Gravidez ectópica cervical com embrião vivo: o uso do metotrexato é eficiente?

Cervical ectopic pregnancy with alive embryo: the use of methotrexate is effective?

Rubens Bermudes Musiello[1]
Eduardo de Souza[2]
Jair Luiz Fava[3]
Eduardo Almeida Guerzet[4]
Luiz Camano[5]
Júlio Elito Junior[2]

Palavras-chave
Gravidez
Gravidez ectópica
Complicações na gravidez
Colo do útero
Metotrexato

Keywords
Pregnancy
Pregnancy, ectopic
Pregnancy complications
Cervix uteri
Methotrexate

Resumo A gravidez ectópica cervical é tida como de localização excepcional, representando menos de 1% das implantações ectópicas. Embora rara, constitui patologia obstétrica de elevada gravidade. Sua letalidade, no passado, atingia índices assustadores. Estabelecido o diagnóstico, a conduta clássica era a histerectomia total, pois o sangramento intravaginal oriundo do canal cervical era frequentemente mortal, diante de tentativas de tratamento conservador por curetagem e/ou sutura local, sobretudo em nulíparas, desejosas de manter a fertilidade. Mais recentemente, tem sido proposto o uso do metotrexato por via local e/ou sistêmica, por vezes associado a técnicas de ligadura e embolização arterial, como forma de evitar a cirurgia mutiladora. Este trabalho teve como objetivo buscar evidências científicas na literatura que possam avaliar a eficácia do tratamento dessas pacientes utilizando o metotrexato.

Abstract The cervical ectopic pregnancy is considered of exceptional location, less than 1% of ectopic implantations. Although rare, is extremely serious obstetric pathology. Lethality in the past, reached frightening levels. After the diagnosis, the procedure was the classic radical hysterectomy, because the bleeding originated from intravaginal cervical canal was often fatal before the attempts of conservative treatment by curettage and / or suture, especially in nulliparous women desiring to maintain fertility. More recently, it has been suggested the use of methotrexate by local and/or systemic way, frequently associated with techniques of ligation and arterial embolization, in order to avoid mutilating surgery. This study aimed to look for evidence in the scientific literature to evaluate the effectiveness of treatment of these patients using methotrexate.

Departamento de Obstetrícia da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP/EPM) – São Paulo (SP), Brasil.
[1] Pós-graduando (Mestrado) do Programa de Pós-Graduação de Obstetrícia da UNIFESP/EPM – São Paulo (SP), Brasil.
[2] Livre Docente; Professor Associado do Departamento de Obstetrícia da UNIFESP / EPM – São Paulo (SP), Brasil.
[3] Mestre em Obstetrícia pelo Departamento de Obstetrícia da UNIFESP/EPM – São Paulo (SP), Brasil.
[4] Doutor em Ciências pelo Departamento de Obstetrícia da UNIFESP/EPM) – São Paulo (SP), Brasil.
[5] Professor Titular do Departamento de Obstetrícia da UNIFESP/EPM – São Paulo (SP), Brasil.
Endereço para correspondência: Rubens Bermudês Musiello – Rua Constante Sodré, 1.002 – apartamento 101 – Praia do Canto – CEP: 29055-420 – Vitória (ES), Brasil – – Tel.: (27) 3227-5552/9981-5093 – E-mail: rubens.musiello@gmail.com

Introdução

A gravidez ectópica cervical é tida como localização excepcional, representando menos de 1% das gestações ectópicas[1].

A implantação cervical, embora rara, constitui patologia obstétrica de elevada gravidade. Sua letalidade, no passado, atingia índices assustadores de 30 a 45% dos casos. Em 1953, Arthur Baptiste Junior fez a seguinte reflexão, ilustrando sua dramaticidade: "A maioria dos grandes obstetras nunca viu um caso de gravidez cervical; no entanto, uma minoria que teve essa oportunidade, gostaria de jamais tê-la visto."

Alguns fatores predisponentes têm sido considerados para a nidação cervical do ovo, entre os principais, estão: as anomalias anatômicas, leiomiomas, sinequias, intervenções cervicais prévias promovedoras de alterações da mucosa cervical, estenose cervical e fertilização *in vitro* com transferência de embriões[2]. Outros preferem salientar que o fator determinante mais importante seria a curetagem uterina, principalmente, aquela realizada de forma mais brusca, com o objetivo de interrupção da gestação[3].

