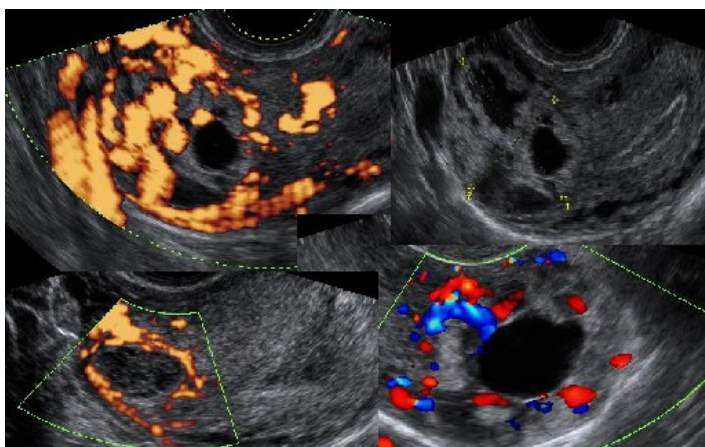


Lúcia Correia
Gervásio Silva
Carlos Barros
Carlos Marques

GRAVIDEZ ECTÓPICA INTERSTICIAL O Estado Da Arte



Correia L, Silva G, Barros C, Marques C.

GRAVIDEZ ECTÓPICA INTERSTICIAL
O Estado Da Arte

Lúcia Correia
Mestre em Medicina

Interna do Internato Complementar de Ginecologia e
Obstetrícia da Maternidade Dr. Alfredo da Costa, Lisboa.

Gervásio Silva

Assistente Graduado de Ginecologia e Obstetrícia da
Maternidade Dr. Alfredo da Costa, Lisboa.

Carlos Barros

Assistente Graduado de Ginecologia e Obstetrícia da
Maternidade Dr. Alfredo da Costa, Lisboa.

Carlos Marques

Director do Serviço de Ginecologia da Maternidade Dr. Alfredo
da Costa, Lisboa.

AVISO LEGAL

O tratamento da gravidez ectópica intersticial é um campo em constante mudança. O editor e autores de Gravidez Ectópica Intersticial: O Estado da Arte tem envidado todos os esforços para fornecer informações que sejam precisas e completas até a data de publicação. No entanto, tendo em vista as rápidas mudanças, bem como a possibilidade de erro humano, este site pode conter imprecisões técnicas, tipográficas ou outros erros. É da responsabilidade do médico assistente basear-se na experiência e conhecimento sobre o paciente para determinar a melhor opção terapêutica. As informações contidas neste documento é fornecido "como está " e sem qualquer tipo de garantia. Os colaboradores deste livro rejeitam a responsabilidade por quaisquer erros ou omissões ou por resultados obtidos com a utilização das informações aqui contidas.

Prefácio

A gravidez ectópica intersticial tem visto a sua incidência aumentar, representando 2% a 4% do total das gravidezes ectópicas, e está associada a 2% a 3% de taxa de mortalidade materna. Apesar da sua relevância clínica crescente, a maioria da informação existente sobre esta patologia provém da apresentação de casos clínicos.

Os autores apresentam o que de mais recente se tem descrito sobre esta patologia, abordando definição, epidemiologia, factores de risco e patogenia; diagnóstico clínico, laboratorial e imagiológico; e abordagens terapêuticas, desde os métodos clássicos, até ao que de mais recente tem sido apresentado, nas vertentes médica e cirúrgica.

Autores

Lúcia Correia

Serviço de Ginecologia

Maternidade Dr. Alfredo da Costa

Rua Viriato

1069-089, Lisboa

Portugal

luciaaccorreia@gmail.com**Carlos Barros**

Serviço de Ginecologia

Maternidade Dr. Alfredo da Costa

Rua Viriato

1069-089, Lisboa

Portugal

Carlos Marques

Serviço de Ginecologia

Maternidade Dr. Alfredo da Costa

Rua Viriato

1069-089, Lisboa

Portugal

Gervásio Silva

Serviço de Ginecologia

Maternidade Dr. Alfredo da Costa

Rua Viriato

1069-089, Lisboa

Portugal

Abreviaturas

BC: batimentos cardíacos fetais	MTX: metotrexato
β-hCG: fração beta da gonadotrofina humana coriônica.	PMA: procriação medicamente assistida
CDC: Center for Disease Control and Prevention	RNA: ácido ribonucleico
DES: dietilstilbestrol	S: sensibilidade
DIU: dispositivo intra-uterino	SG: saco gestacional
DNA: ácido desoxiribonucleico	VPN: valor preditivo negativo
E: especificidade	VPP: valor preditivo positivo
EV: endovenosa	3D: tridimensional
FIV: fertilização in vitro	
GIFT: transferência inra-tubária de gâmetas	
IM: intra-muscular	

Índice

1. Introdução.....	14
2. Definição.....	14
3. Epidemiologia	17
4. Factores de Risco.....	19
5. Patogenia.....	22
6. Diagnóstico.....	24
6.2. Imagiologia.....	30
6.2.1. Ecografia.....	30
6.2.2. Outros exames imagiológicos.....	39
6.3. Marcadores hormonais.....	39
6.3.1. β -hCG.....	40
6.3.2. Progesterona.....	43
6.3.3. Outros marcadores hormonais.....	44
6.4. Outros Exames Complementares de Diagnóstico	46
6.4.1. Laparoscopia diagnóstica.....	46
6.5. Hemograma.....	47
7. Tratamento.....	48
7.2. Terapêutica médica.....	52
7.2.1. Metotrexato.....	52
7.2.2. Outros fármacos.....	69
7.3. Terapêutica Cirúrgica.....	70
7.3.1. Laparoscopia.....	71
7.3.2. Histeroscopia.....	74
7.4. Novas abordagens terapêuticas.....	76
7.4.1. Embolização das artérias uterinas.....	76
8. Profilaxia da Isoimunização Rh.....	78

9. Conclusão.....	79
10. Referências.....	83

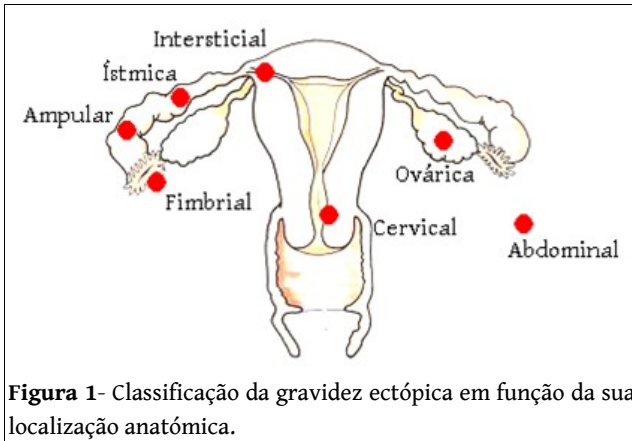
1. Introdução

A gravidez ectópica intersticial é uma forma rara de gravidez ectópica que tem visto a sua incidência aumentar.

Os avanços alcançados no campo da ecografia e a introdução de testes mais sensíveis para doseamentos hormonais tornaram possível o diagnóstico mais precoce e exacto, fundamental para a introdução e desenvolvimento de abordagens terapêuticas mais conservadoras, nesta que era considerada uma patologia apenas passível de tratamento cirúrgico com recurso a laparotomia.

2. Definição

A palavra **Gravidez Ectópica** deriva do grego “*ektopos*” que significa “fora do lugar” e define a implantação do blastocisto fora do revestimento endometrial uterino. De acordo com o local de implantação assim se classifica a gravidez ectópica (Figura 1).



A Tabela 1 apresenta as respectivas incidências .

Tabela 1- Incidência dos diferentes tipos de gravidez ectópica.	
Classificação	%
Tubária	98,3
Ampular	79,6
Ístmica	12,3
Fimbrial	6,2
Intersticial	1,9
Extra-tubária	1,7
Abdominal	1,4
Ovárica	0,15
Cervical	0,15

Fonte: Pisarka 1999.

Num estudo retrospectivo envolvendo 1800 casos de gravidez ectópica submetida a tratamento cirúrgico (Bouyer 2002), foram obtidos valores semelhantes, exceptuando o facto de as gravidezes ováricas serem mais frequentes que as abdominais (3,2% e 1,3%, respectivamente) e de não terem identificado gravidezes cervicais.

A gravidez ectópica intersticial (a partir de agora designada por gravidez intersticial) é aquela em que a implantação ocorre no trajecto intra-mural da trompa, porção proximal da trompa com cerca de 0,7 mm de largura e 2 cm de comprimento, envolta por miométrio. Os termos intersticial e cornual são utilizados como sinónimos pela maioria dos autores mas esta nomenclatura não é consensual, devendo distinguir-se a gravidez intersticial da gravidez cornual, aquela em que o produto de concepção se implanta e desenvolve na porção lateral fúndica uterina, num dos cornos do útero bicórnio ou no interstício de um útero unicórnio (Lau 1999).

3. Epidemiologia

Identificada pela primeira vez no século XI, a gravidez ectópica era geralmente fatal até aos meados do século XVIII. Antes de 1893 os relatos de gravidezes intersticiais provinham de autópsias.

No início do século XX, os avanços na anestesia, nas transfusões sanguíneas e nos antibióticos, contribuíram para a diminuição na taxa de mortalidade materna.

Segundo dados do Center for Disease Control and Prevention (CDC)-1995, entre 1970 e 1992 verificou-se um aumento rápido da incidência da gravidez ectópica, tendo o número de hospitalizações aumentado de 17800, em 1970, para 58200 em 1992. O número total de gravidezes ectópicas estimado para 1992 era de 108000 (95% CI: 83600-134.000), correspondendo a uma incidência de 19,7/1000.

Este aumento parece estar associado a:

- 1- Aumento da prevalência de factores de risco, designadamente:

a. Aumento de doenças sexualmente transmissíveis responsáveis por patologia tubária;

b. Aumento das infecções decorrentes de abortos provocados;

c. Incremento da realização de técnicas de procriação medicamente assistida;

d. Utilização de terapêuticas mais conservadoras de gravidezes ectópicas prévias;

e. Aumento de métodos contraceptivos que, quando falham, predisõem a implantação ectópica;

f. Aumento de técnicas de cirurgia tubária, como a laqueação e as salpingoplastias nos casos de infertilidade.

2- Diagnóstico mais precoce, devido aos avanços tecnológicos, nomeadamente testes mais sensíveis e específicos da fracção beta da gonadotrofina humana coriónica (β -hCG) e desenvolvimento da ecografia transvaginal.

Apesar do aumento da incidência, tem-se verificado uma diminuição da mortalidade materna associada, o que se fica a dever ao diagnóstico precoce e a uma maior adequação das medidas terapêuticas. Ainda assim, a gravidez ectópica continua

a ser uma importante causa de morte materna no primeiro trimestre, respondendo por 10% de todas as mortes relacionadas com a gravidez (Koonin 1997). A gravidez intersticial representa 2 a 4% das gravidezes ectópicas, com uma incidência de 1 por 2500-5000 nados vivos e está associada a uma taxa de mortalidade materna de 2 a 3%, o dobro das restantes gestações tubárias. A principal causa de morte é a hemorragia (85-90%), seguindo-se as complicações infecciosas e os acidentes anestésicos, menos frequentes.

