

Metotrexato en dose única para tratamento da gravidez ectópica tubária: experiencia de 7 anos

Single-dose methotrexate for treatment of tubal ectopic pregnancy: 7 years experience

Marta Osório, Rita Campos, Ilda Rocha, Sueli Pinelo, Paula Santos, Graça Ramalho

Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, EPE (CHVNG)

Resumo

OBJETIVO: O objectivo deste estudo foi determinar a taxa de sucesso do tratamento da gravidez ectópica tubária com metotrexato intramuscular em dose única, no Serviço de Obstetrícia e Ginecologia do Centro Hospitalar de Gaia/Espinho, e comparar os resultados com os descritos na literatura.

MÉTODOS: Estudo retrospectivo de 42 doentes com o diagnóstico de gravidez ectópica tubária tratados com metotrexato em dose única (50mg/m²), desde Janeiro de 2002 até Dezembro de 2008. O sucesso do tratamento foi definido como a resolução da gravidez ectópica sem intervenção cirúrgica.

RESULTADOS: A média da gonadotrofina coriónica (HCG) pré-tratamento foi de 3523 ± 3861mIU/ml. Trinta e nove doentes (92.8%) foram tratadas com sucesso com metotrexato. Trinta e uma doentes (74%) foram tratadas com sucesso com dose única de metotrexato. Sete doentes (16.7%) necessitaram de segunda dose e uma doente (2.4%) necessitou de três doses. Todas as doses de MTX foram administradas com intervalo de uma semana. Três doentes foram submetidas a tratamento cirúrgico, após uma dose de metotrexato. A média da HCG pré-tratamento foi significativamente mais baixa nas doentes que foram tratadas com sucesso com apenas uma dose de MTX relativamente às doentes que necessitaram de duas ou três doses de metotrexato (2624 ± 2569 mIU/mL vs. 5522 ± 6160 respectivamente, (< 0.05). O tempo médio de resolução da gravidez ectópica foi de 37 dias (13 a 96 dias). Sete doentes tiveram efeitos laterais menores (náuseas e vômitos). Não houve evidência de toxicidade sintomática ou bioquímica relacionada com este regime de baixa dose. **DISCUSSÃO:** A nossa taxa de sucesso de tratamento médico da gravidez ectópica tubária é comparável com a literatura. Este estudo mostrou que o metotrexato é uma boa opção na resolução da gravidez ectópica em doentes seleccionadas que desejem preservar a fertilidade, oferecendo a possibilidade de um tratamento não invasivo, em regime de ambulatório.

Palavras-chave: Gravidez ectópica. Tratamento com metotrexato. Tratamento médico gravidez ectópica. Dose-única metotrexato

Correspondência: Marta Sofia Pinho Osório Polido
Rua Professor Rui Luís Gomes, nº 9,
4510-639 Fânzeres
martaosoriop@sapo.pt

Este trabalho foi apresentado sob a forma de Comunicação Livre no 20º Congresso Europeu de Ginecologia e Obstetrícia, realizado em Lisboa, em Março de 2008. Não recebeu qualquer apoio financeiro.

Summary

OBJECTIVE: The purpose of this study was to determine the success rate with single-dose intramuscular methotrexate (MTX) therapy for ectopic pregnancy treatment in the Department of Obstetrics and Gynecology of Centro Hospitalar de Gaia and to compare with results of published studies.

