



Universidade Federal  
de Campina Grande

CENTRO DE FORMAÇÃO DE PROFESSORES  
UNIDADE ACADÊMICA DE CIÊNCIAS DA VIDA  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA

AMANDA THAYSA DE OLIVEIRA CRUZ  
SAMARA DOURADO MATOS

**TRATAMENTO MEDICAMENTOSO VERSUS TRATAMENTO CIRÚRGICO PARA  
GRAVIDEZ ECTÓPICA TUBÁRIA: REVISÃO INTEGRATIVA**

CAJAZEIRAS-PB  
2016

AMANDA THAYSA DE OLIVEIRA CRUZ  
SAMARA DOURADO MATOS

TRATAMENTO MEDICAMENTOSO VERSUS TRATAMENTO CIRÚRGICO PARA  
GRAVIDEZ ECTÓPICA TUBÁRIA: REVISÃO INTEGRATIVA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Disciplina TCC, do Curso de Medicina, Centro de Formação de Professores, da Universidade Federal de Campina Grande – UFCG, como requisito parcial obrigatório à obtenção do título de bacharel em medicina. Orientadora: Profa. Ms. Kévia Katiúcia Bezerra Santos (UACV/CFP/UFCG).

CAJAZEIRAS-PB  
2016

AMANDA THAYSA DE OLIVEIRA CRUZ  
SAMARA DOURADO MATOS

TRATAMENTO MEDICAMENTOSO VERSUS TRATAMENTO CIRÚRGICO PARA  
GRAVIDEZ ECTÓPICA TUBÁRIA: REVISÃO INTEGRATIVA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à  
Disciplina TCC, do Curso de Medicina, Centro  
de Formação de Professores, da Universidade  
Federal de Campina Grande–UFCG, como  
requisito parcial obrigatório à obtenção do  
título de bacharel em medicina.

Aprovado em:

BANCA EXAMINADORA

---

Profa. Ms. Kévia Katiúcia Santos Bezerra  
Unidade Acadêmica de Ciências da Vida/CFP/UFCG  
Orientadora

---

Prof. Dr. Francisco Fábio Marques da Silva  
Unidade Acadêmica de Enfermagem/CFP/UFCG  
Examinador

---

Profa. Dra. Aissa Romina Silva do Nascimento  
Unidade Acadêmica de Ciências da Vida/CFP/UFCG  
Examinadora

CAJAZEIRAS-PB  
2016

## AGRADECIMENTOS

Finalizando uma etapa tão importante em nossas vidas, estamos muito agradecidos por todos os obstáculos para nós colocados, pois a partir deles, nos tornamos profissionais e cidadãos mais fortes, sabendo lidar com os percalços também impostos pela vida profissional que se inicia.

Agradecemos à Deus, pelo dom da vida e pela serenidade que nos abençoa todos os dias; aos nossos pais pela compreensão e dedicação de uma vida toda; aos nossos mestres por facilitarem o caminho do conhecimento acadêmico; à nossa orientadora Kévia Katiúcia Santos Bezerra por dispensar tempo de sua rotina atarefada para nos orientar na produção do trabalho em questão e à banca examinadora por possibilitar a resolução de um processo tão essencial para nossa vida profissional.

CRUZ, Amanda Thaysa de Oliveira; MATOS, Samara Dourado. **Tratamento medicamentoso versus tratamento cirúrgico da gravidez ectópica tubária: revisão integrativa.** 2016. Trabalho de Conclusão do Curso (Graduação em Medicina)– Universidade Federal de Campina Grande, 2016.

## RESUMO

A gravidez ectópica é considerada um problema de saúde pública mundial, uma das principais causas de morbimortalidade materna por condições surgidas na primeira metade da gestação. O seu tratamento pode ser realizado por cirurgia, medicamento, ou através da conduta expectante, a depender da condição clínica inicial da paciente. O presente trabalho tem como objetivo comparar características inerentes ao tratamento clínico e ao cirúrgico das mulheres com gravidez ectópica aptas para ambos. O método de pesquisa escolhido foi a revisão integrativa, na qual utilizou-se os descritores gravidez ectópica, tratamento medicamentoso, metotrexato na gravidez ectópica, tratamento cirúrgico na gravidez ectópica e revisão, para fundamentação científica e construção do trabalho. A consulta foi realizada nas bases de dados: PUBMED, SCIELO, recrutando artigos de 2005 a 2015. A seleção resultou em seis artigos, que atenderam aos critérios de inclusão da pesquisa, sendo iniciada leitura e análise das produções científicas. Após análise dos artigos foram elegidos apontamentos relevantes ao assunto em questão e agrupados com intuito de facilitar a comparação entre as modalidades terapêuticas: sucesso terapêutico, custos, taxa de recorrência, fertilidade futura e qualidade de vida. A comparação evidenciou semelhantes resultados nos dois grupos de pacientes, com exceção da comparação de custos. Entretanto, pelas restrições existentes na saúde pública do nosso País, torna-se necessário estudos voltados a esta realidade, o que tornaria as evidências científicas mais aplicáveis à prática clínica dos países em desenvolvimento.

**Palavras-chave:** Gravidez ectópica. Tratamento medicamentoso. Metotrexato na gravidez ectópica. Tratamento cirúrgico na gravidez ectópica. Revisão.

CRUZ, Amanda Thaysa de Oliveira; MATOS, Samara Dourado. **Drug treatment versus surgical treatment of ectopic pregnancy tubaria: an integrative review.** 2016. Trabalho Course Completion (Bachelor of Medicine) - Federal University of Campina Grande, 2016.

### ABSTRACT

Ectopic pregnancy is a worldwide public health problem and a leading cause of maternal morbidity and death arising conditions in the first half of pregnancy. The treatment can be accomplished by surgery, medication or by watchful waiting, depending on the initial clinical condition of the patient. The present study aimed to compare characteristics inherent to medical treatment and surgery for women with ectopic pregnancy suitable for both. It opted for an integrative review, in which the ectopic pregnancy descriptors are used, drug treatment, methotrexate in ectopic pregnancy, surgical treatment of ectopic pregnancy, review, for scientific foundation and construction work consultation was held in the databases: PUBMED, SCIELO recruiting articles from 2005 to 2015 and the website of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, the selection resulted in six articles that met the inclusion criteria of the study, and started reading and analysis of scientific production. After thorough analysis of the articles were elected relevant notes with respect to the subject matter and grouped with a view to facilitating comparison of the therapeutic modalities: therapeutic success, costs, recurrence rate, future fertility and quality of life. The comparison showed similar results in both groups of patients, with the exception of cost comparison. However by existing restrictions on public health of our country, it is necessary studies related to this reality, which would make the scientific evidence more applicable to clinical practice in developing countries.

**Keywords:** Ectopic pregnancy. drug treatment. Methotrexate in ectopic pregnancy. surgical treatment of ectopic pregnancy. Review.

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Especificidades sobre os artigos analisados, quanto aos autores, título do artigo, periódico, tipo de pesquisa e nível de evidência gravidez ectópica.....	24
Quadro 2 - Taxa de sucesso, custos e taxa de recorrência de gravidez ectópica quando se compara tratamento cirúrgico e tratamento clínico na gravidez ectópica.....	32
Quadro 3 - Fertilidade e qualidade de vida quando se compara tratamento cirúrgico e tratamento clínico na gravidez ectópica. ....	35

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

GE	Gravidez ectópica
GLD	Gravidez de localização desconhecida
ACOG	Colégio Americano de Obstetras e Ginecologia
USG TV	Ultrassonografia transvaginal
RCOG	Royal College of Obstetricians and Gynaecologists
$\beta$ -hCG	Subunidade beta do hormônio gonadotrofina coriônica
USG	Ultrassonografia
DIP	Doença inflamatória pélvica
DIU	Dispositivo intra – uterino
MTX	Metotrexate
PBE	Prática baseada em evidências
AFC	Contagem de folículos antrais
FSH	Hormônio folículo estimulante

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>9</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>11</b>
<b>2.1</b>	<b>Gravidez ectópica: visão geral</b> .....	<b>11</b>
<b>2.2</b>	<b>Quadro clínico e diagnóstico</b> .....	<b>12</b>
<b>2.3</b>	<b>Tratamento clínico e cirúrgico</b> .....	<b>14</b>
<b>2.4</b>	<b>Prática baseada em evidências</b> .....	<b>19</b>
<b>3</b>	<b>MÉTODO</b> .....	<b>21</b>
<b>3.1</b>	<b>Tipo de estudo</b> .....	<b>21</b>
<b>3.2</b>	<b>Crítérios para elaboração da revisão integrativa</b> .....	<b>21</b>
<b>4</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÕES</b> .....	<b>24</b>
<b>4.1</b>	<b>Especificações dos artigos selecionados</b> .....	<b>24</b>
<b>4.2</b>	<b>Tratamento clínico e cirúrgico da gravidez ectópica: evidências a respeito das modalidades terapêuticas</b> .....	<b>27</b>
<b>4.3</b>	<b>Síntese do conhecimento</b> .....	<b>37</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>39</b>
	<b>ANEXO A - MATRIZ DE SÍNTESE PARA COLETA DE DADOS</b> .....	<b>47</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Patologia frequente nos serviços de ginecologia e causa de doença nas mulheres em idade reprodutiva, a gravidez ectópica vem apresentando crescente incidência e níveis consideráveis de morbimortalidade no primeiro trimestre gestacional (FERNANDES et al, 2007; BRITO et al 2009). Felizmente, pelo diagnóstico precoce e manejo clínico correto, tem apresentado aumento na incidência de desfechos favoráveis. Nos EUA o número de pacientes com diagnóstico de gravidez ectópica aumentou de 17.800 em 1970, para 108.800 casos em 1992 representando 2% das gestações referidas naquele país (BITTAR; PEREIRA; LIAO, 2008).

Esse aumento de incidência é um reflexo da melhora dos métodos diagnósticos não invasivos, permitindo assim o diagnóstico precoce da gravidez ectópica (ATRI et al, 1996). A gestação ectópica é definida como a gestação que ocorre fora da cavidade uterina. Em 97% dos casos está localizada na tuba uterina e, dessas, aproximadamente 55% ocorrem na região da ampola, 25% no istmo, 17% na fimbria e 3% na cavidade abdominal, ovário e cérvix (CABRERA; PERÁLES; ROMERO, 2010). Existe ainda o conceito de gestação de local desconhecido (GLD), quando o local de nidação não é identificado de imediato pelos métodos de imagem (KIRK et al, 2008).

A paciente portadora de gravidez ectópica pode apresentar desde sinais e sintomas leves; sangramento uterino anormal, dor em abdome inferior (desde uma dor insidiosa a uma dor aguda), alterações gastrointestinais, até choque hipovolêmico com instabilidade hemodinâmica e necessidade tratamento cirúrgico de emergência (MOL et al, 2008).

O diagnóstico é definido por achados ultrassonográficos via transvaginal e dosagens seriadas do hormônio  $\beta$ -hCG. Se associada a dosagens de  $\beta$ -hCG sugestivas de gestação e os achados ultrassonográficos estão negativos temos o diagnóstico de gestação de local desconhecido (GLD), que se tornará evidente com a evolução do quadro, podendo ser uma gravidez intra-útero, uma gravidez ectópica ou uma gestação de local desconhecido persistente (BARNHART et al, 2011).

A conduta é guiada pela estabilidade hemodinâmica da paciente e seus níveis de  $\beta$  hCG, critérios de elegibilidade para escolha da opção terapêutica. As opções terapêuticas são tratamento cirúrgico (via laparoscópica ou cirurgia aberta), tratamento medicamentoso com metotrexato ou tratamento expectante (NATIONAL COLLABORATING CENTRE FOR WOMEN'S AND CHILDREN'S HEALTH, 2012).