4. Factores de Risco

A etiologia da gravidez ectópica permanece por esclarecer, mas conhecem-se factores de risco para o seu aparecimento (Tabela 2).

Os factores de risco para a gravidez intersticial são semelhantes aos das restantes formas de gravidez ectópica (Tabela 3), mas com especial destaque para a existência de salpingectomia prévia com conservação da porção intra-mural da trompa, antecedente encontrado em cerca de um quarto dos casos, e para as técnicas de procriação medicamente assistida.

Tabela 2: Factores de risco para gravidez ectópica

Factores de Risco	Risco Relativo
Alto Risco	
Cirurgia tubária	21,0
Esterilização – Laqueação tubária	9,3
Gravidez ectópica anterior	8,3
Exposição <i>in utero</i> ao DES	5,6
DIU	4,2 – 4,5
Patologia tubária	3,8 – 21
Risco Moderado	
Tratamentos da Infertilidade	2,5 – 21
Infecções genitais prévias	2,5 – 3,7
Múltiplos parceiros sexuais	2,1
Baixo Risco	
Cirurgia abdominal ou pélvica prévia	0,9 – 3,8
Tabagismo	2,3 – 2,5
Duche vaginal	1,1 – 3,1
1ª relação sexual < 18anos	1,6

Legenda – DES: Dietilestilbestrol; DIU: Dispositivo Intra-Uterino. **Fonte:** Pisarka 1999.

Tabela 3: Factores de risco para gravidez intersticial

Salpingectomia ipsilateral
Gravidez ectópica prévia
FIV e GIFT
Indução da ovulação
Anomalias uterinas
Doenças sexualmente transmissíveis
Doenças inflamatórias pélvicas
Cirurgias pélvicas prévias

Legenda - FIV: Fertilização *in vitro*; GIFT: Transferência intra-Tubária de Gâmetas. **Fonte:** Adaptado de Lau 1999 e Moon 2000.

As salpingectomias prévias com conservação da porção intramural da trompa surgem geralmente no contexto de uma gravidez ectópica tubária anterior, havendo um caso descrito de gravidez intersticial espontânea numa mulher com antecedente de anexectomia esquerda no contexto de um tumor ovárico borderline (Klimer 2006).

No contexto de técnicas de procriação medicamente assistida (PMA) a frequência de gravidez intersticial atinge os 7,3% (versus 1,9% no caso de gestações espontâneas).

5. Patogenia

A evolução natural de uma gravidez ectópica é incerta, com possibilidade de reabsorção trofoblástica, progressão ocasional até idades gestacionais mais avançadas, passando pela hipótese de ruptura e morte materna.

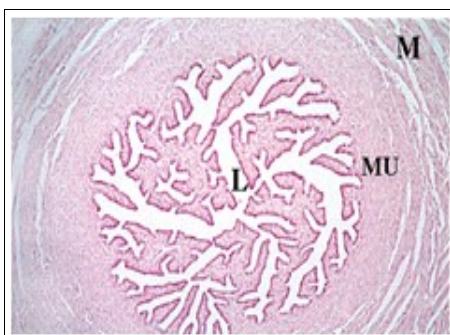


Figura 2 - Imagem histológica de uma trompa, corte transversal. L-Lúmen, M-Muscular, MU-Mucosa.

As trompas (Figura 2) são desprovidas de camada submucosa, o que as torna frágeis e inadaptadas para fenômenos de implantação e crescimento trofoblástico. O tecido trofoblástico em desenvolvimento rapidamente atinge a camada muscular e os vasos sanguíneos, condicionando hemorragia e a possibilidade permanente de ruptura.

As gravidezes intersticiais são as que rompem mais tardiamente uma vez que esta porção das trompas uterinas é envolvida por miométrio, que lhe confere uma maior capacidade de distensão (Tabela 4).

Tabela 4: Tempo de ruptura em diferentes localizações da gravidez ectópica tubária.

Localização	Tempo de ruptura (semanas)
Ístmica	6 – 8
Ampular	8 – 12
Intersticial	12 – 16

Fonte: Adatado de DeCherney 2005.

Por outro lado, a região intersticial é ricamente vascularizada, sendo o seu suprimento sanguíneo arterial proveniente de ramos das artérias ováricas, ramos directos da artéria aorta, e de ramos das artérias uterinas, com origem nas artérias ilíacas internas. Este factor anatómico justifica que a ruptura de uma gravidez intersticial seja a mais perigosa, podendo levar a uma hemorragia maciça, com hemoperitoneu e sinais de hipovolémia.

Apesar de ser geralmente espontânea, a ruptura pode ser precipitada por relações sexuais ou pela palpação bimanual dos órgãos pélvicos, e a proporção de gravidez ectópica que resulta em ruptura ainda é significativa, com valores entre os 22% e os 34% (Saxon 1997, Bickell 2004). A ruptura tubária ocorre sobretudo em mulheres sem antecedentes de gravidez ectópica, naquelas com uma gravidez normal anterior e nas mulheres com menos tempo entre início dos sintomas e início da terapêutica. Não se encontra uma relação com o nível de β -hCG uma vez que a ruptura pode ocorrer mesmo com doseamentos baixos de β -hCG (Saxon 1997), e o tipo de clínica e a avaliação diagnóstica não são úteis na predição de ruptura (Bickell 2004).

6. Diagnóstico

O diagnóstico de gravidez intersticial nem sempre é linear mas assenta nos mesmos critérios conhecidos para a gravidez ectópica tubária: clínicos, imagiológicos (com especial destaque para a ecografia) e laboratoriais (especialmente doseamentos de marcadores hormonais).

Tradicionalmente o diagnóstico era clínico (Tabela 5), mas sofreu uma grande evolução nas últimas décadas, com a introdução de testes sensíveis de β -hCG e com o desenvolvimento da ecografia transvaginal e da laparoscopia. Tornou-se possível o diagnóstico mais precoce e exacto antes do desenvolvimento de sintomas, fundamental para a introdução e desenvolvimento de abordagens terapêuticas mais conservadoras.

Tabela 5: Sintomas de gravidez ectópica.

Sintomas	%
Dor abdómino-pélvica	90 – 100
Amenorreia	75 – 95
Hemorragia vaginal	50 – 80
Vertigem, astenia	20 – 35
Sintomas de gravidez	10 – 25
Urgência em defecar	5 – 15
Molde decidual	5 – 10

Fonte: Graczykowsky 1997.

6.1. Clínica

Clinicamente pode apresentar-se como um quadro agudo, no contexto de ruptura com hemoperitoneu e choque hipovolémico,

representando uma verdadeira emergência médica; ou como um quadro subagudo/crónico, com sintomatologia mais frustrante e arrastada.

Nos casos de ruptura, a doente pode referir dor abdominal súbita, descrita como penetrante, em facada, dilacerante, associada a sintomas vasomotores de vertigens, lipotímia ou síncope. Ao exame objectivo apresenta defesa à palpação abdominal e dor intensa à palpação bimanual, especialmente com a mobilização do colo. O fundo de saco vaginal posterior pode surgir abaulado devido ao acumular de sangue no fundo de saco de Douglas. Sintomas de irritação peritoneal, como dor localizada ao pescoço ou ao ombro, especialmente à inspiração profunda, surgem em 50% das mulheres com hemoperitoneu de grandes dimensões. Apesar dos avanços alcançados até 15 a 20% das gravidezes ectópicas ainda se poderão apresentar como emergências cirúrgicas (DeCherney 2005).

Com o diagnóstico precoce o quadro clínico de apresentação foi sofrendo alterações. A sintomatologia subaguda é agora a mais habitual, com dor abdómino-pélvica e hemorragia

vaginal/spotting, numa mulher sexualmente activa, em idade fértil, ou com teste imunológico de gravidez positivo.

A dor abdómino-pélvica é a queixa mais frequente podendo ser mais ou menos intensa, constante, mas com períodos de agudização, e é, geralmente, unilateral.

A *amenorreia* pode não ser referida pela doente, uma vez que numa proporção significativa de mulheres (cerca de 25%), as metrorragias são confundidas com uma menstruação. É necessária uma anamnese cuidadosa para definir perdas hemáticas de características anómalas, diferentes da menstruação habitual.

A hemorragia vaginal (metrorragia) é geralmente escassa e de sangue escuro e tem origem na decídua involuída, devido à produção insuficiente de progesterona. Uma hemorragia vaginal profusa, apesar de mais frequentemente estar associada a um aborto, pode também ocorrer numa gravidez ectópica. Em 5-10% dos casos toda a decídua em involução pode ser expulsa através do canal cervical - molde decidual - com identificação histológica de endométrio secretor superficial, sem células trofoblásticas. Macroscopicamente mimetiza a passagem de

produto de concepção de um aborto espontâneo e clinicamente, a sua passagem pode ser acompanhada de dor abdominal semelhante a um aborto.

O exame objectivo, com observação com espéculo e exame bimanual, deve ser realizado, mas são de evitar manipulações intempestivas que podem condicionar uma ruptura iatrogénica. A observação com espéculo permite avaliar as perdas hemáticas e determinar a sua proveniência (nestes casos observa-se a exteriorização de sangue escuro pelo orifício cervical externo).

Ao exame bimanual o útero pode surgir assimétrico ou apresentar alterações típicas da gravidez, incluindo amolecimento e ligeiro aumento em cerca de 25% das mulheres (Stabile 1990). A palpação dolorosa, particularmente na exploração do fundo de saco vaginal posterior e á mobilização do colo, está presente em três quartos das mulheres com gravidez ectópica rota ou em ruptura, podendo estar ausente em gestações ectópicas não rotas.

Numa gravidez intersticial não rota os sinais vitais são normais. Nos casos de ruptura, com hemorragia moderada, pode ocorrer um aumento ligeiro da tensão arterial ou uma reacção vasovagal

com hipotensão e bradicardia. Nos casos de hemorragia grave surge hipotensão associada a taquicardia e choque.

Nenhum dos sinais ou sintomas é patognomónico de gravidez intersticial. Apesar da tríade clássica de amenorreia, dor abdominal e hemorragia vaginal ser muito sugestiva, esta apenas está presente em 50% das doentes e existem várias situações, patológicas ou não, que podem causar manifestações clínicas semelhantes (Tabela 6).

Tabela 6: Diagnóstico diferencial da gravidez intersticial

Gravidez intra-uterina
Gravidez em útero bicórnio
Mioma uterino
Salpingite
Aborto
Ruptura de corpo amarelo hemorrágico ou folículo
Torção ou ruptura de quisto ovárico
Torção do ovário
Distúrbios gastro-intestinais
Apendicite
Doenças do aparelho urinário

Fonte: Adaptado de De Lancey 1997 e Moura 2005.

Fonte: Adaptado de (Moura 2005, De Lancey 1997).

A assimetria à palpação do útero não é patognomónica da presença de gravidez intersticial, podendo traduzir igualmente a presença de um mioma uterino ou a existência de gravidez num útero bicórnio. Estes dois diagnósticos diferenciais podem estar facilitados se existirem ecografias prévias documentando miomas ou alterações na forma do útero. Uma protusão dura favorece o diagnóstico de mioma uterino, já uma protusão de consistência elástica é um dado mais favorável ao diagnóstico de gravidez intersticial.

A existência de episódios semelhantes no passado, as características da dor e da metrorragia, a presença / ausência de febre e os dados do exame objectivo podem permitir o diagnóstico diferencial, mas por vezes a incerteza ou o erro são difíceis de ultrapassar.

