

CARLITO MOREIRA FILHO

**TRATAMENTO CONSERVADOR DA PRENHEZ ECTÓPICA
COM METOTREXATO**

Dissertação apresentada no Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna setor Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Almir Urbanetz

**CURITIBA
2008**

CARLITO MOREIRA FILHO

**TRATAMENTO CONSERVADOR DA PREENHEZ ECTÓPICA
COM METOTREXATO**

Dissertação apresentada no Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna setor Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Almir Urbanetz

**CURITIBA
2008**

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Aníbal Faúndes pelos ensinamentos, não só, para confecção desta como também em lição de vida.

Ao meu orientador Dr. Almir Urbanetz pelo tempo e dedicação a mim dispendido.

Ao primo e amigo Dr. Jean Carl Silva que foi um grande incentivador na realização, assim como, decisivo seu apoio na conclusão deste estudo.

A todos os amigos, que de uma forma ou outra, me incentivaram durante a realização da dissertação.

Aos meus familiares que durante ao tempo dedicado aos estudos mais sentiram minha ausência e de que o mesmo possa servir de exemplo para os meus filhos.

SUMÁRIO

Agradecimentos.....	ii
Sumário.....	iii
Lista de tabelas.....	iv
Lista de abreviaturas.....	v
Resumo.....	vi
Abstract.....	vii
1. Introdução.....	1
2. Objetivos.....	3
2.1 objetivo geral.....	3
2.2 objetivos específicos.....	3
3 Revisão da literatura.....	4
4 Sujeitos e métodos.....	20
4.1 Tipo de estudo.....	20
4.2 Seleção de sujeitos.....	20
4.3 Tamanho mínimo da amostra.....	21
4.4 Variáveis e categorias.....	21
4.5 Droga utilizada.....	22
4.6 Falha na terapêutica.....	22
4.7 Exames laboratoriais.....	22
4.8 Exames de imagem.....	23
4.9 Procedimentos.....	23
4.10 Coleta de dados.....	24
4.11 Processamento e análise de dados.....	24
4.12 Aspectos éticos.....	25
5. Resultados.....	26
5.1 Características da amostra.....	26
5.2 Frequência do sucesso do tratamento conservador da PE com MTX IM.....	27
5.3 Associação dos níveis séricos de β -hCG, tamanho da massa anexial e presença de líquido peritoneal, com o sucesso no tratamento conservador da PE com MTX IM.....	28
5.4 Associação das outras variáveis com sucesso do tratamento conservador da PE com dose única do MTX IM.....	29
5.5 Complicações do tratamento conservador da PE com MTX IM.....	30
6. Discussão.....	31
7. Conclusões.....	35
Referências.....	37
Anexo I - Instrumento de coleta de dados.....	43
Anexo II - Termo de consentimento livre e esclarecido.....	44
Anexo III - Ofício aprovação Comitê de Ética.....	46

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 -	CARACTERÍSTICAS GERAIS DAS 82 PACIENTES COM PRENHEZ ECTÓPICA. NÚMEROS ABSOLUTOS, PERCENTAGENS, MÉDIA E DESVIO PADRÃO.....	27
TABELA 2 -	RESULTADOS DO TRATAMENTO DA PRENHEZ ECTÓPICA COM METOTREXATO CONFORME CONCENTRAÇÃO SÉRICA DO HORMÔNIO β -hCG (mUI/ml).....	28
TABELA 3 -	RESULTADO DO TRATAMENTO DA PRENHEZ ECTÓPICA EM 82 PACIENTES COM METOTREXATO CONFORME OS NÍVEIS DE β -HCG, PRESENÇA DE LÍQUIDO PERITONEAL E DIÂMETRO DA MASSA ANEXIAL CATEGORIZADAS.....	29
TABELA 4 -	ASSOCIAÇÃO DAS DEMAIS VARIÁVEIS INDEPENDENTES COM O SUCESSO DO TRATAMENTO COM METOTREXATO EM 82 PACIENTES PORTADORAS DE PRENHEZ ECTÓPICA	30

LISTA DE ABREVIATURAS

β -hCG	- Fração beta do hormônio Gonadotrofina Coriônica Humana
IM	- Intramuscular
MTX	- Metotrexato
PE	- Prenhez ectópica
PRI	- Preparação de Referência Internacional
SPI	- Segundo Padrão Internacional
TPI	- Terceiro Padrão Internacional
US	- Ultrassonografia
USTV	- Ultrassonografia transvaginal
Cm	- Centímetro
mUI/ml	- Mili Unidades Internacionais por mililitros
UI/L	- Unidades Internacionais por litro
hCG	- Hormônio gonadotrofina coriônica
Ng/ml	- Nanograma por mililitros
CNS N	- Conselho Nacional de Saúde de Número

RESUMO

Introdução: O tratamento conservador da gravidez ectópica (PE) com metotrexato intramuscular (MTX IM) tem se mostrado como alternativa válida à cirurgia. Porém ainda não está claro quais são os fatores prognósticos de sucesso em seus tratamentos.

Objetivos: Avaliar o índice de sucesso do tratamento da PE íntegra com MTX e verificar sua correlação com a concentração sérica do β -hCG, diâmetro ultrassonográfico da massa anexial e presença de líquido livre na cavidade peritoneal.

Sujeitos e métodos: Foram selecionadas 83 mulheres com diagnóstico de PE, no período de 2.000 a 2006, na Maternidade Darcy Vargas, cidade de Joinville, Santa Catarina. As pacientes deveriam estar hemodinamicamente estáveis, com concentrações séricas iniciais de β -hCG inferiores à 10.000 mUI/ml, diâmetro massa anexial menor 5cm, sem a presença de embrião vivo, sem evidência de doença hepática, renal ou hematológica e tratadas com MTX. . Os desfechos primários avaliados foram: índice de sucesso, concentração sérica do β -hCG, diâmetro da massa anexial e presença de líquido livre na cavidade abdominal. Uma paciente foi excluída do estudo por apresentar sinais de ruptura tubária nas primeiras 24 horas da utilização do medicamento. Foi considerada sucesso a resolução clínica do quadro.

Resultados: Nas 82 pacientes submetidas ao tratamento com MTX o índice de sucesso foi de 86,6%. A concentração sérica inicial média do β -hCG nas pacientes que tiveram sucesso em seus tratamentos foi de 3.067,9 (\pm 1.919,6 mUI/ml), menor ($p < 0,02$), quando comparadas com 5.327,6 (\pm 2.949,5 mUI/ml) nas pacientes que tiveram falha no uso do MTX. Não foi observada diferença no índice de sucesso, segundo diâmetro da massa anexial ($p < 0,42$) ou presença de líquido livre na cavidade peritoneal ($p < 0,88$).

Conclusão: O MTX é eficaz no tratamento da PE em 86,6% das pacientes. A baixa concentração sérica do β -hCG está relacionada com o sucesso terapêutico, o diâmetro da massa anexial e o líquido livre na cavidade abdominal não interferiram nos resultados.

Palavras chave: gravidez ectópica, gonadotrofina coriônica subunidade beta, metotrexato.

ABSTRACT

Introduction: The conservative management of ectopic pregnancy (EP) with intramuscular administration of methotrexate (MTX) has shown to be an alternative to surgery. However, predictive factors of prognosis for successful management are still unclear.

Objectives: to assess success rate of management of unruptured EP with MTX IM and evaluate correlation with serum β -HCG concentrations, diameter of adnexal mass through ultrasound and presence of free peritoneal fluid.

Patients and methods: Eighty-three women diagnosed with EP who presented at the Darcy Vargas Maternity Hospital in the city of Joinville, Santa Catarina from 2000 to 2006, participated in the study. Patients selected were hemodynamically stable with initial serum β -hCG concentrations lower than 10.000 mUI/ml, diameter of adnexal mass less than 5 cm, non-living embryo, no evidence of liver, renal or hematologic disease and were treated with MTX. Primary outcomes assessed were: success rate, serum β -HCG concentrations, diameter of adnexal mass and presence of free peritoneal fluid. One patient was excluded from the study due to signs of tubal rupture in the first 24 hours after receiving the medication. Successful outcome was defined as clinical resolution of condition.

Results: Success rate in the 82 patients treated with MTX IM in this study was 86,6%. Mean initial serum β -hCG concentrations in successfully managed patients was 3.067,9 (\pm 1919,6 mUI/ml), lower ($p < 0,02$), when compared to 5327,6 (\pm 2949,5 mUI/ml) from those patients unsuccessfully managed with MTX IM. No significant difference was observed in success rate according to diameter of adnexal mass ($p < 0,42$) or presence of free peritoneal fluid ($p < 0,88$). In five (7%) patients a second dose of medication was administered.

Conclusion: MTX IM is effective for the management of EP in 86,6% of patients. Low serum β -hCG concentrations is linked to successful management. Diameter of adnexal mass or presence of free peritoneal fluid did not affect outcomes.

Key words: ectopic pregnancy, Single Beta-Human Chorionic Gonadotropin methotrexate

1. INTRODUÇÃO

O blastocisto deve normalmente implantar-se na região endometrial da cavidade uterina. Sua implantação em qualquer outro local é denominada prenhez ectópica (PE) (CUNNINGHAM et al., 2005). A tuba uterina representa o local mais freqüente de prenhez ectópica em cerca de 98% dos casos. Nessas gravidezes tubárias a implantação ocorre na região ampolar em aproximadamente 80% das ocorrências(LIAO et al., 2008).

A incidência estimada de prenhez ectópica tem aumentado muito nos últimos anos. Estatísticas americanas mostram que esse fato passou de 0,5% das gravidezes, em 1970, para 2% em 1999(MURRAY et al., 2005). Em nosso meio os dados disponíveis na Clínica Obstétrica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo apontam como 1 caso de PE para cada 53 partos ocorridos no ano 1982(ZUGAIB et al., 1985).

Essa elevação pode ser atribuída em parte a aumentos em alguns fatores de risco, mas principalmente por diagnósticos mais precoces e acurados. Por exemplo, no passado algumas prenhezes ectópicas que hoje são descobertas precocemente, teriam sido solucionadas espontaneamente sem serem diagnosticadas. Apesar de ter sido registrado aumento da incidência de prenhez ectópica nos EUA, a taxa de mortalidade por esta patologia tem diminuído, passando de 3,5%, em 1970, para 0,4% em 1989. Mesmo assim a PE continua sendo a principal causa de mortalidade materna no primeiro trimestre de gestação, responsável por 10% dessas mortes (BARNHART et al., 2002).

Na suspeita de desenvolvimento extra-uterino de uma gestação devemos dar atenção aos fatores de risco para desenvolvimento da PE, embora na metade dos casos tais fatores não se fazem presentes. No exame clínico vamos observar dor pélvica, sangramento vaginal e sinal variado de instabilidade hemodinâmica em casos de ruptura da trompa. A realização da ultrassonografia transvaginal (USTV) associada á concentração sérica do β -hCG fará o diagnóstico na maioria dos casos. Em situações em que o diagnóstico ainda não esteja claro a dosagem seriada do β -hCG poderá ser realizada(MURRAY et al., 2005).

Além de melhor acuracidade diagnóstica, a cirurgia também vem se

aprimorando com a substituição da laparotomia pela laparoscopia, por apresentar menor tempo de hospitalização, custo, tempo anestésico, perda sanguínea e mais rápido retorno às atividades, ficando a laparotomia indicada em situações de instabilidade hemodinâmica. Do ponto de vista estritamente cirúrgico a salpingectomia é preferível por promover hemostasia adequada e remoção completa do tecido trofoblástico, também mais indicada em situações associadas à hemorragia, PE recorrente ou trompa seriamente danificada. Naquelas mulheres que manifestarem o desejo de procriação, a salpingostomia também é preferível (LUNDORFF et al., 1992; MURPHY et al., 1992; MURRAY et al., 2005).

No final da década de 80, o MTX passou a ser usado em série de pacientes para tratamento da PE inicial e tem se apresentado como uma ótima alternativa ao tratamento cirúrgico dessa patologia, visto que são inexistentes as morbidades pós-operatórias ou anestésicas, com um mais rápido retorno das pacientes às suas atividades, uma maior capacidade reprodutiva e redução de custo (PARKER et al., 1998; MOL et al., 1999). Algumas pacientes se beneficiam com a utilização de mais de uma dose de MTX IM (BARNHART et al., 2003).