A gravidez ectópica tem grande relevância social e acadêmica, por ser grande causa de morbimortalidade materna no primeiro trimestre gestacional. Além disso, a postergação do diagnóstico pode trazer consequências devastadoras a vida de pacientes em idade fértil e produtiva, fatores que justificam a escolha do tema. (BRITO et al, 2009; FARIAS-FILHO et al, 2013). Pelo exposto, o presente trabalho tem como objetivo comparar o tratamento clínico e cirúrgico na gravidez ectópica em paciente que possuem os critérios de elegibilidade para as duas opções terapêuticas, e assim, expor as vantagens e desvantagens de cada método a partir de uma revisão integrativa.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Gravidez ectópica: visão geral

A gravidez ectópica é definida como a gestação cuja implantação e desenvolvimento do ovo ocorre fora da cavidade uterina. Uma patologia conhecida desde o século XVII (CHARARA et al, 2012), que apresentou aumento da sua incidência na segunda metade do século XX, (YÁNEZ et al, 2007), alcançando no início dos anos 90 uma prevalência de 20 casos a cada 1000 gestações (SILVA et al, 2014).

Esse aumento da incidência pode ser explicado tanto por o aumento dos fatores de risco, como pela melhora dos métodos diagnósticos, em especial a ultrassonografia transvaginal e a dosagem sérica da fração beta da gonadotrofina coriônica humana ( $\beta$ -hCG) (FERNANDES et al, 2004).

A mortalidade por essa enfermidade tem diminuído ao longo das últimas décadas, contudo ainda é uma importante causa de morbimortalidade materna durante o primeiro trimestre de gestação (FERNANDES et al, 2004). Nos países desenvolvidos, a sua mortalidade é em torno de 3,8/10.000 gestações nos Estados Unidos e 3/10.000 gestações no Reino Unido, porém, na maioria dos países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento, apresenta taxas mais elevadas, como em Camarões que é cerca de 100 a 300 óbitos/10.000 (BRITO et al, 2009).

Sua etiologia ainda é pouco definida, mas é provável que seja uma combinação de transporte embrionário prejudicado e alterações no ambiente tubário, permitindo implante precoce (KIRK; BOTTOMLEY; BOURNE, 2014) e esta, muitas vezes, associada a fatores de risco, dentre eles a doença inflamatória pélvica (DIP), visto que infecções genitais, sobretudo as causadas por *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae*, podem provocar salpingite, hidrossalpingite e abscesso ovariano com dano parcial ou completo da tuba (FERNANDES et al, 2004; BITTAR; PEREIRA; LIAO, 2008).

O uso do dispositivo intrauterino (DIU) também é levantado como fator de risco, que pode estar relacionado à falha do método contraceptivo, ou ao aumento do risco para DIP (FERNANDES et al, 2007), sendo DIU mais eficaz na proteção de uma gravidez intrauterina do que de uma gravidez ectópica (HOLANDA et al, 2013).

A gravidez resultante de métodos de reprodução assistida apresenta um risco maior de GE, visto que o aumento dos valores sanguíneos de estrógeno, provocado pelas drogas indutoras da ovulação, pode interferir no mecanismo de transporte tubário por alterar a

motilidade das tubas, facilitando a implantação do ovo nesse local (BITTAR; PEREIRA; LIAO, 2008).

Outros fatores de risco relacionados são: gravidez ectópica prévia, aderências pélvicas, múltiplos parceiros, início precoce da atividade sexual, tabagismo, doenças sexualmente transmissíveis (FARIAS-FILHO et al, 2013; NUÑEZ et al, 2013; PINTO et al, 2012).

A maioria das gestações ectópicas acontece na tuba uterina. Essa ocorrência é aproximadamente de 97%, deste percentual, aproximadamente 55% ocorre na região da ampola, 25% no istmo, 17% na fimbria, 3%, denominada por alguns autores como gravidez ectópica não-tubária, pode ocorrer na cavidade abdominal, ovário, cérvix, intestino, cicatriz de cesárea prévia (KAMWENDO et al, 2000). Outra forma de apresentação é a dita heterotópica, na qual coexiste uma gravidez ectópica e uma gravidez tópica. No passado, a sua incidência era de 1:30.000. Com o advento das técnicas de reprodução assistida, sua frequência aumentou para 1:100-500 gestações (DONADIO et al, 2008). Devido a presença da gestação intrauterina os níveis de  $\beta$ -HCG não seguem o padrão dos demais tipos de gravidez ectópica (BITTAR; PEREIRA; LIAO, 2008)

## **2.2 Quadro clínico e diagnóstico**

Na gravidez ectópica a paciente pode apresentar um quadro clínico típico com dor, sangramento vaginal e amenorréia, ou ainda sintomas abdominais inespecíficos como náuseas e vômitos até sintomas mais graves como peritonismo e choque hipovolêmico (MOL et al, 2008).

Entretanto, o diagnóstico precoce é raramente alcançado somente com o exame clínico completo, necessitando de métodos de imagem, progressivamente mais eficientes e precisos, associados a dosagens seriadas de  $\beta$ -HCG para firmá-lo. Além disso, um terço das mulheres com GE não manifestam sinais clínicos e até 10% não apresentam sintomas (KAPLAN et al, 1996; TAY; MOORE; WALKER, 2000).

Os sinais e sintomas norteiam o diagnóstico, mas é a ultrassonografia transvaginal o principal meio para o diagnóstico em mulheres clinicamente estáveis com suspeita de GE. Até 73,9% de mulheres com GE pode ter seu diagnóstico firmado em uma USG transvaginal na sua avaliação inicial (KIRK; BOTTOMLEY; BOURNE, 2014) e até 94% são diagnosticadas antes de intervenção cirúrgica (CONDOUS et al, 2005).

O uso de USG transvaginal para o diagnóstico, baseando-se em visualização de massa ectópica, demonstrou ser superior à USG transabdominal, apresentando sensibilidade superior nos primeiros estudos, de 77% na USG transabdominal e 88-90% na USG transvaginal (CACCIATORE et al, 1989; VALENZANO et al, 1991). Com o aprimoramento dos conhecimentos acerca do assunto e a melhora no aparato técnico, a sensibilidade aumentou ainda mais. É importante, porém, reconhecer que a sensibilidade é expressiva mas não absoluta, portanto alguns casos de GE poderão não ser reconhecidos na primeira USG TV (Kirk et al, 2014).

Um estudo prospectivo em mais de 5000 mulheres, incluindo 120 GE tubária constatou que 73,9% foram visualizados em USG TV de entrada no serviço, os casos restantes não foram vistos e foram inicialmente classificados como gestação de localização desconhecida (GLD), quando levanta-se a hipótese de gestação, mas não são visualizadas estruturas embrionárias intra ou extrauterinas. A maioria das gestações ectópicas foram diagnosticadas em exames subsequentes (antes de abordagem cirúrgica), perfazendo uma sensibilidade global da USG TV de 98,3% (KIRK et al, 2007).

Os sinais ultrassonográficos de gravidez ectópica podem variar e ser menos ou mais específicos, sendo eles: visualização de pseudosaco, líquido livre em cavidade, massa anexial móvel separada do ovário (KIRK et al, 2008).

Quando o diagnóstico via USG TV de GE é alcançado, a próxima avaliação visa à classificação de viabilidade; GE viável é estabelecida quando a atividade cardíaca é visualizada em investigação (BANHART et al., 2011).

A medida seriada do  $\beta$ -HCG constitui uma ferramenta auxiliar ao diagnóstico de GE pois é capaz diferenciar gravidez ectópica e gestação intra-útero viável já que as dosagens de  $\beta$ -HCG são previsíveis nas primeiras semanas de uma gestação tópica viável. O  $\beta$ -HCG é detectável no soro materno 8-10 dias após a ovulação, quando se encontra entre 50-100 UI/L. Na gestação tópica viável, em geral, os níveis duplicam a cada 14-21 dias do início da gestação atingindo um pico de 50.000- 100.000 UI/L entre 8-10 semanas de gestação. Na avaliação da gestação é utilizada medição seriada com intervalo de 48 horas, quando a duplicação esperada em uma gestação viável é observada, tem-se o indicador positivo de viabilidade, sinal que se associa a visualização de saco gestacional intra-utero. Um aumento menor também é compatível com uma gravidez normal e um aumento mínimo de 53% em 48 horas foi observada em 99% das gestações intra-útero viáveis. Abaixo deste nível de uma gravidez é provável que seja não viável (BARNHART, 2003; BENNETT et al, 2014).

O valor absoluto de  $\beta$ -HCG também é útil no diagnóstico: acima de 1.000 - 1.500 UI/L (dita zona discriminatória) se associa a gestação intra-útero viável visível na USG TV. Embora isto possa ser útil, a experiência demonstrou que as gravidezes identificadas fora da zona discriminatória nem sempre são ectópicas. Quando o diagnóstico não é claro, é geralmente preferível continuar observação até um diagnóstico ser alcançado (JURKOVIC; WILKINSON, 2011).

Portanto, a associação entre a dosagem sérica quantitativa da subunidade beta da gonadotrofina coriônica humana ( $\beta$ -hCG) e a ultrassonografia endovaginal possui alta especificidade (95%) e sensibilidade (97%) resultando em diagnósticos mais precoces e permitindo opções de tratamentos mais conservadores, antes que ocorra ruptura tubária, reduzindo, desta forma, a morbimortalidade associada a essa doença (BRITO et al, 2009).

Dado ao alto valor preditivo da ultrassonografia, a laparoscopia como padrão-ouro não é mais utilizada (CONDOUS et al, 2005), pois se uma gravidez ectópica não pode ser visualizada por uma USG TV manipulada por um operador experiente a chance da mesma ser visualizada em laparoscopia é muito pequena. Em um estudo, 4,5% das mulheres foram posteriormente diagnosticadas com uma GE após uma laparoscopia negativa (LI et al, 1991).

Por fim, quanto ao diagnóstico cirúrgico, ele é inicialmente reservado para mulheres que apresentam sinais de abdome agudo e/ou choque hipovolêmico. Outra opção de diagnóstico cirúrgico se dá quando a paciente portadora de gestação de local desconhecido até então se torna sintomática. Entretanto, a maioria das cirurgias por GE é atualmente realizada como um procedimento terapêutico após uma GE diagnosticada por USG TV (JURKOVIC; WILKINSON, 2011).

### **2.3 Tratamento clínico e cirúrgico**

Com aprimoramento do diagnóstico da gravidez ectópica, sendo este realizado de forma mais precoce, sua apresentação clínica tem mudado de uma situação de risco iminente de vida para condições mais favoráveis (ELITO JUNIOR et al, 2008). Esta modificação resultou em mudanças na conduta, permitindo novas opções terapêuticas. Dentre elas destacamos a cirurgia, que pode ser a salpingectomia ou a salpingostomia por via laparotômica ou laparoscópica; o tratamento medicamentoso, que pode ser ministrado de forma sistêmica ou local guiado por USG TV e a conduta expectante (HAJENIUS et al, 2007).

A escolha da melhor opção terapêutica deve ser individualizada e depende principalmente da integridade ou não da gravidez ectópica, do perfil hemodinâmico da paciente, de seu desejo reprodutivo, dos níveis padronizados de  $\beta$ -HCG, do local e tamanho da gravidez ectópica e da experiência médica (BITTAR; PEREIRA; LIAO, 2008; BRITO et al, 2009).

O tratamento cirúrgico foi por muito tempo a única opção terapêutica para os casos de gravidez ectópica e no momento ainda é a conduta padrão em algumas situações (BITTAR; PEREIRA; LIAO, 2008; BRITO et al, 2009).

Nos casos de ruptura tubária e instabilidade hemodinâmica, a laparotomia deve ser o tratamento de escolha. Já para as pacientes nas quais a imagem ultrassonográfica da trompa é maior do que 5 cm no diâmetro transversal ou quando existem sinais clínicos compatíveis com gestação ectópica rota, mas em presença de estabilidade hemodinâmica, indica-se o tratamento via laparoscópica (ELITO JUNIOR et al, 2008).

A laparoscopia permite o diagnóstico e o tratamento no mesmo tempo cirúrgico, proporcionando uma redução significativa nos índices de complicações referentes ao atraso no diagnóstico, além de uma abordagem minimamente invasiva (SCASSO et al, 2011), e apresenta inúmeras vantagens, como menor tempo de internação, retorno mais rápido às atividades e custos mais baixos devido ao menor tempo de hospitalização, limitação da equipe ou do instrumental endoscópico (PINTO et al, 2012).

