

Gravidez com implantação na cicatriz de cesariana anterior

Mariana Sofia Macieira Soares Torres da Silva

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientador: Prof. Doutor José Alberto Fonseca Moutinho

maio de 2022

Gravidez com implantação na cicatriz de cesariana anterior

Dedicatória

Aos meus pais, Paulo, Margarida e avó Milai que me acompanharam incansavelmente ao longo destes anos.

Ao avô Paulo e à avó Fátima por terem iniciado esta aventura comigo e a terminarem no coração.

Ao avô Amílcar que sempre disse que eu seria médica.

Gravidez com implantação na cicatriz de cesariana anterior

Agradecimentos

Um agradecimento especial ao meu orientador, Professor Doutor José Alberto Fonseca Moutinho, pela orientação, disponibilidade, paciência e apoio perante a realização desta dissertação e por ter despertado o meu interesse por um tema tão vasto e cativante, que não me era familiar.

Aos meus pais por me permitirem continuar a minha formação e educação enquanto pessoa e futura profissional. À minha mãe pelo apoio incondicional, exemplo de persistência, resiliência, luta, por acreditar em mim todos os dias e por estar na primeira fila em todos os momentos. Ao meu pai por todos os momentos que estivemos juntos e alinhar em todas as viagens à Covilhã.

Ao meu irmão e Margarida pela paciência, ajuda e apoio no caminho deste ano.

À avô Milai pela preocupação e apoio ao longo destes anos.

À minha família, Silvina e Julie.

Às minha amigas da Covilhã que permitiram levar todos estes anos de forma mais leve e alegre, por todos os momentos que me proporcionaram e todo o apoio dado.

Aos meus amigos do Porto por continuarem a fazer parte desta jornada longe de casa.

Gravidez com implantação na cicatriz de cesariana anterior

Resumo

Introdução: Gravidez com implantação na cicatriz de cesariana anterior é um tipo de gravidez ectópica cada vez mais prevalente, devido ao aumento de cesarianas realizadas em todo o mundo. Tem uma incidência que varia entre 1:1800 a 1:2216 de todas as gravidezes e corresponde a 6,1% das gravidezes ectópicas em pacientes que realizaram pelo menos uma cesariana. Caracteriza-se, habitualmente, por uma implantação na cicatriz de cesariana anterior, devido a defeitos na correta cicatrização da mesma. É diagnosticada através da presença de antecedentes de cesariana prévia, com base nos níveis de β -hCG e de acordo com os achados ecográficos identificados. Está associada a um elevado risco de efeitos adversos tais como hemorragia severa, rotura uterina e histerectomia.

Objetivos: Esta dissertação tem como intuito abordar os diferentes métodos terapêuticos da gravidez com implantação na cicatriz de cesariana anterior, dando destaque ao tratamento expectante, com o objetivo de compreender a possibilidade de gerar um feto viável através desta gravidez ectópica, mas também perceber como se pode uniformizar as técnicas terapêuticas entre os diferentes especialistas.

Metodologia: Foi efetuada pesquisa bibliográfica na plataforma PubMed entre setembro de 2021 e março de 2022.

Resultados: Apesar desta condição ser relativamente incomum, existem diversos estudos sobre as melhores técnicas terapêuticas e abordagens perante os casos de gravidez de cicatriz de cesariana, distinguindo-se terapêuticas médicas, cirúrgicas e expectantes tanto para gravidezes evolutivas como para gravidezes não evolutivas. Em grávidas hemodinamicamente estáveis é aconselhado tratamento médico ou minimamente invasivo e, caso as gestantes não queiram interromper a gravidez, é tentado o tratamento expectante, explicando os riscos e efeitos adversos associados à continuação desta gravidez ectópica. Histerectomia é uma abordagem cirúrgica utilizada geralmente em último caso, em doentes que se apresentam com instabilidade hemodinâmica.

Conclusão: A gravidez com implantação na cicatriz de cesariana anterior tem cada vez mais importância para a comunidade médica, tendo aumentado os conhecimentos sobre a sua patogénese, diagnóstico e tratamento, verificando-se a necessidade de estabelecer critérios uniformes para o seguimento e tratamento destas gravidezes ectópicas.