Existe consenso quanto à indicação para uso do MTX no tratamento da PE em gestação inicial, em pacientes com estabilidade hemodinâmica e desejo de procriação, mas outros critérios como níveis séricos do β -hCG e progesterona, características à USTV da massa anexial, como seu tamanho, presença de atividade cardíaca embrionária, líquido na cavidade peritoneal entre outros, variam substancialmente (ROZENBERG et al., 2003).

Com o propósito de contribuir na definição de um melhor critério para decidir sobre o tratamento medicamentoso da PE foi elaborado este estudo. Os resultados obtidos foram analisados segundo concentração sérica de β -hCG, diâmetro da massa anexial e presença de líquido livre na cavidade peritoneal. Dessa forma teremos melhores fundamentos para decidir se adotamos tratamento cirúrgico ou conservador com MTX.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Avaliar os resultados do tratamento da PE íntegra com MTX e sua associação com concentração sérica do β -hCG, diâmetro da massa anexial e líquido livre na cavidade peritoneal.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Avaliar as frequências de sucesso do tratamento com MTX.
2. Avaliar a relação entre os níveis séricos do β -hCG e o sucesso do tratamento da PE com MTX.
3. Avaliar a relação entre a medida ultrassonográfica do diâmetro da massa anexial e o sucesso do tratamento da PE com MTX.
4. Avaliar a relação entre a presença ou não de líquido livre na cavidade peritoneal e o sucesso do tratamento da PE com MTX.

3. REVISÃO DA LITERATURA

A PE ocorre quando algum fator impede ou retarda a passagem do ovo fertilizado para dentro da cavidade uterina. Vários são os fatores envolvidos na gênese da PE, como algum problema mecânico ou alterações funcionais. Entre os problemas mecânicos encontram-se a salpingite crônica, aderências peritubárias, alterações no lúmen tubário, PE prévia, cirurgia tubária prévia, abortos provocados anteriores, cesárea anterior e técnicas de reprodução assistida, como indução da ovulação, transferência de gametas na trompa e fertilização “in vitro” com transferência de embriões. Entre as alterações funcionais citam-se a migração externa do ovo, refluxo menstrual, motilidade tubária alterada e tabagismo na época da concepção (BARNHART et al., 2002).

O ovo fertilizado pode se desenvolver em qualquer parte do oviduto, mas principalmente em porção ampular e ístmica da trompa uterina e mais raramente em interstício e fimbrias. Destas, secundariamente podem se desenvolver outras formas de PE como ovarianas e abdominais, porém não perfazendo 1% do total dos casos de PE (CUNNINGHAM et al., 2005).

A primeira referência de PE surge nos escritos do famoso médico árabe Albucasis (936-1013). Naquela época, até o final do século XIX, era considerada apenas como doença universalmente fatal. Desde então veio tornar-se mais aparente em decorrência de alguns sucessos no seu diagnóstico. Com a revolução tecnológica no último século, três novos métodos diagnósticos como USTV, laparoscopia e dosagem do β -hCG vieram provocar um impacto importante não só na melhoria do diagnóstico, como também na evolução e prognóstico da PE (LURIE, 1992).

Em meados da década de 50, Ian Donald utilizou primeiramente a ultrassonografia (US) em ginecologia e obstetrícia na distinção entre lesões ovarianas sólidas e císticas, até que no fim dos anos 60, a US veio ganhar mais popularidade e pôde melhorar a acurácia diagnóstica da PE (LURIE, 1992).

A laparoscopia realizada para diagnóstico diferencial da PE foi inicialmente utilizada por HOPE em 1937. A suspeita da PE, até o final da década de 1980, só era seguramente diagnosticada com a realização de metodologia invasiva, ou seja, com a laparoscopia. A introdução da USTV associada ao progresso feito na dosagem do β -hCG veio a reduzir a importância da laparoscopia no diagnóstico da PE(MOL et al., 1999).

Desde o surgimento de técnicas não-invasivas, criaram-se numerosas estratégias diagnósticas para a PE. Vários autores têm desenvolvido algoritmos para o manejo na suspeita clínica da presença da PE, incorporando a USTV, à medida do β -hCG sérico, algumas vezes precedidos pela medida da progesterona sérica e a curetagem(STOVALL e LING, 1993).

O β -hCG é produzido pelas células do sincitiotrofoblasto. O radioimunoensaio e enzimaensaio para detecção sérica do β -hCG são os métodos mais precisos e considerados positivos para gravidez quando os valores encontram-se acima de 5 a 10 mIU/ml(LENTON et al., 1982).

O β -hCG pode ser detectado no sangue aproximadamente um dia após a implantação embrionária, ou seja, em torno de 8 dias após a ovulação. Em gestações tóxicas e viáveis a concentração do β -hCG deve aumentar 66% a cada 48 horas de gestação, até 8 ou 10 semanas de idade gestacional. Aproximadamente 15% das gestações normais intra-uterinas estão associadas a um aumento inferior a 66% nos títulos de β -hCG, e 17% das PE apresentam um tempo de duplicação normal. Com um título isolado de β -hCG não se pode distinguir entre gravidez viável ou não, mas a sua avaliação seriada é de grande importância nesta diferenciação. O aumento sérico insuficiente do β -hCG pode, por conseguinte, identificar uma gravidez inviável, mas não a diferencia entre intra-uterina ou ectópica.(WILCOX et al., 1988).

Portanto os níveis de β -hCG, são importantes na correlação e interpretação dos achados ultrassonográficos. O mínimo valor de β -hCG ao qual uma gravidez viável intra-uterina deveria ser visualizada denomina-se Zona Discriminatória. O transdutor transvaginal detecta sacos gestacionais com concentrações séricas de β -hCG mínimos de 2.000 mIU/ml logo, se as concentrações de β -hCG superam estes valores, da Zona

Discriminatória, e não se visualiza a USTV uma gestação intra-uterina ou imagem sugestiva de PE, presume-se uma prenhez ectópica. Em pacientes nas quais o exame USTV mostra massa anexial ou fluido em fundo de saco de Douglas um β hCG sérico de pelo menos 1.500 mUI/ml já confirma o diagnóstico da PE. Nas circunstâncias que o β -hCG encontra-se em concentrações séricas inferiores a 1.500 mUI/ml, pode realizar-se a curetagem endometrial, se houver a ausência de vilosidades coriônicas no material avaliado deve se presumir PE, principalmente se associado à não diminuição na concentração sérica de β -hCG 8 horas após a realização da curetagem. Alguns estudos valorizam realização de algoritmo diagnóstico sem realização da curetagem, apenas com a dosagem seriada do β -hCG sérico até a confirmação diagnóstica da PE (STOVALL et al., 1990; MOL et al., 1999; BARNHART et al., 2002).

Havendo dúvida no diagnóstico de PE, a progesterona sérica pode ser utilizada, pois a dosagem sérica desse hormônio é significativamente inferior ao encontrado em gestação tópica com mesma idade gestacional(CUNNINGHAM et al., 2005).

Assim como os avanços tecnológicos trouxeram melhorias no diagnóstico da PE, grandes modificações também ocorreram nas suas possibilidades terapêuticas. No passado remoto, após o diagnóstico, quando este era possível, os tratamentos consistiam em inanição e sangria materna, uso de estriquinina, passagem de corrente eletromagnética, galvânica ou Farádica através da massa ectópica e injeção de morfina dentro da bolsa fetal. Independentemente do tratamento, o prognóstico era ruim, com altas taxas de mortalidade, que variavam de 72 a 99%. Com ROBERT LAWSON TAIT iniciou-se em 1845, uma era de aproximadamente 70 anos de duração, época em que o tratamento cirúrgico consistia na ressecção completa da trompa afetada para controle da hemorragia, pois o diagnóstico na maioria das vezes era feito de forma tardia após a ruptura da trompa(LURIE, 1992).

A tendência do tratamento foi de manter a mesma capacidade de prevenir mortes, além de facilitar o rápido retorno das pacientes às suas atividades, preservando a fertilidade e reduzindo custos. A salpingostomia descrita pela primeira vez por STROMME em 1953 ou salpingectomia parcial com laparoscopia, rapidamente veio a tomar o lugar da laparotomia, ficando esta última indicada nos casos de dificuldade de

ter-se disponível o aparelho de laparoscopia, falta de treinamento do cirurgião em laparoscopia, ou em pacientes hemodinamicamente instáveis (LUNDORFF et al., 1992).

Além dessas alternativas que valorizam o futuro reprodutivo das pacientes, outras possibilidades terapêuticas visando à diminuição dos riscos cirúrgicos e anestésicos vieram a ser investigados. Várias drogas além do MTX têm sido estudadas para tratamento da prenhez ectópica íntegra, como cloreto de potássio, glicose hipertônica, actinomicina D, prostaglandinas, mifepristone, etoposide e anticorpos monoclonais anti HCG. O MTX foi a primeira droga a ser utilizada com tal propósito, sendo um antagonista do ácido fólico que interfere na síntese do DNA e na multiplicação celular, inibindo a ação do hidrofalato redutase, enzima que converte o dehidrofolato em tetrahidrofolato (PARKER et al., 1998).

Por apresentar esta característica, o MTX foi inicialmente empregado, em 1956, para interromper a proliferação celular na Doença Trofoblástica Gestacional. Esta extensa experiência no uso do MTX na doença trofoblástica tem tranqüilizado os médicos quanto ao seu uso em mulheres em idade reprodutiva. O MTX não aumenta o risco de aborto espontâneo, neoplasia ou anomalias congênitas em gravidezes subsequentes (ROSS, 1976; BERKOWITZ et al., 1986; BERKOWITZ et al., 1988).

O primeiro tratamento da prenhez ectópica com sucesso usando o MTX sistêmico, foi em um quadro de prenhez ectópica abdominal (LATHROP e BOWLES, 1968). Em 1982, realizou-se tratamento com MTX IM em paciente com PE intersticial na qual se obteve sucesso e posteriormente confirmou-se a permeabilidade tubária (TANAKA et al., 1982). A primeira série de pacientes tratadas com MTX sistêmico em regime de "Multidose" foi feita na Inglaterra em 1986 (ORY et al., 1986). Posteriormente STOVALL et al (1993) desenvolveram estudo com a utilização de MTX em "Dose Única" intramuscular (IM) 50 mg/m² área corporal (STOVALL e LING, 1993).

No Brasil, VAINTRAUB et al. (1993), empregaram o MTX intra-saco gestacional guiado por USTV. Em 1996, ELITO JUNIOR et al. apresentaram uma série de 32 pacientes tratadas com MTX em dose única, com sucesso em

75% dos casos(1996).

Atualmente existem dois protocolos comumente usados para administração de MTX para tratamento da PE. O MTX pode ser usado em regime “Multidose” com 1 mg/kg IM, em dias alternados com 0,1 mg/kg de leucovorim IM, com o máximo de 4 doses. Alternativamente o MTX pode ser usado com método de “Dose Única”, baseado na medida da área corporal, com dose de 50mg/m², sem a necessidade da dose de resgate do leucovorim. Apesar do termo “dose única”, já consagrado, às vezes é necessária nova dose do MTX após uma semana. O protocolo em dose única tem sido usado mais frequentemente por necessitar menor tempo de internação e apresentar menos efeitos colaterais (BARNHART et al., 2003; LIPSCOMB et al., 2005).

Há descrições na literatura mostrando índices de sucesso no tratamento conservador da PE com MTX em dose única, em torno de 90% dos casos, sendo que em um pequeno número de pacientes ainda há necessidade da utilização de uma nova dose do MTX(TAWFIQ et al., 1982; BUSTER e CARSON, 1995; ELITO, 1997; PISARSKA et al., 1998; LIPSCOMB et al., 1999; BARNHART et al., 2002; POTTER et al., 2003; REEVES, 2005; LIPSCOMB et al., 2005; CHO et al., 2006; LIPSCOMB, 2007; BARNHART et al., 2007).

Existem contra indicações absolutas ao uso da droga como doença hepática ativa, renal, hematológicas ou ruptura tubária. A dor abdominal e atividade cardíaca embrionária são contra-indicações relativas. Em gestações ectópicas com atividade cardíaca embrionária presente em que foi utilizado o tratamento com MTX, as falhas no tratamento foram maiores (STOVALL e LING, 1993). Talvez por este motivo outros autores contra indiquem o tratamento conservador na presença de atividade cardíaca embrionária(TAWFIQ et al., 1982; STOVALL e LING, 1993; GLOCK et al., 1994; HENRY e GENTRY, 1994; CHO et al., 2006).