6.2. Imagiologia

6.2.1. Ecografia

A ecografia veio revolucionar o processo de diagnóstico da gravidez ectópica, ao permitir identificar massas anexiais com

cerca de 10mm de diâmetro e caracterizá-las, ao mesmo tempo que possibilita a observação da cavidade endometrial.

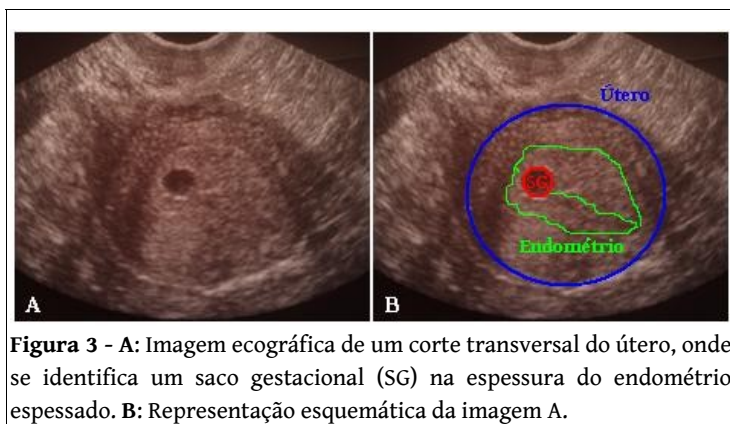
No que diz respeito à patologia pélvica, a ecografia transvaginal é considerada superior à transabdominal, por apresentar uma maior resolução. Contudo, esta última permite uma visão mais ampla da cavidade abdominal, pelo que deve ser usada como complementar se a gravidez ectópica não é identificada com a sonda transvaginal.

A ecografia tem uma sensibilidade global de 96% e uma especificidade de cerca de 88% no diagnóstico de gravidez ectópica (VPP de 89% e VPN de 95%), mas a experiência do ecografista é um factor da maior importância.

A avaliação ecográfica de uma doente com suspeita de gravidez ectópica deve começar pelo **útero** pois a existência de uma gravidez viável *in utero* torna pouco provável a coexistência de uma gravidez ectópica. Ainda assim, a avaliação das áreas anexiais deve ser sempre realizada como parte integrante de todos os exames ecográficos pélvicos, mesmo quando é detectada uma gravidez intra-uterina. Esta avaliação deve ser ainda mais

cuidadosa nos casos de PMA, em que a probabilidade de existir uma gravidez heterotópica é maior.

O primeiro sinal ecográfico de uma gravidez é o saco gestacional (SG), uma imagem arredondada, anecogénica, com um anel hiperecogénico envolvente, que corresponde ao trofoblasto (Figura 3).



Esta imagem pode ser identificada 2 semanas após a implantação, cerca das 4 semanas de *amenorreia*. O saco gestacional normalmente implantado adere a uma das camadas da decídua e a cavidade endometrial pode ser visualizada como uma fina linha hipocogénica em redor da linha hiperecogénica que é o trofoblasto – sinal interdecidual. Prévio à identificação

do SG é possível identificar pequenas imagens anecogénicas, com diâmetros inferiores a 10mm, cuja natureza gestacional nem sempre é segura, e que podem ser mimetizadas, na gravidez ectópica, por acumulações de fluidos deciduais ou sangue. Nestes casos, com a progressão da gravidez ectópica, o desprendimento da decídua com acúmulo subsequente de líquido ou sangue dentro da cavidade pode formar o chamado “pseudo saco-gestacional”.

Ao contrário dos sacos gestacionais que se localizam na espessura de uma das linhas endometriais, descentrados, os pseudo sacos gestacionais estão habitualmente centrados na cavidade, são mais alongados e irregulares, e não exibem o contorno hiperecogénico típico conferido pelo trofoblasto. No estudo com Doppler, os sacos gestacionais verdadeiros (de implantação uterina ou ectópica) apresentam uma intensa vascularização periférica (imagem em “anel de fogo”), com índices de resistência na ordem dos 0,40-0,45, enquanto que o contorno dos pseudo sacos-gestacionais tem um aspecto “frio”, com índices de resistência superiores a 0,55.

A próxima etapa de uma gravidez que evolui normalmente é o aparecimento da vesícula vitelina no interior do saco gestacional, ecograficamente traduzida por uma estrutura arredondada com cerca de 2-6 mm, com centro hipocogénico e um anel hiperecogénico envolvente (Figura 4).

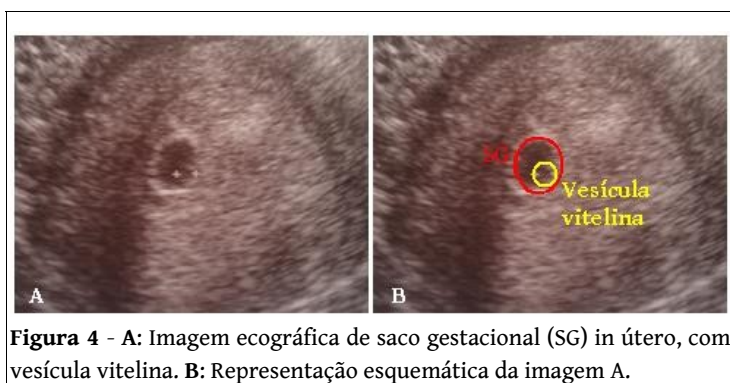


Figura 4 - A: Imagem ecográfica de saco gestacional (SG) in útero, com vesícula vitelina. B: Representação esquemática da imagem A.

O pólo embrionário desenvolve-se posteriormente e surge à ecografia como uma linha hiperecogénica unida à vesícula vitelina.

A identificação definitiva de um embrião viável implica a observação de batimentos cardíacos.

Na ausência dos achados ecográficos de gravidez localizados no útero, este diz-se vazio. Num útero vazio o passo seguinte é avaliar a linha endometrial. À ecografia o endométrio surge

como uma dupla linha ecogénica, com uma linha anecogénica central, correspondendo à cavidade endometrial. A espessura do endométrio pode, por si só, ser preditivo de uma gravidez. Nas gestações intra-uterinas iniciais, ainda não visualizadas, a espessura da imagem endometrial é, em média, de 13,42 mm ($\pm 0,68$ mm), e nos casos de gravidez ectópica, de 5,95 mm ($\pm 0,35$ mm) e quase nunca ultrapassa os 13 mm. Contudo, 97% das gravidezes iniciais com linha endometrial inferior a 8 mm são anormais (Spandorfer 1996).

A avaliação das **áreas anexiais** é o próximo aspecto fundamental.

Nas implantações ectópicas o produto de concepção torna-se mais difícil de identificar. O saco gestacional pode ser mais irregular ou parcialmente colapsado, formando uma massa heterogénea e complexa. Da revisão dos achados ecográficos de 12 mulheres com gravidez intersticial, a presença de um saco gestacional foi identificada apenas em 33% dos casos, apresentando os restantes 67% uma massa heterogénea na região intersticial (Acherman 1993).

Por fim, realiza-se a avaliação do **fundo de saco de Douglas**. É frequente encontrar líquido livre no fundo de saco, mesmo na ausência de ruptura. A sua presença, sendo sugestiva de gravidez ectópica, não é contudo patognomónica, nem a sua ausência exclui o diagnóstico.

O diagnóstico da gravidez intersticial assenta principalmente no achado ecográfico de um útero vazio com um saco gestacional (Figura 5) ou massa gestacional altos, localizados excentricamente no fundo uterino, separados da cavidade endometrial, envolvida por miométrio, de modo incompleto ou assimétrico, com menos de 5mm de espessura.

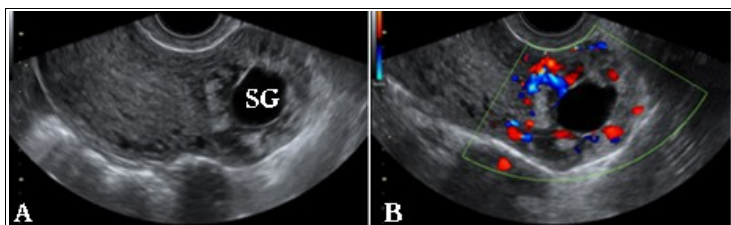


Figura 5 - A: Saco gestacional (SG), sem embrião, na região intersticial esquerda, deformando a silhueta uterina; B: Vascularização exuberante em anel. Costesia do Dr. Duarte Rosa.

Um saco gestacional excêntrico é aquele que se localiza a menos de 1cm do ponto mais lateral do fundo uterino (Timor-Tritsch

1992). Para estes autores a aplicação dos critérios ecográficos atrás escritos atinge uma especificidade de 90% mas uma sensibilidade de apenas 40%.

Outro achado ecográfico útil no diagnóstico da gravidez intersticial é a linha intersticial, apresentando maior especificidade e sensibilidade do que os restantes achados ecográficos propostos para o diagnóstico (Acherman 1993) (Tabela 7).

Tabela 7: Exactidão dos diferentes sinais ecográficos de gravidez intersticial				
Achado ecográfico	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)
Linha intersticial	80	98	96	91
Saco gestacional excêntrico	40	88	63	75
Espessura do miométrio	40	93	75	76

Legenda: E- Especificidade; S- Sensibilidade; VPP- Valor Preditivo Positivo; VPN- Valor Preditivo Negativo. **Fonte:** Ackerman 1993.

A linha intersticial traduz-se ecograficamente por uma linha ecogénica que se estende até à região intersticial e atinge o centro da imagem ecográfica da gravidez intersticial (Figura 6).

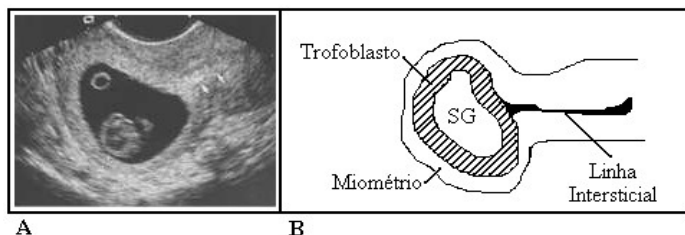


Figura 6 - A: Ecografia transvaginal em corte coronal, mostrando gravidez intersticial com miométrio fino (+) e linha intersticial (setas); B: Respectiva representação esquemática. SG- saco gestacional.

Em gravidezes intersticiais de menores dimensões esta linha parece representar a porção intersticial da trompa, já nas gestações mais avançadas, com sacos gestacionais ou massas intersticiais de maiores dimensões, esta linha representa o canal endometrial.

Mais recentemente a ecografia tridimensional (3D) tornou-se num excelente meio diagnóstico. Nos cortes coronais a ecografia 3D permite uma melhor visualização de gestações implantadas excentricamente no fundo uterino e do miométrio envolvente (Rastogi 2008).

A falha de diagnóstico de uma gravidez intersticial, por não distinção face a uma gravidez *in utero*, pode acarretar

consequências catastróficas, pelo que, em caso de dúvida, uma segunda avaliação ecográfica pode ser realizada 48 horas após a primeira avaliação, antes de avançar para outros meios diagnósticos.

6.2.2. Outros exames imagiológicos

Outros exames imagiológicos, como a Tomografia Computorizada ou a Ressonância Magnética podem ser úteis no diagnóstico de gravidez ectópica em que a ecografia é inconclusiva ou dúbia. Tais exames raramente são necessários, pois a laparoscopia é o método diagnóstico mais usado nos casos de incerteza.

