

## Uso do metotrexato como preditor para malformações fetais

Use of methotrexate as a predictor for fetal malformations

Uso de metotrexato como preditor de malformaciones fetales

Recebido: 13/06/2021 | Revisado: 22/06/2021 | Aceito: 03/07/2021 | Publicado: 15/07/2021

### **Vitoria Vilas Boas da Silva Bomfim**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4897-0279>

Centro Universitário Jorge Amado, Brasil

E-mail: [pesquisaclinica9@gmail.com](mailto:pesquisaclinica9@gmail.com)

### **Angelica Ribeiro do Nascimento Oliveira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7240-2004>

Centro Universitário Maurício de Nassau, Brasil

E-mail: [angelicalribeiro.ar19@gmail.com](mailto:angelicalribeiro.ar19@gmail.com)

### **Ayana Cavalcante da Paz**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1304-5091>

Centro Universitário Uninovafapi, Brasil

E-mail: [ayanapazcavalcante@gmail.com](mailto:ayanapazcavalcante@gmail.com)

### **Maria Dhescyca Ingrid Silva Arruda**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9073-7844>

Faculdade São Francisco da Paraíba, Brasil

E-mail: [dhescycaingrid20@gmail.com](mailto:dhescycaingrid20@gmail.com)

### **Gleice Kelly Calixto Solidade**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8977-2733>

Centro Universitário Anhanguera, Brasil

E-mail: [gleicekellymarques@gmail.com](mailto:gleicekellymarques@gmail.com)

### **Renata Silva dos Santos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1267-4582>

Universidade Salvador, Brasil

E-mail: [renatass0309@gmail.com](mailto:renatass0309@gmail.com)

### **Andrea Maciel Carneiro de Freitas**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2175-4827>

Universidade Castelo Branco, Brasil

E-mail: [andrea-freitas@hotmail.com](mailto:andrea-freitas@hotmail.com)

### **Ághata Monike Paula da Silva Lins**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4606-8209>

Centro Universitário Brasileiro, Brasil

E-mail: [aghatamonike@hotmail.com](mailto:aghatamonike@hotmail.com)

### **Resumo**

**Objetivo:** Revisar na literatura acerca das malformações fetais causadas pelo uso do metotrexato na gestação. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão narrativa de literatura, incluindo todos os artigos que abordavam a temática, nos últimos dez anos. **Resultados e Discussões:** Para que o Pré-natal da gestante possa ser tranquilo e sem grandes intercorrências, alguns cuidados devem ser seguidos à risca e, dentre eles, o uso de medicamentos, que podem ou causar complicações ou serem incompatíveis com a vida de da mãe e do bebê, a utilização mesmo antes de iniciar a gestação pode comprometer a gravidez. Com isso, é necessária a rápida observação e condutas dos profissionais multidisciplinares que acompanham a gestante. O metotrexato (MTX) é um tratamento seguro e eficaz na gravidez ectópica sem possibilidades de riscos da cirurgia. O médico age atacando de modo direto a causa da patologia e não o embrião, mas causando a sua morte. Nesses casos a intervenção medicamentosa é apontada por alguns como um aborto indireto em vista disso, um ato antiético. O metotrexato é uma medicação de potente agente teratogênico nos seres humanos, isso o torna um indutor de um risco aumentado de abortos espontâneos, da restrição do crescimento intrauterino e de malformações congênitas em caso de exposição durante a gravidez. **Considerações Finais:** Diante do exposto, percebe-se que o uso do metotrexato durante a gestação impacta diretamente na saúde da mãe e do feto, de modo que, pode causar malformações cranianas e cardíacas que podem levar a óbito.