A salpingectomia deveser indicada para pacientes com prole constituída, nos casos de lesão tubária irreparável, nas tentativas de salpingostomia com sangramento persistente, para os casos de recidiva de gravidez ectópica na mesma tuba e quando os títulos da  $\beta$ -hCG são muito elevados. “Estudos demonstraram que valores de  $\beta$ -hCG superiores a 5.000 mUI/mL estão associados a invasão do trofoblasto na serosa da tuba, comprometendo a preservação da mesma, o que reduziria probabilidade de sucesso do tratamento conservador” (ELITO JUNIOR et al, 2008, p. 151).

Quanto a salpingostomia está indicada nos casos em que se pretende preservar a fertilidade, pois a salpingostomia em comparação com a salpingectomia procura manter a integridade da tuba. Todavia uma das desvantagens da cirurgia conservadora é a persistência de tecido trofoblástico (3 a 20%), desta maneira, é importante monitorar a evolução dos títulos de  $\beta$ -hCG no pós-operatório (LUND et al, 2002). Se os títulos estiverem em declínio é aconselhável apenas acompanhamento; no entanto, se houver ascensão, está indicado tratamento com dose única de MTX (GRACZYKOWSKI; MISHELL, 1997). Esse risco é

aumentado nos casos de diagnóstico muito precoce, quando a massa anexial é inferior a 2 cm e quando títulos de  $\beta$ -hCG iniciais são elevados (GRACIA; BROWN; BARNHART, 2001)

Muitos estudos comparam a eficácia da salpingostomia e da salpingectomia em relação ao futuro reprodutivo, entretanto ainda não existe um consenso sobre qual o procedimento mais adequado (BANGSGAARD et al, 2003). Um estudo de revisão de Mol et al (1996) comparando gestações futuras após salpingectomia e salpingostomia não demonstrou efeito benéfico da salpingostomia nos índices de gestação intra-uterina, enquanto que o risco de repetição de uma nova ectópica foi maior, porém não significativo (ELITO JUNIOR et al, 2008).

Outra forma de tratamento é o tratamento medicamentoso que poderá ser prescrito para pacientes que apresentem: estabilidade hemodinâmica, diâmetro da massa anexial menor ou igual a 3,5 cm, ausência de dor abdominal intensa ou persistente, impossibilidade da paciente em realizar o acompanhamento até a resolução do tratamento, função hepática e renal normais, desejo de gravidez futura e termo de consentimento assinado (ELITO JUNIOR et al, 2008).

Devido a sua reconhecida atividade antitrofoblástica, o metotrexato tem sido a droga de escolha para o tratamento medicamentoso. Trata-se de um quimioterápico antagonista do ácido fólico que compete com os receptores dihidrofólico ácido redutase, esses receptores convertem o dihidrofolato em tetrahidrofolato. Na ausência do tetrahidrofolato a síntese de DNA é impossibilitada, impedindo assim a replicação celular (BRITO et al, 2009).

As contraindicações absolutas são: gravidez intra-uterina, imunodeficiência, anemia moderada para intensa, leucopenia (leucócitos  $<2.000$  cel/mm<sup>3</sup>) ou trombocitopenia (plaquetas  $<100.000$ ), sensibilidade prévia ao MTX, vigência de doença pulmonar e úlcera péptica, disfunção importante hepática e renal, amamentação. As contra-indicações relativas são: batimentos cardíacos fetais detectados pela USTV,  $\beta$ -hCG inicial  $>5.000$  mUI/mL, declínio dos títulos de  $\beta$ -hCG no intervalo de 24/48 horas antes do tratamento, recusa em receber transfusão sanguínea e impossibilidade de dar continuidade ao acompanhamento (LIPSCOMB; STOVALL; LING, 2000).

É importante que antes de iniciar o tratamento, sejam solicitados os seguintes exames de rotina: hemograma completo, enzimas hepáticas (TGO e TGP), creatinina e tipagem sanguínea ABO-Rh. Pacientes com história de doença pulmonar devem realizar raio-X de tórax (ELITO JUNIOR et al, 2008).

Os dois principais esquemas de tratamento com metotrexato são o de dose única e o de múltiplas doses. No protocolo de dose única, é ministrado o MTX na dose de 50 mg/m<sup>2</sup>

por via intramuscular (FARIAS-FILHO et al, 2013). O acompanhamento do tratamento se faz por meio de dosagens do hormônio  $\beta$ -hCG, realizadas no primeiro dia da administração, no quarto e sétimo dias após o emprego desta droga. As pacientes com redução dos títulos de  $\beta$ -hCG acima de 15%, entre o quarto e o sétimo dias, devem ser acompanhadas com dosagens semanais da  $\beta$ -hCG, até se atingirem os níveis pré-gravídicos (BARNHART et al, 2003 ).

Quando a redução for menor que 15%, no sétimo dia após o emprego do MTX deve ser aplicada uma nova dose de MTX, seguido de continuação do monitoramento dos níveis de  $\beta$ -hCG. Caso após a nova dose não ocorra queda dos títulos, pode ser ministrada até uma terceira dose de MTX, não sendo aconselhável outras doses após esta (BARNHART et al, 2003 ).

Além do tratamento com dose única, podemos optar pelo o protocolo de múltiplas doses que consiste na aplicação intramuscular de MTX na dose de 1 mg/kg (nos dias 1, 3, 5 e 7) alternando com aplicações de ácido fólico na dose de 0,1 mg/kg (nos dias 2, 4, 6 e 8). Assim, como no tratamento com dose única, o acompanhamento é feito com dosagem de  $\beta$ -hCG, nesse caso a dosagem será realizada no dia da aplicação inicial do MTX e sempre antes de aplicar uma futura dose de MTX; caso os títulos caiam mais que 15% neste intervalo, não há necessidade uma nova dose de MTX. Todavia caso os títulos da  $\beta$ -hCG estejam 40% acima do valor inicial (dia 0) outro ciclo de quatro doses deve ser iniciado no 14º dia (BARNHART et al, 2003 ).

Em ambos os protocolos (dose única e de múltiplas doses), quando os títulos estão em declínio, o acompanhamento é feito com a dosagem semanal da  $\beta$ -hCG até os títulos ficarem negativos. Diversos estudos publicados demonstraram a eficácia de ambos os esquemas de tratamento com MTX (BARNHART et al, 2003 ). Um artigo de revisão concluiu que o sucesso do tratamento medicamentoso com MTX oscila de 78 a 96% em pacientes bem selecionadas (LIPSCOMB; STOVALL; LING, 2000).

Independente do protocolo utilizado, toda paciente deve ser orientada a evitar: relações sexuais até os títulos da  $\beta$ -hCG se tornarem negativos, realizar exames ginecológico e USG TV durante o acompanhamento, exposição solar para diminuir o risco de dermatites pelo MTX, bebidas alcoólicas, comidas e vitaminas que contenham ácido fólico, alimentos que produzam gases por causar dor abdominal. Assim como evitar nova concepção até o desaparecimento da gravidez ectópica na USG TV e por período de três meses após a utilização do MTX devido ao risco de teratogenicidade da droga (ELITO JUNIOR et al, 2008).

Em geral, o MTX é seguro e efetivo no tratamento da gravidez ectópica íntegra. Sinais de falha do tratamento ou suspeita de ruptura tubária são situações que indicam ao abandono do tratamento clínico (ELITO JUNIOR et al, 2008). Os efeitos adversos mais observados são: distensão abdominal, aumento da  $\beta$ -hCG entre o primeiro e o quarto dias após o MTX, sangramento genital e dor abdominal, irritação gástrica, náusea, vômitos, estomatites, tontura, neutropenia, alopecia reversível e pneumonite (BARNHART et al, 2003) .

Os principais fatores preditivos do sucesso no tratamento são: idade gestacional, sangramento genital e dor abdominal, parâmetros laboratoriais, como:  $\beta$ -hCG, progesterona, aumento dos títulos da  $\beta$ -hCG em 48 horas, diâmetro da massa anexial, aspecto da imagem à USTV (hematossalpinge, anel tubário e embrião vivo), espessura endometrial, líquido livre na cavidade peritoneal e vascularização da massa anexial avaliada pelo Doppler colorido. Dentre todos estes parâmetros, o mais sensível para predizer o sucesso é o título inicial da  $\beta$ -hCG. Não existe consenso na literatura em relação ao valor de corte (SOARES; ELITO JUNIOR; CAMANO, 2008; SOARES; ELITO JUNIOR; CAMANO, 2004).

Já fatores que aumentam a chance de falha no tratamento são: embrião vivo,  $\beta$ -hCG inicial  $>5.000$  mUI/mL, massa anexial com diâmetro maior que 4 cm, presença de líquido livre na cavidade peritoneal e aumento rápido da  $\beta$ -hCG em 48 horas antes do MTX ( DUDLEY et al, 2004).

O metotrexato também pode ser ministrado localmente na tuba, guiado por USG TV. A dose do MTX é de 1 mg/kg (FERNANDEZ et al,1995). Esta via é preterida em relação ao tratamento sistêmico, visto que o tratamento sistêmico é mais prático, fácil de ministrar, menos dependente das habilidades do especialista e é totalmente não invasivo. A principal indicação para o tratamento local é a presença de embrião vivo e nos casos de localização atípica da gravidez ectópica (CEPNI et al, 2004).

Dentre as opções terapêuticas a conduta expectante se mostrou bastante efetiva em casos selecionados, apresentando sucesso em 47 a 82% dos casos (PINTO et al, 2012) .

Em 1955, em um estudo prospectivo, Lund analisou a conduta expectante da gravidez ectópica em 119 pacientes, obtendo sucesso em 57% dos casos. Constatou-se nesse estudo que muitas gravidezes ectópicas evoluem espontaneamente para abortamento tubário e reabsorção, sem que haja sangramento importante ou ruptura da tuba (ELITO JUNIOR et al, 2008, p. 156).

Os principais critérios para adoção da conduta expectante são: a estabilidade hemodinâmica, USG TV com ausência de embrião vivo, declínio dos títulos de  $\beta$ -hCG no

intervalo de 24 a 48 horas sem tratamento níveis de  $\beta$ -HCG menores que 1000 mUI/mL e com massa ectópica menor que 4 cm, e pacientes que concordem com a forma expectante. Existem trabalhos que indicam esta conduta, quando os valores são inferiores a 5.000 mUI/mL, outros, com  $\beta$ -hCG < 2.500 mUI/mL. O acompanhamento é realizado ambulatorialmente com dosagens seriadas de  $\beta$ -hCG com um intervalo de 7 dias, até que o teste se torne negativo (HAN; ELITO JR; CAMANO, 1999).

## **2.4 Prática baseada em evidências**

A Prática Baseada em Evidências (PBE) é entendida como uma abordagem de solução do problema para a tomada de decisão que envolve a busca da melhor e mais recente evidência, competência clínica do profissional e preferências do paciente dentro do contexto do cuidado (MENDES et al, 2008) caracterizando o cuidado clínico e o ensino fundamentado no conhecimento e na qualidade da evidência. Envolve, pois, a definição de um problema, a identificação das informações necessárias, busca e avaliação crítica de estudos disponíveis na literatura, implementação das evidências na prática e avaliação dos resultados obtidos (GALVÃO; SAWADA; MENDES, 2004).

Esse movimento teve origem na Inglaterra, com o epidemiologista Archie Cochrane (BOTELHO; CUNHA; MACEDO, 2011). As discussões sobre o tema tem crescido mundialmente a partir de 1990, principalmente em países como Canadá, Reino Unido e Estados Unidos. No Brasil, teve destaque principalmente na medicina, nas universidades dos Estados de São Paulo, Rio de Janeiro e Rio Grande do Sul (GALVÃO; SAWADA; MENDES, 2003).

Na realização da prática baseada em evidências há necessidade de utilização de métodos de revisão de literatura, que permitam a busca, a avaliação crítica e a síntese das evidências disponíveis para tema investigado, dentre os métodos se destacam a revisão sistemática, revisão integrativa e meta-análise que através de fontes de informações bibliográficas ou eletrônicas utilizam resultados de pesquisas de outros autores, com o objetivo de fundamentar teórica e cientificamente um determinado tema (MENDES et al, 2008).