METHODS: A retrospective chart review of 42 patients diagnosed with ectopic pregnancy and treated with single-dose MTX (50mg/m²) from January 2002 to December 2008. Successful treatment was defined as the resolution of the ectopic pregnancy without surgical intervention. **RESULTS:** The mean pre-treatment level of human chorionic gonadotropin (hCG) was 3523 ± 3861 mIU/ml. Thirty nine patients (92.8%) were successfully treated with MTX. Thirty one (74%) patients were successfully treated with a single dose of MTX. Seven patients (16.7%) required a second dose and one patient (2.4%) required three doses (one week after the first and the second injections). Three patients were submitted to surgical treatment after a single-dose MTX. The mean pre-treatment serum hCG level was significantly lower in patients who were successfully treated with a single injection of MTX than the patients that needed (two or a third MTX injection) (2624 ± 2569 mIU/mL vs. 5522 ± 6160 respectively, p<0.05). The mean time to resolution of hCG was 37 days (13 to 96 days). Seven patients had minor side effects (nauseas and vomits). There was no symptomatic or biochemical evidence of toxicity using this low dose regime. **DISCUSSION:** The success rate of single-dose methotrexate treatment of ectopic pregnancy is comparable with other published results. Our study showed that medical treatment of selected ectopic pregnancy with methotrexate seems to be a good option instead of surgery in patients who wish to preserve fertility, and offers patient a totally no invasive treatment in an outpatient regime.

Key words: Ectopic pregnancy. Methotrexate treatment. Medical treatment ectopic pregnancy. Single-dose methotrexate

INTRODUÇÃO

O uso do metotrexato (MTX) no tratamento da gravidez ectópica teve início nos anos 80 (1). Trata-se de um antagonista do ácido fólico, que inibe a síntese de novo das purinas e das pirimidinas, interferindo com a síntese de ADN e com a proliferação celular. A sua toxicidade é secundária ao seu efeito nos tecidos com alta taxa de proliferação celular e relaciona-se com a dose. Os efeitos laterais incluem estomatite, conjuntivite, gastroenterite, alteração da função hepática, supressão da medula óssea e fotossensibilidade. O MTX pode ser administrado sistemicamente (intravenoso, intramuscular ou oral) ou por injeção local directa no saco gestacional ectópico. A administração intramuscular (IM) é a via predominante no tratamento da gravidez tubária. Os dois protocolos de tratamento frequentemente utilizados na administração do MTX são o de dose única e o de dose múltipla. Estes dois regimes de tratamento apresentam taxas de sucesso semelhantes (2-4). O protocolo de dose múltipla parece estar associado a mais efeitos laterais (2,3,5).

O primeiro protocolo de tratamento com MTX em dose-única foi proposto por Stovall e colaboradores, em 1991 (6). É o esquema de tratamento médico da gravidez ectópica mais difundido, sendo utilizado no nosso Serviço, desde 2001.

As taxas de sucesso do tratamento da gravidez ectópica tubária com MTX em dose única descritas na literatura rondam os 90% (6,8-15). Na maioria dos estudos publicados aproximadamente 15 a 20% das mulheres necessitaram de duas doses e menos de 1% necessitaram de mais de duas doses para resolução completa da gravidez ectópica (5,7).

O objectivo deste estudo foi determinar a eficácia do protocolo de tratamento da gravidez ectópica tubária com MTX no Centro Hospitalar de Gaia, e comparar os resultados com os descritos na literatura.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi efectuado um estudo retrospectivo de todas as doentes com o diagnóstico de gravidez ectópica tubária tratadas com MTX, no Centro Hospitalar de Gaia/Espinho, de Janeiro de 2002 a Dezembro de 2008. Durante este período, foram identificadas 47 doentes com o diagnóstico de gravidez ectópica e tratadas com MTX. Cinco, das 47 doentes, foram excluídas da análise por se tratar de gravidez ectópica não tubária. Foram incluídas no estudo 42 doentes.

Os meios de diagnóstico de gravidez ectópica tubária foram a ecografia transvaginal, o doseamento de HCG no soro e ocasionalmente, a dilatação e cureta-