Palavras-chave

“Gravidez em cicatriz de cesariana”; “diagnóstico”; “tratamento”; “tratamento expectante”

Gravidez com implantação na cicatriz de cesariana anterior

Abstract

Introduction: Caesarean scar pregnancy is an increasingly prevalent type of ectopic pregnancy, consequence of the increase in caesarean sections performed worldwide. It has an incidence between 1:1800 to 1:2216 of all pregnancies and corresponds to 6.1% of ectopic pregnancies in patients who underwent at least one caesarean section. It is usually characterized by implantation in the scar of a previous caesarean section, due to defects in its correct healing. The diagnostic is made through the presence of a history of previous caesarean section, based on the levels of β -hCG and according to the ultrasound findings. It is associated with a high risk of adverse effects such as severe bleeding, uterine rupture and hysterectomy.

Objectives: This dissertation aims to approach the different therapeutic methods of caesarean scar pregnancy emphasizing the expectant treatment, understanding the possibility of generating a viable fetus through this ectopic pregnancy, and also understanding how to standardize therapeutic techniques among different specialists.

Methodology: The literature review was based on the PubMed platform between September 2021 and March 2022.

Results: Although this condition is relatively uncommon, there are several studies on the best therapeutic techniques and approaches in cases of caesarean scar pregnancy, distinguishing medical, surgical and expectant therapies for both evolving and non-progressive pregnancies. In hemodynamically stable pregnant women, medical or minimally invasive treatment is recommended and, if pregnant women do not want to terminate the pregnancy, expectant treatment should be tried, explaining the risks and adverse effects associated with the continuation of this ectopic pregnancy. A hysterectomy is a surgical approach generally used as a last resort, in patients who present with hemodynamic instability.

Conclusion: Caesarean scar pregnancy is increasingly highlighted by the medical community, having increased knowledge about its pathogenesis, diagnosis and treatment, verifying the need to establish uniform criteria for the follow-up and treatment of these ectopic pregnancies.

Keywords

“caesarean scar pregnancy”; “diagnosis”; “treatment”; “expectant treatment”

Gravidez com implantação na cicatriz de cesariana anterior

Índice

Dedicatória.....	iii
Agradecimentos.....	v
Resumo.....	vii
Palavras-chave.....	vii
Abstract.....	ix
Keywords.....	ix
Lista de Acrónimos.....	xv
1. Introdução.....	1
2. Objetivos.....	3
3. Materiais e Métodos.....	5
4. Resultados e discussão.....	7
4.1. Tratamento.....	7
4.1.1. Tratamento expectante.....	7
4.1.2. Tratamento médico.....	9
4.1.3. Tratamento cirúrgico.....	11
4.1.4. Algoritmo presente na literatura.....	14
4.1.5. Proposta de algoritmo.....	16
5. Conclusão e perspectivas futuras.....	19
6. Referências bibliográficas.....	21

Gravidez com implantação na cicatriz de cesariana anterior

Lista de Figuras

Figura 1 - quadro- resumo do algoritmo proposto pelos autores, retirado de (24).....	15
Figura 2- proposta de algoritmo, baseado em Calì (10), Jayaram (11), Kaelin Agten (14), Legris (24).	17

Gravidez com implantação na cicatriz de cesariana anterior

Lista de Acrónimos

AE	Anhydrous Ethanol
EAU	Embolização das Artérias Uterinas
HIFU	High Intensity Focused Ultrasound

Gravidez com implantação na cicatriz de cesariana anterior

1. Introdução

A gravidez em cicatriz de cesariana é uma forma de gravidez ectópica que é cada vez mais prevalente, não só pelo aumento de cesarianas realizadas em todo o mundo, mas também pela melhoria dos critérios e meios complementares de diagnóstico (1).

Estima-se que a sua incidência varie entre 1:1800 a 1:2216 de todas as gravidezes, alcançando cerca de 0,15% das mulheres submetidas a cesariana e 6,1% de todas as gravidezes ectópicas em pacientes que realizaram pelo menos uma cesariana (2).