A meta-análise é um método que reúne as evidências de múltiplos estudos primários por meio do emprego de instrumentos estatísticos, a fim de aumentar a objetividade e a validade dos achados. O delineamento e as hipóteses dos estudos utilizados devem ser muito similares, se não idênticos, cada estudo é sintetizado, codificado e inserido em um banco de

dados quantitativo. Subsequentemente, os resultados são transformados em uma medida comum para calcular a dimensão geral do efeito ou a intervenção mensurada (BOTELHO; CUNHA; MACEDO, 2011).

Já a revisão sistemática, caracteriza-se por ser uma síntese rigorosa de todas as evidências relacionadas a um tema específico, utilizando prioritariamente estudos experimentais, comumente ensaios clínicos randomizados. Tem como alicerce um método rigoroso de busca, seleção, avaliação da relevância e validades das pesquisas, assim como coleta, síntese e interpretação dos dados, com intuito de eliminar possíveis vieses, diferindo dos demais métodos de pesquisa pela sua rigorosidade (GALVÃO; SAWADA; MENDES, 2004).

A revisão integrativa, por sua vez, apresenta uma abordagem metodológica mais ampla, permitindo a inclusão de estudos experimentais e não experimentais proporcionando uma compreensão holística do fenômeno analisado. Faz uso também de dados da literatura teórica e empírica, além de incorporar um vasto leque de propósitos: definição de conceitos, revisão de teorias e evidências, e análise de problemas metodológicos de um tópico particular (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

A qualidade da evidência é um dos aspectos primordiais da prática baseada em evidências e na literatura sua avaliação tem sido realizada de forma hierárquica com base na abordagem metodológica da pesquisa (GALVÃO; SAWADA; MENDES, 2003).

As evidências são classificadas em seis níveis de acordo com Souza, Silva e Carvalho (2010): Nível 1: evidências resultantes da meta-análise de múltiplos estudos clínicos controlados e randomizados; Nível 2: evidências obtidas em estudos individuais com delineamento experimental; Nível 3: evidências de estudos quase-experimentais; Nível 4: evidências de estudos descritivos (não-experimentais) ou com abordagem qualitativa; Nível 5: evidências provenientes de relatos de caso ou de experiência; Nível 6: evidências baseadas em opiniões de especialistas.

## **3 MÉTODO**

### **3.1 Tipo de estudo**

Este estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura, instrumento que permite a síntese e análise do conhecimento produzido anteriormente acerca da temática investigada, associando os resultados dessas pesquisas à prática clínica, com o objetivo de facilitar a tomada de decisão e gerar cuidados mais efetivos.

Optou-se pela revisão integrativa, visto que dentre os métodos utilizados pela prática baseada em evidências é a que melhor se encaixa na proposta deste trabalho, pois permite a inclusão de estudos experimentais e não experimentais, combina também dados da literatura teórica e empírica proporcionando uma compreensão mais ampla do tema de interesse (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

### **3.2 Critérios para elaboração da revisão integrativa**

Assim como as demais categorias de estudo abordados pela prática baseada em evidências, para que a revisão integrativa produza resultados de qualidade aplicáveis de forma confiável na prática clínica, é necessário que ela seja desenvolvida segundo uma metodologia criteriosa. Desta forma, as etapas descritas devem ser seguidas para permitir a efetiva análise e síntese do conhecimento científico que tenha sido produzido sobre o tema a ser estudado. Na elaboração deste trabalho foi utilizada a estrutura descrita por Botelho, Cunha e Macêdo (2011).

#### **1ª Etapa: identificação do tema e seleção da questão pesquisa**

A etapa inicial é o eixo para elaboração da revisão integrativa e guia para as demais etapas do estudo. Nesse momento foi realizada a definição do tema e a formulação da pergunta norteadora (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008). Desta forma, em relação ao tema escolhido, Tratamento cirúrgico e clínico de gravidez ectópica tubária em mulheres aptas, o quesito levantado é: Quais as vantagens e desvantagens dos tratamentos clínico e cirúrgico em mulheres que possuem os critérios de elegibilidade para as duas opções terapêuticas?

## **2ª Etapa: critérios para seleção da amostra**

A pesquisa usou como base os bancos de dados *da Medical Published– servisse of the U.S National Library of Medicine* (PUBMED) e *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO).

As palavras-chave foram: "Gravidez ectópica", "Gravidez tubária", "metotrexato", "laparoscopia", "cirurgia aberta". Os critérios de inclusão utilizados para limitar a busca dos artigos foram: apresentar disponibilidade gratuita do conteúdo de seus resumos e textos; ter sido publicado dentro de um período de 10 anos (2005 a 2015); estarem escritos em português, inglês ou espanhol; comportarem em sua amostra mulheres na menacme; terem sido desenhados de forma a obterem resultados com níveis de evidências relevantes (I, II, III, IV e V)

A averiguação dos artigos foi realizada na data de 12 de setembro de 2015. As buscas se iniciaram pela base de dados PUBMED, utilizando-se as palavras-chave já citadas da seguinte forma: *ectopic pregnancy and clininal treatment and surgery* (Busca I ) e, em seguida, *ectopic pregnancy and methotrexate and laparoscopic and open surgery* (Busca II ). Além disso, limitadores de pesquisa foram escolhidos (*free full text, 10 years, humans*) para afunilar os resultados e assim coletar informações necessárias para fundamentação do tema em questão. Assim, na primeira pesquisa foram encontrados 1087 artigos na Busca I e 11 artigos na Busca II. Após a inserção dos filtros foram revelados 82 artigos na Busca I e 1 artigo na Busca II.

Na base de dados SCIELO, foram encontrados, a partir dos critérios da Busca I, 4 artigos e, de acordo com a Busca II, 2 artigos. Após a inserção dos filtros foram revelados 2 artigos na Busca I e 1 artigos na Busca II.

## **3ª Etapa: identificação dos estudos pré-selecionados e selecionados**

A terceira etapa inclui leitura minuciosa dos títulos, palavras-chave e resumos de todas as publicações resultantes da averiguação feita pela estratégia de busca com o objetivo de analisar os textos adequados aos critérios de inclusão e filtros previamente estabelecidos. Foi realizada leitura integral dos artigos selecionados para adequar apropriadamente ao

objetivo do estudo. Esta etapa de análise resultou na obtenção final de 6 artigos, sendo um referente à base de dados SCIELO e cinco ao PubMed.

#### **4ª Etapa: Categorização dos estudos**

Nesta etapa, é realizado o compêndio e a documentação dos dados e informações contidos nos artigos científicos selecionados na etapa antecedente. Para isso, foi utilizada ferramenta de extração e organização de dados, a qual é popularmente utilizada nas ciências da saúde. O método, descrito por Garrard (2013) foi a matriz da síntese, e esta tem por finalidade proteger o pesquisador dos possíveis erros durante análise. As categorias analisadas foram: identificação, instituição sede do estudo, tipo de publicação, objetivo da investigação, amostra, intervenções realizadas, resultados, análise, implicações, nível de evidência (ANEXO).

#### **5ª Etapa: análise e interpretação de resultados**

Nesta etapa, os textos selecionados foram analisados e discutidos com a finalidade de extrair o conhecimento necessário para formulação do trabalho. Além disso, lacunas do conhecimento foram levantadas e proposições para próximos trabalhos científicos foram aventadas.

#### **6ª Etapa: apresentação da síntese do conhecimento**

A última etapa compreende a construção do material científico a partir da avaliação dos resultados e conclusões retiradas dos artigos selecionados. A formulação do documento autoriza aos leitores avaliar a veracidade dos procedimentos empregados na realização da revisão em questão.

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

### 4.1 Especificações dos artigos selecionados

No presente trabalho, foram analisados seis artigos. O quadro 1 mostra a distribuição dos artigos segundo os autores, títulos, periódicos, tipo de estudo e nível de evidência, respectivamente relacionados a cada artigo analisado. Os referidos artigos foram todos publicados na base de dados PUBMED e SCIELO entre os anos de 2005 a 2015, sendo que os anos de 2006, 2008, 2010 e 2012 tiveram um artigo publicado em cada ano, e 2 artigos publicados em 2014.

**Quadro 1 – Especificidades sobre os artigos analisados, quanto aos autores, título do artigo, periódico, tipo de pesquisa e nível de evidência.**

Autores	Título do artigo/Periódico	Objetivo	Tipo de pesquisa	Nível de evidência
Royal College of Obstetricians and Gynaecologists , produzido 1999 (revisado 2010)	“THE MANAGEMENT OF TUBAL PREGNANCY” /Royal College of Obstetricians and Gynaecologists	Discutir as possibilidades terapêuticas após feito o diagnóstico de gravidez ectópica tubária.	Coorte retrospectivo	Nível 3
Royal College of Obstetricians and Gynaecologists,2012 (Guideline development group membership and National Collaborating Centre for Women’s and Children’s Health	“Ectopic pregnancy and miscarriage: Diagnosis and initial management in early pregnancy of ectopic pregnancy and miscarriage”/ Guideline development group membership and National Collaborating Centre for Women’s and Children’s Health	Avaliar as evidências para a eficácia e a segurança do tratamento cirúrgico e medicamentoso de gravidez ectópica tubária, tendo em vista o sucesso do tratamento primário , preservação tubária e fertilidade futura.	Coorte retrospectivo	Nível 3

Mol et al. (2008)	Current evidence on surgery, systemic methotrexate and expectant management in the treatment of tubal ectopic pregnancy: a systematic review and meta-analysis/ Human Reproduction Update	Avaliar a eficácia da cirurgia, tratamento medicamentoso e conduta expectante de gravidez ectópica tubária em termos de sucesso de tratamento (ou seja, a eliminação completa do tecido trofoblasto), levando em consideração custo financeiro e fertilidade futura.	Revisão sistemática e meta-análise	Nível 1
Silva (2014).	Pronóstico reproductivo posterior a um embarazo ectópico según modalidad de tratamiento/ Revista Chilena de Ginecologia e Obstetricia	Comparar as taxas de fertilidade nas mulheres portadoras de gravidez ectópica e sem acesso a técnicas de fertilização assistida submetidas a tratamento clínico com metotrexato ou tratamento cirúrgico.	Coorte retrospectivo	Nível 3
Elito Junior et al.(2006)	Tubal patency following surgical and clinical treatment of ectopic pregnancy/ Sao Paulo Medical Journal	Avaliar a evolução da permeabilidade tubária contralateral usando histerossalpingografia após a cirurgia ou tratamento clínico da gravidez ectópica tubária.	Descritivo	Nível 5

Hill et al. (2014)	Ovarian reserve and subsequent ART outcomes following methotrexate therapy for ectopic pregnancy and pregnancy of unknown location/ FertilSteril	Avaliar a reserva ovariana após o tratamento com metotrexato para gravidez ectópica ou gravidez de desconhecido local em paciente submetidos a tecnologia de reprodução assistida.	Coorte retrospectivo	Nível 3

Fonte: Bases de dados PubMed e SCIELO, 2005a 2015.

Em todos os estudos analisados, os objetivos dos autores foi comparar o tratamento clínico com metotrexato e o tratamento cirúrgico para gravidez ectópica, com diferentes abordagens. No que diz respeito ao tratamento clínico foram usados os protocolos de dose única, doses múltiplas e aplicações locais, já o tratamento cirúrgico alternou entre as vias aberta e laparoscópica, e as técnicas cirúrgicas utilizadas foram salpingectomia e a salpingostomia. No que tange ao idioma encontrado, predominou o inglês, sendo sucedido por espanhol, não foram encontrados artigos publicados em português.

Ao analisar os delineamentos dos estudos, foi observada uma publicação com baixo nível de evidência científica, destacando um estudo descritivo. Entretanto, o predomínio foi de pesquisas com um bom nível de evidência científica, a exemplo do estudo de coorte (04 artigos) e meta-análise (01 artigo).

Os periódicos que publicaram os artigos foram: *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*; *Guideline development group member ship and National Collaborating Centre for Women's and Children's Health*; *Human Reproduction Update*; *Rev Chilena de Obstetricia y Ginecología*; *Sao Paulo Medical Journal*; *Fertil Steril* (1 artigo em cada periódico).