gem da cavidade uterina. O diagnóstico de gravidez ectópica foi feito por (1) ausência de saco gestacional intra-uterino associada a níveis de HCG ≥ 1500 mUI/ml e ausência de vilosidades coriônicas em produto de curetagem, ou endométrio com espessura inferior a 8mm, ou (2) ausência de saco gestacional intra-uterino e níveis de HCG < 1500 mUI/ml com aumentos inferiores a 53% em doseamentos com intervalo de 48h, na ausência de vilosidades coriônicas em produto de curetagem, ou endométrio com espessura inferior a 8 mm, ou (3) massa anexial ou saco gestacional extra-uterino sem gestação intra-uterina. Foi realizada laparotomia às doentes com instabilidade hemodinâmica, sinais e sintomas de abdómen agudo, assim como laparotomia ou laparoscopia às doentes que recusaram o tratamento médico ou não preencheram os critérios de inclusão. Foram excluídas do tratamento com MTX doentes com saco gestacional ectópico ≥ 4 cm ou ≥ 3.5 cm na presença de embrião com actividade cardíaca, ou com valores de HCG $> 15\ 000$ mUI/mL. Não foram excluídas as doentes com saco gestacional anexial < 3.5 cm com embrião com actividade cardíaca.

Antes do início do tratamento, cada doente foi informada dos possíveis efeitos laterais do MTX, da possível ruptura tubária e hemorragia intra-abdominal necessitando de cirurgia, e assinou consentimento informado. O protocolo de tratamento utilizado encontra-se descrito na tabela 1.

O sucesso do tratamento com dose única de MTX foi definido como a resolução dos níveis de HCG sem doses adicionais de MTX e sem cirurgia; o sucesso do tratamento médico foi definido como a resolução da gravidez ectópica sem intervenção cirúrgica. O

tempo para resolução completa da gravidez ectópica foi definido como o número de dias que decorreram desde o início do tratamento até níveis séricos de HCG inferiores a 15 mUI/mL.

Em todas as doentes foram avaliados a idade materna, a paridade, a idade gestacional, os factores de risco para gravidez ectópica, os achados ecográficos, o valor de HCG pré tratamento, o número de doses de MTX, o número de dias de vigilância, os efeitos laterais do tratamento, o número de dias de intemamento, os resultados da histerossalpingografia (HSG) após tratamento e a taxa de gravidez subsequente.

Na análise estatística foi utilizado o coeficiente de correlação de Pearson para a relação entre os valores de HCG pré-tratamento e o tempo de resolução completa, o teste Mann-Whitney para diferenças entre os valores de HCG pré-tratamento e o teste t de Student de amostras independentes para diferenças entre o número de dias de resolução completa. Esta análise foi realizada no programa SPSS 16. O valor de (< 0.05) foi considerado significativo.

RESULTADOS

Quarenta e duas mulheres receberam MTX como tratamento primário da gravidez ectópica. As características clínicas das doentes encontram-se resumidas na tabela 2. Quarenta e uma gestações foram espontâneas, uma resultou de técnicas de reprodução medicamente assistida. A maioria das doentes (71%) não apresentou qualquer factor de risco para gravidez ectópica, nomeadamente infertilidade, hábitos tabágicos ou antecedentes de gravidez ectópica. Os valores da HCG prévios ao tratamento variaram de 354 a 19654

Tabela 1

Protocolo de tratamento médico da gravidez ectópica

D 0 (diagnóstico)	D 1	D4	D7	Semanalmente
Hemograma	Doseamento de HCG	Doseamento de HCG	Doseamento de HCG	Doseamentos semanais de HCG até HCG < 15 mUI/ml
Função hepática e renal	Administração de metotrexato (50mg/m ² de superfície corporal, intramuscular)		Repetir estudo analítico	
Estudo da coagulação			Nota: Na ausência de diminuição de 15% em relação ao D4, ou na presença de embriocárdio, deve ser administrada 2ª dose, iniciando novo D 1	
Grupo de sangue e Factor Rh			Máximo 3 doses	

Tabela 2

Características de 42 doentes com gravidez ectópica tratadas com metotrexato

Característica	No (%)
Características clínicas	
Idade (anos)	30 ± 5
Paridade	
Primigestas	38%
Nulíparas	55%
Primíparas	38%
Multíparas	12%
Idade gestacional (semanas)	6 ± 2
Sintomas de apresentação	
Dor abdominal + metroragias	20 (48%)
Assintomática	4 (9,5%)
Resultado do tratamento	
Sucesso	39 (93%)
Falha	3 (7%)
2/3 doses MTX	7/1 (16,7% / 2,4%)
Submetidas a cirurgia	3 (7%)
Achados ecográficos na admissão	
Massa anexial	30
Líquido livre no FSD	1
Saco gestacional anexial	11
Sem embrião	6
Com embrião	5

mUI/mL, com uma mediana de 2066mUI/mL e uma média de 3523 ± 3861mUI/mL.