Caracteriza-se por uma implantação na cicatriz de cesariana prévia devido a defeitos na cicatriz desenvolvidos após falha na correta cicatrização da mesma (3). Assim, a gravidez desenvolve-se pela formação de uma fístula entre o útero e a cicatriz prévia, em que o embrião se implanta nesta área (1). Na sua maioria, este defeito ocorre após uma cesariana prévia, mas podem dever-se também a traumas causados por dilatação e curetagem, histerotomia, miomectomia e remoção manual da placenta (3).

Vários autores relatam a divisão da gravidez de cicatriz de cesariana em dois tipos distintos: tipo 1 ou tipo endógeno, que ocorre quando o saco gestacional está implantado na cicatriz de cesariana e posteriormente, consegue crescer em direção ao istmo cervical e cavidade uterina, progredindo, assim, para uma gravidez intrauterina e, conseqüentemente, resultar num nado-vivo. Já o tipo 2 ou exógeno decorre de uma implantação profunda do saco gestacional na cicatriz que, mais tarde, possa crescer em direção à bexiga e cavidade abdominal. Este último tipo está relacionado com maior probabilidade de rotura uterina, hemorragia massiva e instabilidade hemodinâmica (4,5).

Yang et al. (6) relata um terceiro tipo de gravidez na cicatriz de cesariana, dividindo os diferentes tipos em: tipo 1, parcialmente localizada na área da cicatriz com espessura do miométrio $>3\text{mm}$; tipo 2, parcialmente localizada na área da cicatriz com espessura do miométrio $\leq 3\text{mm}$; e tipo 3, completamente localizada na cicatriz de cesariana com espessura do miométrio $\leq 3\text{mm}$. No entanto, refere que esta divisão não é rígida, uma vez que os diferentes tipos de gravidez ectópica podem evoluir entre si ao longo da gravidez, podendo culminar em placentas increta, percreta ou accreta (6).

A gravidez na cicatriz de cesariana apresenta-se, maioritariamente, sem grandes características clínicas distintivas de outros tipos gravidez ectópica. Na sua maioria, as pacientes recorrem aos serviços de saúde por hemorragia vaginal e dor abdominal (7). Se não diagnosticada pode, por vezes, levar a hemorragia maciça, rotura uterina, hemoperitoneu e choque (3)

O diagnóstico clínico baseia-se na história de cesariana prévia, nos níveis séricos de β hCG e nos exames de imagem complementares (7).

Relativamente aos meios complementares de diagnóstico, a ecografia tem sido aceite como o exame de 1ª linha (7). Para isso foram descritos os seguintes critérios ecográficos de diagnóstico: uma cavidade uterina e canal cervical vazios; saco gestacional ou placenta incorporados na cicatriz de cesariana; Em gestações em fase inicial (≤ 8 semanas), o saco gestacional preenche o espaço da cicatriz; em gestações >8 semanas, a forma do saco gestacional pode ser redondo ou oval; Um fino (1-3 mm) ou ausente miométrio entre a bexiga e o saco gestacional; O canal cervical encontra-se fechado; Presença de embrião e/ou saco vitelino com ou sem atividade cardíaca no saco gestacional; Fluxo sanguíneo com alta velocidade e baixa impedância ao Doppler a circundar o saco gestacional e a cicatriz detetada pelo eco doppler (7).

Perante a existência de duas distintas abordagens ecográficas, os autores apresentam as suas características, revelando que, numa ecografia transvaginal, a sonda ecográfica encontra-se próxima da cérvix, evitando, assim, a interferência do gás intestinal, apresentando a localização clara do saco gestacional sem necessidade de uma bexiga preenchida. A mesma apresenta-nos informações sobre a forma e tamanho do saco gestacional, a espessura do miométrio ao redor da cicatriz assim como do embrião e permite demonstrar o saco vitelino e a atividade cardíaca do saco gestacional. Já em relação à ecografia abdominal esta tem a ligeira desvantagem de ser necessária a bexiga preenchida para se observar a relação entre a bexiga e o saco gestacional (7).

No caso da ecografia tridimensional há uma melhor visualização do miométrio anterior fino e da interface entre o útero e a bexiga, melhorando significativamente a deteção em fase inicial de *placenta accreta*. (7) A ecografia com contraste mostra-se superior à ecografia tradicional, permitindo observar, em tempo real, a perfusão sanguínea do saco gestacional e identificar o local de implantação do embrião, e para além disso, consegue distinguir a extensão da infiltração do miométrio, medir com precisão a espessura do mesmo à volta do saco gestacional, demonstrar a integridade da camada serosa e fornecer importante informação diagnóstica para o tratamento médico (7). No entanto, ainda não existem critérios estabelecidos para o uso da ecografia com contraste, não havendo também ainda um consenso em relação à dose de contraste a utilizar (7).