6.3. Marcadores hormonais

A implantação e o desenvolvimento anormais do trofoblasto conduzem a alterações na sua função endócrina. Nesse sentido foram estudados vários factores hormonais, na tentativa de identificar um que fosse capaz de diferenciar entre implantação ectópica e intra-uterina, mas nenhum dos marcadores até hoje conhecidos permite essa distinção, pelo que são usados para

distinguir uma gravidez de desenvolvimento normal duma gravidez anormal, independentemente do local de implantação.

Os marcadores hormonais actualmente utilizados são a β -hCG e a progesterona.

6.3.1. β -hCG

A gonadotrofina humana coriónica (hCG) é o marcador de gravidez por excelência. Sintetizada pelo trofoblasto desde que este se diferencia, pode ser detectada no sangue materno cerca de 10 dias após a fecundação (3 dias após a implantação). A sua concentração aumenta gradualmente com o aumento do volume do trofoblasto, atingindo um pico aos 50-70 dias após a ovulação (entre as 9 e as 12 semanas de amenorreia).

É responsável pela manutenção do corpo amarelo no ovário até que a placenta se torne o principal órgão endócrino da gravidez, eliminando a necessidade do corpo amarelo, que acaba por involuir. Com a entrada em função da placenta, a síntese de hCG diminuiu, mantendo níveis baixos até ao final da gravidez.

A hCG é uma glicoproteína constituída por duas subunidades - α e β . Enquanto que a subunidade α é partilhada com outras gli-

coproteínas de produção hipofisária, a subunidade β é específica da hCG. Esta especificidade é explorada pelos testes actuais que utilizam anticorpos dirigidos contra a fracção β . A identificação de formas irregulares de hCG, seus fragmentos ou produtos de metabolização varia entre os diferentes testes, pelo que exames diferentes podem fornecer resultados diferentes. Por esta razão é recomendado recorrer sempre ao mesmo laboratório e ao mesmo tipo de exames. Testes positivos permitem concluir pela presença de trofoblasto, não permitindo, contudo, distinguir entre gravidez ectópica e intra-uterina. Ainda assim, enquanto na implantação normal a rápida expansão do trofoblasto é responsável pelo aumento rápido dos níveis de β -hCG no sangue, duplicando a cada 48-72h, esta dinâmica varia na gravidez ectópica, na qual os níveis de β -hCG podem aumentar, diminuir ou manter-se constante e só em 7% dos casos serem normais.

Perante um útero ecograficamente vazio, a distinção entre uma gravidez ectópica e uma gestação intra-uterina muito precoce exige que se estabeleça uma correlação entre os achados ecográficos e os valores de β -hCG. Esta associação aumenta a capacidade de diferenciação entre gravidez ectópica e intra-uterina.

Valores de β -hCG de 2600 mIU/mL é o maior valor de β -hCG numa gravidez não detectada ecograficamente, usando uma sonda vaginal 5 MHz, e 800 mIU/mL o valor mínimo em que é possível a sua detecção (Kadar 1994).

Em geral, aceita-se que com 1000 mIU/mL 50% das gestações intra-uterinas terão tradução ecográfica e que o limiar da visibilidade se situa, normalmente, entre as 1000 e as 2000 mIU/mL. Com a ecografia transabdominal o SG intra-uterino deve ser visualizado com concentrações de β -hCG entre 1800-3600 mIU/mL. A detecção de uma cavidade uterina vazia com títulos de β -hCG acima destes limiares sugere a existência de uma gravidez ectópica ou, na ausência desta, de uma gravidez gemelar na qual são atingidos níveis elevados de β -hCG numa fase mais precoce, quando comparada com uma gestação unifetal, dada a maior actividade trofoblástica presente. Um útero vazio com valores abaixo destes limiares é menos preocupante, uma vez que podemos estar na presença de uma gravidez *in utero* num estágio precoce.

Se na presença de uma massa ectópica ou líquido no fundo de saco de Douglas um valor de β -hCG de 1500 mIU/mL é consid-

erado o limiar, este limiar deve aumentar para 2000 mUI/mL nas doentes sem estes achados ecográficos (Mol 1998). Medições seriadas de β -hCG dão mais informação diagnóstica do que um valor absoluto único, pelo que uma nova medição dos níveis de β -hCG deve ser realizada ao 4º dia. Se a concentração diminuir 50% a doente não necessitará de mais monitorização, uma vez que está colocada de parte uma gravidez ectópica evolutiva. Uma diminuição <50% ou um aumento <50% tornam o diagnóstico de gravidez ectópica muito provável. Já um aumento >50% não permite excluir uma gravidez intra-uterina e neste caso, qualquer opção terapêutica deve ser muito bem ponderada.

Para além do seu papel no diagnóstico a β -hCG é utilizada no controlo terapêutico. Todas as mulheres devem fazer doseamentos semanais dos níveis séricos de β -hCG após tratamento até que os valores se tornem indetectáveis.

6.3.2. Progesterona

Para alguns autores um doseamento único de progesterona pode ser útil na identificação de uma gravidez ectópica, apenas nas gestações espontâneas. Valores superiores a 25 ng/ml

estarão associados a uma gravidez intrauterina viável, excluindo a presença de uma gravidez ectópica com 97,5% de sensibilidade; enquanto valores inferiores a 5ng/ml são altamente sugestivos de uma gravidez inviável, intra-uterina ou ectópica. Valores intermédios (5-25 ng/ml) são inconclusivos. Como grande parte das gestações normais apresenta valores dentro deste intervalo, nomeadamente doseamentos de progesterona superior a 10 ng/ml, este dado é frequentemente inútil no diagnóstico da gravidez ectópica.

Nas gestações resultantes de técnicas de PMA o desenvolvimento simultâneo de vários corpos amarelos decorrentes de estimulação ovárica, assim como a administração de progesterona exógena, acarretam valores elevados de progesterona, perdendo nestes casos a sua utilidade diferenciadora.

6.3.3. Outros marcadores hormonais

Tal como a progesterona, também o seu metabolito **glucoronato de pregnanediol** parece ter utilidade no diagnóstico de gravidez ectópica. Na gravidez ectópica os níveis urinários de

pregnanediol surgem diminuídos e são possíveis de determinar numa amostra única de urina, tratando-se de um teste prático no diagnóstico de gravidez ectópica numa fase precoce, com valor preditivo positivo semelhante à progesterona (Sauer 1988).

Outros autores (Long 1994) compararam o doseamento semi-quantitativo de pregnanediol em amostra única de urina, com o doseamento de β -hCG e concluíram que estes marcadores são igualmente eficazes na predição de gravidez anormal.

Mais recentemente foram utilizados outros marcadores na tentativa de diferenciar uma gravidez normal de uma gravidez ectópica contudo, não foi possível estabelecer um valor discriminativo clinicamente satisfatório. São disso exemplos a **inibina**, que se encontra diminuída no soro de mulheres com gravidez ectópica, e a **creatina cinase**, aumentada na gravidez ectópica, como resultado de lesão da musculatura tubária pelo trofoblasto.

Estes marcadores não são utilizados actualmente na prática clínica.

6.4. Outros Exames Complementares de Diagnóstico

Na ausência de estruturas gestacionais visíveis à ecografia com níveis de β -hCG acima do limiar discriminatório ou de evolução anómala, o diagnóstico de presunção de gravidez ectópica pode estar errado em mais de 50% dos casos (Barnhart 2002), pelo que, se a avaliação inicial falha na localização da gravidez, outros procedimentos diagnósticos devem ser realizados. Algumas das modalidades podem não estar à disposição do médico e a familiaridade com outros procedimentos pode conduzir à utilização de métodos alternativos.

6.4.1. Laparoscopia diagnóstica

A laparoscopia era considerada o Gold Standard no diagnóstico da gravidez ectópica, servindo simultaneamente de método diagnóstico e terapêutico, mas a sua utilização como método de diagnóstico diminuiu com o uso crescente da ecografia. Apresenta como desvantagens ser um procedimento invasivo, necessitar de anestesia geral e o preço elevado. Para além disso, massas de reduzidas dimensões, numa fase precoce, podem não

ser identificadas durante uma laparoscopia, dando uma falsa sensação de alívio. Estes casos devem ser seguidos até se fazer um diagnóstico definitivo.

6.5. Hemograma

A uma mulher com diagnóstico de gravidez intersticial, com hemorragia vaginal ou ruptura tubária com hemoperitoneu, deve ser pedido um hemograma para avaliação da repercussão hemodinâmica.

Pode também ser detectada leucocitose, eventualmente com valores superiores a 30000/ μL , principalmente nos casos de ruptura.

7. Tratamento

O tratamento da gravidez ectópica tem sofrido alterações fruto do diagnóstico precoce. Esta que antes era considerada uma emergência cirúrgica, transformou-se numa doença passível de tratamento cirúrgico conservador e até tratamento médico, o que se fica a dever, fundamentalmente, ao facto do estabelecimento de algoritmos usando combinações de dados clínicos, doseamentos hormonais e ecografia ginecológica permitirem um diagnóstico mais atempado e um cálculo qualitativo do risco de ruptura, diminuindo a necessidade de recurso a cirurgia.

Uma história clínica e exame objectivo cuidadosos, testes hormonais (β -hCG e progesterona) e achados ecográficos estão na base de qualquer decisão posterior no que diz respeito ao diagnóstico e tratamento da gravidez ectópica.

Estudos levados a cabo nos anos 90 permitiram definir seis critérios clínicos, ecográficos e laboratoriais que, em associação, permitem avaliar da gravidade e risco de ruptura de uma gravidez ectópica (Fernandez 1991). Cada critério é pontuado de

1 a 3 (Tabela 8) e da sua soma resulta um score final que serve de base para o algoritmo de decisão terapêutica (Figura 7).

Tabela 8: Score de decisão terapêutica da gravidez ectópica			
Critérios	1	2	3
Idade gestacional (semanas)	> 8	7 – 8	0
Nível de β -hCG (mIU/ml)	< 1000	1000-5000	> 5000
Nível de Progesterona (ng/ml)	< 5	5 – 10	> 10
Dor abdominal	Ausente	Provocada	Espontânea
Hematossalpinge (cm)	< 1	1 – 3	> 3
Hemoperitoneu (ml)	0	0 – 100	> 100

Fonte: Fernandez 1991.

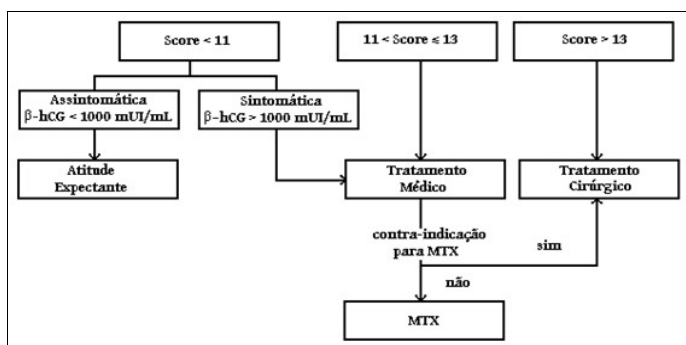


Figura 7 - Algoritmo de decisão terapêutica da gravidez ectópica. β -hCG- fração beta da gonadotrofina humana coriônica; MTX- metotrexato.