Ocorrendo a implantação do ovo, a mucosa cervical é rapidamente invadida pelo trofoblasto, atingindo a porção conjuntiva da cérvice, pois não há deciduação adequada. O ovo fixa-se no canal cervical, distendendo-o progressivamente, até que ocorram perdas sanguíneas consequentes à infiltração e ao seu descolamento. Usualmente, o sangramento genital surge logo após a nidação, em quantidade pequena, no início; pode ser, entretanto, rapidamente volumoso quando vasos de maior calibre são atingidos; geralmente, não há dor, ou esta é de pequena intensidade. Essas gestações duram, em média, sete a dez semanas, dependendo do sítio de implantação; quanto mais alta no canal cervical, maior é a capacidade de crescimento[4].

O diagnóstico clínico é fundamentado no exame ginecológico. Ao exame especular, detecta-se sangramento de origem cervical, aumento do volume do colo, vascularização exuberante e parcial dilatação de orifício externo (OE). Destaca-se a importância do toque vaginal, onde encontramos o OE parcialmente dilatado, envolvido por massa tumoral cervical; caracteristicamente, identifica-se o chamado colo "em tonel". O corpo uterino apresenta-se amolecido e discretamente aumentado. Ainda no exame interno, a detecção de útero "em ampulheta", também indica o diagnóstico[4].

Mais recentemente, a ultrassonografia (USG) confirma o diagnóstico visibilizando a implantação cervical, abaixo do orifício interno, documentando, também, a cavidade uterina vazia[5].

A ressonância magnética pode, com sucesso, fundamentar o diagnóstico[6]. Há autores que também consideram útil o uso de ultrassonografia tridimensional[7].

Estabelecido o diagnóstico, a conduta clássica era a histerectomia total. O sangramento intravaginal oriundo do canal cervical foi, às vezes, tratado conservadoramente por curetagem e/ou sutura local, sobretudo em nulíparas, desejosas de manter a fertilidade. Destaque-se, contudo, que a tentativa de remoção da placenta por via vaginal, frequentemente determinava hemorragia mortal em face do acretismo. Como essas medidas eram na maioria das vezes ineficazes, justificava-se a recomendação para a prática da histerectomia total abdominal[8].

Mais recentemente, o uso da ultrassonografia transvaginal associado à dosagem quantitativa da subunidade beta da gonadotrofina coriônica (β-hCG) tem permitido protocolos seguros de atendimento à prenhez ectópica tubária, incluindo a conduta expectante, principalmente quando a vitabilidade do embrião não é detectada. Os casos de embrião vivo são mais desafiadores, nos quais o metotrexato desempenha papel importante na terapêutica medicamentosa. A implantação cervical também começou a ser tratada com este fármaco, ministrado de forma local e/ou sistêmica, associado ou não a manipulações cirúrgicas locais e com o uso de técnicas de embolização vascular.

Este trabalho teve como objetivo buscar evidências científicas na literatura que possam avaliar a eficácia do tratamento de pacientes portadoras de gravidez cervical com embrião vivo, utilizando o metotrexato como terapêutica.

Métodos

Realizou-se busca nos bancos de dados MEDLINE/PubMed/Lilacs, aplicando-se os termos "*ectopic*, cervical, *methotrexate*", de artigos publicados entre 1997 e 2010. A seleção inicial dos artigos foi realizada com base em seus títulos e resumos e, quando relacionados ao tema, buscou-se o texto completo. Inicialmente, foram apurados 153 estudos. A maioria dos estudos era de relato de caso. Selecionamos 17 publicações mais relevantes, com apresentação de série de casos e efetivamente coerentes com o objetivo proposto. Ressalte-se que não apuramos revisões sistemáticas sobre o tema na Biblioteca Cochrane.