Por fim, a ressonância magnética providencia a distância precisa entre a bexiga, o miométrio e o saco gestacional, oferecendo uma boa visualização da cavidade uterina e do canal cervical, sendo recomendada pelos autores nos casos de maior dificuldade no diagnóstico perante os outros exames de imagem (2).

2. Objetivos

Esta revisão descritiva tem como intuito reunir o conhecimento científico mais recente sobre gravidez com implantação na cicatriz de cesariana anterior, tendo-se definido como principais objetivos:

- Avaliar as metodologias de tratamento na gravidez com implantação na cicatriz de cesariana anterior;
- Analisar a possibilidade de se instituir um algoritmo de tratamento com interesse para a prática clínica.

Gravidez com implantação na cicatriz de cesariana anterior

3. Materiais e Métodos

Para realização desta dissertação foi feita uma revisão da literatura referente ao tema em questão, recorrendo à plataforma PubMed. A pesquisa foi efetuada entre setembro de 2021 e março de 2022 e foram usadas as seguintes palavras-chave (e respectivas associações): “cesarean scar pregnancy”, “diagnosis”, “treatment” e “expectant treatment”. Os artigos foram selecionados tendo em conta a pertinência do seu conteúdo, a data de publicação (apenas artigos publicados desde o ano de 2012, de modo a que abrangesse os conhecimentos mais recentes) e os que são redigidos em língua inglesa.

Gravidez com implantação na cicatriz de cesariana anterior

4. Resultados e discussão

4.1. Tratamento

Dado que a gravidez na cicatriz de cesariana constitui um tipo de gravidez ectópica, mas com potencialidade de evoluir para uma gravidez viável a nível intrauterino, existe a possibilidade de diferentes opções de tratamento, agrupando-se os mesmos em tratamento médico, cirúrgico e expectante. No entanto, a recente literatura associa a gravidez na cicatriz de cesariana à predisposição para a evolução de placenta *percreta* (2). Assim, com o objetivo de diminuir o risco de severas complicações, como rotura uterina e hemorragia massiva, a maioria das escolas recomendam que a gravidez na cicatriz de cesariana seja terminada aquando do diagnóstico (8). Para além disso, um dos objetivos primordiais do tratamento é conservar o útero, bem como a fertilidade da mulher e a sua qualidade de vida (3).

Para a escolha da terapêutica mais adequada deve-se ter em conta: o tamanho da gravidez, os níveis de β -hCG, o desejo de pela mulher de preservar a fertilidade e o estado hemodinâmico da doente (2).

4.1.1. Tratamento expectante

A abordagem do tratamento expectante pode ser utilizada tanto para gravidezes na cicatriz de cesariana que apresentem batimento cardíaco fetal, assim como nos casos de gravidez não evolutiva (9–11). Nesse sentido, o tratamento expectante, nas gravidezes não evolutivas, é já um método utilizado e defendido por muitos autores (9–11). Já para as gravidezes com presença de batimento cardíaco fetal, esta abordagem tem sido mais recentemente aplicada, respeitando o desejo das mulheres em preservar a gestação em causa (9,11).

Nos casos de gravidez não evolutiva, os autores têm observado uma resolução espontânea da gravidez, reportando escassos casos de complicações/intervenções adicionais. Assim, no seu artigo, Jayaram et al. (11) reporta a resolução espontânea de 67% das gravidezes em cicatriz de cesariana não evolutivas, tendo apenas 3 pacientes necessitado de intervenção devido a hemorragia persistente (2 pacientes realizaram embolização das artérias uterinas e a restante optou por histerectomia), e 1 paciente necessitou de excisão laparoscópica devido a persistência da massa ectópica (11). Já Michaels et al. (9) reporta apenas uma taxa de 30% de resolução espontânea sem complicações adicionais (9). Cali et al. (10) foi o que percecionou o maior número de resoluções espontâneas sem complicações, tendo observado uma taxa de 69,1% de abortos espontâneos sem requerer intervenções adicionais. (10)