A opção terapêutica da gravidez intersticial não deve ser estandardizada e deve levar em consideração o interesse da doente em preservar a sua fertilidade.

A região intersticial é ricamente vascularizada e a gravidez intersticial era geralmente diagnosticada numa fase tardia, levando estes dois factores a que o tratamento conservador fosse raramente utilizado no passado.

O tratamento tradicional consistia na ressecção intersticial ou na histerectomia, por laparotomia. O diagnóstico mais precoce veio permitir a adopção de medidas terapêuticas mais conservadoras. Contudo, em mulheres hemodinamicamente instáveis, num contexto de ruptura tubária, ou com lesões complexas e de grandes dimensões, as intervenções permanecem necessariamente cirúrgicas e mais radicais, tendo como principal indicação a laparotomia.

As modalidades terapêuticas conservadoras actuais incluem a atitude expectante, a administração local ou sistémica de metotrexato, e os tratamentos endoscópicos usando histeroscopia ou laparoscopia. Mais recentemente a embolização das artérias uterinas foi proposta como alternativa terapêutica.

7.1. Atitude expectante

A atitude expectante assenta no facto de que é possível a regressão espontânea de uma gravidez ectópica e tem por objectivo primordial a preservação da fertilidade. No entanto, a possibilidade de formação de aderências e oclusão tubária vêm colocar em questão o argumento utilizado pelos defensores desta abordagem.

Enquanto que, para alguns autores, a atitude expectante não deve ser alternativa terapêutica, dada a elevada taxa de mortalidade materna em caso de ruptura, para outros esta é uma opção segura em casos seleccionados, com diagnóstico precoce ecográfico, sem sintomatologia ou clínica ligeira, com valores de β -hCG a diminuir ou em *plateau* (Cassik 2005) e com score ≤ 11 (Fernandez 1994).

O seguimento destas doentes implica doseamentos semanais de β -hCG até à negatificação. Subidas ou *plateau* dos valores de β -hCG durante duas semanas traduzem desenvolvimento da gravidez intersticial, pelo que se deve optar por outra alternativa terapêutica.

7.2. Terapêutica médica

7.2.1. Metotrexato

No que diz respeito à terapêutica médica, o metotrexato (MTX) é actualmente utilizado como fármaco de primeira linha.

O primeiro relato do uso de MTX por via sistémica na gravidez ectópica surge nos anos 80 (Tanaka 1982). Os autores apresentavam o caso de uma gravidez intersticial submetida com sucesso a terapêutica médica com MTX na dose de 15mg/dia, via intramuscular (IM), durante 5 dias. Desde então vários estudos se seguiram e vieram confirmar a eficácia do MTX que se tornou numa abordagem aceite para terapêutica conservadora não cirúrgica da gravidez intersticial.

O MTX é um antagonista do ácido fólico que actua inibindo a enzima dihidrofolato reductase, interferindo, deste modo, com a síntese de DNA e RNA precursor e com a divisão celular. O trofoblasto em proliferação é-lhe sensível, motivo pelo qual tem sido usado desde há muito no tratamento da doença trofoblástica gestacional. Pode ser administrado por via sistémica (IM ou endovenosa (EV)) ou local (injecção directa sob controlo laparoscópico, ecográfico ou histeroscópico).

A sua administração em doentes seleccionadas está associada a uma elevada taxa de sucesso e apresenta como principais vantagens: (1) eliminar o risco inerente a uma cirurgia e anestesia; (2) provocar menor dano tubário; (3) maior probabilidade de manter a fertilidade.

Antes de iniciar tratamento, deve ser realizado hemograma com plaquetas e estudo da função hepática e renal. Deve ter-se a certeza da existência de gravidez ectópica, e excluir-se a possibilidade de uma gravidez intra-uterina, uma vez que o MTX é teratogénico e abortivo. Análises laboratoriais devem ser repetidas uma semana após a última dose de metotrexato.

No tratamento sistémico com MTX administrado por **via intramuscular** pode recorrer-se a um de dois protocolos: o protocolo de dose única ou o protocolo de doses múltiplas (Tabela 9).

Tabela 9: Protocolos de tratamento da gravidez ectópica com metotrexato

Regime	Esquema terapêutico	Follow-up
Dose única	MTX 50mg/m ² ou 1mg/Kg, IM.	<p>Doseamento de β-hCG nos dias 4 e 7.</p> <p>Se a redução é $\geq 15\%$, repetição de β-hCG semanal até à negat- ivação (<5mIU/mL).</p> <p>Se redução é <15% entre os dias 4 e 7, repetir administração de MTX e reiniciar o esquema.</p> <p>Se BC positivos ao 7º dia, repetir MTX e reiniciar esquema.</p> <p>Se nível de β-hCG não diminuir ou BC mantidos após 3 doses de MTX, optar por tratamento cirúrgico.</p>
Doses múltiplas	MTX 1mg/Kg, IM, nos dias 1, 3, 5 e 7 + Ácido fólico* nos dias 2, 4, 6 e 8.	<p>Continuar as administrações até a β-hCG diminuir $\geq 15\%$ em 48h ou se atingirem as 4 doses de MTX.</p> <p>Repetição da β-hCG semanalmente até à negat- ivação</p>

Legenda: MTX- Metotrexato; β -hCG- Fracção Beta da Gonadotrofina Humana Coriônica; BC- Batimento Cardíacos Fetais. * O ácido fólico é um antagonista do MTX. **Fonte:** Cunningham 2005.

O protocolo de doses múltiplas foi o primeiro a ser usado e implica a administração alternada de MTX e ácido folínico, até um total de 4 doses. Aproximadamente 50% das doentes não necessitam do tratamento completo de 8 dias.

O protocolo de dose única é assim designado por ser apenas uma a administração planeada, mas este esquema prevê a administração de doses adicionais de MTX quando a resposta é inadequada, até um total de três doses.

Numa meta-análise incluindo 1327 casos de gravidez ectópica submetida a tratamento médico com metotrexato, a taxa de sucesso foi de 89% (Barnhart 2003). A taxa de sucesso do protocolo de doses múltiplas foi de 92,7% (95% CI, 89-96), e superior àquela atingida com o protocolo de dose única (88,1%; 95%CI, 86-90). O mesmo autor (Barnhart 2007) sugeriu um protocolo híbrido, em que são previstas duas administrações de metotrexato na dose de $50\text{mg}/\text{m}^2$ nos dias 0 e 4, com doses adicionais a serem administradas nos dias 7 e/ou 11, se a diminuição dos níveis de β -hCG não fosse $\geq 15\%$ durante o período de follow-up. Este protocolo não inclui a alternância com ácido

folínico. Os autores obtiveram sucesso terapêutico em 87% dos casos (n=101).

Apesar de mais prático, na gravidez intersticial, o tratamento com dose única não se mostrou tão eficaz, acarretando um maior risco de gravidez intersticial persistente.

Apesar do número cresce de casos apresentados, ainda não existe consenso quanto ao protocolo a utilizar.

Definir critérios de inclusão para o tratamento médico da gravidez intersticial é difícil. Nenhum factor deve ser considerado isoladamente, mas no conjunto. Para a tomada de decisão é hábito extrapolar-se a partir dos critérios de selecção de candidatas com gravidez ectópica tubária com outras localizações (Tabela 10) contudo, na gravidez de localização intersticial estes critérios não são tão rígidos.

Tabela 10: Candidatas ao tratamento com metotrexato

Mulheres hemodinamicamente estáveis
Gravidez ectópica não rota
Massa gestacional com diâmetro inferior a 4cm
β -hCG <5000 mIU/mL
Ausência de batimentos cardíacos
Doentes que colaborem com a monitorização pós-tratamento
Funções hepática e renal normais

Legenda: β -hCG- Fracção Beta da Gonadotrofina Humana Coriónica.

Fonte: Buster e Pisarska 1999.

A região intersticial, dada a sua maior capacidade de distensão, consegue acomodar massas de maiores dimensões. Como tal, a dimensão, por si só, deixou de ser critério de exclusão para tratamento médico. Ao atingirem maiores dimensões, são atingidos valores mais elevados de β -hCG, não devendo a decisão de proceder a terapêutica médica ser limitada pelo valor da β -hCG. O mesmo acontece com a presença de batimentos cardíacos, que deixaram de ser uma contra-indicação absoluta para a terapêutica médica (Tabela 11).

Tabela 11: Contra-indicações para o tratamento com metotrexato**Absolutas**

- Gravidez intra-uterina
- Imunodeficiência
- Anemia, leucopenia ou trombocitopenia moderada a severa
- Doença pulmonar activa
- Úlcera péptica activa
- Doença hepática ou renal
- Amamentação

Relativas

- Embrião com actividade cardíaca detectada em ecografia com sonda vaginal
- Nível de β -hCG inicial elevado
- Gravidez ectópica > 4cm em imagens obtidas com sonda vaginal
- Recusa em receber transfusão de sangue
- Incapacidade de participar no follow-up

Legenda: β -hCG- Fração Beta da Gonadotrofina Humana Coriónica.

Fonte: Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine 2008.

A presença de batimentos cardíacos constitui apenas uma contra-indicação relativa, podendo proceder-se ao tratamento médico se o score ≤ 12 (Fernandez 1993).

As doentes devem estar alertadas para os efeitos do tratamento e informadas dos eventuais efeitos secundários do fármaco (Tabela 12).

Tabela 12: Efeitos do tratamento e efeitos secundários do metotrexato

Efeitos do tratamento

- Aumento do perímetro abdominal
- Aumento inicial dos valores de β -hCG
- Hemorragia vaginal ou spotting
- Dor abdominal

Efeitos secundários do Metotrexato

Frequentes

- Alterações das provas hepáticas
- Dor abdominal tipo cólica
- Náuseas, vómitos e mal estar gastro-intestinal
- Tonturas
- Estomatite
- Fotossensibilidade

Raros

- Depressão da medula óssea (leucopenia, trombocitopenia)
- Alopécia reversível
- Pneumonite e fibrose pulmonar

Fonte: Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine 2008.

Alterações das provas hepáticas são o principal efeito secundário, e a dor abdominal tipo cólica está presente em 40-60% das doentes submetidas a esta terapêutica. Efeitos secundários raros ocorrem sobretudo quando são administradas doses elevadas de MTX, sendo pouco frequentes nos esquemas de curta duração usados no tratamento da gravidez ectópica.

A maioria dos efeitos secundários tende a resolver 3 a 4 dias após a descontinuação do tratamento.

Nos esquemas prolongados os efeitos secundários podem ser atenuados pela administração concomitante de ácido folínico (o mesmo que leucoverin ou factor citrovorum).

Apesar da referência a estes efeitos adversos, a sua ocorrência é rara, e o metotrexato continua a ser uma forma segura de tratamento da gravidez intersticial, não acarretando efeitos adversos na futura capacidade reprodutiva, nomeadamente em relação à prevalência de defeitos congénitos.

Na gravidez intersticial, as maiores dimensões que é possível atingir, os valores mais elevados de β -hCG e a presença mais frequente de actividade cardíaca fetal estão associados a taxas superiores de falha da terapêutica médica com MTX (Tabela 13).

Tabela 13: Factores preditores de falha do tratamento com metotrexato

Embrião com actividade cardíaca
Massa gestacional > 4cm
β -hCG inicial > 5000 mIU/mL
Hemoperitoneu
Aumento rápido da concentração de β -hCG (>50%/48h) antes do tratamento
Aumento rápido da concentração de β -hCG após início do tratamento

Legenda: β -hCG- fracção beta da gonadotrofina humana coriónica.