Resultados

Julgou-se mais adequado apresentar de forma individual as publicações de séries de casos de gravidez cervical (GC) com embriões vivos, tratadas com metotrexato (MTX), destacando os seus resultados mais relevantes. Foi dado ênfase à idade gestacional (IG), valor inicial do β-hCG, resultado obtido, morbidade e/ou necessidade de procedimentos coadjuvantes,

tempo necessário para ocorrer normalização do β-hCG e da imagem ultrassonográfica.

Bai et al.[9](C) revisaram 32 casos de GC ocorridos em Seul (Coréia), entre 1985 e 1999. Todas as pacientes foram tratadas inicialmente com MTX sistêmico. Obtiveram 75% de sucesso. O tratamento cirúrgico foi instituído nos casos de falha terapêutica (25%), com realização de sete histerectomias.

Elito Jr, Uchiyama e Camano[10](C) relataram quatro casos de gravidez cervical com embriões vivos. Todos foram tratados localmente com metotrexato, não havendo necessidade de procedimentos coadjuvantes.

Chew e Anandakumar[11](C) publicaram dois casos. O primeiro tratava-se de paciente com idade de 34 anos, 8 semanas de IG e β-hCG inicial de 66.143. No segundo, a idade materna era de 30 anos, 7 semanas de IG e β-hCG inicial de 2.456. Nos dois casos, foi utilizado o MTX sistêmico associado a sulprostone (análogo da prostaglandina E_2). No primeiro caso, a paciente apresentou sangramento e necessitou de transfusão sanguínea; não houve necessidade de intervenção cirúrgica; a negativação de β-hCG ocorreu em três semanas e meia. No segundo caso, no dia seguinte à ministração do tratamento, houve eliminação de tecido necrótico correspondente ao produto conceptual, sem tratamento cirúrgico adicional e o β-hCG negativou em nove dias.

Lin e Kung[12](C) descreveram três casos de GC (seis, sete e nove semanas), sendo que no último, os batimentos cardíacos fetais estavam ausentes. Os valores de β-hCG eram 5.935, 38.440 e 69.414, respectivamente. O tratamento instituído nos três casos foi a ligadura laparoscópica de artéria uterina bilateralmente, associado ao uso local de MTX. Não houve necessidade de cirurgias complementares, nem de transfusões sanguíneas. A negativação do β-hCG ocorreu em 50, 44 e 46 dias, respectivamente.

Kim et al.[13](C) fizeram revisão de 31 casos (de 1993 a 2000). O valor de β-hCG variou de 556 a 331.000. O MTX sistêmico foi utilizado em 22 pacientes, sendo que em 14 desses casos, foi o único tratamento necessário. Em oito casos, houve necessidade de tratamento adjuvante, como curetagem, tamponamento com sonda de Foley, circlagem, ligadura de artérias cervicais e até ligadura de artérias hipogástricas. Não foi praticada nenhuma histerectomia nesse grupo. Em nove pacientes em que não foi utilizado o MTX, o tratamento indicado foi o cirúrgico (três histerectomias e seis curetagens). No grupo em que se utilizou o tratamento com MTX (22 casos), a negativação do β-hCG ocorreu entre 14 e 140 dias, sendo que 7 pacientes receberam transfusão sanguínea.

Hassiakos, Bakas e Creatsas[14](C) publicaram sua experiência com seis casos de GC, sendo quatro casos com cinco semanas, um com seis e outro com oito semanas de IG. O β-hCG inicial variou de 4.100 a 10.500. O MTX foi utilizado em tratamento local, seguido rotineiramente, após poucos dias, de curetagem. Não apontou-se morbidade relevante em relação a esses casos.

Monteagudo et al.[15](C) apresentaram seus resultados em relação a 8 casos, em que o β-hCG variou de 1.239 a 88.955. Em dois casos, o MTX local foi utilizado, sem morbidade para a paciente. Em seis casos, foi usado MTX local, havendo necessidade de associá-lo ao cloreto de potássio (KCl) e também ao MTX sistêmico. Um desses casos evoluiu com sangramento, necessitando transfusão e embolização de artérias uterinas. Em outro caso, a dose adicional de MTX promoveu trombocitopenia e houve sépsis; a paciente apresentou boa evolução do quadro. A negativação do β-hCG, na média, ocorreu em 63 dias no grupo de tratamento exclusivo com MTX e em 54 dias, no grupo que associou-se o KCl.

