

Tulandi T. Incidence, risk factors, and pathology of ectopic pregnancy. *Uptodate*. 2011.

Valenzano M, Anserini P, Remorgida V. Transabdominal and transvaginal ultrasonography in the diagnosis of ectopic pregnancy: Clinical implications. *Gynecol Obstet Invest*. 1991;31:8.

Van Den Eeden SK, Shan J, Bruce C, et al. Ectopic pregnancy rate and treatment utilization in a large managed care organization. *Obstet Gynecol*. 2005;105(5 Pt 1):1052-7.

Walker JJ. Ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 2007;50:89-99

Witt BR, Wolf GC, Wainwright CJ, et al. Relaxin, CA 125, progesterone, oestradiol, Schwangerschaft protein and human chorionic gonadotropin as predictors of outcome in threatened and non threatened pregnancies. *Fertil Steril*. 1990;53:1029-36.

Wolner-Hanssen P, Eschenbach DA, Paavonen J, et al. Association between vaginal douching and acute pelvic inflammatory disease. *JAMA*. 1990;263:1936.

Yao M, Tulandi T. Current status of surgical and non-surgical treatment of ectopic pregnancy. *Fertil Steril*. 1997;67;3:421-33.

Yeh J, Aziz N, Chueh J. Nonsurgical management of heterotopic abdominal pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013;121:489-95.

Zucchi RM, Elito JR J, Zucchi F, et al. Gravidez ectópica após uso de contracepção de emergência: relato de caso. *Ver Bras Ginecol Obstet*. 2004;26(9):741-43.

### 3. Artigo Científico

#### **IMPLICATIONS OF CONSERVATIVE AND EXPECTANT TREATMENTS IN ECTOPIC PREGNANCY IN A HOSPITAL AT PORTO ALEGRE**

Cardoso RB, Jiménez MF, Uberti EMH, Fajardo MC, Vieira da cunha AC

O artigo será submetido para publicação na Revista Brasileira de Ginecologia e  
Obstetrícia

## IMPLICATIONS OF CONSERVATIVE AND EXPECTANT TREATMENTS IN ECTOPIC PREGNANCY IN A HOSPITAL AT PORTO ALEGRE

Cardoso RB, Jiménez MF, Uberti EMH, Fajardo MC, Vieira da cunha AC

### ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Ectopic pregnancy (EP) occurs when embryo implantation takes place in any other site but endometrial cavity. **OBJECTIVES:** To evaluate expectant and conservative treatment with methotrexate (MTX) results and implications in patients with EP in a hospital in Porto Alegre. **MATERIALS AND METHODS:** Retrospective cross-sectional study with 88 patients with EP between January 1995 and December 2012, divided in three groups: Group 1 – expectant treatment; Group 2 – conservative treatment; and Group 3 – surgical treatment. We performed demographic analysis and evaluated risk factors to progression to surgery and to MTX failure.  $P < 0.05$  was considered significant and analysis was made in SPSS 17.0. **RESULTS:** Median beta-hCG was 745 mIU/mL (p25=279 e p75=2231). Group 1 with 35 (43.8%), Group 2 with 30 (37.5%) and Group 3 with 15 (18.8%) patients. Initial beta-hCG was higher in Group 2 when compared with Group 1. *Chlamydia trachomatis* positive serum values and beta-hCG higher than 1,000.00 mIU/mL were found as risk factors for progression for surgery ( $P=0.016$  and  $P=0.033$  respectively). *Chlamydia* was also found as risk factor for MTX failure ( $P=0.044$ ). **CONCLUSIONS:** *Chlamydia* and beta-hCG higher than 1,000.00 mIU/mL determine higher risk for progression for surgery in expectant and conservative treatments. Identification of these factors as indicators for surgical treatment could diminish the number of patients that wouldn't respond clinical treatment.

**KEY WORDS:** ectopic pregnancy; conservative treatment; methotrexate; pregnancy; risk factors.

## Introduction

Ectopic pregnancy (EP) is the main cause of maternal mortality during first pregnancy trimester and is responsible for 9% of total maternal deaths (Anderson *et al.*, 2004). Known risk factors for EP are: previous EP, fallopian tube surgery or any nature damage, inflammatory pelvic disease, sexually transmitted diseases, multiple sexual partners, early sexual intercourse beginning age, maternal age higher than 35 years old, infertility, assisted fertilization techniques, smoking, contraceptive failure (mainly intrauterine device and fallopian tube ligation), endometriosis and Diethyl Stilboestrol exposition (Ankun *et al.*, 1996; Bouyer *et al.*, 2003; Murray *et al.*, 2005).