**Palavras-chave:** Metotrexato; Feto; Desenvolvimento embrionário e fetal.

### **Abstract**

**Objective:** To review the literature on fetal malformations caused by the use of methotrexate during pregnancy. **Methodology:** This is a narrative review of literature, including all articles that addressed the topic, in the last ten years. **Results and Discussion:** For the pregnant woman's prenatal care to be smooth and without major complications, some care must be followed to the letter and, among them, the use of medications, which can either cause

complications or be incompatible with the life of the mother. mother and baby, the use even before the start of pregnancy can compromise the pregnancy. Thus, it is necessary to quickly observe and conduct the multidisciplinary professionals who accompany the pregnant woman. Methotrexate (MTX) is a safe and effective treatment for ectopic pregnancy without the possibility of surgical risks. The doctor acts by directly attacking the cause of the pathology and not the embryo, but causing its death. In these cases, drug intervention is pointed out by some as an indirect abortion in view of this, an unethical act. Methotrexate is a medication with a potent teratogenic agent in humans, which makes it an inducer of an increased risk of miscarriages, intrauterine growth restriction and congenital malformations in case of exposure during pregnancy. Final Considerations: In light of the above, you see It should be noted that the use of methotrexate during pregnancy directly impacts the health of the mother and fetus, so that it can cause cranial and cardiac malformations that can lead to death.

**Keywords:** Methotrexate; Fetus; Embryonic and fetal development.

### Resumen

**Objetivo:** Revisar la literatura sobre malformaciones fetales causadas por el uso de metotrexato durante el embarazo. **Metodología:** Se trata de una revisión narrativa de la literatura, incluyendo todos los artículos que abordaron el tema, en los últimos diez años. **Resultados y Discusión:** Para que la atención prenatal de la gestante sea fluida y sin mayores complicaciones, se deben seguir al pie de la letra algunos cuidados y, entre ellos, el uso de medicamentos, que pueden ocasionar complicaciones o ser incompatibles con la vida de la madre. .Madre y bebé, el uso incluso antes del inicio del embarazo puede comprometer el embarazo. Por ello, es necesario observar y conducir rápidamente a los profesionales multidisciplinares que acompañan a la gestante. El metotrexato (MTX) es un tratamiento seguro y eficaz para el embarazo ectópico sin posibilidad de riesgos quirúrgicos. El médico actúa atacando directamente la causa de la patología y no al embrión, sino provocando su muerte. En estos casos, la intervención de drogas es señalada por algunos como un aborto indirecto en vista de esto, un acto poco ético. El metotrexato es un medicamento con un potente agente teratogénico en humanos, lo que lo convierte en un inductor de un mayor riesgo de abortos espontáneos, restricción del crecimiento intrauterino y malformaciones congénitas en caso de exposición durante el embarazo. **Consideraciones Finales:** A la luz de lo anterior, debe ver Cabe señalar que el uso de metotrexato durante el embarazo impacta directamente en la salud de la madre y del feto, por lo que puede ocasionar malformaciones craneales y cardíacas que pueden conducir a la muerte.

**Palabras clave:** Metotrexato; Feto; Desarrollo embrionario y fetal.

## 1. Introdução

Para o feto em desenvolvimento, a placenta é um órgão fundamental de origem fetal que fornece nutrientes e oxigênio para o feto, e também é via para eliminar dióxido de carbono, entre outros resíduos fetais pela circulação materna. Logo após a implantação dos blastocistos essa placenta entra em desenvolvimento. Através dos capilares fetais e os vasos que transportam sangue oxigenado. A medida em que a gravidez vai evoluindo a placenta sofre várias alterações. E a barreira placentária vai se tornando mais fina com o passar da gravidez (Al-Enazy *et al.*, 2017).

O sangue materno e o cordão umbilical carregam informações valiosas, durante a gravidez. Podemos obter e reconhecer nessas amostras informações farmacocinéticas, efeito de concentração do medicamento, processos que efetuam a transferências de drogas através da placenta na direção fetal- materna. Uma amostra de plasma materno coletada, podemos avaliar o nível da dose inserida, analisando que se uma amostra for coletada minutos após ser inserida, o nível se mostrara alto, comparado uma amostra coletada horas após, o nível seria baixo. Por isso as doses de medicamentos regulares e repetidas que não podem ser eliminadas tão rápida da circulação fetal entra em estado estacionário, elevando a concentração fetal do medicamento (Al-Enazy *et al.*, 2017).

O metotrexato é um medicamento utilizado no controle de várias doenças, apesar da sua alta taxa toxicidade. O metotrexato é um antirreumático utilizado nos esquemas terapêuticos de diversas patologias. Onde o seu uso prolongado acarreta diversos efeitos, uma das complicações mais temidas é a sua elevada morbimortalidade por mielossupressão causando graves fatores de risco (Aristizabal-Alzate *et al.*, 2018).