Mesogitis et al.[16](C) descreveram nove casos (de 1997 a 2002), tratados localmente com MTX; em dois casos houve necessidade de mais de uma aplicação local; após a parada da vitabilidade do concepto, foram realizados curetagem e tamponamento em todos os casos. Não apontaram morbidade significativa e a negativação do β-hCG foi caracterizada entre 22 e 72 dias.

Trambert et al.[17](C) registraram 8 casos apurados no período de 1996 a 2003, com 5 a 11 semanas de IG. Praticou-se embolização de vasos uterinos em todos os casos; em sete pacientes, após a embolização, utilizou-se MTX local e/ou sistêmico; em uma paciente houve necessidade de transfusão. Concluiu-se pela valorização da embolização como estratégia eficiente, prévia ao uso do medicamento.

Kirk et al.[18](C), em publicação de série de sete casos (1997 a 2004), preconizaram o uso de MTX sistêmico, associado, quando necessário, ao MTX local e/ou ao KCl. Destaque-se que apenas em três casos os batimentos cardíacos embrionários (BCE) foram detectados; a média de β-hCG nesses casos foi de 17.702. Não foi apontada morbidade materna relevante.

Jeng, Ko e Chen[19](C) relataram 38 casos de GC, entre 1993 e 2004, que foram submetidos ao tratamento local com MTX, associado ao KCl quando os BCE estavam presentes (22 casos). A média do β-hCG inicial nesses casos com comprovada vitalidade fetal foi de 38.948. Comprou-se sucesso nesse tratamento em todos os casos, embora três pacientes tenham apresentado sangramento e necessitado de tamponamento com sonda de Foley. A negativação do β-hCG ocorreu, em média, em 38 dias e a normalização da imagem cervical à USG, em 49 dias.

Vela e Tulandi[20](C), em série de 12 casos (1985 a 2005), salientaram a importância do diagnóstico inicial correto, pois em 4 casos não foi feito e as mulheres foram submetidas à histerectomia. Na análise de 5 casos inicialmente bem diagnosticados como GC, o β-hCG variou de 380 a 22.324; utilizou-se MTX local e/ou sistêmico. Em dois casos houve necessidade de

embolização de artérias uterinas e em outro, além do MTX foi utilizado KCl, curetagem, sutura cervical e tamponamento. Nenhuma paciente recebeu transfusão sanguínea e a histerectomia também não foi necessária.

Xu et al.[21](C) apresentaram dois casos de GC. No primeiro caso, a paciente tinha 25 anos, 8 semanas de IG e β-hCG inicial de 45.830; utilizou-se MTX sistêmico; houve sangramento importante, necessitando tamponamento, transfusão e embolização de vasos uterinos; também utilizou-se o mifepristone (RU-486) e o quadro estabilizou-se. Após 23 dias, ocorreu novo sangramento, aumento dos níveis de β-hCG e da massa cervical. Nova embolização foi necessária, seguida de curetagem. A negativação do β-hCG ocorreu em 30 dias. O segundo caso, a paciente tinha 30 anos, 8 semanas de IG e β-hCG inicial de 25.600. Utilizou-se MTX sistêmico seguido de mifepristone por três dias. No 16º dia, houve sangramento e aumento da massa cervical, necessitando tamponamento, embolização de vasos uterinos e curetagem. A negativação do β-hCG ocorreu em 42 dias, juntamente com a normalização da imagem à USG.

Cipullo et al.[22](C) registraram 2 casos de GC com embriões vivos, 7 e 8 semanas de IG, com β-hCG inicial de 5.300 e 8.000, respectivamente. Nos dois casos, utilizou-se o MTX sistêmico e em um deles associou-se o KCl. A embolização arterial foi aplicada em ambos os casos, ocorrendo eliminação espontânea da massa cervical, sem necessidade de procedimentos cirúrgicos.