Early diagnosis remains the most important factor for success in EP treatment (Elito *et al.*, 2008). When it's performed before 6<sup>th</sup> week of pregnancy it enables the introduction of conservative treatment as well as therapeutic actions that could try to ensure future reproductive capacity by preventing tubal EP rupture (Murray *et al.*, 2005; Walker, 2007). Definite diagnosis is reached through realization of subsidiary exams. Nowadays three are routinely performed: beta-hCG serum levels, transvaginal ultrasonography (US) and, exceptionally, uterine curettage in order to evaluate gestational remains presence in abortions (Stovall *et al.*, 1990; Garcia *et al.*, 2001; Sivalingman *et al.*, 2011). Beta human chorionic gonadotropin (beta-hCG) is the most important serum marker to diagnose and monitor EP. Its values are usually smaller than expected for gestational age (Elito, 2006; Elito *et al.*, 2012). Interpretation of beta-hCG must be associated with US data to determine correctly pregnancy implantation site. When it reaches values higher than 2,000.00 mIU/mL,

intrauterine gestational visualization is mandatory in order to exclude EP (Elito *et al.*, 2012). Transvaginal US may identify in EP images such as a living or not embryo (in which cardiac activity is determined), tubal ring and *hematosalpinx* (Kirk *et al.*, 2007; Elito *et al.*, 2012).

There are three possible treatments for EP: expectant, conservative with Methotrexate (MTX) usage or surgical. Surgery is considered the standard treatment, described as the removal of all conception products along, many times, with fallopian tube (Parry *et al.*, 1974). Expectant treatment is described as the follow up of a stable EP, monitoring and expecting its spontaneous involution (Barnhart *et al.*, 2004). In this therapeutic modality, EP mass size must not be greater than 5.0 cm in its major diameter (Han, 1998; Elito *et al.*, 1999). There is no consensus regarding beta-hCG maximum acceptable value for this treatment. Recent studies indicate propitious prognostic when this value is lower than 1,500.00 mIU/mL (Elito *et al.*, 2008). There also must be no living embryo identification by US. Follow up is carried through beta-hCG series every 48 hours, with at least 15% descent, observed until it reaches non-pregnant levels, considered cure criteria (Han *et al.*, 1999). Conservative treatment is made by the use of MTX, a Folic acid antagonist that diminishes the formation of important elements for DNA and RNA synthesis involved in embryonic division. Thus it promotes embryonic death and involution (Elito *et al.*, 2012). Possible, but rare, side effects include stomach tenderness, nausea, vomiting, stomatitis, dizziness, neutropenia, reversible alopecia and pneumonitis (Schoenfeld *et al.*, 1992; Lipscomb *et al.*, 1999; Barnhart *et al.*, 2003). Advantages attributed to MTX use include avoiding surgical and anesthetic risks, lower financial costs, fast return to usual activities and, most

important of all, the possibility to keep the affected fallopian tube as well as possible future fertility capacity (Elito *et al.*, 2012). The indication of MTX use obeys certain points that aim to predict its success. These points are: hemodynamic stability; EP mass smaller than 3.5 cm in US; mild clinical symptoms; normal hepatic and renal function; desired future pregnancy; availability to keep follow up until cure is reached; comprehension of its risks and advantages by the patient and easy access to an emergency facility at any time during the follow up (Elito *et al.*, 2012). Beta-hCG is the most reliable parameter to evaluate the risk in MTX treatment indication (Elito *et al.*, 1999; Elito *et al.*, 2012). A systematic review demonstrated 5.45 % *odds ratio* (OR) to failure with confidence interval (CI) = 3.04 to 9.78 when beta-hCG is higher than 5,000.00 mIU/mL (Menon *et al.*, 2007). In 1999 Elito *et al.* proposed the Elito-Camano index to evaluate chances to success with MTX treatment. Its interpretation can predict response probability to the drug (Elito *et al.*, 1999). Absolute contraindications to MTX use are: intrauterine pregnancy; immunodeficiency; mild or severe anemia; leukopenia; thrombocytopenia; previous sensitivity to MTX; active peptic ulcer or pulmonary disease; hepatic or renal disease; and breastfeeding (Elito *et al.*, 2012). Relative contraindications are: cardiac embryo activity; beta-hCG higher than 5,000.00 mIU/mL; descending beta-hCG prior to MTX administration; blood transfusion restrictions presented by the patient; and impossibility to keep follow up for any reason (Elito *et al.*, 2012). Administration of MTX is usually made in a single dose, due to association with less adverse effects with similar success. It's administered via intramuscular injection or directly into the mass by US guiding (Cepni *et al.*, 2004). The systemic dose, calculated by body surface area, is 50 mg/m<sup>2</sup> (Elito