O diagnóstico de gravidez ectópica foi estabelecido em 30 doentes que apresentaram massa anexial heterogénea sugestiva. Em 11 doentes foi visualizado saco gestacional no anexo. Destas 11, cinco tinham embrião, dois deles com actividade cardíaca identificada.

De 42 doentes tratadas com MTX, 34 mulheres (81%) receberam uma dose de MTX. Sete mulheres (16,7%) receberam uma segunda dose e uma doente (2,4%) necessitou de três doses. Três doentes (7%) necessitaram de cirurgia. A taxa de sucesso do tratamento com dose única de MTX foi de 73,8% (31/42). Todas as doentes que receberam mais que uma dose tiveram resolução da gravidez ectópica sem necessidade de cirurgia. A taxa de sucesso do tratamento com MTX foi de 92,8% (39/42).

As 8 doentes que necessitaram de mais que uma dose receberam-na com intervalo de uma semana. Em 2 doentes ocorreu subida da HCG do dia 4 para o dia 7 e em 6 não ocorreu a descida esperada (> 15%).

Comparando o grupo de mulheres que recebeu apenas uma dose de MTX com o grupo de mulheres

que necessitou de duas ou três doses, a média de HCG pré-tratamento foi mais baixa no primeiro grupo, sendo a diferença estatisticamente significativa (2624 ± 2569 mIU/mL vs. 5522 ± 6160 respectivamente, (< 0.05, Tabela 2). A taxa de sucesso no grupo de doentes que apresentou valores de HCG pré-tratamento inferiores a 5000mUI/mL (33 doentes) foi 97%; a taxa de sucesso no grupo que apresentou valores superiores a 5000mUI/mL (9 doentes) foi 78% (Tabela 3). No primeiro grupo, 18% das doentes necessitaram de duas doses; no segundo grupo, 22% das doentes necessitaram de duas ou três doses.

Tabela 3

Comparação os valores de HCG pré-tratamento entre as mulheres tratadas com uma e duas doses de MTX

	Dose única de MTX	2/3doses de MTX	Significância
HCG pré-tratamento mUI/ml			
Média ± DP	2624 ± 2569	5522 ± 6160	
Mediana	1976	3036	p= 0,044
Nº de doentes	31	8	
Nº dias resolução completa			
Média ± DP	34 ± 12	48 ± 26	p = 0,029

A normalização da HCG para valores inferiores a 15mUI/mL foi documentada em 39 das 42 doentes tratadas MTX. O tempo médio de resolução completa dos níveis de HCG foi de 37 ± 17 dias. Não foi encontrada correlação entre os valores de HCG pré-tratamento e o tempo de resolução completa (p=(=)0.189). Houve diferença estatisticamente significativa em relação ao tempo de resolução completa entre as doentes que responderam com sucesso a uma dose de MTX (34 ± 12 dias) e as que necessitaram de mais que uma dose de MTX (48 ± 26 dias; (<0.05, Tabela 4).

Das 3 doentes que necessitaram de tratamento cirúrgico, duas foram submetidas a laparotomia seguida de salpingectomia por suspeita de ruptura tubária, dois dias e uma semana após a administração de MTX, respectivamente. A terceira foi submetida a salpingectomia por via laparoscópica por subida da

Tabela 4

Comparação das taxas de sucesso entre valores de HCG superior e inferior a 5000mUI/mL

	Nº casos	Dose-única / 2ou 3 doses	Taxa de sucesso
5000mUI/mL	33	27 / 6	97%
> 5000mUI/mL	9	7 / 2	78%

HCG para valores superiores a 20 000mUI/mL. O relato operatório referiu integridade tubária no segundo caso.