## 4.2 Tratamento clínico e cirúrgico da gravidez ectópica: evidências a respeito das modalidades terapêuticas

Para maior compreensão dos achados, a partir das pesquisas analisadas nessa revisão integrativa, o quadro 5 sintetiza os resultados encontrados quando da comparação de tratamento clínico e cirúrgico da gravidez ectópica em mulheres aptas para ambos os tratamentos. O objetivo da interpelação deste trabalho é comparar 2 modelos de tratamento para o mesmo processo patológico, visando demonstrar o mais custo-efetivo e com melhores resultados imediatos e futuros.

A primeira conclusão encontrada foi sobre a taxa de sucesso dos tratamentos; No trabalho de (MOL et al, 2008) foram avaliados 15 ensaios clínicos randomizados com pacientes portadoras de gravidez ectópica, hemodinamicamente estáveis e sem contra-indicações para uso de metotrexato. Dentre os trabalhos analisados, cinco ensaios foram realizados nos EUA, dois no Egito e França e os outros na Finlândia, Irã, Nova Zelândia, Suécia, Países Baixos e O Reino Unido. Comparando o tratamento sistêmico com metotrexato em regime de dose múltipla e a salpingostomia laparoscópica um estudo multicêntrico verificou uma tendência não significativa para um maior sucesso do tratamento medicamentoso (HAJENIUS et al, 1997).

Ainda no mesmo trabalho foi feita comparação entre tratamento com metotrexato sistêmico em dose única com a salpingostomia laparoscópica, os resultados combinados de quatro ensaios analisados (EL-SHERBINY; EL-GHARIEB; MERA, 2003; FERNANDEZ et al, 1998; SARAJ et al, 1998; SOWTER et al, 2001), envolvendo 265 mulheres hemodinamicamente estáveis com um EP pequena tubária íntegra, mostraram que uma dose única de sistêmica de metotrexate teve significativamente menos sucesso que salpingostomia laparoscópica.

No trabalho Silva et al. (2014) um estudo de coorte retrospectivo, realizado em 219 pacientes com diagnóstico de gravidez ectópica em Hospital Padre Hurtado entre os meses de janeiro de 2002 e dezembro de 2007, foi verificado sucesso terapêutico com uso de metotrexato em 72,6% das pacientes submetidas ao tratamento clínico, sendo necessária abordagem cirúrgica em 18 (27,4%) casos. Dos 193 casos analisados, 128 pacientes passaram por tratamento cirúrgico, sendo ele salpingectomia (via aberta ou laparoscópica) com taxa de sucesso de 83,6%.

*No NICE Clinical Guideline: Ectopic pregnancy and miscarriage: Diagnosis and initial management in early pregnancy of ectopic*, produzido pelo Royal College of

*Obstetricians and Gynaecologists* em dezembro de 2012 foi realizada comparação do tratamento medicamentoso e cirúrgico na gravidez ectópica a partir de dez estudos (COLACURCI et al, 1998; PEREIRA et al, 1999;. FERNANDEZ et al, 1995; FERNANDEZ et al, 1998;. HAJENIUS et al, 1997; MOELLER et al, 2009; NIEUWKERK et al, 1998; SARAJ et al, 1998; SOWTER et al, 2001; ZILBER et al, 1996).

Todos os estudos incluídos são randomizados: três foram conduzidos nos Países Baixos (HAJENIUS et al, 1997; PEREIRA et al, 1999; NIEUWKERK et al, 1998), dois na França (FERNANDEZ et al, 1995; FERNANDEZ et al, 1998), uma na Dinamarca (MOELLER et al, 2009), um nos EUA (SARAJ et al, 1998), um em Israel (ZILBER et al, 1996), um na Nova Zelândia (SOWTER et al, 2001) e um na Itália (COLACURCI et al, 1998). Quanto a taxa de sucesso, neste trabalho científico, uma meta-análise de cinco estudos (FERNANDEZ et al, 1998; HAJENIUS et al, 1997; MOELLER et al, 2009; SARAJ et al, 1998; SOWTER et al, 2001) não encontrou diferença estatística significativa na taxa de sucesso em mulheres que receberam tratamento cirúrgico (87%) em comparação com as mulheres que receberam tratamento clínico com metotrexato (79.3%).

A segunda conclusão diz respeito aos custos. No trabalho de (MOL et al, 2008) comparando o tratamento sistêmico com metotrexato em regime de dose múltipla e a salpingostomia laparoscópica um estudo multicêntrico verificou que o tratamento com metotrexato sistêmico multidoses foi significativamente mais caro do que o tratamento por salpingostomia laparoscópica (MOL et al, 1999). A média de custos totais por paciente foi de € 4207 (custos diretos € 2426; os custos indiretos € 1781) para tratamento clínico e € 2990 (custos diretos; € 1853 custos indiretos € 1137) para tratamento por salpingostomia laparoscópica com uma diferença de € 1,217 (IC 95% 666-1775). Entretanto a utilização de uma laparoscopia confirmatória em mulheres que receberam tratamento clínico foi utilizada, enquanto na prática clínica não se emprega tal conduta. Comparando tratamento com metotrexato sistêmico em dose única com salpingostomia laparoscópica os resultados combinados dos quatro ensaios (EL-SHERBINY; EL-GHARIEB; MERA, 2003; FERNANDEZ et al, 1998; SARAJ et al, 1998; SOWTER et al, 2001), envolvendo 265 mulheres hemodinamicamente estáveis com um EP pequena tubária íntegra, mostraram que o tratamento com metotrexato sistêmico dose única apresentou custo significativamente menores em relação a abordagem cirúrgica laparoscópica : custos médios diretos por paciente foram € 756 e € 1585, respectivamente, com uma diferença média de € 829 (95% CI 599-1060).

No Guideline : *‘The management of tubal pregnancy’*, produzido pelo *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* em dezembro de 1999 e revisado em 2010 foi realizada comparação de custos entre o tratamento medicamentoso e cirúrgico da gravidez ectópica através de ensaios clínicos randomizados os quais mostraram que os custos diretos com o tratamento clínico é significativamente menor que os custos referentes a cirurgia laparoscópica. No entanto, em ambos os ensaios clínicos randomizados nenhuma economia de custo foi visto no soro  $\beta$ -hCG níveis acima de 1.500 UI / l, devido ao aumento da necessidade de continuação do tratamento e acompanhamento prolongado.

No Guideline: *‘Ectopic pregnancy and miscarriage: Diagnosis and initial management in early pregnancy of ectopic ‘*, quanto aos custos associados aos tratamentos, compara as três estratégias de tratamento (2 cirúrgicas e 1 clínica): salpingostomia laparoscópica, salpingectomia laparoscópica e uso de metotrexato, o resultado foi que o metotrexato é a opção menos dispendiosa em €1432, seguido por laqueadura laparoscópica em £ 1.608. A salpingostomia laparoscópica se mostrou com sendo a opção mais onerosa.

A terceira questão de importante relevância analisada foi a recorrência de GE após o tratamento clínico ou cirúrgico. No trabalho (SILVA et al, 2014), um estudo de coorte retrospectivo , realizado em 219 pacientes com diagnóstico de gravidez ectópica foi verificado que a taxa de recorrência de gravidez ectópica foi de 9,4% para o grupo tratado cirurgicamente e 12,3% para o grupo tratado clinicamente com metotrexato.

No Guideline: *‘Ectopic pregnancy and miscarriage: Diagnosis and initial management in early pregnancy of ectopic ‘*, neste trabalho, uma meta-análise de dois estudos (MOELLER et al, 2009; PEREIRA et al, 1999) não encontrou uma diferença estatisticamente significativa na taxa de gravidez ectópica recorrente em mulheres que receberam tratamento cirúrgico (6.5%) em comparação com as mulheres que receberam tratamento médico com metotrexato sistêmica (3.5%). No mesmo trabalho científico outra meta-análise de dois estudos (FERNANDEZ et al, 1998; ZILBER et al, 1996) não demonstrou uma diferença significativa estatisticamente na taxa de gravidez ectópica recorrente em mulheres que receberam tratamento cirúrgico (5,3 %) em comparação com as mulheres que receberam tratamento médico com metotrexato local (0%).

Ainda no mesmo trabalho, um estudo (Fernandez et al, 1998) não mostrou diferença estatisticamente significativa na recorrência de gravidez ectópica em mulheres que receberam tratamento cirúrgico (5,2%) em comparação com as mulheres que receberam tratamento médico com metotrexato sistêmico ou local (2%).

Outra abordagem que pode ser feita para analisar o tratamento clínico e cirúrgico da gravidez ectópica é comparando a fertilidade futura dessas mulheres, no trabalho de Mol et al. (2008) ao pesquisar estudos randomizados que comparavam o tratamento clínico com múltiplas doses de metotrexato e cirúrgico com salpingostomia laparoscópica para gravidez ectópica, revelou em um estudo multicêntrico (PEREIRA et al, 1999) foram tratadas 100 mulheres hemodinamicamente estáveis, das quais a fertilidade futura foi avaliada em 74, não houve diferença significativa no número de gravidez intrauterina entre os grupos.

Já levando em consideração o tratamento com dose única de MTX comparado a salpingostomia laparoscópica foram encontrados 4 ensaios (EL-SHERBINY; EL-GHARIEB; MERA, 2003; FERNANDEZ et al, 1998; SARAJ et al, 1998; SOWTER et al, 2001) os resultados combinados dos quatro envolvendo 265 mulheres, das quais a fertilidade futura foi analisada em 98, não foram encontradas diferenças significantes entre o número de gravidez intrauterina. De forma considerando os resultados publicados por Mol et al (2008) não houve diferença estatística importante entre as mulheres tratadas com MTX ou que receberam tratamento cirúrgico no que diz respeito a fertilidade futura, nesse caso identificada pela gravidez intrauterina, independente do esquema terapêutico do metotrexato.

Já Silva et al (2014) no estudo realizado com as mulheres tratadas para gravidez ectópica em um hospital de referencia, 288 pacientes foram diagnosticadas no período, das quais 193 casos foram selecionados para análise, sendo 128 eram pacientes submetidos a resolução cirúrgica, salpingectomia aberta ou laparoscópica, e 65 pacientes foram tratados com metotrexato. Na análise, a taxa de gravidez para o grupo de resolução cirúrgica foi de 83,6% (107 de 128 pacientes) e para o grupo de tratamento médico com o metotrexato foi de 72,3% (47 de 65 pacientes), não havendo diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Das mulheres estudadas a gravidez resultou em nascido vivo em 82,2% das mulheres com tratamento cirúrgico e 72,3% das melhores que receberam tratamento clínico.

Em outro estudo Elito Junior et al. (2006) analisou a possibilidade de fertilidade futura para mulheres tratadas para gravidez ectópica no departamento de obstetrícia da Universidade Federal de São Paulo, no período de 1994 a 2002, através da realização de histerossalpingografia (HSG), e assim predizer a chances de gravidez futura dessas mulheres através do estudo da permeabilidade tubária, visto que essa fertilidade pode ser avaliada indiretamente através HSG e diretamente pela gravidez, foram estudadas estudou 115 mulheres tratadas para gravidez ectópica, divididas em três grupos: 30 tratados com uma dose única do metotrexato (MTX), 50 com a conduta expectante e 35 com salpingectomia.

Os achados HSG da tubaipsilateral mostrou que 84% (MTX) e 78% (conduta expectante) dos tubos doentes estavam abertos. A permeabilidade tubária contralateral foi 97% (MTX), 92% (administração de expectativa) e 83% (salpingectomia), a obstrução do tubo ipsilateral ocorreu em 16% do grupo de MTX e 22 % do grupo de conduta expectante.

Obstrução do tubo contralateral aconteceu em 3% dos casos de MTX e em 8% dos casos a conduta expectante. No grupo submetido à cirurgia (salpingectomia), obstrução tubária contralateral ocorreu em 17% dos casos. Obstrução do tubo contralateral foi mais frequente no grupo que foi submetido à cirurgia do que nos grupos de tratamento clínico. Segundo o autor a explicação para estes resultados é que, provavelmente, a cirurgia pode dar origem a mais ocorrências de aderências por causa do fator peritoneal, resultando assim em infertilidade. No entanto, no estudo, não houve diferença significativa entre os grupos em relação à permeabilidade tubária contralateral. Para Elito Junior et al. (2006) Embora a diferença observada não tenham atingido o nível de significância de costume, os dados parecem favorecer o tratamento clínico, entretanto seriam necessário novos estudos para confirmar a tendência observada.