No entanto mesmo os pacientes que utilizam o metotrexato em doses baixas apresentam graves complicações. O uso do metotrexato pode causar o comprometimento hematológico, além de lesões de pele e mucosas, levando a pacientes para tratamento na unidade de terapia intensiva. O medicamento é utilizado para casos de câncer, doenças reumáticas, doenças

intestinais inflamatórias e em condições de obstétricas. Alguns de seus efeitos adversos inclui náuseas, vômitos, estomatite e toxicidade pulmonar e hepáticas (Aristizabal-Alzate *et al.*, 2018).

Na gestação o uso de medicamentos é um dos principais fatores de malformações congênitas, vale destacar também, deficiências nutricionais, hormonais, imunológicas dentre outros fatores de exposição ambiental. Trazendo sobre o feto em relação ao uso dos medicamentos uma grande preocupação, podem causar danos irreversíveis ao feto, e nem todas as medicações tem suas alterações fetais documentadas e acaba sendo utilizado esses medicamentos. A escolha do fármaco deve ser devidamente avaliada de forma específica, observando a necessidade real e potencialização desses medicamentos no organismo durante a gravidez (Tacon *et al.*, 2018).

O risco para o feto, levando em consideração a sua substância e a incidência de malformações fetais induzidas pelos medicamentos, principalmente a malformação cardíaca e no Sistema Nervoso Central (SNC) não sendo recomendado seu uso durante a gravidez. A falta de informação sobre a medicação e a segurança torna um grave problema de Saúde Pública. Assim como fatores de automedicação podem causar malformações fetais (Tacon *et al.*, 2018). Diante do exposto o estudo objetiva revisar na literatura acerca das malformações fetais causadas pelo uso do metotrexato na gestação.

## 2. Metodologia

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura acerca das malformações fetais causadas pelo uso do metotrexato na gestação (Estrela, 2018). A revisão incluiu todos os artigos que abordava a temática encontrados nas bibliotecas de dados U.S. National Library of Medicine (PubMed) e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), no recorte temporal de dez anos, nos idiomas português, inglês e espanhol. Foram excluídos os repetidos entre bases de dados e que não atendiam ao objetivo do estudo.

## 3. Resultados e Discussão

O estudo se dividiu em três tópicos descritos a seguir afim de atender o objetivo do estudo. O primeiro retrata o uso de medicações proibidas para gestante, o segundo retrata o uso do metotrexato em gestantes e o terceiro retrata as malformações fetais causadas pelo metotrexato.

### Uso de medicações proibidas para gestantes

Durante o período gestacional, a mulher é acompanhada por náuseas, vômitos, azias, dores nas costas, constipação ou mesmo enxaqueca, dores e tosse. Devido a esses sintomas, as grávidas procuram medicações para alívio dos efeitos, entre as mais procuradas estão as para alergia, analgésicos, medicamentos respiratórios, medicamentos gastrointestinais e produtos para doenças da pele (Abduelkarem & Mustafa, 2017). No entanto, para que o Pré-natal da gestante possa ser tranquilo e sem grandes intercorrências, alguns cuidados devem ser seguidos à risca e, dentre eles, o uso de medicamentos, que podem ou causar complicações ou serem incompatíveis com a vida de da mãe e do bebê, a utilização mesmo antes de iniciar a gestação pode comprometer a gravidez. Com isso, é necessária a rápida observação e condutas dos profissionais multidisciplinares que acompanham a gestante (Moro & Invernizzi, 2017; dos Reis Severiano *et al.*, 2016).