O tempo médio de internamento para administração da primeira dose de MTX foi de 4 ± 3 dias. Dez doentes foram re-hospitalizadas por 24 horas, 4 por apresentarem dor pélvica moderada e 6 para administração de nova dose de MTX. A dor foi controlada com analgésicos, sem necessidade de intervenção cirúrgica.

Os efeitos laterais referidos foram náuseas e vômitos, em 7 doentes (16,7%). Verificaram-se durante a primeira semana de tratamento e desapareceram ao fim de poucos dias.

Das 39 doentes tratadas com sucesso com MTX, apenas vinte e cinco realizaram HSG. O exame foi pedido em todos os casos. Dezas seis mulheres apresentaram permeabilidade tubária bilateral, 7 obstrução tubária unilateral e 2 obstrução tubária bilateral. Foi relatada permeabilidade da trompa onde se localizou a gravidez em 18 das 25 doentes (72%).

Dezas seis de 39 mulheres (41%) engravidaram espontaneamente após tratamento. Uma doente engravidou após técnicas de reprodução medicamente assistida. Todas as gestações subsequentes foram intra-uterinas.

O valor máximo de HCG neste grupo de doentes

foi superior ao valor máximo de HCG estipulado no nosso protocolo (19654mUI/mL / 15000mUI/mL). Tratou-se apenas de um caso que ocorreu no final de 2008. Tendo em conta a nossa experiência, bons resultados com valores altos de HCG e dada a vontade expressa da doente para realizar tratamento médico, este caso foi aceite para tratamento médico com MTX. Esta doente teve resolução completa da gravidez ectópica após 3 doses de MTX. A HSG realizada no final do tratamento revelou permeabilidade da trompa afectada.

DISCUSSÃO

A taxa de sucesso do tratamento médico da gravidez ectópica com metotrexato em dose única descrita na literatura oscila entre 85 e 94% (9-15). O nosso estudo mostrou de forma semelhante elevada taxa de resolução, 93%.

A comparação da nossa população com a de outros estudos publicados aponta apenas pequenas diferenças entre os grupos de doentes (Tabela 5). A média da HCG pré-tratamento da nossa série é mais alta que a da maioria das séries publicadas. Esse facto, ao contrário do que era de esperar, não se reflectiu na taxa de sucesso, que se encontra entre as mais altas.

Tabela 5

Tratamento de gravidez ectópica com MTX em dose única: critérios de inclusão e resultados

Nº doentes	Taxa de dose única (n (%))	Taxa de sucesso total (n (%))	Dose adicional (n (%))	Média HCG (mUI/mL)	Tempo médio de resolução completa (dias)	Comentários
Stovall et al ⁽⁹⁾ (1993), n=120	109 (90,8%)	113 (94,2%)	4 (3,3%)	3950±1193	35±11,8	Actividade cardíaca em 12,4%
Glock et al ⁽¹⁰⁾ (1994), n=35	30 (85,7%)	30 (85,2%)		1388±464	23,1±2,9	Sem actividade cardíaca fetal
Lecuru et al ⁽¹¹⁾ (1998), n=37	31 (83,8%)	34 (91,9%)	3 (8,1%)	585 (50-5525)	27,1 (7-50)	HCG<5000mUI/mL
Saraj et al ⁽¹²⁾ (1998), n=38	30 (78,9%)	36 (94,7%)	6 (15,8%)	3162±772	27,2±2,3	
el-Lamie et al ⁽¹³⁾ (2002), n=35	25 (71,4%)	33 (94,3%)	8 (22,9%)		35 (15-70)	48% massa anexial com 3.6-5cm
Megan et al ⁽¹⁴⁾ (2003), n=81	60 (70,6%)	69 (85,1%)	9 (11,1%)	2215	26	9% saco gestacional anexial
Erdem et al ⁽¹⁵⁾ (2004), n=34	22 (64,7%)	30 (88,2%)	8 (23,5%)	2490±2912	26,5 (10-37)	Sem limite de HCG Actividade cardíaca fetal
Osório et al (2009), n=42	31 (74%)	39 (92,8%)	8 (19%)	3523±3861	37±17	HCG <15000mUI/mL Actividade cardíaca fetal em 4,8%