Como fatores indicadores de prognóstico a concentração sérica do β -hCG inicial, tem sido considerada a melhor para avaliação no sucesso no tratamento de PE com MTX por revelar um trofoblasto ativo. O ponto de corte do nível do β -hCG para uso ou não do tratamento conservador é alvo de muitas discussões. Os melhores índices

de sucesso com esse tratamento parecem ser quando o nível de β -hCG não excede 10.000 mUI/ml (TAWFIQ et al., 1982; LIPSCOMB et al., 1999; NAZAC et al., 2003; CHO et al., 2006; FOWLER, 2006; DILBAZ et al., 2006; SRIVICHAI et al., 2006; MENON et al., 2007; VAN MELLO et al., 2008). Além da concentração do β -hCG inicial, o maior percentual de aumento na sua concentração nas 48 horas que precedem o tratamento também se correlaciona com o menor sucesso do tratamento (DA COSTA et al., 2008). Em outro estudo foi verificada uma maior chance de falha no tratamento se os valores do β -hCG inicial forem maiores que 3.000 mUI/ml e maiores que 3.500 mUI/ml no 3º dia após o MTX (DILBAZ et al., 2006).

No tratamento conservador da PE com MTX também existem divergências quanto à medida da massa anexial. Esta medida, avaliada a USTV, não deveria ultrapassar os 35 mm conforme preconizam vários autores (STOVALL et al., 1990; STOVALL e LING, 1993; HENRY e GENTRY, 1994; CORSAN et al., 1995), enquanto outros são mais condescendentes na medida da massa anexial aceitando-a até 50mm (ELITO, 1997; GAMZU et al., 2002; NAZAC et al., 2003). Outras características da imagem anexial ao USTV também são valorizadas por terem relação com o prognóstico do tratamento como hematossalpinge, anel tubário ou embrião vivo. A avaliação dopplerfluxométrica ao redor da massa anexial também guarda relação com o estágio evolutivo da gestação, mantendo relação com as taxas de sucesso ou falha nos tratamentos (ELITO, 1997; DOUMERC et al., 2003; CONDOUS et al., 2005; COMSTOCK et al., 2005; BIXBY et al., 2005; KAHYAOGU et al., 2006). Estudo que avalia a espessura endometrial a USTV demonstra que quando esta é maior que 12 mm apresenta maior chance de falhas no tratamento com MTX (TAKACS et al., 2005).

A presença do líquido livre na cavidade peritoneal, presumivelmente sangue, é considerado por alguns como contra indicação ao tratamento conservador por indicar ruptura tubária eminente (GLOCK et al., 1994; HENRY e GENTRY, 1994). Em contrapartida existem muitas pacientes com PE não rotas que apresentam sangue na cavidade peritoneal em quantidade variada, não se tornando contra indicação ao tratamento com MTX (TAWFIQ et al., 1982; ROMERO et al., 1985; ELITO, 1997;

LIPSCOMB et al., 1999; ERDEM et al., 2004; DA COSTA et al., 2008).

Impondo-se critérios restritos no que diz respeito à concentração sérica do β -hCG e diâmetro da massa anexial, os índices de sucesso podem aumentar, mas irá diminuir o número de pacientes candidatas ao tratamento (STOVALL e LING, 1993; GLOCK et al., 1994; BUSTER e CARSON, 1995).

Não está claro, portanto, qual é grau de sucesso do tratamento com MTX segundo concentração sérica do β -hCG, do diâmetro da massa anexial e da presença ou não de líquido livre na cavidade peritoneal.

A revisão da literatura restringiu-se a avaliar os índices de sucesso do tratamento conservador da PE íntegra com utilização de MTX (50 mg/m²) em regime de dose única, utilizando-se de uma ou mais doses de MTX. Também foram avaliados os dados que mais frequentemente estão envolvidos com o sucesso ou não do tratamento da PE íntegra com MTX, assim como os critérios adotados para as pacientes participarem do estudo.

A primeira descrição literária do uso do MTX em dose única, proposta por STOVALL, LING & GRAY em 1991 consta de 31 pacientes candidatas ao estudo, sendo que em uma dessas não se realizou o acompanhamento. Neste estudo empregou-se o diagnóstico algoritmo não laparoscópico, em que em pacientes com progesterona sérica inferiores a 5 ng/ml, ou títulos β -hCG superiores a 2.000 mUI/ml sem a visualização do saco gestacional intra-uterino à USTV realizava-se a curetagem uterina. Uma vez observado vilos corial no estudo anatomopatológico, o diagnóstico de abortamento incompleto era confirmado. Na ausência de vilosidades coriônicas a dosagem do β -hCG era repetida em 12-24 horas, a queda dos níveis desse hormônio representava aborto completo e a sua elevação confirmava o diagnóstico de PE. Os critérios de inclusão deste estudo foram: estabilidade hemodinâmica, elevação dos títulos de β -hCG após a curetagem, massa anexial menor que 3,5 cm em sua maior dimensão, desejo futuro de gestação e consentimento por escrito em participar do estudo. Foram excluídas pacientes nas seguintes condições: as que apresentaram queda nos níveis de β -hCG após curetagem, massa anexial superior a 3,5cm, instabilidade hemodinâmica, doença renal, hepática ou discrasia sanguínea. As pacientes foram

tratadas ambulatorialmente com dose única de MTX sem fator resgate citrovorum. Realizaram-se dosagens seriadas de β -hCG no 1º, 4º e 7º dias após o MTX, e na seqüência, semanalmente até valores inferiores a 15 mUI/ml, considerados, então negativo. Para pacientes que, entre o 4º e 7º dia, não apresentassem queda superior a 15% nos títulos do β -hCG, estava indicada nova dose de MTX. Nova dose de MTX também era planejada se os níveis de β -hCG mantinham-se em platô ou com elevação nas titulações semanais realizadas. Nas 30 pacientes avaliadas, os valores do β -hCG variaram de 130 a 16.700 mUI/ml, com média de 4.558 ± 1.076 mUI/ml. A USTV demonstrou PE em 28 pacientes (93,3%) e destas, seis apresentavam embrião com atividade cardíaca, duas pacientes, vesícula vitelínica e embrião sem atividade cardíaca e as demais evidenciavam hematossalpinge. Nas pacientes que apresentavam embrião com atividade cardíaca os valores de β -hCG variaram de 8050 a 11900 mUI/ml. Obteve-se sucesso em 29 das 30 pacientes (96,7%) no tratamento com MTX. Não houve paciente que apresentasse efeito colateral ao uso do medicamento, durante o período de acompanhamento.

STOVALL & LING (1993), utilizando os mesmos critérios de seu estudo anterior, ampliaram sua casuística para 120 casos de PE. Os valores iniciais do β -hCG variaram de 63 a 21.000mUI/ml, com média de 3.950 ± 1.193 mUI/ml. Obtiveram índice de sucesso de 94,2% (113 casos), a USTV detectou embrião com atividade cardíaca em 14 (11,7%) e destes, houveram duas falhas no tratamento.

GLOCK et al, em 1994, avaliaram 35 pacientes com diagnóstico de PE tratado com MTX. Os critérios de inclusão para terapia com MTX foram: β -hCG maiores que 2.000 mUI/ml sem evidência de gestação intra-útero pela USTV, incremento anormal nas titulações do β -hCG após curetagem uterina com ausência de vilosidades coriais e massa anexial menor ou igual a 35mm a USTV. Os critérios de exclusão foram: massa anexial maior que 35mm, líquido livre fundo saco posterior associado a dor pélvica, saco gestacional ectópico com atividade cardíaca à USTV, instabilidade hemodinâmica, transaminase > 50 IU/L, creatinina $> 1,3$ mg/dl, leucopenia < 3.000 cels mm³, plaquetopenia < 100.000 mm³, doença pulmonar ativa, pacientes incapazes de retornar para acompanhamento e recusa ao tratamento medicamentoso. As pacientes

foram tratadas ambulatorialmente. Não havendo queda nas titulações do β -hCG em pelo menos 15% comparando-se o 4º e o 7º dias, a dose de MTX seria repetida. Das 35 pacientes, 30 (85,7%) foram tratadas com sucesso. As concentrações séricas de β -hCG nas pacientes que apresentaram sucesso variaram de 58 a 4.827 (média 783,2) mUI/ml. Dos 5 casos (14,3%), que se submeteram à cirurgia laparoscópica por falha no tratamento medicamentoso, dois apresentaram aumento da dor abdominal e US com líquido livre, dois não relataram dor mas persistiram com títulos de β -hCG elevados mesmo após segunda dose de MTX, e uma paciente apresentou aumento significativo das transaminases hepáticas. Nenhum dos casos de insucesso no tratamento com MTX foi por causa de instabilidade hemodinâmica. Efeitos colaterais como náuseas, diarreia e vômitos, foram observados em 12 pacientes (34,3%).

HENRY & GENTRY, em 1994, utilizaram dose única de MTX no tratamento de 61 pacientes com PE. No estudo incluíram-se pacientes que desejavam gravidez futura e massa anexial inferior ou igual a 3,5 cm. Foram excluídas pacientes hemodinamicamente instáveis, US demonstrando líquido peritoneal livre, embrião com atividade cardíaca, doenças hepáticas ou renais ou dor pélvica importante. O sucesso no tratamento foi verificado em 52 pacientes (85%). As falhas no tratamento foram: cinco por rotura tubária, duas por aumento da massa anexial, uma recusou-se a tomar 2ª dose de MTX e uma paciente necessitava de segunda dose de MTX, mas evoluiu com leucopenia contra-indicando a segunda dose do MTX. Os valores de β -hCG foram superiores a 1.500 mUI/ml em 28 pacientes (45,9%) e inferiores a este valor em 54,1% dos casos. Necessitaram segunda dose de MTX, 16 pacientes. Nessa série somente uma paciente apresentou efeito colateral de leucopenia transitória.

ELITO JUNIOR, 1995, em tese de mestrado apresentada à Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina (UNIFESP – EPM), avaliou 22 pacientes com diagnóstico de PE íntegra. Os critérios de inclusão foram: consentimento da paciente em participar do estudo, desejo de futura gravidez, diâmetro da massa anexial inferior a 4,5 cm e estabilidade hemodinâmica. Foram excluídas do tratamento as pacientes que necessitassem hemotransusão, as com reconhecida sensibilidade ao MTX ou evidências de doença hepática, renal ou supressão da medula óssea. O sucesso

do tratamento ocorreu em 16 casos (72,7%). Os valores do β -hCG variavam de 166,3 a 54.324 mUI/ml, os quais foram distribuídos em três grupos e correlacionados com sucesso ou não. Portanto β -hCG menor que 1.500 mUI/ml, 45,5% de sucesso, β -hCG entre 1.500 e 5.000 mUI/ml 9,1%, e β -hCG acima de 5.000 mUI/ml 18,2%. Avaliou-se o tamanho da massa anexial à USTV, e dividiu-se em três grupos correlacionando com o resultado do tratamento. No grupo com diâmetro menor que 3 cm, todos tiveram sucesso entre 3 e 4 cm houve 75% de sucesso e de 4 a 4,5 cm, 55,6%. Avaliou-se também o aspecto da imagem ultrasonográfica e sua relação com os resultados. Com imagem de hematossalpinge, 100% de sucesso, com saco gestacional apenas 1 caso (4,5%) de sucesso e com embrião vivo, também só 1 caso de sucesso. Duas pacientes necessitaram da 2ª dose de MTX e apenas 1 paciente apresentou efeito colateral devido ao uso do MTX.

CORSAN et al 1995, avaliaram 44 pacientes com diagnóstico de PE íntegra tratadas com MTX dose única. Procuraram identificar fatores que poderiam prever a evolução do tratamento. Foram excluídas do estudo pacientes com instabilidade hemodinâmica, batimentos cardíacos embrionários na massa anexial, massa anexial maior que 3,5 cm e recusa ao uso do MTX, 75% dos casos apresentaram sucesso no tratamento. As concentrações séricas do β -hCG foram, em média, 2.049 ± 2.631 mUI/ml nos casos de sucesso e de 4.107 ± 4.265 mUI/ml para os casos de falha. Títulos de β -hCG inferiores a 1.500 mUI/ml ou de progesterona inferiores a 7 ng/ml foram estudados como valores de corte para o sucesso desta terapêutica e apresentaram sensibilidade de 87,5%, especificidade de 90%, valor preditivo positivo de 96,6% e negativo de 69,2%. Portanto nas situações em que a concentração do β -hCG foi superior a 1.500 mUI/ml ou de progesterona superior a 7 ng/ml as pacientes apresentaram grande chance de falha em seus tratamentos com MTX. Dez pacientes (22,7%) necessitaram de uma 2ª dose de MTX. Encontraram efeitos colaterais leves e auto-limitados como náuseas, vômitos e diarreia em 40,9% das pacientes, potencialmente relacionados ao uso do MTX.