Hirakawa et al.[23](C) apresentaram evolução de sete pacientes com GC tratadas com embolização arterial uterina associada à ministração de MTX (local ou sistêmico). Destaque-se que em cinco dessas pacientes, o BCE estava presente. A maior IG atingiu 11 semanas e o β-hCG mais elevado chegou a mais de 58.000. Apenas duas pacientes necessitaram repetição do procedimento de embolização, por sangramento persistente. Não houve maiores complicações e o útero foi preservado em todas as mulheres.

Song et al.[24](C) divulgaram dados de estudo retrospectivo de sua Instituição, realizado de 1996 a 2006, com 50 casos de GC, onde 30 foram tratadas com MTX, 11 delas com embriões vivos. A maior IG entre aquelas com BCE presentes foi 9 semanas e o valor mais elevado de β-hCG chegou a 196.000. Houve necessidade de procedimentos cirúrgicos adicionais em nove casos. O β-hCG regrediu totalmente, na média, em quase 10 semanas. A massa cervical, ao exame ultrassonográfico, regrediu totalmente, na média, em 12,5 semanas.

Verma e Goharkhay[25](C) publicaram revisão de 24 casos (de 2000 a 2006), sendo que em 15 houve detecção de BCE, sendo ministrado MTX sistêmico associado ao KCl. No total de seus casos (24), a média de β-hCG foi de 35.447 e a média de IG, de 7,6 semanas. Desse total, quatro exibiram maior morbidade, como necessidade de procedimentos coadjuvantes, como embolização de vasos uterinos, curetagem, ligadura cervical, transfusão, tamponamento com sonda de Foley. Não houve necessidade de histerectomia em toda essa série de casos.

Xiaolin et al.[26](C) apresentaram resultado de estudo prospectivo (2004 a 2009) de 20 pacientes com GC tratadas com infusão arterial uterina de MTX, associada à embolização do vaso. A IG variou de 4 a 12 semanas, a idade das mulheres de 21 a 38 anos e o maior β-hCG foi de 37.710. Apenas em dois casos apurou-se discreto sangramento vaginal recorrente. Todos os sacos gestacionais foram curetados ou eliminados espontaneamente. Não houve necessidade de transfusões, nem de histerectomia. O tempo máximo para os níveis de β-hCG tornarem-se negativos foi de 7 semanas.

Discussão

Em relação a estas publicações de série de casos, alguns aspectos são merecedores de reflexão. Os maiores valores de β-hCG no momento do diagnóstico foram de 331.000 mUI/mL[13](C) e 196.000 mUI/mL[24](C). Em apenas um estudo não houve menção à necessidade de tratamento e/ou medida complementar ao MTX[18](C). Kim et al.[13](C) relataram o maior tempo necessário para que o valor de β-hCG se tornasse negativo em um de seus casos (20 semanas). Os índices de sucesso com o tratamento utilizando MTX foram muito destacados por alguns, variando de 64 a 100%[9,13,19](C). A realização de histerectomia foi recurso raro, relatada em apenas uma publicação[9](C).

É muito importante destacar a ausência de relatos de óbito materno nas séries de casos apresentadas. Entendemos que o uso de MTX (ministrado pelas diferentes vias), associado ou não a procedimentos coadjuvantes, proporcionou mudança espetacular no prognóstico da mulher com gestação cervical.

Pôde-se observar que não há um protocolo rígido divulgado pela literatura, entretanto, é lícito destacar as regras básicas do Setor de Prenhez Ectópica do Departamento de Obstetrícia da UNIFESP/EPM a respeito do uso do MTX no tratamento da prenhez cervical. O procedimento é realizado no centro cirúrgico, sob sedação. Nova ultrassonografia transvaginal é feita para aferir o posicionamento da GC, diante de feto vivo, o quimioterápico é injetado localmente, por punção transcervical, na dose de 1 mg por quilo de peso, por meio de agulha de Gauge n° 19, guiada pela ecografia, após aspiração do conteúdo do saco gestacional. Caso os batimentos cardíacos fetais não cessem em poucos minutos, solução de KCl é ministrada em região cardíaca fetal, na dose de 2 meq/mL, sendo usado de 0,5 a 1 mL. A paciente é mantida internada, o β-hCG quantitativo é dosado