*et al.*, 2012). Follow up is made with serum beta-hCG levels obtained initially in days 4 and 7. The result in day 4 may present mild rise, even when there is a good response to the drug. This behavior is attributed to hormone liberation through trophoblastic destruction and must not be interpreted as treatment failure until day 7 result is presented (Skubisz *et al.*, 2011). Success is evidenced when there is beta-hCG fall of at least 15% of the prior value (Elito *et al.*, 1999). When this fall is not confirmed there are two possibilities of action: readminister MTX with the same dose (maximum 2 times more) or change treatment to surgery (Elito *et al.*, 2012). Follow up in patients with good response must continue weekly until beta-hCG reaches non-pregnant levels, which may take 3 to 8 weeks (Barnhart *et al.*, 2003; Guvendag *et al.*, 2010). The EP mass observed by US may take more time (3 to 6 months) to involution (Elito *et al.*, 2010).

Evaluation of tubal permeability as a predictive future reproductive factor shown in histerosalpingography was demonstrated in 78 to 84% patients that were well selected for treatment with MTX (Lipscomb *et al.*, 2000; Elito *et al.*, 2005). Intrauterine pregnancy after treatment was demonstrated in 65% and recurrence was seen in 13% (Lipscomb *et al.*, 2000).

The severity of possible acute and chronic consequences associated to EP as well as the possibility of early diagnosis and treatment justify the efforts to widen the understanding of this gestational disease. In our region there aren't many studies carried out for long periods of time. Our study aims to amplify this knowledge and verify possible risk factors involved in the progression to surgery in patients with expectant or conservative treatment and to verify risk factors

involved in failure to respond to MTX throughout de analysis of an experience of 17 years.

### **Materials and Methods**

This retrospective cross-section study was carried out at the Centro de Doenças Trofoblásticas Gestacionais (CDTG) da Irmandade de Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCOMPA), between January 1995 and December 2012. We included in the study all patients assisted at the emergency service at the referred hospital that were diagnosed with ectopic pregnancies and that were considered candidates to expectant or conservative treatment. Patients were all evaluated at the CDTG using for this data from clinical history, US and beta-hCG results. Their condition and possible treatments were explained to them. Inclusion criteria were: confirmation diagnosis of EP and treatment followed by the service, whether expectant, clinical or surgical. Exclusion criteria were: EP not confirmed after evaluation by the CDTG; and lack of data records compromising analysis.

Sample was then divided in three groups: Group 1 - expectant treatment; Group 2 – conservative treatment; and Group 3 – surgery treatment. Group 1 was constituted by patients who were only observed and beta-hCG levels were assessed each 48 hours. Group 2 was formed by patients with insufficient diminishing beta-hCG levels (<15%) in 48 hours which were treated then with MTX. An adaptation to *Elito-Camano index* is used to evaluate candidates to be included in this group. Data from Doppler velocimetry are not available in our US service. All other criteria are taken in consideration and the interpretation of

it is made as described by the author. Group 3 was represented by patients that were not good candidates for conservative or expectant treatments, those who did not wish these options or that progressed for surgery for any reason, such as non response for MTX treatment or progression and GE mass rupture.

Following data were analyzed: maternal age; number of pregnancies; previous EP; gestational age at the diagnosis of EP; smoking; initial beta-hCG; clinical presentation (abdominal pain and vaginal bleeding); EP mass laterality; free fluid in pelvic cavity at US; embryo visualization at US; presence of embryo cardiac activity at US; previous use of intrauterine device (IUD); positive test for *Chlamydia trachomatis* (considered positive for any positive title in serum IgG or IgM antibodies in indirect immunofluorescence); side effects to use of MTX; and number of MTX administrations.

Outcomes considered were: progression to surgery in groups 1 and 2; beta-hCG negativation; time elapsed for beta-hCG negativation and EP rupture. We also evaluated risk factors present and it's relation with the outcomes: progression to surgery and failure in MTX treatment.