ELITO JUNIOR, UCHIYAMA & CAMANO, 1996, ampliaram sua casuística para 32 pacientes com diagnóstico de PE íntegra tratadas com MTX. Realizaram a mesma sistematização e obtiveram sucesso em 75% dos casos.

STIKA, ANDERSON & FREDERIKSEN, 1996, estudaram 50 pacientes com PE tratadas com MTX. Foram excluídas pacientes com massa anexial maior que 3,5 cm à USTV e uma paciente apresentava massa anexial com batimentos cardíacos evidentes. A média dos valores iniciais de β -hCG foi de 1.662 ± 2.456 mUI/ml nos casos de sucesso do tratamento e de 2.726 ± 2.174 mUI/ml nos casos de falha do tratamento com MTX. O sucesso no tratamento ocorreu em 78% dos casos. Onze pacientes (22%) necessitaram de duas ou mais doses de MTX. Mulheres com títulos de β -hCG maiores que 5.000 mUI/ml têm maior probabilidade de requerer múltiplas doses de MTX ou necessidade de intervenção cirúrgica por falha do tratamento com dose única, 14% das pacientes apresentaram efeitos colaterais leves, como náuseas, vômitos, diarreia e fadiga pelo uso do MTX.

Em, 1997, ELITO JUNIOR, em tese de Doutorado apresentada à Universidade Federal de São Paulo- Escola Paulista de Medicina elaborou um índice orientador do tratamento sistêmico da PE íntegra com dose única de MTX, baseado em 5 parâmetros:

1. Concentração sérica inicial de β -hCG
2. Aspecto da imagem anexial (hematossalpinge, anel tubário, embrião com batimento cardíaco)
3. Diâmetro da massa anexial (máximo de 5 cm)
4. Presença de líquido na cavidade peritoneal
5. Fluxo vascular trofoblástico ectópico através do Doppler colorido

Para elaboração do índice orientador, cada parâmetro recebeu pontuação de 0 a 2, representando nota zero elemento de prognóstico ruim, a nota dois parâmetros favoráveis ao tratamento medicamentoso com dose única de MTX e a nota um para situações intermediárias.

No parâmetro concentração sérica de β -hCG, concentrações maiores que 5.000 mUI/ml recebeu nota 0, entre 1.500 e 5.000 nota 1 e menor que 1.500 mUI/ml, nota 2.

No parâmetro aspecto da imagem, embrião vivo nota 0, anel tubário nota 1 e hematossalpinge, nota 2.

No parâmetro diâmetro da massa anexial maior que 4 até 5 cm nota 0, de 3 até 4 cm nota 1 e menor que 3 cm, nota 2.

No parâmetro líquido peritoneal livre, volume acentuado nota 0, moderado nota 1, discreto nota 2.

No parâmetro de fluxo ao Doppler, elevado risco (fluxo trofoblástico em mais de 2/3 da massa anexial) recebeu nota 0, médio risco (fluxo presente de 1/3 a 2/3 da massa anexial) nota 1 e baixo risco (fluxo acometeu menos de 1/3 da massa anexial), nota 2.

No estudo foram avaliadas 42 pacientes e destas, 4 pacientes necessitaram de 2ª dose de MTX.

Nos resultados observou-se que apresentaram sucesso clínico evidente as pacientes nas quais a concentração de β -hCG inicial foi menores que 5.000 mUI/ml. Pacientes com aspecto de hematossalpinge à USTV obtiveram importante sucesso clínico, enquanto anel tubário e embrião vivo tiveram fracasso. Não houve diferença no índice de sucesso ou fracasso no que se refere ao diâmetro da massa anexial. O sucesso clínico ocorreu em 78% das pacientes com volume discreto de líquido peritoneal livre e em nenhuma paciente que apresentou quantidade moderada à acentuada de líquido peritoneal livre.

Pacientes com baixo e médio risco (menos de 2/3 de fluxo trofoblástico ao Doppler) apresentaram 94% de sucesso e pacientes com elevado risco (mais de 2/3 de fluxo ao Doppler), nenhum caso de sucesso.

A média das notas do índice orientador do grupo que apresentou sucesso foi de 7,9 e do grupo de fracasso, 4,2.

LIPSCOMB et al 1997, revisaram 315 pacientes portadoras de PE tratadas com dose única de MTX. As primeiras 200 pacientes do estudo tinham massa anexial máxima de 3,5 cm e as restantes 4 cm de diâmetro. Na presença de atividade cardíaca embrionária, a massa anexial não deveria exceder os 3,5 cm. Excluíram pacientes que exigissem tratamento cirúrgico, títulos de β -hCG decrescentes, instabilidade hemodinâmica, doença hepática, renal e discrasia sanguínea. Do total, 287 pacientes

(91,1%), foram tratadas com sucesso com MTX. Em fase inicial de tratamento, 44 pacientes apresentavam PE com atividade cardíaca e destas, 35 (79,5%), foram tratadas com sucesso. Duas doses de MTX foram dadas a 50 pacientes (47 apresentaram sucesso), três doses para 4 pacientes (todas apresentaram sucesso) e 1 recebeu 4 doses (falha).

LIPSCOMB et al, 1999, realizaram estudo para investigar a influência pré- tratamento dos níveis séricos de β -hCG e progesterona, tamanho da massa anexial, presença de sangue na cavidade peritoneal e presença de atividade cardíaca fetal nos resultados pós-tratamento com dose única de MTX em pacientes com PE. Como visto em seus estudos anteriormente, os autores excluíram pacientes com massa anexial maior que 3,5 cm nas primeiras 200 pacientes, nas 150 pacientes restantes o ponto de corte foi de 4 cm, se a atividade cardíaca não estivesse presente. Do total de 350 pacientes, 320 (91%) foram tratadas com sucesso com MTX e sessenta e sete (19,1%) receberam mais de uma dose de MTX. A concentração sérica média do β -hCG nas pacientes que tiveram sucesso foi de 4.019 ± 6.362 mUI/ml e nas que tiveram falha foi de 13.420 ± 16.590 mUI/ml. Nas pacientes que apresentavam β -hCG inicial menor que 5.000 mUI/ml o índice de sucesso foi de 95% e nas que apresentavam β -hCG maior que 5.000 mUI/ml este índice de sucesso foi de 82,7%. Em pacientes com β -hCG maior que 10.000 mUI/ml o índice de sucesso foi de 75% e com β -hCG maior que 15.000 mUI/ml índice de sucesso de 68%. A média do diâmetro da massa anexial das pacientes que apresentaram sucesso em seu tratamento foi $2 \pm 0,8$ cm e das que tiveram falhas, de $2,1 \pm 0,8$ cm, sem apresentarem diferença estatística. A presença de líquido peritoneal livre estava presente em 32% das pacientes com sucesso e em 40% das pacientes com falha em seu tratamento, também sem significado estatístico. Concluíram que a concentração do β -hCG sérico é o melhor indicador de prognóstico em mulheres com PE que são tratadas com MTX dose única. O valor prognóstico dos outros fatores propostos parece ser relacionado diretamente com sua associação com os níveis séricos de β -hCG.

TAWFIK et al, 2000, avaliaram 60 pacientes na tentativa de determinar variáveis que poderiam predizer a falha do tratamento da PE com MTX. Foram

incluídas no estudo pacientes com: estabilidade hemodinâmica, concordância em participar do estudo, massa anexial menor que 4 cm, ausência de atividade cardíaca fetal à USTV e sem evidência de rotura tubária. Em 44 das 60 pacientes (73%), a PE foi resolvida com uso do MTX. A falha do tratamento foi observada em 65% dos casos quando o β -hCG inicial era maior que 4.000 IU/L, mas em somente 7,5% das pacientes quando o β -hCG sérico era menor que 4.000 IU/L (OR 52,06, 95% CI 4,88-555,56). Pacientes que apresentavam dor pélvica mesmo sem irritabilidade peritoneal apresentaram falhas em seu tratamento em 56% e em 17% quando a dor estava ausente. (OR 9,20, 95% CI 1,02-82,60). A falha do tratamento também ocorreu em 53% das pacientes que apresentavam sangramento vaginal e em 16% das que não apresentavam sangramento (OR 6,18 95% CI 0,73-51,93). Nesta série somente uma paciente fez uso de 2ª dose de MTX.

GAMZU et al, 2001, avaliaram 50 pacientes tratadas com MTX dose única. Foram excluídas do estudo pacientes com instabilidade hemodinâmica e concentração sérica de β -hCG maior que 10.000 UI/l como sugere o Colégio Americano de Ginecologistas e Obstetras. O tamanho da massa anexial e a presença de líquido peritoneal livre não contra-indicaram o uso do MTX. Do total, 44 pacientes (88%), foram tratadas com sucesso. A média das concentrações séricas iniciais do β -hCG para as pacientes que tiveram sucesso foi de 1.876 ± 243 mUI/ml e para as com falha de 3.489 ± 376 mUI/ml. Quando o β -hCG inicial estava abaixo ou acima de 2.000 mUI/ml, o índice de sucesso foi de 97% e 74% respectivamente e a necessidade de repetição da dose do MTX de 13% e 42% respectivamente. Portanto em 12 pacientes (24%) foi necessária a repetição do uso do MTX. O tamanho da massa anexial não interferiu nos resultados.

NAZAC et al 2003 avaliaram 137 pacientes com PE tratadas com MTX, sendo que um grupo de 70 pacientes recebeu MTX IM e outro grupo com 67 pacientes receberam MTX injetado diretamente dentro da massa anexial. A via de utilização do MTX dependia da experiência de cada grupo. Nas pacientes que apresentaram β -hCG inicial menor que 1.000 mUI/ml o índice de sucesso foi de 97% quando utilizou-se a medicação aplicada diretamente dentro do saco gestacional e de 80,4% para MTX IM.

Já com β -hCG maior que 1.000 mUI/ml o índice de sucesso foi de 88,2%, comparada a apenas 41,7% para a via IM.

POTTER, M.B. et al em 2003, utilizaram MTX em 81 pacientes, com sucesso em 85% dos casos. A concentração sérica média do β -hCG das pacientes que apresentaram sucesso em seus tratamentos foi de 793 mUI/ml e de 3.804 mUI/ml nas pacientes que apresentaram falha nos tratamentos. A visualização de saco gestacional tubário à USTV se correlacionou com falhas nos tratamentos. Em nove pacientes foi necessária a utilização de 2ª dose do MTX para o tratamento.

ERDEM, M et al. em 2004, utilizaram MTX em 34 pacientes, foram incluídas pacientes hemodinamicamente estáveis e com massa anexial de até 4 cm de diâmetro e não excluíram do estudo pacientes apresentando atividade cardíaca fetal na massa anexial assim como qualquer nível sérico de β -hCG. O índice de sucesso foi de 73% dos casos com apenas uma dose do MTX e em 88% quando considerada 2ª e 3ª doses, utilizaram 2ª dose de MTX em 8 pacientes e 3ª dose em 2 pacientes. Nas pacientes que obtiveram sucesso em seus tratamentos a concentração sérica inicial do β -hCG foi de 1.932 ± 2.361 mUI/ml e de 6.955 ± 2.690 mUI/ml nas pacientes que tiveram falha.

DILBAZ, S et al. em 2004, trataram 58 pacientes com diagnóstico de PE com MTX. Avaliaram características à USTV da massa anexial, dosagem de β -hCG no dia inicial do tratamento e no 3º dia após MTX com objetivo de perceberem fatores envolvidos no sucesso do tratamento medicamentoso. Concentrações séricas iniciais de β -hCG maiores que 3.000 mUI/ml e, no 3º dia, maiores que 4.000 mUI/ml apresentaram maior risco de falha em seus tratamentos, assim como a presença de hematoma subcoriônico e embrião na trompa uterina foram fatores relacionados com maior chance de falhas nos tratamentos. Nove (15,5%) falhas nos tratamentos foram verificados e em 9 (15,5%) pacientes foi necessária a segunda dose de MTX, nas quais o tratamento medicamentoso foi eficaz.

CHOO, GJ et al. em 2006, trataram com MTX uma série de 126 pacientes com diagnóstico de PE. Obtiveram sucesso em 84,6% dos casos, necessitaram 2ª e 3ª dose do MTX, 33 e 6 pacientes respectivamente. Nesta casuística, a concentração sérica do β -hCG foi de 3.915 ± 3281 mUI/ml nas pacientes que obtiveram sucesso

e de 8.379 ± 2604 mUI/ml nas pacientes que tiveram falhas em seus tratamentos. O índice de sucesso com concentração sérica do β -hCG menor que 6.000mUI/ml foi de 96% e de 58% com concentrações maiores.