nos quarto e sétimo dias após a punção. Ocorrendo queda maior do que 15% no período predito, o acompanhamento passa a ser semanal até os títulos tornarem-se negativos. Caso a queda seja inferior a 15%, há indicação de ministração intramuscular de dose única de metotrexato (50 mg/m^2). Quando os títulos persistem elevados (superiores a 10.000 mUI/mL), é realizado o protocolo com múltiplas doses do medicamento (1 mg/kg), alternando a cada dia com ácido folínico (0,1 mg/kg intramuscular) por 8 dias. O exame de USG é repetido a cada dois ou três dias. Após os títulos de β-hCG tornarem-se negativos, é feito acompanhamento ambulatorial com ultrassonografia a cada três meses, sendo que após total desaparecimento da massa cervical no exame ultrassonográfico transvaginal, é realizada histerossalpingografia. Manobras de tamponamento e estratégias cirúrgicas são realizadas diante de intercorrências hemorrágicas e estão disponíveis durante as 24 horas. Havendo necessidade, o Setor também possui condições para métodos de embolização arterial seletiva. Nos casos de GC, a paciente recebe alta hospitalar quando a equipe julgar desprezível o risco de sangramento (β-hCG negativo ou em franco declínio, massa cervical em remissão importante, na ausência de sangramento genital), sendo orientada para o seguimento ambulatorial e retorno imediato ao Setor em caso de necessidade[27](C).

Conclusão

Apesar das evidências científicas a respeito do tratamento da gravidez cervical com embrião vivo, utilizando o MTX, estarem limitadas à categoria C (relatos ou série de casos; estudos não-controlados), fica claro que a ministração do fármaco já ocupa lugar de destaque nesta terapêutica. É evidente a redução nas indicações de histerectomia, desde a proposta de seu uso.

Porém, deve-se salientar que existe o risco teórico de sangramento vultoso e que o metotrexato também possui efeitos colaterais, que podem necessitar de intervenções especializadas, com possibilidade de embolização de artéria uterina, internação em unidade de terapia intensiva. Por esses motivos, entende-se que essas gestantes devam ser internadas em hospitais terciários e acompanhadas por uma equipe multidisciplinar.

Em concordância com a maioria dos autores da literatura, valoriza-se o uso do metotrexato como opção terapêutica moderna e eficiente no tratamento da gestação ectópica cervical, associado por vezes a medidas adjuvantes capazes de amenizar o sangramento, evitando desta forma a intervenção cirúrgica mutiladora. É considerado uma grande conquista, o fato de que algumas dessas pacientes voltem a engravidar pouco tempo depois, realizando o sonho da maternidade.