Ainda analisando a fertilidade futura Hillet al.(2014) realizou estudo com pacientes tratadas gravidez ectópica na clinica de reprodução assistida Shady Grove Fertility de 2004-2010, através da análise contagem basal dos folículos antrais (AFC), os níveis de hormônio folículo estimulante (FSH) no soro, rendimento de oócitos, gravidez clínica subsequente e posterior nascimento vivo. Na amostra havia 153 pacientes tratados com metotrexato e 36 pacientes tratados com cirurgia para gravidez ectópica ou gravidez de local desconhecido.

Pacientes com terapia combinada de metotrexato e tratamento cirúrgico (n = 27) foram excluídas da análise primária, mas foram incluídos em uma sub-análise. Nem o grupo metotrexato ou cirurgia demonstraram alterações na reserva de ovário após o tratamento. O grupo metotrexato tiveram valores de FSH basal de 6,9 [2,4-14,2] antes e 7,2 [2,3-16,3] após o tratamento, valores de AFC 12 [1-53] antes e 13 [1-60] após o tratamento, rendimento oócito de 14 [2-36] antes e 14 [0-35] após o tratamento.

O grupo da cirurgia tinham valores basais de FSH de 7,3 [2,6-16,0] antes e 7,9 [5,1-10,4] após o tratamento os valores AFC de 10 [3-50] antes e 10 [4-45] após o tratamento, e rendimento oócito de 13 [3-31] antes e 12 [3-31] após o tratamento. Não houve diferenças significativas entre o metotrexato e grupos cirúrgicos em FSH, AFC, e rendimento de oócitos em valores pré e pós-tratamento. Gravidez clínica e de nascidos vivos nos ciclos de reprodução após o tratamento foram semelhantes entre os dois grupos de tratamento.

O estudo do *Clinical Guideline* (2012) faz uma análise de várias publicações; uma meta-análise de dois estudos (MOELLER et al, 2009; PEREIRA et al, 1999) não encontrou uma diferença estatisticamente significativa na taxa de gravidez futura entre mulheres que receberam tratamento cirúrgico 48/92 (52.2%) em comparação com as mulheres que receberam tratamento médico com metotrexato sistêmica 50/86 (58.1%). Ao analisar preservação tubária não encontrou uma diferença significativa estatisticamente na preservação das trompas em mulheres que receberam salpingostomia 45/49 (91.8%) em comparação com as mulheres que receberam tratamento médico com metotrexato sistêmico 46/51 (90.2%) MTX (HAJENIUS et al, 1997) . O mesmo estudo também analisou a permeabilidade tubária ipsilateral sendo o resultado de 23/39 (59%) das tubas ipsilaterais pérvias em mulheres que receberam tratamento cirúrgico e 23/42 (54.8%) para as mulheres que receberam tratamento médico com metotrexato sistêmica.

Outra variável que pode ser analisada em levando em consideração o tratamento pra gravidez ectópica é qualidade de vida das mulheres pós-tratamento um dos estudos analisados por *Clinical Guideline* (2012) revelou não haver diferenças estatísticas importantes na dor e na depressão apresentadas pelas mulheres que receberam tratamento clínico ou cirúrgico, no entanto a qualidade de vida após 2 dias e após duas semanas foi menor naquelas que receberam o tratamento cirúrgico, e após 16 semanas a qualidade de vida global era a mesma para os dois grupos (NIEUWKERK et al, 1998).

**Quadro 2– Taxa de sucesso, custos e taxa de recorrência de gravidez ectópica quando se compara tratamento cirúrgico e tratamento clínico na gravidez ectópica**

Artigo	Taxa de sucesso	Custos	Taxa de recorrência
Mol et al.(2008).	Tratamento com metotrexato em regime de dose multipla em comparação com salpigostomia laparoscópica :tendência não significativa para um maior sucesso do tratamento sistêmico com metotrexato; tratamento com metotrexato sistêmico em dose única com salpigostomia laparoscópica :salpigostomia laparoscópica teve maior sucesso terapeutico;	Tratamento com metotrexato sistêmico multidoses foi significativamente mais caro do que o tratamento por salpingostomia laparoscópica; tratamento com metotrexato sistêmico dose única apresentou custo significativamente menor em relação a abordagem cirúrgica laparoscopicamente	

Silva et al. (2014)	Taxa de sucesso terapeutico com metotrexato (72,6%) menor que o sucesso terapeutico com cirurgia (83,6%), sendo esta a salpigectomia (via cirurgia aberta ou laparoscópica)		Taxa de recorrência de gravidez ectópica foi de 9,4% para grupo tratado cirurgicamente e 12,3% para o grupo tratado clinicamente
Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, produzido 1999 (revisado 2010)		Os custos diretos com o tratamento clínico é significativamente menor que os custos referentes a cirurgia laparoscópica.	
Ectopic pregnancy and miscarriage:Diagnosis and initial management in early pregnancy of ectopic , produzidopelo Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (2012)	Sem diferença estatística significativa na taxa de sucesso em mulheres que receberam tratamento cirúrgico (87%) em comparação com as mulheres que receberam tratamento clínico(79.3%).	O metotrexato é a opção menos dispendiosa em €1432 , seguido por laqueadura laparoscópica em £ 1.608.A salpigostomia laparoscopica se mostrou com sendo a opção mais onerosa.	Sem diferença estatisticamente significativa na taxa de gravidez ectópica recorrente em mulheres que receberam tratamento cirúrgico (6.5%) em comparação com as mulheres que receberam

			<p>tratamento médico com metotrexato sistêmica (3.5%);em outro estudo a taxa de recorrência no tratamento cirúrgico (5,3 %)e no tratamento médico com metotrexato local (0%);em outro estudo demonstrou taxa de recorrência no tratamento cirúrgico de 5,3% em comparação com as mulheres que receberam tratamento médico com metotrexato local de 0%.</p>
--	--	--	--

**Quadro 3– Fertilidade e qualidade de vida quando se compara tratamento cirúrgico e tratamento clínico na gravidez ectópica**

Artigo	Fertilidade	Qualidade de vida pós-tratamento
Mol et al. (2008)	Comparou tratamento clínico com metotrexato e cirúrgico com salpingostomia laparoscópica, não houve diferença significativa no número de gravidez intrauterina entre os grupos. Independe da posologia do metotrexato.	
Silva et al.(2014)	A taxa de gravidez para o grupo de resolução cirúrgica foi de 83,6% e para o grupo de tratamento médico com o metotrexato foi de 72,3%, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os grupos. A gravidez resultou em nascido vivo em 82,2% das mulheres com tratamento cirúrgico e 72,3% das que receberam tratamento clínico.	
Elito Junior et al.(2006)	Analisou a permeabilidade tubária através da HSG, em pacientes tratadas para gravidez ectópica. Os achados HSG do tubo ipsilateral mostrou que 84% (MTX) deles estavam abertos. A permeabilidade tubária contralateral foi 97% (MTX), e 83% (salpingectomia), a obstrução do tubo ipsilateral ocorreu em 16% do grupo de MTX. Obstrução do tubo contralateral aconteceu em 3% dos casos de MTX e em 17% dos casos, com tratamento cirúrgico.	

Hill et al. (2014)	Avaliou a fertilidade através da contagem basal dos folículos antrais (AFC), (FSH) os níveis de hormônio folículo estimulante (FSH) no soro, rendimento de oócitos, gravidez clínica subsequente e posterior nascimento vivo. Não houve diferenças significativas entre o metotrexato e grupos cirúrgicos em FSH, AFC, e rendimento de oócitos em valores pré e pós-tratamento. Gravidez clínica e de nascidos vivos nos ciclos de reprodução após o tratamento foram semelhantes entre os dois grupos de tratamento	
Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (artigo 6),2012	Não houve uma diferença estatisticamente significativa na taxa de gravidez futura entre mulheres que receberam tratamento cirúrgico 48/92 (52.2%) em comparação com as mulheres que receberam tratamento médico com metotrexato sistêmica , 50/86 (58.1%). Ao analisar preservação tubária também não houve diferença significativa estatisticamente entre os dois tipos de tratamento. Assim como a permeabilidade tubária ipsilateral também foi semelhante entre os grupos.	A ocorrência de dor e depressão nas mulheres que receberam tratamento clinica ou cirúrgico para gravidez ectópica, foi semelhante, entretanto qualidade de vida após 2 dias e após duas semanas foi menor naquelas que receberam o tratamento cirúrgico, todavia após 16 semanas a qualidade de vida global era a mesma para os dois grupos.

### 4.3 Síntese do conhecimento

A gravidez ectópica, implantação e desenvolvimento do zigoto fora da cavidade uterina, constitui umas das principais causas de morbimortalidade materna no primeiro trimestre gestacional.

A paciente com gravidez ectópica pode apresentar desde sintomas atípicos e vagos (sangramento uterino anormal, dor abdominal, sintomas gastrointestinais) até choque hipovolêmico por ruptura tubária e necessidade imediata de intervenção cirúrgica com risco de morte para paciente.

Com o advento da avaliação sérica da fração beta do hormônio gonadotrofina coriônica ( $\beta$ -hCG) e da USG transvaginal, o diagnóstico precoce da gravidez ectópica se tornou mais frequente, reduzindo as intervenções invasivas, possibilitando o tratamento clínico medicamentoso e, em situações selecionadas, a conduta expectante. A depender da estabilidade hemodinâmica e dos níveis séricos de  $\beta$ -hCG, as opções terapêuticas são, tratamento cirúrgico (salpingostomia por via aberta ou laparoscópica), tratamento medicamentoso com o antimetabólico metotrexato (o qual pode ser administrado sistemicamente e/ou localmente) e conduta expectante com constante vigilância e seguimento.

Pela maior gama de possibilidades terapêuticas, a participação da mulher portadora de gravidez ectópica na tomada de decisão tornou-se realidade, sendo necessário, portanto, a análise juntamente com a paciente do tratamento mais eficaz, seguro e com menores consequências imediatas e futuras para a doente.

Com o objetivo de comparar o tratamento cirúrgico e medicamentoso em mulheres com critérios de elegibilidade para ambos os tratamentos, analisamos produções científicas com fortes níveis de evidência e apuramos os resultados com maior impacto para o trabalho.

Avaliando a taxa de sucesso de ambos os tratamentos foi visto em dois artigos analisados que a taxa de sucesso foi maior no tratamento cirúrgico quando comparado com tratamento medicamentoso, um deles demonstrou tendência não significativa de maior sucesso no tratamento clínico e no outro artigo demonstrou não haver diferença estatisticamente significativa na taxa de sucesso quando se questiona os tratamentos cirúrgico e clínico.

Quanto aos custos associados ao manejo de gravidez ectópica, foi verificado em três (3) estudos que a opção menos onerosa de terapia é a utilização de metotrexato. Em um trabalho somente foi verificado que o tratamento com metotrexato multidoses é mais dispendioso que a opção cirúrgica laparoscópica.

A avaliação da taxa de recorrência de gravidez ectópica, em dois dos estudos analisados apresentou discreta diferença, apresentando o grupo tratado cirurgicamente com menor taxa de recorrência que o grupo tratado clinicamente.

A fertilidade futura da paciente tratada para gravidez ectópica, seja ele tratamento cirúrgico ou clínico também foi analisada, sendo verificada que não houve diferença estatisticamente significativa na taxa de gravidez futura das pacientes.

Quanto à qualidade de vida das mulheres que receberam tratamento clínico ou cirúrgico, a análise de um trabalho científico avaliou que a dor e a depressão foi semelhante em ambos os tratamentos. A qualidade de vida global após 2 semanas de tratamento foi menor naquelas pacientes submetidas a abordagem cirúrgica, entretanto o mesmo indicador avaliado 16 semanas após término do tratamento evidenciou mesma qualidade de vida para ambos os grupos.

Foram avaliados 6 produções científicas, entre elas 1 metanálise e revisão sistemática, 4 estudos de coorte retrospectivo e 1 estudo descritivo, com fortes níveis de evidência, o que deixa consolidada a importância do assunto em questão e exposta as evidências, fortes e contundentes, acerca do tratamento clínico e cirúrgico da gravidez ectópica nas mulheres selecionadas, objetivando manejo na prática clínica baseada nessas evidências firmadas.