Por outro lado, a abordagem expectante em gravidezes de cicatriz de cesariana que apresentem batimento cardíaco fetal revela-se mais complexa na sua gestão. Deste modo, o tratamento expectante é o único que permite preservar a gestação corrente, se esse for o desejo da grávida, sendo necessário esclarecer as complicações associadas à manutenção da respetiva gestação. Dos riscos associados à terapêutica expectante deste tipo de gravidezes destacam-se um elevado risco de histerectomia, devido a alterações na inserção placentar (12), rotura uterina, hemorragia severa e parto pré-termo (12,13).

Apesar de escassos, existem artigos que relatam que o seguimento clínico permitiu que gravidezes na cicatriz de cesariana tenham conseguido chegar à viabilidade fetal. Assim, Michaels et al. (9) revela que 62.5% das pacientes que apresentavam atividade cardíaca fetal sujeitas a tratamento expectante tiveram parto com viabilidade fetal, sofrendo as restantes aborto espontâneo (9). Já Jayaram et al. (11) refere que 73% das gravidezes conseguiram chegar à viabilidade fetal, salientando que 20% destas tiveram parto pré termo (neste caso, antes das 34 semanas de gestação), e 27% sofreram complicações, que resultaram na interrupção das respetivas gestações (11).

Embora na atualidade os estudos relativos ao tratamento expectante e possível viabilidade fetal sejam reduzidos, há já autores que comparam o desfecho obstétrico das diferentes gestações consoante as mesmas estão implantadas numa cicatriz bem cicatrizada ou implantadas numa cicatriz deiscente. É o caso de Agten et al. (14) que verificou que as doentes pertencentes ao grupo com a gravidez implantada numa cicatriz bem cicatrizada (grupo A) tiveram melhor prognóstico em relação ao grupo com gravidez implantada em cicatriz deiscente (grupo B). Assim, pacientes do grupo A não mostraram sinais ecográficos de placenta aderente, o peso neonatal fora significativamente mais alto (média 3220g comparando com média de 2450g no grupo B) e a idade gestacional na altura do parto fora mais elevada (média de 38 semanas comparado com média de 34 semanas do grupo B). Já o grupo B, caracterizado pela alta suspeita ecográfica de placenta aderente, todas as pacientes foram sujeitas a histerectomia, 91% das quais tiveram confirmação histológica de placenta increta ou percreta. Também a espessura do miométrio revelou ser mais fina (2mm) no grupo B, que sofrera histerectomia (14).

Assim, os autores sugerem que o tratamento expectante será uma melhor opção para as gravidezes não evolutivas, dado a baixa taxa de complicações maternas, verificando-se resolução espontânea sem necessidade de intervenções adicionais na sua maioria (9,10). Já nas gravidezes com presença de batimento cardíaco fetal, revelaram-se como bons candidatos ao tratamento expectante os casos que estavam implantadas na cicatriz e tinham uma espessura do miométrio de pelo menos 4mm (14). Nestes casos, é necessário prestar um cuidado aconselhamento às pacientes em relação à continuação da respetiva gestação,

destacando o elevado risco de complicações, tais como rotura uterina, histerectomia e, por conseguinte, infertilidade futura (12).

4.1.2. Tratamento médico

O tratamento médico tem sido utilizado em doentes hemodinamicamente estáveis que desejem preservar a sua fertilidade. (15)

Recentemente usa-se preferencialmente injeções de Metotrexato, tanto local como sistémico ou até mesmo em combinação de ambos. A injeção local de Metotrexato tem sido um dos tratamentos mais aplicados, dado a sua eficaz resposta e baixa taxa de efeitos adversos, tais como leucopenia, trombocitopenia e toxicidade hepática (16). A injeção local de Metotrexato pode ser efetuada tanto pela via transvaginal como pela via transabdominal, sendo, no entanto, preferida a via transvaginal, uma vez que se apresenta anatomicamente mais perto da lesão, permitindo, assim, evitar lesão visceral (17). Kim et al. (16) relata no seu artigo uma taxa de sucesso de 93.75%, através da injeção transvaginal de solução de 25 mg/mL de Metotrexato guiada por ecografia. A ecografia é usada durante mais dez minutos após a injeção, de modo a confirmar a qualidade do procedimento. Verificou-se, então, um rápido declínio dos níveis de β -hCG após a administração do Metotrexato local (16). Na revisão de Cheung et al. (15) observa-se uma taxa de sucesso de 73.9% com injeção local de Metotrexato e um aumento da taxa para 88,5% após a adição posterior de Metotrexato intramuscular, sugerindo que a injeção intramuscular de Metotrexato pode trazer algum benefício adicional.