Leituras suplementares

1. Pisarska MS, Carson SA. Incidence and risk factors for ectopic pregnancy. Clin Obstet Gynecol. 1999;42(1):2-8.
2. Hsieh BC, Lin YH, Huang LW, Chang JZ, Seow KM, Pan HS, et al. Cervical pregnancy after in vitro fertilization and embryo transfer successfully treated with methotrexate and intracervical injection of vasopressin. Acta Obstet Gynecol Scand. 2004;83(1):112-4.
3. Boyko TR, O'Brien JF. Cervical pregnancy: a case report. Ann Emerg Med. 2001;38(2):177-80.
4. Papaloucas CD. "Hour-glass" shape of the uterus in the diagnosis and treatment of cervical pregnancy. Clin Anat. 2004;17(8):658-61.
5. Kligman I, Adachi TJ, Katz E, McClamrock HD, Jockle GA, Barakat B. Conserving fertility with early management of cervical pregnancy. A case report. J Reprod Med. 1995;40(10):743-6.
6. Rafal RB, Kosovsky PA, Markisz JA. MR appearance of cervical pregnancy. J Comput Assist Tomogr. 1990;14(3):482-4.
7. Ruano R, Reya F, Picone O, Chopin N, Pereira PP, Benachi A, et al. Three-dimensional ultrasonographic diagnosis of a cervical pregnancy. Clinics. 2006;61(4):355-8.
8. Neme B, Pereira PP, Zugaib M. Prenhez ectópica. In: Neme B, coordenador. Obstetrícia Básica. 3.ed. São Paulo: Sarvier; 2006. p.372-94.
9. Bai SW, Lee JS, Park JH, Kim JY, Jung KA, Kim SK, et al. Failed methotrexate treatment of cervical pregnancy. Predictive factors. J Reprod Méd. 2002;47(6):483-8.
10. Elito Jr J, Uchiyama MN, Camano L. Gravidez ectópica cervical com embrião vivo: relato de quatro casos. Rev Bras Ginecol Obstet. 1999;21(6):347-50.
11. Chew S, Anandakumar C. Medical management of cervical pregnancy -- a report of two cases. Singapore Med J. 2001;42:(11)537-9.
12. Lin H, Kung FT. Combination of laparoscopic bilateral uterine artery ligation and intraamniotic methotrexate injection for conservative management of cervical pregnancy. J Am Assoc Gynecol Laparosc. 2003;10(2):215-8.
13. Kim TJ, Seong SJ, Lee KJ, Lee JH, Shin JS, Lim KT, et al. Clinical outcomes of patients treated for cervical pregnancy with or without methotrexate. J Korean Med Sci. 2004;19(6):848-52.
14. Hassiakos D, Bakas P, Creatsas G. Cervical pregnancy treated with transvaginal ultrasound-guided intra-amniotic instillation of methotrexate. Arch Gynecol Obstet. 2005;271(1):69-72.
15. Monteagudo A, Minior VK, Stephenson C, Monda S, Timor-Tritsch IE. Non-surgical management of live ectopic pregnancy with ultrasound-guided local injection: a case series. Ultrasound Obstet Gynecol. 2005;25(3):282-8.
16. Mesogitis S, Pilalis A, Daskalakis G, Papantoniou N, Antsaklis A. Management of early viable cervical pregnancy. BJOG. 2005;112(4):409-11.
17. Trambert JJ, Einstein MH, Banks E, Frost A, Goldberg GL. Uterine artery embolization in the management of vaginal bleeding from cervical pregnancy: a case series. J Reprod Med. 2005;50(11):844-50.
18. Kirk E, Condous G, Haider Z, Syed A, Ojha K, Bourne T. The conservative management of cervical ectopic pregnancies. Ultrasound Obstet Gynecol. 2006;27(4):430-7.
19. Jeng CJ, Ko ML, Shen J. Transvaginal ultrasound-guided treatment of cervical pregnancy. Obstet Gynecol. 2007;109(5):1076-82.
20. Vela G, Tulandi T. Cervical pregnancy: the importance of early diagnosis and treatment. J Minim Invasive Gynecol. 2007;14(4):481-4.
21. Xu B, Wang YK, Zhang YH, Wang S, Yang L, Dai SZ. Angiographic uterine artery embolization followed by immediate curettage: an efficient treatment for controlling heavy bleeding and avoiding recurrent bleeding in cervical pregnancy. J Obstet Gynaecol Res. 2007;33(2):190-4.
22. Cipullo L, Cassese S, Fasolino L, Fasolino MC, Fasolino A. Cervical pregnancy: a case series and a review of current clinical practice. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2008;13(3):313-9.
23. Hirakawa M, Tajima T, Yoshimitsu K, Irie H, Ishigami K, Yahata H, et al. Uterine artery embolization along with the administration of methotrexate for cervical ectopic pregnancy: technical and clinical outcomes. AJR Am J Roentgenol. 2009;192(6):1601-7.
24. Song MJ, Moon MH, Kim JA, Kim TJ. Serial transvaginal sonographic findings of cervical ectopic pregnancy treated with high-dose methotrexate. J Ultrasound Med. 2009;28(1):55-61.
25. Verma U, Goharkhay N. Conservative management of cervical ectopic pregnancy. Fertil Steril 2009;91(3):671-4.
26. Xiaolin Z, Ling L, Chengxin Y, Yiqing T, Jun W, Yan C, et al. Transcatheter intraarterial methotrexate infusion combined with selective uterine artery embolization as a treatment option for cervical pregnancy. J Vasc Interv Radiol 2010;21(6):836-41.
27. Elito Jr J, Camano L. Gestação ectópica. In: Moron AF, Camano L, Kulay Jr L, editores. Obstetrícia. São Paulo: Man ole; 2011. p. 847-74.