Fonte: Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine 2008.

São consideradas falhas terapêuticas: (1) - elevação persistente ou estabilização dos títulos de β -hCG, (2) - agravamento da dor com hemoperitoneu comprovado à ecografia, e (3) - instabilidade hemodinâmica.

O tratamento sistémico com MTX pode ser realizado em ambulatório se houver meios de monitorização seguros, uma vez que se mantém um risco de ruptura tubária de cerca de 5% e que esta pode ocorrer mesmo com valores decrescentes de β -hCG e até 2 a 3 semanas após o início da terapêutica. Caso haja alguma dúvida

acerca das condições de follow-up deve optar-se pelo internamento.

Durante o tratamento a doente deve abster-se de relações sexuais e os exames pélvico e ecográfico devem ser limitados ao mínimo estritamente necessário, para reduzir o risco de ruptura. Devem ainda evitar a exposição solar pelo risco de dermatite/fotosensibilidade, evitar alimentos ricos em ácido fólico ou formadores de gases, podendo estes últimos aumentar a dor abdominal por distensão intestinal.

Mulheres seguidas em consultas de infertilidade, com risco aumentado da patologia, são geralmente boas candidatas a tratamento conservador porque pretendem manter a sua fertilidade e são, geralmente, cumpridoras do follow-up.

Alguns autores sugeriram como parâmetros de monitorização pós tratamento médico (Fisch 1998):

1. **Sintomatologia** – a dor abdominal é um efeito secundário frequente no tratamento com MTX, traduzindo necrose do tecido gestacional. Referem agravamento da dor abdominal 40-60% das mulheres, pelo que devem ser alertadas para o facto de que tal pode acontecer. Esta situação deve ser vigiada, para uma cor-

recta distinção entre resposta ao tratamento e ruptura da massa gestacional. O tratamento cirúrgico deve ser realizado quando a dor abdominal é acompanhada de hipotensão ortostática ou diminuição do hematócrito.

2. **Valores de β -hCG** – com o início do tratamento é de esperar uma diminuição dos valores de β -hCG. Valores que aumentam ou atingem um plateau são indicadores de falha terapêutica, havendo necessidade de alterar o tratamento. Apesar da diminuição inicial ser geralmente mais acentuada, são necessárias semanas a meses para a negativização. Tal fica a dever-se ao facto desta hormona ter origem no sinciotrofoblasto, de crescimento mais lento, menos afectado pelo metotrexato que o citotrofoblasto mitoticamente mais activo.

3. **Dimensão do saco gestacional** – é de esperar uma diminuição do tamanho com o progredir do tratamento.

4. **Cessaçã dos batimentos cardíacos** – se a actividade cardíaca persistir por mais de 6-8 dias após o início do tratamento, estes autores recomendam aspiração do saco gesta-

cional e instilação directa de metotrexato, para evitar o crescimento gestacional e consequente ruptura.

5. **Espessura miometrial** – apesar de ainda não estabelecido um valor de referência, a existência de miométrio de espessura superior a 5mm envolvendo o saco gestacional é, para estes autores, indício de que a ruptura não está eminente e de que se pode tentar o tratamento médico.

6. **Fluxos Doppler** – um fluxo sanguíneo peri-trofoblástico persistente pode estar associado a um aumento do risco de ruptura espontânea.

Relativamente ao descrito por estes autores, é de salientar que a dor é o único parâmetro de auto-monitorização. Os valores de β -hCG são o parâmetro analítico mais utilizado para monitorização, uma vez que exprimem a actividade biológica do trofoblasto, e como tal são o indicador mais fidedigno do sucesso terapêutico ou da sua falha, com consequente aumento do risco de ruptura. Os restantes parâmetros apontados (dimensões do SG, cessação de batimentos cardíacos, espessura endometrial e fluxos doppler) implicam a realização de exame ecográfico, que durante o tratamento devem ser limitados ao estritamente necessário. O

tamanho do SG parece-nos um mau parâmetro de monitorização em gravidezes intersticiais diagnosticadas numa fase inicial.

O tratamento sistémico com MTX tem também indicação nos casos de gravidez ectópica persistente, resultado da remoção incompleta do tecido trofoblástico em 5-20% dos tratamentos cirúrgicos conservadores. O diagnóstico é realizado através do doseamento seriado dos níveis séricos de β -hCG, os quais permanecem estáveis num valor elevado, ou aumentam.

A administração de metotrexato profilático pós-operatório, na dose de 1 mg/Kg (ou 50 mg/m²), deve ser equacionada nos casos de elevado risco, conseguindo-se uma redução de 14,5% para 1,9% de casos de gravidez persistente. O principal benefício diz respeito à diminuição do tempo de monitorização necessária no pós-operatório.

A quase totalidade dos trabalhos publicados diz respeito à administração IM de MTX, sendo poucos os artigos que exploram outras vias de administração, nomeadamente a via EV, oral e local.

O relato de um caso clínico veio apresentar o uso de MTX EV como possível terapêutica de primeira linha na gravidez

intersticial, em mulheres hemodinamicamente estáveis (Al-Khan 2004) , mas são necessários mais estudos para se poder afirmar da segurança e eficácia desta forma de administração. A administração oral de metotrexato a 22 mulheres com gravidez ectópica, em duas tomas separadas por 2 horas, para um total de 60 mg/m^2 , obteve sucesso terapêutico em 86% das doentes (Lipscomb 2002) . No entanto, os autores concluem que são poucas as vantagens para recomendar o uso de metotrexato oral em substituição do metotrexato IM. No âmbito concreto da gravidez intersticial esta alternativa terapêutica ainda não foi testada.

Em alternativa ao tratamento sistémico foram testados modos de administração local, no SG ou tecido coriônico, sob controlo laparoscópico, ecográfico ou histeroscópico. Estes métodos têm a vantagem de garantir maiores concentrações locais do fármaco com menor incidência de efeitos secundários. Nos casos publicados a administração local de MTX foi realizada isoladamente ou em associação ao tratamento sistémico.

Em 660 casos tratados com injeção local de metotrexato, entre 1989 e 1997, foi obtido um sucesso de 76%, necessitando algumas mulheres de mais do que uma administração (Pisarska 1998).

O uso combinado de MTX sistémico e injectado directamente no saco gestacional, numa gravidez intersticial com doseamento de β -hCG de 102000 mIU/ml e actividade cardíaca fetal foi também testado com sucesso (Fisch 1998). O tratamento sistémico inicial consistiu no protocolo de doses múltiplas de metotrexato. Ao sétimo dia de tratamento já não se identificavam batimentos cardíacos mas as dimensões do saco gestacional não tinham diminuído significativamente. Ao oitavo dia procederam à aspiração transvaginal do fluido do saco gestacional, seguido da injeção local de MTX ecoguiada, através do fundo de saco vaginal posterior.

Numa revisão de 10 casos de gravidez intersticial (Hafner 1999), 5 tratados com MTX sistémico e 5 com MTX local, obteve-se uma taxa de sucesso de 100% no grupo de mulheres tratadas com metotrexato local, e 80% no grupo de mulheres submetidas a terapêutica sistémica, concluindo os autores que a administração local parece ser mais eficaz e melhor tolerada pelas doentes e

que deve ser usada como primeira linha terapêutica. A taxa de sucesso da administração local será maior nas mulheres com níveis iniciais de β -hCG < 200 mUI/mL (Gervaise 2003) e esta via está associada a um tempo de normalização dos valores de β -hCG três vezes menor (Lau 1999).

Noutro estudo envolvendo 35 mulheres com gravidez intersticial submetidas a tratamento conservador (expectante, MTX sistémico e local), a maior taxa de sucesso foi obtida com o tratamento local, que consistiu na administração, transvaginal e sob controlo ecográfico, de 25mg de metotrexato. Em gestações com embrião com actividade cardíaca, procederam à administração concomitante de 0,2-0,4 mEq de cloreto de potássio intracardíaco. Não ocorreu nenhuma falha terapêutica para valores de β -hCG < 9000 IU/L (Cassik 2005).

Em geral, as administrações directas não se conseguiram impor como alternativas vantajosas face aos regimes sistémicos, dada a maior dificuldade técnica e o risco teórico de punção de vasos, intestino ou hemorragia e ruptura tubária em caso de punção de uma gravidez intersticial de maiores dimensões (Fernandez 1991). O risco de lesão de outras vísceras pode ser minimizado se a

punção for realizada através da parede uterina anterior (Cassik 2005).

7.2.2. Outros fármacos

Têm surgido na literatura relatos da utilização de fármacos alternativos ao metotrexato.

A injeção local de **prostaglandinas** (sulprostone) foi descrita também na gravidez intersticial, quer sob controlo ecográfico, quer sob visão directa por laparoscopia ou histeroscopia (Fernandez 1991). A injeção intra-ovular, transvaginal, sob controlo ecográfico, de **cloreto de potássio**, foi apresentada como alternativa terapêutica no caso de uma gravidez intersticial heterotópica, conseguindo-se a redução da gravidez ectópica sem afectar a gravidez intra-uterina normal (Perez 1993). O Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine sugere, nos casos de gravidez intersticial com embrião com batimentos cardíacos, a injeção directa de cloreto de potássio associada ao tratamento com metotrexato.

A injeção intra-amniótica de **etoposido**, um inibidor da topoisomerase II usado no tratamento da doença trofoblástica

gestacional, foi testado com sucesso numa gravidez intersticial de 12 semanas de gestação (Cheng 2002); e a administração de dactinomicina como quimioterapia de segunda linha foi descrita num caso de gravidez heterotópica, com gravidez intersticial, após duas administrações de metotrexato 50 mg/m² com níveis de β -hCG que continuavam a aumentar (Fujioka 2009). Os valores de β -hCG diminuíram para valores normais após a segunda administração. Os autores concluíram que a dactinomicina pode ser uma alternativa terapêutica nos casos de resistência ao metotrexato.

7.3. Terapêutica Cirúrgica

John Bard, cirurgião em New York, realizou a primeira intervenção cirúrgica com sucesso numa gravidez ectópica tubária, em 1759. Em 1883, Tait procedeu à salpingectomia em 4 mulheres, tendo todas elas sobrevivido, o que se revelou uma evento extraordinário na época. Tradicionalmente, o tratamento da gravidez intersticial era cirúrgico por laparotomia, com ressecção intersticial, salpingotomia ou histerectomia. Shapiro e Adler, em 1973, descreveram o tratamento laparoscópico, que é

hoje o Gold Standard da terapêutica da gravidez ectópica. Nas mulheres hemodinamicamente instáveis e nos casos de ruptura, a laparotomia permanece a técnica cirúrgica de eleição, podendo haver indicação para histerectomia.

7.3.1. Laparoscopia

Apesar da presença de gravidez intersticial ter sido já uma contra-indicação para o tratamento por laparoscopia, várias gravidezes intersticiais foram e são tratadas laparoscopicamente, com sucesso, por laparoscopistas experientes.

Deve ponderar-se a laparoscopia, como via terapêutica, sempre que o diagnóstico é o de uma gravidez intersticial não susceptível de tratamento médico, numa mulher hemodinamicamente estável. Tradicionalmente considera-se não haver qualquer indicação para tratamento conservador numa paciente hemodinamicamente instável, mas apesar disso, alguns autores apresentaram casos de gravidezes intersticiais rotas tratadas laparoscopicamente com sucesso (Chan 2003, Grimbizis 2004).