## REFERÊNCIAS

- ATRI, Mostafa et al. Effect of transvaginal sonography on the use of invasive procedures for evaluating patients with a clinical diagnosis of ectopic pregnancy. **Journal of Clinical Ultrasound**, v. 31, n. 1, p. 1-8, 2003.
- ATRI, M. et al. Role of endovaginal sonography in the diagnosis and management of ectopic pregnancy. **Radiographics**, v. 16, p. 755-74, 1996.
- BANERJEE, S. et al. The expectant management of women with early pregnancy of unknown location. **Ultrasound in Obstetrics e Gynecology**, v. 14, n. 4, p. 231-236, 1999.
- BARNHART, Kurt et al. Pregnancy of unknown location: a consensus statement of nomenclature, definitions, and outcome. **Fertility and sterility**, v. 95, n. 3, p. 857-866, 2011.
- BANGSGAARD, Nannie et al. Improved fertility following conservative surgical treatment of ectopic pregnancy. **BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology**, v. 110, n. 8, p. 765-770, 2003. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12892689>>. Acesso 15 de agosto de 2015.
- BENSON, Carol B. et al. Intrauterine Fluid With Ectopic Pregnancy A Reappraisal. **Journal of Ultrasound in Medicine**, v. 32, n. 3, p. 389-393, 2013.
- BENNETT, D. et al. Postgraduate training in Ireland: expectations and experience. **Irish Journal of Medical Science (1971-)**, v. 183, n. 4, p. 611-620, 2014.
- BITTAR, R.E.; PEREIRA, P.P.; LIAO, A.W. Intercorrências obstétricas s.In: ZUGAIB. **Zugaib obstetrícia**. São Paulo: Manole, 2008, p. 550-551
- BRAFFMAN, Barbara H. et al. Emergency department screening for ectopic pregnancy: a prospective US study. **Radiology**, v. 190, n. 3, p. 797-802, 1994.
- BRITO, Milena Bastos et al. Tratamento clínico da gravidez ectópica com metotrexato. **Femina**, v. 37, n. 1, p. 29-34, 2009. Disponível em: <<http://www.febrasgo.org.br/site/wp-content/uploads/2013/05/feminav37n1p29-34.pdf>> . Acesso em 10 de agosto 2015
- BIGOLIN, Sergio et al. Gravidez ovariana íntegra: tratamento cirúrgico videolaparoscópico. **Rev. Col. Bras. Cir.**, v. 34, n. 2, 2007. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-69912007000200015](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-69912007000200015)> . Acesso em 10 de agosto 2015
- BOTELHO, Louise Lira Roedel; CUNHA, Cristiano Castro de Almeida; MACEDO, Marcelo. O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. **Gestão e Soc**, v. 5, n. 11, p. 121-36, 2011. Disponível em: <<http://www.gestaoesociedade.org/gestaoesociedade/article/viewFile/1220/906>> . Acesso em 20 de junho 2015

BROWN, Douglas L.; DOUBILET, Peter M. Transvaginal sonography for diagnosing ectopic pregnancy: positivity criteria and performance characteristics. **Journal of Ultrasound in Medicine**, v. 13, n. 4, p. 259-266, 1994.

CACCIATORE, Bruno et al. Comparison of abdominal and vaginal sonography in suspected ectopic pregnancy. **Obstetrics e Gynecology**, v. 73, n. 5, p. 770-774, 1989. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2649821>> . Acesso em 12 de agosto 2015.

CABRERA SAMITH, Ignacio; PERALES, Iván; ROMERO, Germán. Análisis epidemiológico y clínico del embarazo ectópico: Hospital Base de Los Angeles. **Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología**, v. 75, n. 2, p. 96-100, 2010.

CHARARA, Miguel Alberto et al. Diagnóstico y manejo conservador de embarazo ectópico cervical. **Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología**, v. 38, n. 1, p. 80-85, 2012. Disponível em: <<http://www.scielo.cl/pdf/rchog/v70n4/art10.pdf>> . Acesso em 12 de agosto 2015.

CEPNI, Ismail et al. Conservative treatment of cervical ectopic pregnancy with transvaginal ultrasound-guided aspiration and single-dose methotrexate. **Fertility and sterility**, v. 81, n. 4, p. 1130-1132, 2004. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15066476>>. Acesso 12 de agosto de 2015.

CONDE-AGUDELO, Agustín et al. Transvaginal sonographic cervical length for the prediction of spontaneous preterm birth in twin pregnancies: a systematic review and metaanalysis. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 203, n. 2, p. 128.e1-128.e12, 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20576253>> . Acesso em 10 de agosto 2015.

COLACURCI, N. et al. Tubal patency after laparoscopic treatment of ectopic pregnancy. **Panminerva Medica**, v. 40, n. 1, p. 45-47, 1998.

CONDOUS, G. et al. Diagnostic accuracy of varying discriminatory zones for the prediction of ectopic pregnancy in women with a pregnancy of unknown location. **Ultrasound in Obstetric and Gynecology**, v. 26, n. 7, p. 770-775, 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16308901>> . Acesso em 12 de agosto 2015.

CONDOUS, G. et al. The use of a new logistic regression model for predicting the outcome of pregnancies of unknown location. **Human Reproduction**, v. 19, n. 8, p. 1900-1910, 2004.

CLINICAL GUIDELINE. **Medical management of ectopic pregnancy**. 2012.

DEVOE, Robert W.; PRATT, Joseph Hyde. Simultaneous intrauterine and extrauterine pregnancy. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**, v. 56, n. 6, p. 1119-1126, 1948. Disponível em: <[http://www.ajog.org/article/S0002-9378\(48\)90357-3/pdf](http://www.ajog.org/article/S0002-9378(48)90357-3/pdf)> . Acesso em 10 de agosto 2015.

DONADIO, Nilka Fernandes et al. Gestação heterotópica: possibilidade diagnóstica após fertilização in vitro: a propósito de um caso. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, v. 30, n. 9, p. 466-469, 2008. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-72032008000900007](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032008000900007)> . Acesso em 12 de agosto 2015.

DONADIO, Nilka Fernandes et al. Gestação heterotópica: possibilidade diagnóstica após fertilização in vitro: a propósito de um caso. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, v. 30, n. 9, p. 466-469, 2008.

DOR, Jehoshua et al. The incidence of combined intrauterine and extrauterine pregnancy after in vitro fertilization and embryo transfer. **Fertility and sterility**, v. 55, n. 4, p. 833-834, 1991.

DUDLEY, Paul S. et al. Characterizing ectopic pregnancies that rupture despite treatment with methotrexate. **Fertility and sterility**, v. 82, n. 5, p. 1374-1378, 2004. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15533363>>. Acesso 15 de agosto de 2015.

EL-SHERBINY, M. T.; EL-GHARIEB, I. H.; MERA, I. M. Methotrexate versus laparoscopic surgery for the management of unruptured tubal pregnancy. **Middle East Fertility Society Journal**, v. 8, p. 256-262, 2003.

ELITO JUNIOR, Julio et al. Gravidez ectópica não rota—diagnóstico e tratamento. Situação atual. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, v. 30, n. 3, p. 149-59, 2008. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-72032008000300008](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032008000300008)> . Acesso em 10 de agosto 2015.

FARIAS-FILHO, Francisco Alves et al. Metotrexato no tratamento da gravidez ectópica: análise retrospectiva de riscos em protocolo terapêutico. **Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde São Paulo**, v. 5, n. 1, p. 48-53, 2013. Disponível em: <<http://www.sbrafh.org.br/rbfhss/public/artigos/2014050108000476BR.pdf>> . Acesso em 12 de agosto 2015.

FERNANDES, Arlete Maria dos Santos et al. Prevalence of ectopic pregnancy liable to surgical treatment in a public hospital from 1995 through 2000. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 50, n. 4, p. 413-416, 2004. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0104-42302004000400032&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0104-42302004000400032&script=sci_arttext)> . Acesso em 12 de agosto 2015.

FERNANDES, Arlete Maria dos Santos; MORETTI, Tomás Bernardo Costa; OLIVOTTI, Bruna Romano. Epidemiological and clinical aspects of ectopic pregnancies at a university service between 2000 and 2004. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 53, n. 3, p. 213-216, 2007. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0104-42302007000300017&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0104-42302007000300017&script=sci_arttext)> . Acesso em 10 de agosto 2015.

FERNANDEZ, Herve; GERVAISE, Amelie. Ectopic pregnancies after infertility treatment: modern diagnosis and therapeutic strategy. **Human reproduction update**, v. 10, n. 6, p. 503-513, 2004. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15388673>> . Acesso em 15 de agosto 2015.

FERNANDEZ, M. R. et al. Discoloration of wheat kernels by *Pyrenophora tritici-repentis*. **Canadian Journal of Plant Pathology**, v. 20, n. 4, p. 380-383, 1998.

FERNANDEZ, Herve et al. Ultrasound-guided injection of methotrexate versus laparoscopic salpingotomy in ectopic pregnancy. **Fertility and sterility**, v. 63, n. 1, p. 25-29, 1995.

FLEISCHER, A. C. et al. Ectopic pregnancy: features at transvaginalsonography. **Radiology**, v. 174, n. 2, p. 375-378, 1990.

FRATES, M. C.; LAING, F. C. Sonographic evaluation of ectopic pregnancy: an update. **AJR. American journal of Roentgenology**, v. 165, n. 2, p. 251-259, 1995.

GALVÃO, Cristina Maria; SAWADA, Namie Okino; MENDES, Isabel Amélia Costa. A busca das melhores evidências. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 37, n. 4, p. 43-50, 2003. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/reeusp/v37n4/05.pdf>> . Acesso em 20 de julho 2015.

GALVÃO, C. M.; SAWADA, N. O.; TREVISAN, M. A. Revisão sistemática: recurso que proporciona a incorporação das evidências na prática da enfermagem. **Rev.Lat.Am.Enferm.**, v. 12, n. 3, p.549-56, 2004. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rlae/v12n3/v12n3a14.pdf>> . Acesso em 20 de julho 2015

GARRARD, J. Health sciences literature review made easy: the matrix method. **Burlington: Jones & Bartlett Publishers**, 2013. Disponível em: <<<http://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=-b-yiXk2fyYC&oi=fnd&pg=PR1&dq=Health+Sciences+Literature+Review+Made+Easy:+The+Matrix+Method&ots=swf1EvvTzC&sig=DwUi7MjG3mlctaKGiWjori9Ep1o#v=onepage&q=Health%20Sciences%20Literature%20Review%20Made%20Easy%3A%20The%20Matrix%20Method&f=false>>> . Acesso em 20 de julho 2015.

GRACIA, Clarisa R.; BROWN, Hillary A.; BARNHART, Kurt T. Prophylactic methotrexate after linear salpingostomy: a decision analysis. **Fertility and sterility**, v. 76, n. 6, p. 1191-1195, 2001. Disponível em:<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11730749>>.Acesso 18 de agosto de 2015.

GRACZYKOWSKI, Jacek W.; MISHELL JR, Daniel R. Methotrexate prophylaxis for persistent ectopic pregnancy after conservative treatment by salpingostomy. **Obstetrics & Gynecology**, v. 89, n. 1, p. 118-122, 1997. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8990451>>.Acesso 18 de agosto de 2015.

HAN, Kyung Koo; ELITO JÚNIOR, J.; CAMANO, Luiz. Conduta expectante para gravidez tubária íntegra. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, v. 21, n. 8, 1999. Disponível em:<[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-72031999000800007](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72031999000800007)>.Acesso 15 de agosto de 2012.

HAHLIN, M.; THORBURN, J.; BRYMAN, I. Pregnancy: The expectant management of early pregnancies of uncertain site. **Human Reproduction**, v. 10, n. 5, p. 1223-1227, 1995. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7657770>> . Acesso em 12 de agosto 2015

HAJENIUS, P. J. et al. Randomised trial of systemic methotrexate versus laparoscopic salpingostomy in tubal pregnancy. **The Lancet**, v. 350, n. 9080, p. 774-779, 1997. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9297998>> . Acesso em 15 de agosto 2015

HILL, Micah J. et al. Ovarian reserve and subsequent ART outcomes following methotrexate therapy for ectopic pregnancy and pregnancy of unknown location. **Fertility and sterility**, v.