Vale ressaltar que, todos os tipos de medicamentos podem afetar a mãe e ao recém-nascido durante a gravidez, pois moléculas de 500 kCal tem livre circulação na barreira placentária, ou seja, há demanda espontânea do determinado medicamento que chegará até o feto, havendo possibilidade de causar-lhes danos à saúde (Al-Enazy *et al.*, 2017). Mesmo com isso, a terapia medicamentosa em mulheres em idade reprodutiva nem sempre deve ser completamente evitada, haja vista que algumas gestantes podem ter doenças agudas ou crônicas. Nesse caso, devem ser dosados, entre o médico e a paciente, os riscos ao bebê e benefícios para a mãe (Nyholm *et al.*, 2019). Porém, quando há automedicação, mesmo com medicamentos de venda livre, e o uso de medicamentos não prescritos pra essa população, os resultados podem ser preocupantes, por conta da

exposição à droga no útero, que pode ser deletéria, pois o feto não tem a capacidade de lidar com os agentes farmacêuticos que entram em sua biosfera. Além disso, o organismo em desenvolvimento é único em sua capacidade de resposta aos fármacos e previsibilidade de eficácia terapêutica baseada no adulto. Nesse sentido, a gestante está expondo a si mesma, ao recém-nascido e a criança a diversos efeitos toxicológicos provocados pelo fármaco (Tuha *et al.*, 2019).

Muitas vezes, o efeito adverso de algumas drogas não é evidente de imediato, como exemplo do uso da clonidina, em que as anormalidades fetais podem ocorrer após vários meses, e no caso do adenocarcinoma vaginal com dietilestilbestrol, que podem levar 20 anos para se desenvolver e no da Síndrome de Abstinência Neonatal (NAS), que é resultante do cessar do medicamento ingerido pela mãe quando o bebê nasce, e geralmente os efeitos do NAS ocorre de horas ou até dias pós nascimento, podendo variar por causa da quantidade de doses ingeridas e o tipo do medicamento ou substâncias que tinha em algum fármaco prescrito (Tuha *et al.*, 2019; Al-Enazy *et al.*, 2017). Essa característica de algumas drogas dificulta o reconhecimento do efeito de novos fármacos na saúde reprodutiva, como o que ocorreu com a talidomida em 1960-1962, quando primeiro esse medicamento serviu como excelente antiemético, melhorando enjoos matinais típicos do período gestacional inicial e anos depois, milhares de recém nascidos nasceram com focomelia ou amelia/dismelia (encurtamento ou ausência de membros superiores e/ou inferiores) (Leandro, 2020).

Outra evidência do impacto negativo de drogas na saúde reprodutiva, foi seu uso de formas lícitas como terapêuticas antigamente. Em 1800, o uso da cocaína e opioides eram disponíveis gratuitamente e eram chamadas medicinais, pois se tinha a concepção que ajudaria a manter o bem-estar físico e mental das mulheres que as utilizavam (de Carvalho *et al.*, 2020). As metanfetamina e anfetaminas eram usadas como descongestionantes nasais e achavam que auxiliavam na atividade do sistema nervoso central tanto para as mães como seus filhos, contudo, ao passar dos anos, foram observados alguns sinais e sintomas adversos clínicos causados pelo uso dessas substâncias, até que as mesmas e dentre outras legalmente comercializadas foram retiradas do mercado público. De acordo com as estatísticas, nos anos de “2008 – 2013, 1 em cada 10 mães americanas recebeu medicações contendo opióides durante a gravidez” o que resultou em um aumento de 300% no número de bebês que tiveram abstinência ou Síndrome de Abstinência Neonatal (Wachman *et al.*, 2017; Moro & invernizzi, 2017).

Portanto, com objetivo de minimizar os danos à saúde de gestantes e recém nascidos pelo uso de medicamentos antes ou durante o período gestacional, é fundamental que haja uma rápida investigação do histórico socioambiental e econômico da gestante pelo médico, para assim, identificar quaisquer usos de drogas, tanto prescritos por outros profissionais, como também os de uso próprio. Ademais, a equipe multidisciplinar da unidade de saúde deve estar atenta e unida para dar suporte necessário às gestantes que fazem uso de medicações, assim como também, estando em constante atualização para observar alguns fármacos nocivos em medicamentos comumente prescrito para a gestação (JEFF S, 2018).

### **Uso do metotrexato em gestantes**

Gravidez tubária é a inserção de um óvulo fertilizado fora do útero, nesse caso, nas tubas uterinas. Geralmente exibida através de um quadro clínico urgente de hemorragia intra-abdominal. O metotrexato (MTX) é um tratamento seguro e eficaz na gravidez ectópica sem possibilidades de riscos da cirurgia. O médico age atacando de modo direto a causa da patologia e não o embrião, mas causando a sua morte. Nesses casos a intervenção medicamentosa é apontada por alguns como um aborto indireto em vista disso, um ato antiético. A ética médica é fundamental, pois é a parte moral da prática médica. As adversidades na prática da medicina sempre acompanharam quem a pratica tornando assim sua medida e seu parecer cada vez mais delicados e relevantes (Casas & Sánchez Javier, 2012; Yela & Marchiani, 2013).