Data was stored in EXCEL database. Quantitative variables (maternal age, gestational age at EP diagnosis, initial beta-hCG, EP mass size and number of MTX doses) were described in mean and standard deviation (SD) or median and interquartile range. Categorical variables (smoking, clinical symptoms, EP mass laterality, presence of free fluid in pelvic cavity, positive test for *Chlamydia trachomatis* and MTX side effects) were described in absolute and relative frequencies.

For mean comparison among groups, we performed these tests: *t-student*, ANOVA and Kruskal-Wallis. If asymmetric data was found, Mann-

Whitney or Tukey test was performed. For proportion comparison, Pearson Chi-Square test or Fisher's exact test was performed. Significance level chosen was 95% ( $p \leq 0.05$ ) and data analysis was performed in SPSS program, v.17.0.

This study was approved by the ISCMPA research ethics committee (protocol number 81423/12) and by the Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre research ethics committee (protocol number 1795/12). This is a retrospective cross-sectional study, and therefore consent form for record access was not necessary. Data obtained was used only in the study and data confidentiality was secured.

## Results

Eighty-eight patients composed total sample. From these, 8 (9.1%) were excluded. Mean (SD) maternal age was 28.8 ( $\pm 5.7$ ) years old, ranging from 16 to 41. We found 11 (13.8%) patients with history of one previous EP and 2 (2.5%) with two previous EP. Mean (SD) gestational age at EP diagnosis was 41.3 ( $\pm 12.2$ ) days. Five (6.3%) patients were smokers. Median initial beta-hCG was 745.00 mIU/mL ( $P_{25}=279.00$ ;  $P_{75}=2,231.00$ ). Abdominal pain was present in 62 (77.5%) patients and vaginal bleeding in 64 (80%). Ectopic pregnancy mass laterality found was at right in 45 (56.6%) patients. Mean (SD) EP mass size was 2.5 ( $\pm 1.3$ ) cm, ranging from 0.4 to 7.0 cm. Free fluid in pelvic cavity was found in 26 (32.5%) patients. Embryo visualization was possible in 5 (6.25%) patients and embryo cardiac activity in 4 (5%). Previous IUD use was found in 5 (6.25%) patients. *Chlamydia trachomatis* positive test was positive in 29/62 (46.8%) patients. Regarding the number of MTX doses administered, 22

(73.3%) patients submitted to conservative treatment needed only one. New administration was necessary one more time in 6 (20%) patients and one (3.3%) patient, with interstitial EP, was submitted to 10 re-applications. In one (3.3%) patient this information was not found.

Group 1 was constituted by 35 (43.8%) patients. Group 2 by 30 (37.5%). And Group 3 by 15 (18.8%).

There was statistically significant difference between groups 1 and 2 regarding to initial beta-hCG ( $P=0.010$ ), being higher in the group treated with MTX. This difference was not observed between group 3 when compared to any of the others. We also found statistically significant difference between MTX and surgery groups in EP mass size ( $P=0.010$ ), being higher in surgery group. This difference was not observed when expectant group was compared with any of the other groups. We found no statistically significant difference among the three groups when analysis was performed for maternal age, number of pregnancies, gestational age, smoking, positive test for *Chlamydia*, previous IUD use, previous EP history, embryo visualization, embryo cardiac activity, free fluid in pelvic cavity, abdominal pain and vaginal bleeding ( $P=0.051$ ;  $P=0.285$ ;  $P=0.982$ ;  $P=0.682$ ;  $P=0.895$ ;  $P=0.978$ ;  $P=0.227$ ;  $P=0.373$ ;  $P=0.842$ ;  $P=0.902$ ;  $P=0.533$  and  $P=0.265$  respectively) (Table 1).

We found 5/31 (16.1%) patients with nausea, vomiting and stomatitis. Other side effects were not found in our sample.

Regarding patients follow up, in 8 (24.2%) in the expectant treatment group and in 9 (32.1%) in MTX treatment group, surgery was necessary. Success rate in group 1 was 77.1% and in group 2 was 69%. There was no statistically significant difference between these two groups when analyzing

progression to surgery, beta-hCG negatvation or EP mass rupture ( $P=0.690$ ;  $P=0.651$  and  $P=0.451$  respectively). However, time elapsed for beta-hCG negatvation was higher in MTX treatment group ( $P=0.03$ ) when compared to expectant treatment group with statistically significant difference (Table 2).