As técnicas laparoscópicas incluem a salpingectomia, a incisão da região intersticial com exérese do produto de concepção e a ressecção intersticial. Para a maioria dos autores o tamanho da gravidez intersticial determina qual a técnica laparoscópica a utilizar: a incisão da região intersticial é apropriada para gestações < 3,5 cm (Tulandi 1995) , recomendando-se a ressecção intersticial nas gestações > 4 cm (Grobman 1998).

A incisão intersticial com exérese do produto de concepção pode ser realizada após injeção local de vasopressina para controlo da hemorragia (Wood 1992,Rastogi 2008), efectuando-se uma incisão perpendicular ao maior eixo da trompa, de modo a minimizar a extensão da incisão para a trompa e para a vascularização intersticial (Grobman 1998). Na gravidez intersticial, ao contrário da gravidez tubária de localização não intersticial, em que se pode realizar exclusivamente incisão tubária, com cicatrização por segunda intenção, deve realizar-se sutura da incisão, pelo risco aumentado de ruptura numa gravidez subsequente (Tulandi 1999).

A utilização de endoloop (Rahimi 1999)(Moon 2000) e de uma sutura circular previamente à evacuação laparoscópica do produto de concepção foi também descrita

A **ressecção intersticial**, por laparotomia ou laparoscopia (Casadio 2009), está associada a redução da fertilidade por oclusão desta região, a um aumento do risco de ruptura uterina numa gravidez subsequente, resultante da fragilidade da parede uterina, e a um aumento do risco de hemorragia maciça dada a proximidade das anastomoses entre os vasos uterinos e ováricos. Por estes motivos, outras abordagens terapêuticas têm sido utilizadas.

As duas maiores preocupações relacionadas com o tratamento laparoscópico da gravidez intersticial são a recorrência de gravidez ectópica e a ruptura uterina numa gravidez subsequente. O risco de ruptura surge associado à existência de uma zona de fragilidade na parede uterina, especialmente se foi atingida a cavidade endometrial ou se houve grande dano provocado pela electro-cirurgia ou uso de coagulação diatérmica para hemostase. Por estes motivos, a maioria dos autores sugerem que em gravidezes subsequentes, mulheres submetidas

a terapêutica laparoscópica, têm indicação para cesariana electiva.

7.3.2. Histeroscopia

Vários autores apresentaram casos de sucesso de remoção histeroscópica do produto de concepção em gravidezes intersticiais, sob controlo laparoscópico, ecográfico ou ambos; alguns dos quais se destacam de seguida.

Meyer (1989) apresentaram o caso de uma suspeita ecográfica de gravidez ectópica, sem produto de concepção na curetagem uterina, que se veio a confirmar histeroscopicamente ser uma gravidez intersticial. Procederam à remoção do produto de concepção por histeroscopia, sob controlo laparoscópico.

Sanz (2002) num caso de gravidez intersticial, com saco gestacional persistente após tratamento com doses múltiplas de metotrexato, procederam à ruptura do saco gestacional com remoção do tecido placentar, por histeroscopia, sob controlo ecográfico.

Katz (2003) apresentaram dois casos de gravidez intersticiais tratadas por sucção do produto de concepção por histeroscopia,

sob controlo laparoscópico. Para estes autores, são condições necessárias para a realização da ressecção histeroscópica de uma gravidez intersticial a estabilidade hemodinâmica da grávida e a existência de um orifício tubário proximal dilatado. Gravidezes intersticiais localizadas na porção distal do segmento intersticial da trompa podem não ser acessíveis a esta técnica.

Pal (2003) apresentaram o primeiro caso de gravidez intersticial submetida a terapêutica histeroscópica aliada, simultaneamente, à ecografia e laparoscopia. Estes autores procederam à identificação e perfuração histeroscópica do SG e injectaram solução diluída de vasopressina na região intersticial, em redor da gravidez, por laparoscopia, para diminuir o risco de hemorragia. Conduziram a cânula de sucção sob controlo ecográfico e aspiraram o produto de concepção sob controlo laparoscópico para prevenir a perfuração.

Para Zhang (2004) a curetagem transcervical sob controlo laparoscópico é uma alternativa de tratamento conservador da gravidez intersticial, desde que esta seja acessível por via vaginal. Os autores apresentaram três casos clínicos tratados por

esta abordagem, todos eles com hemorragia mínima e sem complicações.

7.4. Novas abordagens terapêuticas

7.4.1. Embolização das artérias uterinas

A embolização das artérias uterinas, mais frequentemente utilizada no tratamento de miomas sintomáticos, foi também testada para o tratamento de gravidez intersticial (Hafner et al (1999). Desde então outros autores apresentaram relatos utilizando esta técnica, geralmente em associação ao MTX (Deruelle 2005), após falha da terapêutica médica (Ophir 2004, Yang 2007) ou previamente à ressecção intersticial laparoscópica (Takeda 2009).

Trata-se de um procedimento minimamente invasivo, realizado por radiologistas de intervenção. Sob anestesia local, um cateter é introduzido através da artéria femoral e posicionado na artéria ilíaca interna. Um micro-cateter é posteriormente introduzido usando o cateter anterior como guia. Realiza-se uma arteriografia selectiva que mostra um aumento da vascularização da região intersticial. O micro cateter avança na porção

ascendente da artéria uterina e é realizada embolização com partículas embólicas, como o álcool polivinílico, poupando o ramo cervico-vaginal. A mesma técnica é utilizada contralateralmente.

A embolização exclusiva da artéria uterina, sem embolização das artérias ováricas, conduz a uma diminuição a vascularização da gravidez intersticial com conseqüente degeneração do trofoblasto. Possivelmente, a contribuição das artérias ováricas é inferior, recebendo a região intersticial o seu suprimento sanguíneo fundamentalmente à custa das artérias uterinas.

Relatos de gravidezes com sucesso foram apresentados após embolização das artérias uterinas no contexto de miomas sintomáticos, hemorragia pós-parto, gravidez cervical e malformações arterio-venosas uterinas, mas a segurança em relação à preservação da fertilidade não está ainda estabelecida e foram descritos casos de falência ovárica. Existe já um caso publicado de gravidez oito meses após embolização das artérias uterinas utilizada no tratamento de gravidez intersticial (Yang 2007).

Apesar dos casos de sucesso apresentados por estes autores, têm sido várias as complicações associadas a esta técnica, sobretudo no tratamento de miomas sintomáticos, com a necessidade de histerectomia relatada em 0,25% a 1,6% dos casos (Bradley 2009). São necessários mais estudos até que se proponha esta técnica como medida terapêutica segura.

8. Profilaxia da Isoimunização Rh

Após uma gravidez ectópica deve ser administrada Imunoglobulina anti-D a todas as grávidas Rh negativas não sensibilizadas, numa dose mínima de 120 µg até às 12 semanas e de 300 µg daí em diante.

9. Conclusão

A gravidez intersticial, definida como a gravidez em que o produto de concepção se implanta na porção intra-mural da trompa, tem vindo a apresentar uma incidência crescente e permanece como uma importante causa de morbi-mortalidade materna.

Os seus factores de risco são conhecidos, com especial destaque para os antecedentes de salpingectomia ipsilateral com preservação da região intra-mural e o recurso a técnicas de procriação medicamente assistida, mas a verdadeira etiologia permanece por esclarecer.

A evolução ocorrida no âmbito da ecografia permitiu que o diagnóstico da maioria das gravidezes intersticiais seja realizado antes de esta se apresentar clinicamente através de um quadro de algias pélvicas e metrorragia escassa numa mulher em *amenorreia* ou com análises hormonais confirmando a existência de gravidez.

O diagnóstico ecográfico assenta nos seguintes critérios: (1) útero vazio, (2) saco gestacional ou massa gestacional localizados

excentricamente, (3) envolvimento assimétrico por miométrio com espessura inferior a 5 cm, e (4) linha intersticial; que no conjunto apresentam elevada especificidade para esta patologia.

Na presença de um útero vazio a distinção entre uma gravidez *in utero* e uma gravidez intersticial exige a correlação com os níveis de β -hCG. Vários autores tentaram estabelecer um limiar de β -hCG a partir do qual se deve conseguir observar uma gravidez *in utero*, estando a maioria dos valores apresentados entre 1000 e 2000mUI/mL.

Ecograficamente a gravidez intersticial pode ser confundida com uma gravidez intra-uterina excêntrica e o contrário também é verdade. Nestes casos, a conjugação dos dados ecográficos e analíticos é fundamental para a distinção, permitindo actuar na gravidez intersticial e deixar evoluir uma gravidez *in útero* normal.

É no âmbito do tratamento da gravidez intersticial que mais se tem escrito nos últimos anos, podendo considerar-se três áreas: atitude expectante, terapêutica médica e terapêutica cirúrgica. A definição de algoritmos veio facilitar a tomada de decisão sem,

no entanto, limitar a decisão médica atendendo a cada caso clínico em concreto.

Relativamente à atitude expectante, a experiência publicada ainda é escassa, não havendo estudos com grande número de casos clínicos que comparem a abstenção terapêutica com as intervenções médicas e cirúrgicas conservadoras. Temida pela maioria dos autores dado o maior risco de complicações graves da gravidez intersticial, esta abordagem tem sido cada vez mais utilizada com sucesso, devido ao diagnóstico ecográfico precoce desta patologia.

A terapêutica médica com metotrexato administrado por via intra-muscular já viu a sua eficácia confirmada no tratamento de doentes seleccionadas, estando descritos dois protocolos mais comumente utilizados. A administração local de metotrexato não se conseguiu impor na maioria dos centros como alternativa vantajosa.

Na existência de contra-indicação para terapêutica médica a terapêutica cirúrgica é opção. A via laparoscópica é o Gold Standard, sendo as técnicas laparoscópicas mais descritas a incisão intersticial, a salpingectomia e a ressecção da região

intersticial. Destas, a incisão da região intersticial com exérese do produto de concepção é a técnica reportada pelo maior número de autores. Dado o risco aumentado de ruptura numa gravidez subsequente sugere-se a sutura da incisão.

Outras alternativas terapêuticas conservadoras têm sido exploradas mas os casos apresentados são escassos e as consequências a longo prazo ainda desconhecidas.

A laparotomia permanece como via cirúrgica de eleição nos casos de ruptura e instabilidade hemodinâmica.

10. Referências

Ackerman TE, Levi CS, Dashefsky SM, Holt SC, Lindsay DJ. Interstitial line: Sonographic finding in interstitial (cornual) ectopic pregnancy. *Radiology* 1993;189:83-7.

Al-Khan A, Jones R, Fricchione D, Apuzzio J. Intravenous methotrexate for treatment of interstitial pregnancy: a case report. *J Reprod Med* 2004;49:121-2.

Ankum WM, Mol BWJ, Van der Veen F, Bossuyt PM. Risk factors for ectopic pregnancy: A meta-analysis. *Fertil Steril* 1996;65:1093-9.

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

Barnhart K, Gracia CR, Reindl B, Wheeler JE. Usefulness of pipelle endometrial biopsy in the diagnosis of women at risk for ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:906-9.

Barnhart K, Katz I, Hummel A, Gracia CR. Presumed diagnosis of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002;100:505-10.