Ainda que as evidências científicas relacionada ao tratamento utilizando o metotrexato na gravidez cervical com embrião vivo estarem limitadas a estudos não controlados a administração desse fármaco desempenha um papel importante nessa terapêutica tendo uma diminuição relevante de indicação de histerectomia desde a recomendação do seu uso apesar dos

riscos existentes de grande sangramento, além dos efeitos colaterais com probabilidade de internação em unidade de terapia intensiva. O uso terapêutico do metotrexato é considerado um tratamento muito eficiente na gestação ectópica cervical pelo fato de além de evitar intervenção cirúrgica com mutilação trás a possibilidade de parte das pacientes realizarem o sonho de uma gravidez futura (Musiello *et al.*, 2011; Nether *et al.*, 2019).

### **Malformações fetais causadas pelo metotrexato**

O metotrexato é uma medicação de potente agente teratogênico nos seres humanos, isso o torna um indutor de um risco aumentado de abortos espontâneos, da restrição do crescimento intrauterino e de malformações congênitas em caso de exposição durante a gravidez (Farias *et al.*, 2014). O metotrexato pode ser genotóxico, isto significa que o medicamento pode provocar mutações genéticas durante a gravidez fazendo com que o feto tenha malformação ou até mesmo aconteça o aborto. Por este motivo é importante que se evite o uso do mesmo ao cogitar uma gravidez, e engravidar durante pelo menos 6 meses após a paragem do tratamento (Opaelye *et al.*, 2010). O uso do metotrexato está também associado a malformações do crânio, da face, do coração e dos vasos sanguíneos, do cérebro e dos membros do feto (Barros *et al.*, 2014). No caso de acontecer uma gravidez durante o uso deve-se ser fornecido aconselhamento médico relativamente ao risco de efeitos nocivos no bebé associados ao tratamento e devem ser efetuados exames ecográficos para confirmar um desenvolvimento fetal normal (Verberne *et al.*, 2019; Corona-Rivera *et al.*, 2010).

## **4. Considerações Finais**

Diante do exposto, percebe-se que o uso do metotrexato durante a gestação impacta diretamente na saúde da mãe e do feto, de modo que, pode causar malformações cranianas e cardíacas que podem levar a óbito. Deve haver um cuidado e repasse de informações acerca do uso de determinadas medicações para que haja a redução mínima de danos causados em fetos devido a injusta destas medicações por gestantes. Faz-se necessários mais estudos acerca desta temática, para embasar o cuidado e evitar os riscos de malformações fetais em gestantes.