SOLIMON,KB et al em 2006, realizaram estudo prospectivo analisando 30 pacientes com diagnóstico de PE tratadas com MTX. A concentração sérica de β -hCG prévia ao tratamento era de 2.209 ± 1381 mUI/ml. O índice de sucesso foi de 73,3% quando apenas uma dose do MTX foi utilizada e de 86,7% quando a 2^a e 3^a doses foram realizadas.

MENON, S et al em 2007, realizaram revisão sistemática na literatura com objetivo de verificar acima de qual concentração sérica inicial do β -hCG plasmático ocorreriam maior falha nos tratamentos realizados com MTX. Cinco estudos foram avaliados com um total de 503 mulheres e os títulos de β -hCG foram estratificados como maior ou menor que 5.000 mUI/ml. Uma elevação substancial e estatística nas falhas dos tratamentos foi observada quando os títulos iniciais de β -hCG encontravam-se entre 5.000 e 10.000 mUI/ml.(OR 5,45; 95% intervalo confiança: 3.04,9.78) e com títulos de β -hCG entre 2.000 e 4.999 mUI/ml. (OR 3.76; 95% intervalo confiança: 1.16,12.33)

DA COSTA, S R et al, em 2008, na Universidade Federal de São Paulo, trataram 65 pacientes portadoras de PE com MTX e obtiveram sucesso em 49(75,4%) das pacientes. Objetivo foi de avaliar fatores preditivos do sucesso no tratamento que consistia em dosar a concentração do β -hCG no dia da admissão hospitalar e o percentual do incremento na concentração hormonal nas 48 horas que antecederiam o tratamento. A concentração hormonal no dia do tratamento foi menor nas pacientes que obtiveram sucesso quando comparadas com as que falharam em seus tratamentos ou 1.928,9 mUI/ml versus 4.828,6 mUI/ml, respectivamente; ($P < 0,01$) e o incremento nos níveis de β -hCG nas 48 horas que precederam o tratamento também foram menores (13,1% versus 36,3%, respectivamente; $P < 0,01$).

4. SUJEITOS E MÉTODOS

4.1 TIPO DE ESTUDO

Tratam-se de estudo analítico do tipo coorte e prospectivo.

4.2 SELEÇÃO DE SUJEITOS

Foram avaliadas 83 mulheres com diagnóstico de PE íntegra, atendidas na Maternidade Darcy Vargas, em Joinville, no período de março de 2000 a novembro de 2006 as quais foram convidadas a participar desta pesquisa.

Critérios de inclusão:

1. Hemodinamicamente estável
2. BHCG inicial menor ou igual a 10.000mUI/ml
3. Incremento da dosagem β -hCG de pelo menos 15% nas 24 horas que antecederam o tratamento
4. Creatinina sérica < 1,5 mg/dl, aminotransferase sérica <40 IU/dl, contagem glóbulos brancos > 3000 cels/cm³, contagem plaquetas > 100.000/cm³
5. Massa anexial menor ou igual a 50 milímetros no maior diâmetro
6. Ausência de atividade cardíaca fetal
7. Fertilidade futura desejada
8. Sem reconhecida sensibilidade ao MTX
9. Concordar em participar na pesquisa após informação completa sobre as alternativas de tratamento e seus riscos e benefícios, de acordo ao termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo I).

Critérios de exclusão:

1. Desejo da paciente
2. Sinais de intolerância ao MTX associado à necessidade de segunda dose
3. Necessidade de complementação cirúrgica no período inferior a 24 horas.

4.3 TAMANHO MÍNIMO DA AMOSTRA

A definição do tamanho da amostra foi baseada no teste de hipótese para uma proporção, de forma a comparar a proporção observada de sucesso ao uso do MTX no tratamento da PE em relação àquela observada na literatura (90,0%) em um teste monocaudal. Desta forma definiu-se uma amostra de, no mínimo, 69 casos para garantir um poder do teste de 80% e nível de significância de 5%.

4.4 VARIÁVEIS E CATEGORIAS

4.4.1 Variáveis Independentes

1 - Concentração sérica do β -hCG no dia do uso do MTX.

Variável numérica em mUI/ml.

2- Diâmetro da massa anexial à USTV, no diagnóstico da PE íntegra.

Variável numérica em mm.

3- Quantidade de líquido livre na cavidade peritoneal avaliado à ultrassonografia no diagnóstico PE.

Variável categórica: ausente- discreta - moderada – severa.

4.4.2 Variáveis Dependentes

4- Falha no tratamento devido à necessidade de complementação cirúrgica.

Variável categórica: sim, não

5- Falha no tratamento devido à não ocorrência de queda na dosagem sérica do β -hCG.

Variável categórica: sim, não.

7- Presença de efeitos colaterais.

Variável categórica: sim, não.

4.5 DROGA UTILIZADA

MTX com dose de 50 mg/m² área corporal, calculada de acordo com o peso e a altura da paciente, em uma régua ou conforme fórmula de DU BOIS & DU BOIS(KOUNO et al., 2003).

Fórmula matemática:

$$S=\log PX0,425+\log AX0,725+1,8564$$

4.6 FALHA NA TERAPÊUTICA

Consideramos falhas no tratamento com necessidade de complementação cirúrgica as situações em que ocorreu a suspeita de rotura tubária, ou seja, dor com sinais de irritação peritoneal e/ou presença de líquido na cavidade abdominal fora da cavidade pélvica, visualizado ao exame de ultrassonografia, queda nos níveis de hematócrito, causando instabilidade hemodinâmica ou a não ocorrência de queda de, pelo menos, 15% na concentração sérica do β -hCG quando comparados os dias 3 e 7 após o uso do MTX, ou no caso em que este permaneça em platô ou aumente.

4.7 EXAMES LABORATORIAIS

A dosagem sérica do β -hCG foi realizada por Enzimaimunoensaio em Dispersão de Micropartículas Sólidas (MEIA) (Abbott AXSYM system), com valores expressos em mUI/ml segundo o Terceiro Padrão Internacional (TPI) ou Padrão de Referência Internacional (PRI). Com β -hCG acima da Zona Discriminatória, ou seja, superior a 2.000mUI/ml e USTV, não visibilizando gestação intra-uterina, estávamos frente ao quadro de PE conforme protocolo diagnóstico proposto por Stoval et al,1990.

4.8 EXAMES DE IMAGEM

A USTV, realizada por médico contratado da Maternidade Darcy Vargas, fazendo uso de equipamento Logic 400 Hitachi e transdutor endocavitário multifrequencial de alta resolução com frequência variável de 4 a 9 MHz com ângulo ajustável e, se necessário, também via abdominal com transdutor convexo de frequência variável de 2 a 5 MHz. Foram então avaliadas a medida do maior diâmetro da massa anexial, sendo esta distinta do ovário, na tentativa de não incluir este órgão na biometria da massa e a presença de líquido livre na cavidade peritoneal. A quantidade deste foi classificada em ausente, discreto, moderado e acentuado. Classifica-se como discreto o líquido restrito ao fundo de saco de Douglas, moderado quando se estende a região peri-anexial ipsilateral e acentuado quando acomete regiões peri, supra uterinas e anexiais, como proposto por NYBERG E HUGHES, 1991 (NYBERG et al., 1991a).

4.9 PROCEDIMENTOS

Verificamos a adoção de nossos critérios de inclusão e exclusão. As pacientes que aceitaram participar do estudo, receberam MTX. Após o cálculo da dose, a paciente era encaminhada ao serviço de quimioterapia do Hospital Municipal São José onde, com todos os cuidados indispensáveis ao manuseio deste tipo de medicamento, recebia a medicação em musculatura glútea.

As pacientes permaneciam internadas na Maternidade Darcy Vargas, em repouso, por um período de sete dias após a dose do MTX. Nesse período de internação questionamos a presença de qualquer efeito colateral do medicamento. O exame de toque vaginal bimanual e USTV foram proscritos neste período assim como a utilização de vitaminas com ácido fólico, de bebida alcoólica e exposição ao sol.

Solicitamos β -hCG quantitativo no 3º e 7º dias após o uso do medicamento e este não apresentando queda maior ou igual a 15% na concentração sérica do β -hCG no 7º dia, comparativamente aos valores encontrados no 3º dia, indicamos uma segunda dose do MTX com toda sistematização anterior. Na falha desta última, na presença de

ruptura tubária com alterações hemodinâmicas, consideramos falha no tratamento e realizamos a complementação cirúrgica.

Nas pacientes com sucesso inicial na terapêutica foi realizado acompanhamento clínico semanal, com titulação do β -hCG até que este apresentasse níveis abaixo de 20 mIU/ml, considerado então negativo.

Durante o período de acompanhamento domiciliar a paciente permaneceu em repouso, sem atividade sexual, mantendo-se atenta ao aumento da dor pélvica ou a qualquer sinal de sangramento abdominal, porque, embora rara, é possível a ruptura tardia da trompa afetada.

Após a negatificação dos títulos do β -hCG, liberamo-na para atividade sexual e indicamos o uso de anticoncepcionais orais ou condom. Realizamos USTV vaginal quinzenal até o desaparecimento da massa anexial.

4.10 COLETA DE DADOS

No preenchimento do instrumento de coleta (ANEXO I), a coleta de dados das pacientes que se submeteram ao tratamento conservador com MTX foi realizada prospectivamente no período de março de 2000 a novembro de 2006. Os dados do instrumento de coleta foram extraídos do prontuário médico, à medida que evoluía o quadro clínico. Estes foram preenchidos pelo pesquisador ou pelos médicos residentes do serviço no período de internação da paciente.

4.11 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DE DADOS

Os dados foram transcritos dos instrumentos em papel para banco de dados computacional criado com a planilha MS-Excel sendo posteriormente analisados por estatístico contratado. Foi realizada análise de frequências e aplicado o Teste de Kruskal-Wallis para avaliar a diferença das médias das variáveis numéricas contínuas e Teste de Qui-quadrado ou Teste Exato de Fischer para as variáveis categóricas, considerando-se o nível de significância de 5%.

4.12 ASPECTOS ÉTICOS

Todas as informações a respeito do estudo foram mantidas em sigilo absoluto com relação ao nome da paciente submetida ao tratamento.

Os colaboradores foram responsáveis por fornecer informações às pacientes, sendo que nenhum dos autores possui qualquer vínculo ou relação com as empresas produtoras de equipamento, assim como concorrentes, não recebendo qualquer tipo de auxílio.

Obedecemos à Resolução CNS N. 196/96 (Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas envolvendo Seres Humanos)

5. RESULTADOS

5.1 CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA

No período de março de 2000 a novembro de 2006, foram atendidas 83 mulheres na Maternidade Darcy Vargas, na cidade de Joinville, Santa Catarina. As mesmas tinham diagnóstico de PE e cumpriam as condições para tratamento conservador com MTX. Uma paciente foi excluída do estudo por apresentar necessidade de complementação cirúrgica no período inferior às 24 horas.

A amostra de 82 pacientes era composta de mulheres com idade mínima de 19 anos, sendo que 21 (25,6%) tinham abortos anteriores e 22 eram nulíparas. Das pacientes as quais já haviam apresentado PE prévia, 13 submeteram-se à laparotomia e uma, ao tratamento com MTX, 16 (19,5%) apresentavam histórico de cirurgia tubária, das quais 13 com tratamento da PE; 2 pacientes já haviam se submetido à laqueadura tubária e uma à laparotomia para liberação de aderências tubárias.

Na TABELA 1 encontram-se descritas as características gerais da amostra e sintomatologia relatada pelas pacientes no momento da seleção dos casos. Os sinais e sintomas mais freqüentes foram dores abdominais, sangramento vaginal e atraso menstrual em ordem decrescente.

TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS GERAIS DAS 82 PACIENTES COM PREGHEZ ECTÓPICA. NÚMEROS ABSOLUTOS, PERCENTAGENS, MÉDIA E DESVIO PADRÃO - 2008

	Média ± DP	N (%)
Idade (anos)	27,8 ± 5,1	-
Idade Gestacional (semanas)	6,4 ± 1,2	-
Primigesta	-	16 (19,5)
Prenhez ectópica anterior	-	14 (17,1)
Dor abdominal	-	68 (82,9)
Atraso menstrual	-	56 (68,3)
Sangramento vaginal	-	61 (74,4)

FONTE: Serviço de Obstetrícia da Maternidade Darcy Vargas

5.2 FREQUÊNCIA DO SUCESSO DO TRATAMENTO CONSERVADOR DA PE COM MTX.

O índice de sucesso do tratamento com MTX foi de 80,5% (66 casos) à primeira dose e 86,6% (71 casos) à segunda dose. A falha ao tratamento foi observada em 11 pacientes tratadas (13,4%).