Das 42 doentes com gravidez ectópica tubária submetidas ao tratamento médico com MTX, 16,7% necessitaram de duas doses e 2,4% necessitaram de três doses para resolução completa de gravidez ectópica, o que está de acordo com a maioria dos estudos publicados (5,7). O valor médio da HCG pré-tratamento das mulheres que precisaram de uma dose relativamente às que precisaram de duas ou mais doses foi menor com significância estatística, favorecendo a ideia de que o valor de HCG é um factor preditivo da necessidade de uma 2ª dose de MTX.

A concentração elevada de HCG no soro é o factor que mais se associa com a falha do tratamento médico (16,17). Concentrações de HCG superiores a 5000mUI/mL estão relacionados com necessidade de múltiplas doses de MTX ou com falha do tratamento médico (16,17). No nosso caso, se tratássemos apenas as doentes com HCG inferior a 5000mUI/mL, as nossas taxas de sucesso seriam mais altas (78,8% para tratamento com dose única e 97% para tratamento médico).

Das 3 intervenções cirúrgicas efectuadas, uma poderia ter sido evitada uma vez que não se confirmou a suspeita de ruptura tubária, aumentando a taxa de sucesso.

Estudos randomizados compararam o tratamento com MTX sistémico com a salpingostomia laparoscópica (2,8,18-21). Não houve diferença entre os grupos em relação às taxas de sucesso e de gravidez intrauterina subsequente (2,8,18). As doentes submetidas a salpingostomia laparoscópica tiveram melhor qualidade de vida quando comparadas com as doentes que receberam várias doses de MTX sistémico, mas as mulheres que receberam apenas uma dose referiram melhor qualidade de vida que as submetidas a cirurgia (2,8,21). A relação custo-eficácia foi menor em doentes tratadas com MTX com níveis de HCG pré-tratamento inferiores a 1500 mUI/mL, igual em doentes com níveis de HCG compreendidos entre 1500 mUI/mL e 3000 mUI/mL e superior em doentes com níveis de HCG superiores a 3000mUI/mL (2,18-20).

A salpingostomia laparoscópica apresenta dificuldades técnicas obrigando à existência de equipa cirúrgica com treino adequado. No nosso Serviço a salpingectomia ainda é a técnica cirúrgica mais utilizada para resolução da gravidez ectópica.

O tempo médio de resolução da HCG constituiu talvez o maior obstáculo ao tratamento médico favorecendo o tratamento cirúrgico. Na nossa casuística foi de 37 dias (mais alto que o da literatura).

A histerossalpingografia, realizada no final do tratamento, revelou permeabilidade da trompa onde se

localizou a gravidez na maioria das doentes submetidas ao tratamento médico (18/25). Este facto destaca o papel do MTX na preservação da fertilidade. A taxa de gravidez subsequente foi de 41%.

Os autores realçam a importância do diagnóstico precoce da gravidez ectópica já que permite iniciar o tratamento com valores mais baixos de HCG, aumentando as taxas de sucesso, diminuindo o tempo de resolução completa e consequentemente melhorando a relação custo-eficácia do tratamento assim como a qualidade de vida das doentes.

Em conclusão, o MTX sistémico, em combinação com meios de diagnóstico não invasivos, oferece às doentes a possibilidade de um tratamento totalmente não invasivo, em regime de ambulatório. Face às evidências actuais e aos resultados obtidos, os autores consideram o tratamento da gravidez ectópica com MTX uma boa opção de tratamento em doentes seleccionadas que desejem preservar a fertilidade.