Barnhart K, Mennuti MT, Benjamin D, Jacobson S, Goodman D, Coutifaris C. Prompt diagnosis of ectopic pregnancy in an emergency department setting. *Obstet Gynecol* 1994;84:1010-5.

Barnhart K, Hummel AC, Sammel MD, Menon S, Jain J, Chakhtoura N. Use of "2-dose" regimen of methotrexate to treat ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 2007;87:250-6.

Bickell NA, Bodian C, Anderson RM, Kase N. Time and the risk of ruptured tubal pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004;104:789-94.

Bouyer J, Coste J, Fernandez H, Pouly JL, Job-Spira N. Sites of ectopic pregnancy: a 10 year population-based study of 1800 cases. *Human Reprod* 2002;17:3224-30.

Bradley LD. Uterine fibroid embolization: a viable alternative to hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:127-35.

Buster JE, Pisarska MD. Medical management of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999;42:23-30.

Carson SA. Modern diagnosis and management of ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1999;42:1.

Casadio P, Formelli G, Spagnolo E, De Angelis D, Marra G, Armillota F, Salfi N, Chi T, Giunchi S, Merigliola MC, Perrone AM, Pelusi G. Laparoscopic treatment of interstitial twin pregnancy. *Fertil Steril* 2009;92:390.e13-7.

Cassik P, Ofili-Yebovi D, Yasbek J, Lee C, Elson J, Jurkovic D. Factors influencing the success of conservative treatment of interstitial pregnancy. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2005;26:279-82.

Centers for Disease Control and Prevention: Current trends Ectopic Pregnancy – United States, 1990-1992. *MMWR* 1995;44:46-8.

Chan LS, Pong MY. Successful treatment of ruptured interstitial pregnancy with laparoscopic surgery: A report of 2 cases. *J Reprod Med* 2003;48:569-71.

Cheng CL, Wang P, Chiu C, Yang M, Hung J. Successful conservative treatment for advanced interstitial pregnancy. *J Reprod Med* 2002;47:424-6.

Cohen MA, Sauer MV. Expectant management of ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1999;42:48-52.

Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap LC, Wenstrom KD. Ectopic pregnancy. In: *Williams Obstetrics*, 22^a ed, McGrawHill, USA, 2005:253-72.

DeCherney AH, Nathan L. Gravidez ectópica. In: *Current Obstetrícia e Ginecologia - Diagnóstico e Tratamento*, 9^a ed, McGrawHill, Rio de Janeiro, Brasil, 2005:227-30.

De Lancey JOL. Surgical anatomy of the female pelvis. In: *TeLinde's Operative Gynecology*, 8^aed, Rock JA and Thompson D, Philadelphia, USA, 1997:63-93.

Deruelle P, Lucot JP, Lions C, Robert Y. Management of interstitial pregnancy using selective uterine artery embolization. *Obstet Gynecol* 2005;106:1165-7.

Fernandez H, Baton C, Lelaidier C, Frydman R. Conservative management of ectopic pregnancy: prospective randomized clinical trial of methotrexate versus prostaglandin sulprostone by combined transvaginal and systemic administration. *Fertil Steril* 1991;55:746-50.

Fernandez H, De Ziegler D, Bourget D, Feetain P and Frydman R. The place of methotrexate in the management of interstitial pregnancy. *Hum Reprod* 1991;6:302-6.

Fernandez H, Frydman R. Conservative management of extra-uterine pregnancy. *Contracept Fertil Sex* 1994;22:410-3.

Fernandez H, Lelaidier C, Thouvenez V, Frydman R. The use of a pretherapeutic, predictive score to determine inclusion criteria for the non-surgical treatment of ectopic pregnancy. *Hum Reprod* 1991;6:995-8.

Fernandez H, Lelaidier C, Fournet P, Frydman R. Must we still operate on ectopic pregnancies? *Contracept Fertil Sex* 1993;21:53-7.

Fisch JD, Ortiz B, Tauke S, Chitkara U, Giudice L. Medical management of interstitial ectopic pregnancy: a case report and literature review. *Human Reprod* 1998;13:1981-6.

Fujioka S, Yamashita Y, Kawabe S, Kamegai H, Terai Y, Ohmichi M. A case of a methotrexate-resistant ectopic pregnancy in which dactinomycin was effective as a second-line chemotherapy. *Fertil Steril* 2009;91;929.e13-5.

Gervaise A, Fernandez H. Methotrexate administration in the treatment of unruptured tubal pregnancy. Prospective non-randomized study: intramuscular injection versus transvaginal sonography-guided injection. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2003;32;420-5.

Graczykowski JW, Mishell DR. Methotrexate prophylaxis for persistent ectopic pregnancy after conservative treatment by salpingostomy. *Obstet Gynecol* 1997;89;118-22.

Graczykowski JW, Seifer DB. Diagnosis of acute and persistent ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999;42;9-22.

Grimbizis GF, Tsalikis T, Zepiridis L, Athanasiadis A, Tarlatzis BC, Bontis JN. Case report: laparoscopic treatment of a ruptured interstitial pregnancy. *Reproductive Biomedicine Online* 2004; 9;447-51.

Grobman WA, Milad MP. Conservative laparoscopic management of a large cornual ectopic pregnancy. *Hum Reprod* 1998;13;2002-4

Hafner T, Aslam N, Ross JA, Zosmer N, Jurkovic D. The effectiveness of non-surgical management of early interstitial pregnancy: a report of ten cases and review of the literature. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 1999;13;131-6.

Kadar N, Boher M, Kemmann E, Shelden R. The discriminatory human chorionic gonadotrophin zone for endovaginal sonography: a prospective, randomized study. *Fertil Steril* 1994;61;1016-20.

Katz DL, Barrett JP, Sanfilippo JS, Badway DM. Combined hysteroscopy and laparoscopy in the treatment of interstitial pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188;1113-4.

Katz Z, Lurie S. Laparoscopic cornuostomy in the treatment of interstitial pregnancy with subsequent hysterosalpingography. *Br J Obstet Gynecol* 1997;104; 955-6.

Klimmer M, Skotniczny K, Banas T, Wicherek L. A case of left interstitial pregnancy after left adnexectomy - why surgical management? *Neuroendocrinology Letters* 2006;27;288-9.

Koonin LM, MacKay AP, Berg CJ, Atrash HK, Smith JC. Pregnancy-related mortality surveillance - United States, 1987-1990. *MMWR* 1997;46;17-36.

Lau S, Tulandi T. Conservative medical and surgical management of interstitial ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1999;72;207-15.

Levine D. Ectopic Pregnancy. *Radiology* 2007;245;385-97.

Lipscomb GH, Meyer NL, Flynn DE, Peterson M, Ling FW. Oral methotrexate for treatment of ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:1192-5.

Long CA, Whitworth NS, Murthy HM, Bacquet K, Cowen BD. First-trimester rapid semiquantitative assay for urine pregnanediol glucuronide predicts gestational outcome with the same diagnostic accuracy as serial human chorionic gonadotropin measurements. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1822-5.

Meyer WR, Mitchell D. Hysteroscopic removal of an interstitial ectopic gestation. A case report. *J Reprod Med* 1989;34:928-9.

Mol B, Hajenius P, Engelsbel S, Ankum W, Van der Veen F, Hemrika D, Bossuyt P. Serum human chorionic gonadotropin measurement in the diagnosis of ectopic pregnancy when transvaginal sonography is inconclusive. *Fertil Steril* 1998;70:972-81.

Molinario T, Barnhart K (). Ectopic pregnancies in unusual locations. *Semin Reprod Med* 2007;25:123-30.

Moon US, Choi YY e Kim SG. New simple endoscopic operations for interstitial pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:114-21.

Moura JP. Hemorragias da gravidez inicial. In: *Medicina Materno-Fetal*, 4ª ed, Lidel, Portugal, 2010: 393-402.

Ophir E, Singer-Jordan J, Oettinger M, Odeh M, Tendler R, Feldman Y, Fait V and Bornstein J. Uterine artery embolization for management of interstitial twin ectopic pregnancy: Case report. *Human Reprod* 2004;19:1774-7.

Pal B, Akinfenwa O, Harrington K. Hysteroscopic management of cornual ectopic pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 2003;110:879-80.

Pisarska M, Carson SA. Incidence and risk factors for ectopic pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 1999;42:2-8.

Pisarska M, Carson SA, Buster JE. Ectopic pregnancy. *Lancet* 1998;351:1115-20.

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Medical treatment of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 2008;90:206-12.

Rahimi MA. A new approach for the treatment of interstitial ectopic pregnancy. *Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists* 1999;6:205-7.

Rastogi R, Meena GL, Rastogi N, Rastogi V. Interstitial ectopic pregnancy: A rare and difficult clinicasonographic diagnosis. *Journal of Human Reproductive Sciences* 2008;1:81-2.

Ries A, Singson P, Bidus M, Barnes JG. Use of the endometrial pipelle in the diagnosis of early abnormal gestations. *Fertil Steril* 2000;74:593-5.

Sanz LE, Verosko J. Hysteroscopic management of cornual ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002;99:941-4.

Sauer MV, Vermesh M, Anderson RE, Vijod AG, Stanczyk FZ, Lobo RA. Rapid measurement of urinary pregnanediol glucuronide to diagnose ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1998;159:1531-5.

Saxon D, Falcone T, Mascha EJ, Marino T, Yao M, Tulandi T. A study of ruptured tubal ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1997;90:46-9.

Sivin I. Alternative estimates of ectopic pregnancy risks during contraception. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:1900.

Spandorfer SD, Barnhart K. Endometrial stripe thickness as a predictor of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1996;66:474-7.

Stabile I, Grudzinskas JG. Ectopic pregnancy: a review of incidence, etiology and diagnostic aspects. *Obstet Gynecol Surv* 1990;45:335-47.

Takeda A, Koyama K, Imoto S, Mori M, Sakai K, Nakamura H. Successful management of interstitial pregnancy with fetal cardiac activity by laparoscopic-assisted cornual resection with preoperative transcatheter uterine artery embolization. *Arch Gynecol Obstet* 2009;280:305-8.

Tanaka T, Hayashi U, Kutsuzawa T, Fujimoto S, Ichinoe K. Treatment of interstitial ectopic pregnancy with methotrexate: report of a successful case. *Fertil Steril* 1982;37:831-2.

Timor-Tritsch IE, Monteagudo A, Matera C, Veit CR. Sonographic evolution of cornual pregnancies treated without surgery. *Obstet Gynecol* 1992;79:1044-9.

Tulandi T, Al-Jaroudi D. Interstitial pregnancy: results generated from The Society of Reproductive Surgeons Registry. *Obstet Gynecol* 2004;103:47-50.

Tulandi T, Saleh A. Surgical management of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999;42:31-8.

Tulandi T, Vilos GA, Gomel V. Laparoscopic treatment of interstitial pregnancy. *Obstet Gynecol* 1995;85:465-7.

Wood C, Hurley V. Ultrasound diagnosis and laparoscopic excision of an interstitial ectopic pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 1992;32:371-2.

Yang SB, Lee SJ, Joe HS, Goo DE, Chang YW, Kim DH. Selective uterine artery embolization for management of interstitial ectopic pregnancy. *Korean J Radiol* 2007;8:176-9.

Zhang X, Xinchang L, Fan H. Interstitial pregnancy and transcervical curettage. *Obstet Gynecol* 2004;104:1193-5.