5.3 ASSOCIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE B-HCG, TAMANHO DA MASSA ANEXIAL E PRESENÇA DE LÍQUIDO PERITONEAL, COM O SUCESSO NO TRATAMENTO CONSERVADOR DA PE COM MTX.

A concentração sérica média do β -hCG das pacientes com sucesso no tratamento foi de 3.067,9 (\pm 1.919,6 mUI/ml) significativamente ($p=0,02$) menor que a concentração das pacientes que tiveram falha em seus tratamentos. Os resultados relativos ao sucesso com 1 ou 2 doses do MTX estão agrupados na TABELA 2.

TABELA 2 RESULTADOS DO TRATAMENTO DA PREGNHEZ ECTÓPICA COM METOTREXATO CONFORME CONCENTRAÇÃO SÉRICA DO HORMÔNIO β -hCG (mUI/ml) (n=82) - 2008

	Média	DP	N	<i>p</i>
Sucesso com 1 dose	3016,3	1932,4	66	
Sucesso com 2 doses	3748,8	1783,4	5	0,02
Falha	5327,6	2949,5	11	

FONTE: Serviço de Obstetrícia da Maternidade Darcy Vargas
Teste de Kruskal-Wallis

Quando categorizados os níveis séricos de β -hCG, em valores maior e menor que 5000 mUI/ml, também evidenciamos uma associação ($p<0,001$) entre os níveis hormonais à admissão e o sucesso do tratamento. Das cinco pacientes que necessitaram de 2ª dose do MTX, três delas apresentavam β -hCG inicial maior que 5.000 mUI/ml.

Não foi encontrada diferença entre os grupos quanto ao diâmetro da massa anexial ($p=0,42$) e à presença de líquido peritoneal livre na cavidade abdominal ($p=0,88$).

O diâmetro médio da massa anexial das pacientes com sucesso no tratamento foi 29,7 mm. Estes e outros dados estão apresentados na TABELA 3.

TABELA 3 – RESULTADO DO TRATAMENTO DA PREGHEZ ECTÓPICA EM 82 PACIENTES COM METOTREXATO CONFORME OS NÍVEIS DE β -HCG, PRESENÇA DE LÍQUIDO PERITONEAL E DIÂMETRO DA MASSA ANEXIAL CATEGORIZADOS - 2008

	Sucesso N (%)	Falha N (%)	<i>p</i>
Níveis de β -hCG (mUI/ml)			
<5.000	59 (93,7)	4 (6,3)	0,002**
\geq 5.000	12 (63,2)	7 (36,8)	
Presença de líquido peritoneal			
Ausente	21 (87,5)	3 (12,5)	
Discreto	41 (82,2)	6 (12,8)	0,883*
Moderado	9 (81,8)	2 (18,2)	
Diâmetro da massa anexial (mm)			
\leq 30	36 (83,7)	7 (16,3)	0,424**
> 30	35 (89,6)	4 (10,4)	

FONTE: Serviço de Obstetrícia da Maternidade Darcy Vargas

* Teste do Qui-quadrado

** Teste Exato de Fischer

5.4 ASSOCIAÇÃO DAS OUTRAS VARIÁVEIS COM SUCESSO DO TRATAMENTO CONSERVADOR DA PE COM DOSE ÚNICA DO MTX.

Não foi observada associação significativa do sucesso do tratamento com a idade, ocorrência de gestações prévias, partos prévios, PE prévia, antecedentes de cirurgia tubária e sintomatologia à admissão. (TABELA 4).

TABELA 4 – ASSOCIAÇÃO DAS VARIÁVEIS INDEPENDENTES COM O SUCESSO DO TRATAMENTO COM METOTREXATO EM 82 PACIENTES PORTADORAS DE PREENHEZ ECTÓPICA. – 2008

	Sucesso N (%)	Falha N (%)	<i>p</i>
Idade \geq 30 anos	28 (87,5)	4 (12,5)	0,562
Gestação prévia	58 (87,9)	8 (12,1)	0,365
Parto prévio	53 (88,3)	7 (11,7)	0,332
Prenhez ectópica prévia	11 (78,6)	3 (21,4)	0,280
Cirurgia tubária prévia	13 (81,3)	3 (18,7)	0,365
Dor abdominal	57 (83,8)	11 (16,2)	0,109
Amenorréia	48 (85,7)	8 (14,3)	0,516
Sangramento vaginal	53 (86,9)	8 (13,1)	0,575

FONTE: Serviço de Obstetrícia da Maternidade Darcy Vargas
Teste Exato de Fischer

5.5 COMPLICAÇÕES DO TRATAMENTO CONSERVADOR DA PE COM MTX.

Onze (13,4%) pacientes apresentaram efeitos colaterais leves como náusea, vômito e diarreia e em 3(3,6%) que foram submetidas à cirurgia houve a necessidade de transfusão sanguínea.

6. DISCUSSÃO

Nesta avaliação confirma-se localmente o registrado na literatura internacional e nacional, ou seja, que o tratamento da PE íntegra com o uso do MTX tem sido uma ótima opção. Estudos que analisam o sucesso deste tratamento são objeto de múltiplas publicações, embora este ainda não seja rotina na maioria dos serviços do País, o que indica a necessidade da contínua avaliação de seus resultados além de uma maior precisão possível quanto aos fatores que irão influenciar no prognóstico.

A idade das pacientes, assim como o número de gestações, abortos e partos anteriores foram similares ao encontrado na literatura e não influenciaram os resultados (GAMZU et al., 2002; NAZAC et al., 2003; DILBAZ et al., 2006). A idade gestacional média no momento do diagnóstico ($6,4 \pm 1,2$ semanas) da PE calculado pelo tempo de amenorréia foi semelhante ao de outros estudos (LIPSCOMB et al., 2005).

A presença de um fator de risco na gênese da PE que altere a função mecânica ou funcional da trompa pode ser a responsável pela recorrência dessa patologia. Foram observados 14 (17,1%) casos de PE anterior, um número superior ao encontrado em outras análises. Apesar de PE anterior se relacionar com a recorrência dessa patologia, a sua presença não interferiu no sucesso ou não do tratamento nesta análise, realizada de acordo com avaliações de outros estudos (NAZAC et al., 2003; DILBAZ et al., 2006). Contrapondo-se a isto, existe um estudo observando a importância da história de PE anterior e níveis séricos de β -hCG como fatores que influenciariam os resultados do tratamento com MTX (LIPSCOMB et al., 2004). Pacientes com cirurgia anterior de trompas têm risco aumentado para desenvolvimento de PE conforme estudos anteriores (BRODOWSKA et al., 2005), das 82 pacientes avaliadas, 16 (19,5%) apresentavam trompas uterinas já submetidas à cirurgia.

Dor abdominal, sangramento vaginal e atraso ou irregularidade menstrual são considerados a tríade clássica de sinais e sintomas que compõem o quadro clínico da PE e estão presentes de maneira simultânea em pelo menos metade dos casos. De maneira isolada, um dos sintomas citados faz-se presente em todos os casos. Dentre tais sintomas a dor em andar inferior do abdômen é o mais comum (DILBAZ et al.,

2006; LIAO et al., 2008). Resultado semelhante foi observado nesta casuística.

Em virtude do avanço no diagnóstico precoce da PE, houve recentemente, grande mudança em relação ao tratamento desta enfermidade. Até pouco tempo o único objetivo do tratamento era assegurar a vida da mãe por meio da laparotomia, hemostasia e retirada da prenhez ectópica. Atualmente, com o avanço diagnóstico e o melhor conhecimento no desenvolvimento desta patologia, pode-se oferecer uma conduta mais conservadora. Em casos selecionados o tratamento com MTX apresenta vantagens em relação à conduta cirúrgica, como manutenção da função reprodutiva, menores riscos cirúrgicos e anestésicos e redução no tempo de hospitalização com menor custo ao sistema de saúde (PARKER et al., 1998). Neste estudo o resultado do tratamento da PE íntegra com MTX em dose única mostrou-se efetivo, com um sucesso de 86,6% nos casos tratados. Este índice de sucesso foi similar ao relatado pela literatura que apresenta uma variação de 72,7% a 96,7% (LIPSCOMB et al., 1999; GAMZU et al., 2002; NAZAC et al., 2003; ERDEM et al., 2004; CASSIK et al., 2005; CHO et al., 2006; DILBAZ et al., 2006; SOLIMAN et al., 2006; DA COSTA et al., 2008).

Em alguns estudos têm-se erroneamente utilizada a designação “dose única” de MTX apesar da utilização de doses adicionais do medicamento, no intuito de incrementar os resultados. Ele difere do regime “multidose”, no qual o medicamento é utilizado em dias alternados com o ácido folínico, regime que apresenta maior frequência de efeitos colaterais, além de ser mais dispendioso (BARNHART et al., 2003; BARNHART et al., 2007). Quando utilizada uma nova dose do MTX é feito com mesma sistemática da dose inicial. Neste estudo foi utilizado uma 2ª dose do medicamento em 5 (7%) pacientes. A necessidade de duas ou mais doses do MTX variam de 6% a 30% de pacientes nos estudos avaliados (TAWFIQ et al., 1982; LIPSCOMB et al., 1999; GAMZU et al., 2002; POTTER et al., 2003; ERDEM et al., 2004; CASSIK et al., 2005; CHO et al., 2006; DILBAZ et al., 2006; SOLIMAN et al., 2006; DA COSTA et al., 2008).

Com o objetivo de se reduzir as falhas com uso do MTX, conseqüente sangramento intra-abdominal e também possibilidade de morte, procura-se esclarecer quais os mais efetivos fatores prognóstico que não influenciarão os resultados, esclarecendo quais as candidatas mais adequadas. O mais estudado fator prognóstico do resultado do tratamento com MTX tem sido a concentração sérica do β -hCG, por estar associado a um concepto ectópico que ainda encontra-se desenvolvendo, crescendo e relacionado diretamente com o estágio evolutivo da gestação (LIPSCOMB et al., 1999). Por isso, alguns estudos adotam como critério de exclusão um valor de β -hCG acima de 10.000 mUI/ml, por apresentar maior índice de falha no tratamento (GAMZU et al., 2002; NAZAC et al., 2003). Observou-se a relação inversa do nível deste hormônio com o índice de sucesso nos tratamentos, ou seja, 3067,9(\pm 1919,6 mUI/ml) nas pacientes que tiveram sucesso e de 5327,6(\pm 2949,5 mUI/ml) onde houveram falhas, o que corresponde ao encontrado na literatura, que variaram de 793 – 4019 mUI/ml nas pacientes em que o tratamento foi eficaz e de 2726 – 15900 mUI/ml quando os tratamentos falharam. Ainda que os valores absolutos de β -hCG descritos na literatura para falha e sucesso do tratamento da PE com MTX variem amplamente, em decorrência de variada metodologia para dosagem deste hormônio, a diferença entre as concentrações do hormônio nos dois grupos é sempre muito grande (LIPSCOMB et al., 1999; NAZAC et al., 2003; ERDEM et al., 2004; CASSIK et al., 2005; CHO et al., 2006; DILBAZ et al., 2006; DA COSTA et al., 2008). Há descrição na literatura de que não só a concentração sérica de β -hCG inicial vai influenciar os resultados, mas também o incremento deste título nas 48 horas que precederam esta avaliação (DA COSTA et al., 2008)

Ao analisar separadamente os resultados com concentrações séricas de β -hCG menores e maiores que 5000 mUI/ml, os resultados foram 93,7% e 63,2% de sucesso respectivamente. Resultados semelhantes estão publicados mostrando índices de sucesso que variam de 95% a 82%, quando os valores de β -hCG foram menores que 5.000 mUI/ml, e variando de 44% a 81%, com valores maiores (STIKA et al., 1996; ELITO, 1997; LIPSCOMB et al., 1999; MENON et al., 2007). Em outro estudo, observou-se que tanto os valores de β -hCG inicial maiores que 3.000mUI/ml tiveram

influencia negativa nos resultados quanto a concentração hormonal maior que 3.500mUI/ml no 3º dia após o MTX (DILBAZ et al., 2006).