“Performed for other than trauma, congenital defects and cosmetics, SURGERY, represents the failure of medicine: failure to discover the etiology of the disease and develop specific and effective preventive and therapeutic measures”.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Lipscomb GH.**: Medical therapy for ectopic pregnancy. *Semin Reprod Med* 2007;25(2); 93-8.
2. **Hajenius PJ, Mol BW, Bossuyt PM, Ankum WM, Vander Veen F.**: Interventions for tubal ectopic pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, Issue 1 Art.No.: CD000324.
3. **Alleyassin A, Khademi A, Aghahosseini M, Safdarian L, Badenoosh B, Akbari HE.**: Comparison of success rates in the medical management of ectopic pregnancy with single-dose and multiple-dose administration of methotrexate: a prospective, randomized clinical trial. *Fertil Steril* 2006;85:1661-6.
4. **Klauser CK, May WL, Johnson VK, Cowan BD, Hines RS.**: Methotrexate for ectopic pregnancy: a randomized single dose compared with multiple dose. *Obstet Gynaecol* 2005;105:64S.
5. **Stovall TG, Ling FW and Gray LA.**: Single-dose methotrexate for treatment of ectopic pregnancy. *Obstet Gynaecol* 1991;77:754-7.
6. **Barnhart KT, Gosman G, Asnby R, Sammel M.**: The medical management of ectopic pregnancy: a meta-analysis comparing “single dose” and “multidose” regimens. *Obstet Gynecol* 2003;101:778.
7. **Lipscomb GH, Bran D, McCord ML, Portera JC.**:

- Analysis of three hundred fifteen ectopic pregnancies treated with single-dose methotrexate. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178:1354.
8. **Farquhar, CM.:** Ectopic pregnancy. *Lancet* 2005; 366:583.
 9. **Stovall, TG, Ling, FW.:** Single-dose methotrexate: an expanded clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:1759.
 10. **Glock JL, Johnson JV, Brumsted JR.:** Efficacy and safety of single-dose systemic methotrexate in the treatment of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1994;62:716-21.
 11. **Lecuru F, Robin F, Bernard JP, Maizan de Malartic C, Mac-Cordick C, Boucaya V, Taurelle R.:** Single-dose methotrexate for unruptured ectopic pregnancy. *Int J Gynecol Obstet* 1998;61:253-9.
 12. **Saraj, AJ, Wilcox, JG, Najmabadi, S, et al.:** Resolution of hormonal markers of ectopic gestation: a randomized trial comparing single-dose intramuscular methotrexate with salpingostomy. *Obstet Gynecol* 1998; 92:989.
 13. **el-Lamie IK, Sheata Na, Kamel HA.:** Intramuscular methotrexate for tubal pregnancy. *J Reprod Med* 2002; 47:144-50.
 14. **Megan B, Potter MD, Lisa A, Lepine MD and Denise MD.:** Predictors of success with methotrexate treatment of tubal ectopic pregnancy at Grady Memorial Hospital. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1192-4.
 15. **Erdem M, Erdem A, Arslan M, Oc A, Biberoglu K, Gursöy R.:** Single dose methotrexate for the treatment of unruptured ectopic pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2004;270:201-4.
 16. **Menon, S, Colins, J, Bamhart, KT.:** Establishing a human chorionic gonadotropin cutoff to guide methotrexate treatment of ectopic pregnancy: a systematic review. *Fertil Steril* 2007; 87:481.
 17. **Lipscomb, GH, McCord, ML, Stovall, TG, et al.:** Predictors of success of methotrexate treatment in women with tubal ectopic pregnancies. *N Engl J Med* 1999; 341:1974-8.
 18. **Mol F, Mol BW, Ankum WM, van der Veen F and Hajenius PJ.:** Current evidence on surgery, systemic methotrexate and expectant management in the treatment of tubal ectopic pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2008;14(4):309-19.
 19. **Morlock, RJ, Lafata, JE, Eisenstein, D.:** Cost-effectiveness of single-dose methotrexate compared with laparoscopic treatment of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 2000; 95:407.
 20. **Sowter MC, Farquhar CM, Gudex G.:** An economic evaluation of single dose systemic methotrexate and laparoscopic surgery for the treatment of unruptured ectopic pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 2001a;108:204-12.
 21. **Sowter MC, Farquhar CM, Petrie KJ, Gudex G.:** A randomized trial comparing single dose systemic methotrexate and laparoscopic surgery for the treatment of unruptured ectopic pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 2001b;108:192-203.