Risk factors for progression for surgery were analyzed in expectant and MTX treatment groups using Poisson's univariate analysis. We found that positive test for *Chlamydia trachomatis* and beta-hCG higher than 1,000.00 mIU/mL presented statistically significant risk elevation in progression for surgery. Relative risk (RR) for positive *Chlamydia* test was 5.65 (CI:1.38-23.2) with  $P=0.016$ . For beta-hCG > 1,000.00 mIU/mL RR was 3.00 (CI:1.10-8.22) with  $P=0.033$ . We found no statistically significant difference in risk elevation for progression for surgery for EP previous history, IUD previous use, maternal age and EP mass size ( $P=0.269$ ;  $P=0.796$ ;  $P=0.133$  and  $P=0.517$  respectively) (Table 3). In order to control confusion factors, variables with  $P<0.25$  in univariate analysis were submitted to multivariate Poisson's regression and results remained with statistical significance for *Chlamydia* positive test and beta-hCG > 1,000.00 mIU/mL. In this analysis *Chlamydia* RR was 5.92 (CI:1.49-23.5) with  $P=0.011$  and beta-HCG > 1,000.00 mIU/mL RR was 2.91 (CI:1.09-7.74) with  $P=0.033$  (Table 4).

We also analyzed risk factors associated with conservative treatment with MTX success and, through univariate analysis, positive test for *Chlamydia trachomatis* was found as risk factor for MTX failure with RR = 0.50 (CI:0.26-0.98). Other risk factors analyzed did not present statistical significance.

## Discussion and Conclusions

We found that, through demographic characteristics analysis, the 3 studied groups were comparable, except in regard to two variables that are determinant in the selection of treatment to EP: beta-hCG and EP mass size.

Our study found, according to literature, mean EP mass size higher in the group that was submitted to surgery when compared with the group that was treated with MTX. Three studies imputed to EP mass size a relation to worse response with MTX use. It was postulated by them a cutoff point of 3.5cm, where every EP with equal or lower mass size present good chances to MTX positive response (Elito *et al.*, 1999; Soares *et al.*, 2004; Da Costa Soares *et al.*, 2008). In 2011 Tulandi published a study where he considered as a relative contraindication to MTX use the EP size greater than 3.5 cm. However, this restriction was based in small prior studies with inconsistent protocols and results.

Some studies have evaluated the relationship between EP mass size and MTX failure. Shalev (1995) recommended that MTX should only be used when EP mass size was < 2.0 cm with 48% risk for MTX failure with greater size masses. In our study this was not found and it was not possible to attribute EP mass size as a risk factor for MTX failure.

We found initial beta-hCG higher in the group submitted to MTX treatment when compared to surgery group. We also observed that the time elapsed for beta-hCG negativation was higher in the MTX group, probably due to those higher values found. The maximum acceptable value for indication of expectant or conservative treatment with MTX is controversial in literature. Most

studies advise the adoption of expectant treatment when beta-hCG is not higher than 1,500.00 mIU/mL (Hajenius *et al.*, 1995). Some other authors, however, recommend this kind of treatment even with higher values (Lang *et al.*, 1997). Elito and Camano in 2006 demonstrated in their research beta-hCG mean (SD) with expectant treatment of 648.8 ( $\pm$ 745.7) mIU/mL with MTX treatment of 2,642.00 ( $\pm$ 2,315.1) mIU/mL.

It is well known that low beta-hCG levels at EP diagnosis are related to expectant treatment success, once it represent less trophoblastic invasion. Tulandi (1992) states that expectant treatment can be indicated to patients with beta-hCG below 1,000.00 mIU/mL. Han *et al* (1999) as well as Elito and Camano (2006) concluded that low beta-hCG levels is the success predictor factor most frequently found in patients with spontaneous EP involution. In our study, lower values were found in the group with expectant treatment when compared with the group treated with MTX (with statistically significant difference). The importance about this finding consists in the determination of the initial treatment in EP patients. The higher the cutoff point, higher will be the chances of non-interference in initial viable dubious pregnancies as well as in EP that could spontaneously resolve, but also higher will be the risk for fallopian tube rupture. For this reason we also studied a possible relationship between beta-hCG and progression for surgery, considering beta-hCG as a risk factor for such, in groups 1 and 2. Our study showed that beta-hCG higher than 1,000.00 mIU/mL and positive test for *Chlamydia* are important risk factors for this outcome.

There is no consensus in literature regarding to beta-hCG levels and progression for surgery. A study published in 2011 by Rabischong *et al.*