O segundo parâmetro avaliado neste estudo foi o diâmetro médio ultrassonográfico da massa anexial que não interferiu com o índice de sucesso ou falha do tratamento com MTX, da mesma forma que o observado na literatura. Atribui-se um menor valor ao diâmetro da massa anexial como critério preditivo para o sucesso no tratamento da PE com MTX porque muitas destas massas, são representadas apenas pelo volume da coleção hemática em decorrência do descolamento trofoblástico, sem relação com estado de saúde e suporte sanguíneo da PE (LIPSCOMB et al., 1999; GAMZU et al., 2002; EL-LAMIE et al., 2002; ALSHIMMIRI et al., 2003; NAZAC et al., 2003). Em outro estudo não foi encontrada diferença no índice de sucesso ou falha quando analisado o diâmetro da massa anexial, mas quando fez-se a avaliação do aspecto da imagem anexial, isto é, de hematossalpinge, anel tubário ou saco gestacional apresentando embrião vivo à ultrassonografia, as diferenças passaram a ser evidentes, pois correlacionaram-se mais diretamente com o estágio evolutivo da gestação (NAZAC et al., 2003; CONDOUS et al., 2005; BIXBY et al., 2005; CHO et al., 2006; DILBAZ et al., 2006). A avaliação dopplerfluxométrica da intensidade do fluxo trofoblástico ao redor da massa anexial (ELITO JUNIOR et al., 1998; SOARES et al., 2004) e a espessura do endométrio ao exame ultrassonográfico também têm sido consideradas variáveis importantes para se adotar tratamento com MTX (TAKACS et al., 2004).

A presença do líquido livre em cavidade peritoneal em pacientes com PE normalmente é representado por sangue dentro da cavidade ou, mais raramente por fluído seroso. O hemoperitônio destas mulheres é causado mais freqüentemente por vazamento de sangue da porção distal da fimbria da tuba uterina ou, mais raramente, pela ruptura tubária (NYBERG et al., 1991). Nesta análise o volume de líquido livre na cavidade peritoneal esteve presente em 70% das pacientes. Sua presença não interferiu nos resultados, isto é, o volume de líquido peritoneal livre, seja ele ausente, discreto ou moderado quantidade não apresentou diferenças quanto ao índice de sucesso. A presença de líquido livre em cavidade peritoneal também não interferiu nos resultados

de outros estudos (LIPSCOMB et al., 1999; NAZAC et al., 2003; CHO et al., 2006). Estudos iniciais do tratamento da PE com MTX recomendavam que a presença de líquido livre na cavidade peritoneal fosse considerada critério para exclusão do tratamento conservador por apresentar, quando presente, um pior resultado nesta forma de tratamento (ORY et al., 1986; GLOCK et al., 1994; HASHIRA et al., 2002).

O uso do regime “dose múltipla” do MTX tem sido associado a uma variedade de efeitos colaterais mais severos e freqüentes como: depressão de medula óssea resultando em anemia, leucopenia, trombocitopenia, estomatite ulcerativa, náuseas, vômitos, diarreia, alopecia, foto sensibilidade, necrose hepática, enterite hemorrágica e morte por perfuração intestinal. Já no regime “dose única” os sintomas costumam ser mais brandos, como náuseas, vômitos, diarreia, estomatites, desidratação, alopecia e fadiga. Nessa série foram observados 11 casos de sintomas leves incluindo apenas náuseas, vômitos e diarreia (PARKER et al., 1998; BARNHART et al., 2007).

Os resultados do estudo confirmam que, na presença de PE íntegra, o tratamento com MTX tem se mostrado muito eficaz e deve servir para encorajar os colegas a oferecerem esta alternativa às suas pacientes. Os dados também ajudam a confirmar que devemos valorizar as concentrações séricas de β -hCG, pois ela se encontram-se diretamente ligadas ao sucesso do tratamento. Além disso, nossos resultados permitem recomendar que não se deixe de indicar o tratamento com MTX na PE baseado apenas no diâmetro da massa anexial ou na presença de líquido livre na cavidade peritoneal.

7. CONCLUSÕES

1. O sucesso do tratamento da PE com MTX, na ausência de batimentos cardíacos fetais e concentração sérica máxima de β -hCG de 10.000 mUI/ml foi de 86%.
2. A concentração sérica média de β -hCG inicial, correlacionou-se inversamente com o índice de sucesso do tratamento da PE, além disso, nas pacientes com β -hCG menor que 5.000 mUI/ml, o índice de sucesso foi de aproximadamente 94% e 63% de sucesso com β -hCG maior que este valor.
3. O diâmetro da massa anexial não se relacionou com os resultados.
4. A presença de líquido livre na cavidade peritoneal não se relacionou com os resultados.

8. REFERÊNCIAS

- ALSHIMMIRI, M. M.; AL-SALEH,E.A.; AL-HARMI,J.A.; ALSALILI,M.B.; ADWANI,A.A. e IBRAHIM,M.E. Treatment of ectopic pregnancy with a single intramuscular dose of methotrexate. *Arch.Gynecol Obstet.*;v.268,n.3, p.181-183, 2003.
- BARNHART, K.T.; HUMMEL,A.C.; SAMMEL,M.D.; MENON,S.; JAIN,J. e CHAKHTOURA,N. Use of "2-dose" regimen of methotrexate to treat ectopic pregnancy. *Fertil Steril.* 2007;v 87,n.2, p.250-256, 2007.
- BARNHART, K.T.;GOSMAN,G.; ASHBY,R. e SAMMEL,M. The medical management of ectopic pregnancy: a meta-analysis comparing "single dose" and "multidose" regimens. *Obstet Gynecol.* v.101, n.4, p. 778-784, 2003.
- BARNHART, K. T.; HUMMEL,H. e GRACIA,C. Presumed Diagnosis of Ectopic Pregnancy. *Obstet Gynecol* . v.100, n.3, p.505-510, 2002.
- BERKOWITZ, R.; GOLDSTEIN ,D; e BERNSTEIN,M.. Ten years' experience with methotrexate and folinic acid as primary therapy for gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol.* v.23, p.111-118, 1986.
- BERKOWITZ, R.; IMM, S. e BERNSTEIN,M.. Gestational trophoblastic disease: Subsequent pregnancy outcome, including repeat molar pregnancy. *J Reprod Med* v.43, p.81-86, 1988.
- BIXBY, S.; TELLO, R. e KULIGOWSKA,E. Presence of a yolk sac on transvaginal sonography is the most reliable predictor of single-dose methotrexate treatment failure in ectopic pregnancy. *J Ultrasound Med.* v.24, n.5, p.591-598, 2005.
- BRODOWSKA, A.; SZYDLOWSKA, I; STARCZEWSKI, A.; STROJNY, K. PUCHALSKI, A.; MIECZKOWSKA, E.e WOZNIAK,W. [Analysis of risk factors for ectopic pregnancy in own material in the years 1993-2002]. *Pol.Merkuriusz.Lek.* v.18, n.103, p.74-77, 2005.
- BUSTER, J.; e CARSON, S. Ectopic pregnancy: New advances in diagnosis and treatment. *Curr Opin Obstet Gynecol* ,v.7, p.168-176, 1995.
- CASSIK, P.; OFILI-YEBOVI, D.; YAZBEK, J.; LEE, C.; ELSON, J. e JURKOVIC, D. Factors influencing the success of conservative treatment of interstitial pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* v.26, n.3, p.279-282, 2005.
- CHO, G. J., LEE, S.H.; SHIN, J.W.; LEE, N.W.; KIM, T.; KIM, H.J. e LEE,K.W. Predictors of success of repeated injections of single-dose methotrexate regimen for tubal ectopic pregnancy. *J Korean Med Sci.* v. 21, n 1, p.86-89, 2006.

COMSTOCK, C.; HUSTON, K. e LEE, W. The ultrasonographic appearance of ovarian ectopic pregnancies. *Obstet Gynecol.* v.105, n.1, p.42-45, 2005.

CONDOUS, G.; OKARO, E.; KHALID, A.; LU, C.; VAN, H.S.; TIMMERMAN, D.e BOURNE, T. The accuracy of transvaginal ultrasonography for the diagnosis of ectopic pregnancy prior to surgery. *Hum Reprod.* v.20, n.5, p.1404-1409, 2005.

CORSAN, G. H.; KARACAN, M.; QASIM, S.; BOHRER, M.K.; RANSOM, M.X.e KEMMANN, E.. Identification of hormonal parameters for successful systemic single-dose methotrexate therapy in ectopic pregnancy. *Hum Reprod.* v.10, n.10, p.2719-2722, 1995.

CUNNINGHAM, F. G.; HAUTH, J.C.; LEVENO, K.J.; GILSTRAP, I.L.; BLOOM, S.L. AND WENSTROM, K.D. In: *Williams Obstetrics.* 22 ed .New York ed. MacGraw-Hill Medical Publishing Division, 2005, cap. 10, p.253-272.

DA COSTA, S. R.; ELITO JUNIOR, J. e CAMANO, L. Increment in β -hCG in the 48-h period prior to treatment: a new variable predictive of therapeutic success in the treatment of ectopic pregnancy with methotrexate. *Arch.Gynecol Obstet.* v.15, 2008.

DILBAZ, S.; CALISKAN, E.; DILBAZ, B; DEGIRMENCI, O. e HABERAL, A. Predictors of methotrexate treatment failure in ectopic pregnancy. *J Reprod Med.* v.51n. 2, p.87-93, 2006.

DOUMERC, S.; NAZAC, A. e FERNANDEZ, H. [Sonographic diagnosis of ectopic pregnancy: optimal strategy?]. *J Gynecol Obstet Biol.Reprod,* Paris, v.32, n 5, p. 401-412, 2003.

EL-LAMIE, I. K.; SHEHATA, N.A. e KAMEL, H.A. Intramuscular methotrexate for tubal pregnancy. *J Reprod Med.* v.47 n. 2, p.144-150, 2002.

ELITO JUNIOR, J.; UCHIYAMA,M. e CAMANO,L. Evolução dos níveis de β -hCG após tratamento sistêmico da gravidez ectópica íntegra. *Revista da Associação Médica Brasileira* .v.44, p.11-15, 1998.

ELITO JUNIOR, J. *Índice Orientador do tratamento Sistêmico da Prenhez Ectópica Íntegra com Metotrexato em Dose Única (50 mg/m²) por Via Intramuscular.*, São Paulo, 1997. Tese (Doutorado em Medicina). Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina,

ERDEM, M.; ERDEM,A.; ARSLAN, M.; OC, A.; BIBEROGLU, K. e GURSOY, R. Single-dose methotrexate for the treatment of unruptured ectopic pregnancy. *Arch.Gynecol Obstet.* v.270, n.4, p.201-204, 2004.

FOWLER, P. B. Ectopic pregnancy. *Lancet.* v.367, n. 9504, p.27, 2006.

- GAMZU, R.; ALMONG, B.; LEVIN, Y e ET AL. Efficacy of methotrexate treatment in extrauterine pregnancies defined by stable or increasing human chorionic gonadotropin concentrations. *Fertil Steril* ,v.77, p.761-765, 2002.
- GLOCK, J. L.; JOHNSON, J.V.e BRUMSTED, J.R. Efficacy and safety of single-dose systemic methotrexate in the treatment of ectopic pregnancy. *Fertil Steril*. v.62, n.4, p.716-721, 1994.
- HASHIRA, C.; HARILALL M. e FARQUHAR, C. A six-year audit of management of ectopic pregnancy. *N Z Journal Obstetric Gynaecology* v.42, p.538-542, 2002.
- HENRY, M. A. e GENTRY, W.L. Single injection of methotrexate for treatment of ectopic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. v.171, n.6, p.1584-1587, 1994.
- KAHYAOGLU, S., TURGAY, I.; GOCMEN, M.; SUT, N. e BATIOGLU, S. A new predictive scoring system including shock index for unruptured tubal pregnancy patients. *Eur.J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006, v.126, n.1, p.99-103, 2006.
- KOUNO, T.; KATSUMATA, N.; MUKAI, H.; ANDO, M. e WATANABE, T. Standardization of the body surface area (BSA) formula to calculate the dose of anticancer agents in Japan. *Jpn.J Clin.Oncol*. v.33, n.6, p.309-313, 2003.
- LATHROP, J., e BOWLES, G.. Methotrexate in abdominal pregnancy. *Obstet Gynecol* v.32, p.81-85, 1968.
- LENTON, E.; NEAL, L. e SULAIMAN, R. Plasma concentrations of Human Chorionic Gonadotropin from the Time of Implantation until the Second Week of Prenancy. *Fertil Steril* 1982, v.37, p.773-778, 1982.
- LIAO, A. W. et al. In: *Zugaib Obstetrícia*: 1.ed., Barueri,S.P, ed. Manole,2008, p.549-566.
- LIPSCOMB, G. H. Medical therapy for ectopic pregnancy. *Semin.Reprod Med*. v.25, p.2, p.93-98, 2007.
- LIPSCOMB, G. H.; GIVENS, V.M.; MEYER, N.L. e BRAN, D. Previous ectopic pregnancy as a predictor of failure of systemic methotrexate therapy. *Fertil Steril*. v.81, n.5, p.1221-1224, 2004.
- LIPSCOMB, G. H.; GIVENS, V.M.; MEYER, N.L. e BRAN, D. Comparison of multidose and single-dose methotrexate protocols for the treatment of ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. v.192, n.6, p.1844-1847, 2005.
- LIPSCOMB, G. H.; MCCORD, M.L.; STOVALL, T.G.; HUFF, G.; PORTERA,S.G. e LING, F.W. Predictors of succes of methotrexate treatment in women with tubal ectopic pregnancies. *N Engl J Med*. 1999, v.341, n.26, p.1974-1978, 1999.