## **Referências**

- Abduelkarem, A. R., & Mustafa, H. (2017). Use of over-the-counter medication among pregnant women in Sharjah, United Arab Emirates. *Journal of pregnancy*, 2017.
- Al-Enazy, S., Ali, S., Albekairi, N., El-Tawil, M., & Rytting, E. (2017). Placental control of drug delivery. *Advanced drug delivery reviews*, 116, 63-72.
- Aristizabal-Alzate, A., Nieto-Rios, J. F., Ocampo-Kohn, C., Serna-Higuaita, L. M., Bello-Marquez, D. C., & Zuluaga-Valencia, G. A. (2018). Diálise peritoneal com múltiplas trocas bem-sucedida em paciente com grave toxicidade hematológica por metotrexato: relato de caso e revisão de literatura. *Brazilian Journal of Nephrology*, 41, 427-432.
- Barros, M. L., Fernandes, D. A., de Melo, E. V., Porto, R. L. S., Maia, M. C. A., de Oliveira Ferrão, T., & Pereira, C. U. (2014). Fatores Clínico-Epidemiológicos e Ultrassonográficos Associados às Malformações Congênitas do Sistema Nervoso Central. *JBNC-Jornal Brasileiro De Neurocirurgia*, 25(4), 321-329.
- Casas, M. D. L. L., & Sánchez Javier, R. M. (2012). Consideraciones éticas sobre el uso de metotrexate en el embarazo tubario (ET). *Acta bioethica*, 18(2), 147-153.
- Corona-Rivera, J. R., Rea-Rosas, A., Santana-Ramírez, A., Acosta-León, J., Hernández-Rocha, J., & Miguel-Jiménez, K. (2010). Holoprosencephaly and genitourinary anomalies in fetal methotrexate syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 152(7), 1741-1746.
- de Carvalho, N. S., Bezerra, A. N., Viana, A. C. C., de Moraes, S. R., & de Azevedo, D. V. (2020). Percepção de gestantes quanto ao uso de plantas medicinais e fitoterápicos: uma revisão integrativa da literatura. *Brazilian Journal of Health Review*, 3(4), 9282-9298.
- dos Reis Severiano, D. L., Passos, X. S., & Carneiro, C. C. (2016). Lúpus eritematoso sistêmico a gestação e os rins. *Revista da Universidade Vale do Rio Verde*, 14(2), 106-113.
- Estrela, C. (2018). Metodologia Científica: Ciência, Ensino, Pesquisa. Editora Artes Médicas.
- Farias, M. S., Santi, C. C., Lima, A. A. D. A., Teixeira, S. M., & Biase, T. C. G. D. (2014). Aspectos radiológicos da malformação arteriovenosa uterina: relato de caso de uma causa incomum e perigosa de sangramento vaginal anormal. *Radiologia Brasileira*, 47, 122-124.

- Leandro, J. A. (2020). "Descansar e dormir sem riscos": o Jornal do Médico (Portugal) e o desastre da talidomida, 1960-1962. *História, Ciências, Saúde-Manguinhos*, 27(1), 15-32.
- Moro, A., & Invernizzi, N. (2017). A tragédia da talidomida: a luta pelos direitos das vítimas e por melhor regulação de medicamentos. *História, Ciências, Saúde-Manguinhos*, 24(3), 603-622.
- Musiello, R. B., Souza, E. D., Fava, J. L., Guerzet, E. A., Camano, L., & Elito Junior, J. (2011). Gravidez ectópica cervical com embrião vivo: o uso do metotrexato é eficiente? *Femina*, 201-205.
- Nether, G. M., Porto, M. S. R., Guerra, N. G., de Oliveira, B. F., & Pedreira, J. H. G. (2019). Tratamento Conservador da Gravidez Ectópica. *Cadernos da Medicina-UNIFESO*, 2(2).
- Nyholm, R. S., Andersen, J. T., Vermehren, C., & Kaae, S. (2019). Perceptions of medicine use among pregnant women: an interview-based study. *International journal of clinical pharmacy*, 41(4), 1021-1030.
- Opaleye, E. S., Coelho, H. L. L., Schüler-Faccini, L., Almeida, P. C. D., Santos, E. C. D., Ribeiro, A. J. V., & Costa, F. D. S. (2010). Avaliação de riscos teratogênicos em gestações expostas ao misoprostol. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 32(1), 19-35.
- Tacon, F. S. D. A., Amaral, W. N. D., & Tacon, K. C. B. (2018). Drogas ilícitas e gravidez Influência na morfologia fetal. *Femina*.
- Tuha, A., Gurbie, Y., & Hailu, H. G. (2019). Evaluation of knowledge and practice of pharmacy professionals regarding the risk of medication use during pregnancy in Dessie town, northeast Ethiopia: a cross-sectional study. *Journal of pregnancy*, 2019.
- Verberne, E. A., de Haan, E., van Tintelen, J. P., Lindhout, D., & van Haelst, M. M. (2019). Fetal methotrexate syndrome: a systematic review of case reports. *Reproductive Toxicology*, 87, 125-139.
- Wachman, E. M., Hayes, M. J., Sherva, R., Brown, M. S., Shrestha, H., Logan, B. A., & Farrer, L. A. (2017). Association of maternal and infant variants in PNOC and COMT genes with neonatal abstinence syndrome severity. *The American journal on addictions*, 26(1), 42-49.
- Yela, A. A., & Marchiani, N. (2013). Conservative management of ectopic pregnancy in cesarean scar: case report. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 35(5), 233-237.