101, n. 2, p. 413, 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24269042> > . Acesso em 12 de agosto 2015.

HOLANDA, Antônio Arildo Reginaldo de Holanda et al. Controvérsias acerca do dispositivo intrauterino: uma revisão. **Femina**, v. 41, n. 3, 2013. Disponível em: <<http://files.bvs.br/upload/S/0100-7254/2013/v41n3/a3812.pdf> > . Acesso em 10 de agosto 2015.

HORNE, A. W. et al. Combination gefitinib and methotrexate treatment for non-tubal ectopic pregnancies: a case series. **Human Reproduction**, v. 29, n. 7, p. 1375-1379, 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24812320> > . Acesso em 15 de agosto 2015.

JURKOVIC, Davor; WILKINSON, Helen. Diagnosis and management of ectopic pregnancy. **BMJ**, v. 342, p. d3397, 2011. Disponível em: <<http://www.hse.ie/eng/about/Who/clinical/natclinprog/obsandgynaeprogramme/guidelines/guidelines/ectopicpregnancy.pdf> > . Acesso em 8 de agosto 2015.

KAMWENDO, F. et al. Epidemiology of ectopic pregnancy during a 28 year period and the role of pelvic inflammatory disease. **Sexually transmitted infections**, v. 76, n. 1, p. 28-32, 2000. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10817065>>. Acesso 12 de agosto de 2015.

KAPLAN, Beth C. et al. Ectopic pregnancy: prospective study with improved diagnostic accuracy. **Annals of emergency medicine**, v. 28, n. 1, p. 10-17, 1996.

KIRK, Emma et al. The diagnostic effectiveness of an initial transvaginal scan in detecting ectopic pregnancy. **Human reproduction**, v. 22, n. 11, p. 2824-2828, 2007.

KIRK, Emma et al. Why are some ectopic pregnancies characterized as pregnancies of unknown location at the initial transvaginal ultrasound examination?. **Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica**, v. 87, n. 11, p. 1150-1154, 2008.

KOBAYASHI, Mitsunao; HELLMAN, M. L. M.; FILLISTI, M. L.P. An aid in the diagnosis of ectopic pregnancy. **Am. J. Obstet. Gynecol**, v. 103, p. 1131, 1969.

KIRK, E.; BOTTOMLEY, C.; BOURNE, T. Diagnosing ectopic pregnancy and current concepts in the management of pregnancy of unknown location. **Human reproduction update**, v. 20, n. 2, p. 250-261, 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24101604> > . Acesso em 12 de agosto 2015.

LEWIS, G. H. et al. Saving Mothers' Lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006–08. The Eighth Report on Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. **BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 118, n. Suppl. 1, 2007.

LI, T. C. et al. A review of 254 ectopic pregnancies in a teaching hospital in the Trent Region, 1977–1990. **Human Reproduction**, v. 6, n. 7, p. 1002-1007, 1991.

LIPSCOMB, G. H.; STOVALL, T. G.; LING, F. W. Nonsurgical treatment of ectopic pregnancy. **N. Engl. J. Med.**, v. 343, n. 18, p. 132 - 59, 2000.

LUND, Claus Otto et al. Persistent ectopic pregnancy after linear salpingotomy: a non-predictable complication to conservative surgery for tubal gestation. **Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica**, v. 81, n. 11, p. 1053-1059, 2002.

LOZEAU, Anne-Marie; POTTER, Beth. Diagnosis and management of ectopic pregnancy. **Am Fam Physician**, v. 72, n. 9, p. 1707-1714, 2005.

MARKS, William M. et al. The Decidual Cast of Ectopic Pregnancy: A Confusing Ultrasonographic Appearance 1. **Radiology**, v. 133, n. 2, p. 451-454, 1979.

MATHLOUTHI, N. et al. Medical treatment of ectopic pregnancy. **La Tunisie medicale**, v. 91, n. 7, p. 435-439, 2013. Disponível em: <[http://www.latunisiemedicale.com/article-medicale-tunisie\\_2114\\_en](http://www.latunisiemedicale.com/article-medicale-tunisie_2114_en)> . Acesso em 15 de agosto 2015.

MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. C. P.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto and Contexto Enfermagem**, v. 17, n. 4, p. 758, 2008. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-07072008000400018](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-07072008000400018)> . Acesso em 22 de julho 2015

MENDES, Karina Dal Sasso et al. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto and Contexto Enfermagem**, v. 17, n. 4, p. 758, 2008. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-07072008000400018](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-07072008000400018)> . Acesso em 20 de julho 2015

MOELLER, Lars Bo et al. Success and spontaneous pregnancy rates following systemic methotrexate versus laparoscopic surgery for tubal pregnancies: a randomized trial. **Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica**, v. 88, n. 12, p. 1331-1337, 2009.

MOL, Ben W. J. et al. Conservative versus radical surgery for tubal pregnancy. **Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica**, v. 75, n. 9, p. 866-867, 1996.

MOL, F. et al. Current evidence on surgery, systemic methotrexate and expectant management in the treatment of tubal ectopic pregnancy: a systematic review and meta-analysis. **Human Reproduction Update**, v. 14, n. 4, p. 309-319, 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18522946>> . Acesso em 15 de agosto 2015

MOLLOY, D. et al. Multiple-sited (heterotopic) pregnancy after in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer. **Fertility and sterility**, v. 53, n. 6, p. 1068-1071, 1990.

NATIONAL COLLABORATING CENTRE FOR WOMEN'S AND CHILDREN'S HEALTH et al. **Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management in early pregnancy of ectopic pregnancy and miscarriage**. 2012.

NYBERG, D. A. et al. Extrauterine findings of ectopic pregnancy of transvaginal US: importance of echogenic fluid. **Radiology**, v. 178, n. 3, p. 823-826, 1991. **Roentgenol**, v. 165, p. 251-259, 1995.

NEWBATT, Emma et al. Ectopic pregnancy and miscarriage: **summary of NICE guidance**. 2012.

NIEUWKERK, Pythia T. et al. Systemic methotrexate therapy versus laparoscopic salpingostomy in tubal pregnancy. Part II. Patient preferences for systemic methotrexate. **Fertility and sterility**, v. 70, n. 3, p. 518-522, 1998. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9757882>> . Acesso em 10 de agosto 2015.

NUÑEZ, Karen Mariel et al. Embarazo ectópico cornual: reporte de un caso. **Revista Científica Ciencia Médica**, v. 15, n. 1, p. 33-36, 2012. Disponível em: <[http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1817-74332012000100010](http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-74332012000100010)> . Acesso em 15 de agosto 2015.

NURMOHAMED, Laila et al. Outcome following high-dose methotrexate in pregnancies misdiagnosed as ectopic. **American journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 205, n. 6, p. 533.e1-533, 2011.

PEREIRA, G. Dias et al. Fertility outcome after systemic methotrexate and laparoscopic salpingostomy for tubal pregnancy. **The Lancet**, v. 353, n. 9154, p. 724-725, 1999. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10073522>> . Acesso em 18 de agosto 2015

PINTO, Heleodoro Corrêa et al. Colpotomia no tratamento da gestação ectópica. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet**, v. 34, n. 3, p. 118-121, 2012. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-72032012000300005](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032012000300005)> . Acesso em 15 de agosto 2015.

ROYAL COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNAECOLOGISTS. **The management of tubal pregnancy**. 2004.

SANTOS, Luiz Carlos et al. Gravidez Abdominal a Termo com Feto Vivo: Relato de Caso. **RBGO**, v. 21, n. 10, 1999. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-72031999001000009](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72031999001000009)> . Acesso em 18 de agosto 2015

SARAJ, Asma J. et al. Resolution of hormonal markers of ectopic gestation: a randomized trial comparing single-dose intramuscular methotrexate with salpingostomy. **Obstetrics e Gynecology**, v. 92, n. 6, p. 989-994, 1998.

SCASSO, Juan Carlos et al. Rol de la laparoscopia en los cuadros agudos de abdomen inferior en la mujer: revisión últimos 10 años, Servicio de Ginecología del Hospital Británico. **Revista Médica del Uruguay**, v. 27, n. 2, p. 82-87, 2011. Disponível em: <<http://www.rmu.org.uy/revista/2011v2/art4.pdf>>. Acesso 15 de agosto de 2015.

SKUBISZ, Monika M. et al. Combination gefitinib and methotrexate compared with methotrexate alone to treat ectopic pregnancy. **Obstetrics e Gynecology**, v. 122, n. 4, p. 745-751, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24084530>> . Acesso em 12 de agosto 2015.

SHALEV, Eliezer et al. Transvaginalsonography as the ultimate diagnostic tool for the management of ectopic pregnancy: experience with 840 cases. **Fertility and Sterility**, v. 69, n. 1, p. 62-65, 1998.

SILVA, María Carolina et al. Pronóstico reproductivo posterior a un embarazo ectópico según modalidad de tratamiento. **Revista chilena de obstetricia y ginecología**, v. 79, n. 4, p. 262-268, 2014. Disponível em: <[http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-75262014000400003&script=sci\\_arttext&tlng=en](http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-75262014000400003&script=sci_arttext&tlng=en)> . Acesso em 12 de agosto 2015.

SOUZA, Marcela Tavares; SILVA, Michelly Dias; CARVALHO, Rachel. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein**, São Paulo, v. 8, p. 102-106, 2010. Disponível em: <[http://www.scielo.br/pdf/eins/v8n1/pt\\_1679-4508-eins-8-1-0102.pdf](http://www.scielo.br/pdf/eins/v8n1/pt_1679-4508-eins-8-1-0102.pdf) > . Acesso em 18 de agosto 2015.

SOWTER, Martin C. et al. A randomised trial comparing single dose systemic methotrexate and laparoscopic surgery for the treatment of unruptured tubal pregnancy. **BJOG: An International Journal of Obstetrics eGynaecology**, v. 108, n. 2, p. 192-203, 2001.

SOARES, Roberto da Costa; ELITO JÚNIOR, Júlio; CAMANO, Luiz. Relação entre a espessura endometrial e os níveis do beta-HCG com a resposta ao tratamento da gravidez ectópica com metotrexato. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, v. 26, n. 6, p. 471-475, 2004. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-72032004000600008](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032004000600008)>. Acesso 12 de agosto de 2015.

SOARES, Roberto; JUNIOR, Júlio Elito; CAMANO, Luiz. 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. **Archives of gynecology and obstetrics**, v. 278, n. 4, p. 319-324, 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18274766>>. Acesso 12 de agosto de 2015.

TAY, J. I.; MOORE, J.; WALKER, J. J. Ectopic pregnancy. **BMJ**, v.320, p. 916–919, 2000.

VALENZANO, M. et al. Transabdominal and transvaginal ultrasonographic diagnosis of ectopic pregnancy: clinical implications. **Gynecologic and Obstetric Investigation**, v. 31, n. 1, p. 8-11, 1991.

YÁÑEZ, Ricardo et al. Embarazo ectópico ístmico-cervical en cicatriz de cesárea previa. **Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología**, v. 72, n. 3, p. 186-189, 2007. Disponível em: <[http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-75262007000300010](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262007000300010)> . Acesso em 12 de agosto 2015.

ZILBER, Uri et al. Laparoscopic salpingostomy versus laparoscopic local methotrexate injection in the management of unruptured ectopic gestation. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 175, n. 3, p. 600-602, 1996.

## ANEXO A

## MATRIZ DE SÍNTESE PARA COLETA DE DADOS

	<b>Artigo 1</b>	<b>Artigo 2</b>	<b>Artigo 3</b>	<b>Artigo 4</b>	<b>Artigo 5</b>	<b>Artigo 6</b>	<b>Artigo 7</b>	<b>Artigo 8</b>
<b>Identificação</b>								
<b>Instituição sede do estudo</b>								
<b>Tipode Publicação</b>								
<b>Objetivo da investigação</b>								
<b>Amostra</b>								
<b>Intervenções realizadas</b>								
<b>Resultados</b>								
<b>Análise</b>								
<b>Implicações</b>								
<b>Nível de Evidência</b>								

Fonte: (GARRARD, 2013).