- LUNDORFF, P.; THORNBURN, J. e LINDBLOM, B. Fertility outcome after conservative surgical treatment of ectopic pregnancy evaluated in a randomized trial. *Fertil Steril* v.57, p.998-1002,1992.
- LURIE, S. The history of the diagnosis and treatment of ectopic pregnancy: a medical adventure. *Eur.J Obstet Gynecol Reprod Biol.* v.43,n.1, p.1-7,1992.
- MENON, S.; COLINS, J. e BARNHART, K.T. Establishing a human chorionic gonadotropin cutoff to guide methotrexate treatment of ectopic pregnancy: a systematic review. *Fertil Steril.* v.87, n.3, p.481-484, 2007.
- MOL, B. W.; VAN, D.; e BOSSUYT, P.M.. Implementation of probabilistic decision rules improves the predictive values of algorithms in the diagnostic management of ectopic pregnancy. *Hum Reprod.* v.14n.11, p.2855-2862, 1999.
- MURPHY, A.; NAGER, C.; WUJEC, J. e ET AL. Operative laparoscopy versus laparotomy for the management of ectopic pregnancy: A prospective trial. *Fertil Steril* v.57, p.1180-1185, 1992.
- MURRAY, H.; BAAKDAH, H.; BARDELL, T. e TULANDI, T. Diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. *CMAJ.* v.173, n 8, p.905-912, 2005.
- NAZAC, A.; GERVAISE, A.; BOUYER, J.; DE, T.R.; CAPELLA-ALLOUC, S. e FERNANDEZ, H.. Predictors of success in methotrexate treatment of women with unruptured tubal pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* v.21, n.2, p.181-185, 2003.
- NYBERG, D. A.; HUGHES, M.P.; MACK, L.A. e WANG, K.Y. Extrauterine findings of ectopic pregnancy of transvaginal US: importance of echogenic fluid. *Radiology.* v.178, n.3, p.823-826, 1991.
- ORY, S.; VILLANUEVA, A. e SAND, P. A Systematic Review of Single-Dose Intramuscular Methotrexate for the Treatment of Ectopic Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* v.154, p.1299-1304, 1986.
- PARKER, J.; BISITS, A. e PROIETTO, A.M. A systematic review of single-dose intramuscular methotrexate for the treatment of ectopic pregnancy. *Aust.N Z J Obstet Gynaecol.* v.38,n.2, p.145-150, 1998.
- PISARSKA, M. D.; CARSON,S.A. e BUSTER, J.E. Ectopic pregnancy. *Lancet.* v.351, n9109, p.1115-1120, 1998.
- POTTER, M. B.; LEPINE, L.A. e JAMIESON, D.J. Predictors of success with methotrexate treatment of tubal ectopic pregnancy at Grady Memorial Hospital. *Am J Obstet Gynecol.* v.188, n.5, p.1192-1194, 2003.
- REEVES, M. F. Prediction of methotrexate treatment failure in ectopic pregnancy. *J Ultrasound Med.* v.24, n.8, p.1167-1168, 2005.

- ROMERO, R.; COPEL, J.; KADAR, M.; JEANTY, P.; DECHERNEY, A. e HOBBS, J. Value of Culdocentesis in the Diagnosis of Ectopic Pregnancy. *Obstetrics and Gynecology* v.65, p.519-522, 1985.
- ROSS, G. T. Congenital anomalies among children born of mothers receiving chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasms. *Cancer*. v.37,(2 Suppl), p. 1043-1047, 1976.
- ROZENBERG, P. et al. Medical treatment of ectopic pregnancies: a randomized clinical trial comparing methotrexate-mifepristone and methotrexate-placebo. *Hum Reprod*. v.18, n.9, p.1802-1808, 2003.
- SOARES, R.C.; ELITO JUNIOR, E. e CAMANO, L. Relação entre a espessura endometrial e os níveis do B-HCG com a resposta ao tratamento da gravidez ectópica com metotrexato. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v.26, p.471-475, 2004.
- SOLIMAN, K.B.; SALEH, N.M. e OMRAN, A.A. Safety and efficacy of systemic methotrexate in the treatment of unruptured tubal pregnancy. *Saudi.Med J*. v.27,n.7, p. 1005-1010, 2006.
- SRIVICHAI, K.; UTTAVICHAI, C. e TONGSONG, T. Medical treatment of ectopic pregnancy: a ten-year review of 106 cases at Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital. *J Med Assoc.Thai*. v.89, n.10, p.1567-1571, 2006.
- STIKA, C. S.; ANDERSON, L. e FREDERIKSEN, M.C. Single-dose methotrexate for the treatment of ectopic pregnancy: Northwestern Memorial Hospital three-year experience. *Am J Obstet Gynecol*. v.174, n.6, p.1840-1846, 1996.
- STOVALL, T. e LING, F. Single dose methotrexate: An expanded clinical trial . *Am J Obstet Gynecol* v.168, p. 1759-1765, 1993.
- STOVALL, T.; LING, F. e BUSTER, J. Nonsurgical diagnosis and treatment of tubal pregnancy. *Fertil Steril* v.54, p.537-548, 1990.
- TAKACS, P.; CHAKHTOURA, N.; DE, S.T. e VERMA, U. Evaluation of the relationship between endometrial thickness and failure of single-dose methotrexate in ectopic pregnancy. *Arch.Gynecol Obstet*. v.272, n.4, p.269-272, 2005.
- TAKACS, P.; RODRIGUEZ, L.; LAIBL, V.; PIETRO, P. e KANG, J. Relationship of high pretreatment folic acid level and failure of methotrexate in ectopic pregnancy: a pilot study. *J Reprod Med*. v.49, n.9, p.713-716,2004.
- TANAKA, T.; KUTSUZAWA, T. e HAYASHI, H. Treatment of interstitial ectopic pregnancy with methotrexate: Report of a successful case. *Fertil Steril* v.37, p.851-852, 1982.

TAWFIQ ,W.; AGAMEYA, A. e CLAMAN, P. Predictors of treatment failure for ectopic pregnancy treated with single-dose methotrexate. *Fertil Steril* v.74, p.887-890, 1982.

VAN MELLO, N. M. et al. The METEX study: methotrexate versus expectant management in women with ectopic pregnancy: a randomised controlled trial. *BMC Womens Health*. v.8, n.1, p.10, 2008.

WILCOX, A.; WEIBERG, C. e O`CONNOR, J.. Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med* n.319, p.189-194, 1988.

ZUGAIB, M. B.; CHA, S.A. e NEME, B.. Prenhez ectópica. Estudo de 5122 casos consecutivos. *J.Bras.Ginec.* p.17-21, 1985.

ANEXO I

Instrumento de coleta de dados

Nome: _____ Idade: __ __ Data: __ __/ __ __/ __ __

G __ __ P __ __ aborto __ __ ectópica __ __ IG (Naegele) __ __ sem.

Cirurgia tubária anterior S_ N_

Sinais/sintomas: Dor S_ N_ Amenorréia S_ N_ Sangramento S_ N_

HCG dia 0 _____ mUI/ml

1 _____ mUI/ml

4 _____ mUI/ml

7 _____ mUI/ml

data valor

__ __/ __ __/ __ __ _____

__ __/ __ __/ __ __ _____

__ __/ __ __/ __ __ _____

__ __/ __ __/ __ __ _____

Trompa diâmetro __ __ __ mm

Líquido peritoneal:

__ discreto (fundo saco posterior)

__ moderado (perianexial ipsilateral)

__ acentuado (peri/supra uterina e anexiais)

Complementação cirúrgica:

__ sim, por indicação clínica

__ sim, por solicitação paciente

__ não

Hemotransusão __ S __ N

Necessidade 2ª dose MTX IM S_ N_

Efeitos colaterais S_ N_

ANEXO II

Termo de consentimento livre e esclarecido

a) A senhora tem tipo de doença denominado de: **PRENHEZ ECTÓPICA**, isto é, **PRENHEZ NAS TROMPAS** e está sendo convidado a participar de um estudo intitulado. **TRATAMENTO CONSERVADOR DA PRENHEZ ECTÓPICA COM METOTREXATO**. Este tratamento é o mais indicado quando a paciente deseja preservar sua trompa, mantendo sua capacidade reprodutiva, sem os riscos e complicações do procedimento cirúrgico e anestésico. É através das pesquisas clínicas que ocorrem os avanços na medicina, e sua participação é de fundamental importância.

b) O objetivo desta pesquisa é avaliar os resultados do tratamento com **METOTREXATO (MTX)**.

c) Caso a senhora participe da pesquisa, será necessário fazer exames de sangue e de USTV.

d) Como em qualquer tratamento você poderá experimentar alguns desconfortos, principalmente relacionados: agulhada para utilização do medicamento via intramuscular e efeitos colaterais do medicamento, sendo os mais frequentes: náuseas, vômitos, diarreia, tonturas, úlceras na boca e inflamação nos pulmões, diminuição do número dos glóbulos vermelho ou branco mais raramente.

e) Os riscos que envolvem o seu tratamento são: após a utilização do **MTX IM** ainda corre-se o risco de apresentar ruptura tubária com necessidade de cirurgia em aproximadamente 15% a 20% dos casos ou necessidade de uma segunda dose do **MTX**.

f) Deverá comparecer na Maternidade Darcy Vargas para consultas médicas de acompanhamento e exames de laboratório (β -hCG) semanal até que os títulos deste exame tornem-se negativos (< 20 mUI/ml).

g) Os médicos Residentes da MDV (fone 3461-5700) e Carlito Moreira Filho (fone 34226912) poderão ser contatados a qualquer momento são os responsáveis pelo seu tratamento e farão o acompanhamento conforme consta no padrão Ético

e Vigente no Brasil.

h) Você também, se desejar poderá a qualquer momento optar por tratamento alternativo ao que está sendo proposto. Este tratamento alternativo consiste em cirurgia para provável ressecção da trompa afetada.

i) Estão garantidas todas as informações que você queira, antes, durante e depois do estudo.

l) Neste estudo não será utilizado um grupo controle ou placebo, isto é, todas as pacientes portadoras de gravidez ectópica e que preencham os quesitos necessários ao tratamento poderão fazer parte do mesmo.

m) A sua participação neste estudo é voluntária. Você tem a liberdade de recusar participar do estudo, ou se aceitar a participar, retirar seu consentimento a qualquer momento. Este fato não implicará na interrupção de seu atendimento, que está assegurado.

n) As informações relacionadas ao estudo poderão ser inspecionadas pelos médicos que executam a pesquisa e pelas autoridades legais, no entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que a confidencialidade seja mantida.

o) Todas as despesas necessárias para a realização da pesquisa (exames, medicamentos, etc.) não são da responsabilidade do paciente.

p) Pela sua participação no estudo, você não receberá qualquer valor em dinheiro e terá a garantia de que qualquer problema decorrente do estudo será tratado na própria MDV.

q) Quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome, e sim um código.

Eu, _____ li o texto acima e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual fui convidado a participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios do estudo e os tratamentos alternativos. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação no estudo a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem que esta decisão afete meu tratamento com o meu médico. Eu entendi o que não posso fazer durante o tratamento e sei que qualquer problema relacionado ao tratamento será tratado sem custos para mim.

Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

_____ Data _____ Data

Assinatura do paciente ___/___/___ Nome do pesquisador ___/___/___

Ou responsável legal

ANEXO III

Ofício aprovação Comitê de Ética