O tratamento sistémico pode ser considerado no caso da idade gestacional seja, preferencialmente inferior a oito semanas e nos casos de gravidezes não evolutivas. Fora reportado uma taxa de sucesso entre 71-80%, nos casos que apresentavam níveis de β -hCG < 5000mIU/mL e uma espessura do miométrio inferior a 2mm, verificando-se apenas que 6% dos casos realizaram histerectomia posteriormente (3). Kim et al. (16) menciona uma taxa de sucesso de 73.33% através da administração de 50 mg/m² por superfície corporal de Metotrexato intramuscular. Após 7 dias da administração de Metotrexato intramuscular, fora avaliada a evolução do tratamento, ecograficamente e pela medição dos níveis séricos de β -hCG. Foi considerada falha no tratamento os casos que apresentaram uma redução dos níveis de β -hCG < 15% ou o aumento dos níveis β -hCG para valores superiores aos níveis presentes antes do tratamento, e estas pacientes receberam tratamento adicional posterior (16). Foi ainda detetado dois casos de reações adversas severas ao Metotrexato sistémico, contrastando com a ausência de efeitos adversos nos casos sujeitos a Metotrexato local, neste estudo (16).

Entre as duas opções de tratamento abordadas anteriormente, a maior parte dos autores defende a utilização do tratamento de Metotrexato local, já que, nos casos de cicatriz

fibrótica com pouca vascularização, a absorção de Metotrexato sistêmico revela-se limitada (3).

Relativamente ao tratamento combinado de Metotrexato local com injeção de Metotrexato intramuscular, os autores revelaram uma melhor resolução associada a menores intervenções adicionais posteriores, através da aspiração do saco gestacional com a administração de Metotrexato dentro do saco gestacional combinada com a administração de Metotrexato sistêmico (17).

Todavia observa-se desvantagens na utilização de Metotrexato, nomeadamente na lenta resolução dos níveis de β -hCG e na persistência das características ecográficas. Contudo, a lenta resolução dos níveis de β -hCG não são indicativas de falha do tratamento (15). Fora demonstrado que o Metotrexato possa ter efeitos teratogênicos e, portanto, deve ser indicado às pacientes que utilizem contraceção nos 3 meses posteriores a este tratamento (18).

Outro tratamento médico possível, mas menos abordado, é a injeção transvaginal de Etanol 100% puro (Anhydrous Ethanol injection) (AE) ao redor do saco gestacional, guiada por ecografia.

No seu artigo, Lu et al. (18) reporta uma taxa de sucesso de 100% com a injeção AE ecograficamente guiada através de *high intensity imaging transvaginal ultrasonography* (TVU). Neste caso, das 26 pacientes com idades gestacionais compreendidas entre as 5 semanas e as 9 semanas e 6 dias de gestação submetidas a este fármaco, 76,92% apenas necessitaram de uma injeção de AE até à resolução dos níveis de β -hCG. As restantes 23,08% de pacientes precisaram de injeções adicionais de AE, uma vez que apresentaram um declínio muito mais lento dos níveis de β -hCG. A maioria dos casos viu uma redução dos níveis de β -hCG entre os 30 e os 40 dias após o tratamento. Para além do excelente resultado do tratamento, os autores destacam ainda a segurança deste tratamento, uma vez que não houve alterações significativas dos parâmetros hepáticos, renais ou hematopoiéticos comparando com os valores apresentados pelas pacientes inicialmente, bem como não se verificou nenhum efeito adverso major, tendo apenas como destaque uma das pacientes que apresentara hemorragia excessiva (500mL). (18)

O AE atua por um mecanismo que consiste na necrose do trofoblasto através da desidratação e coagulação, resultando na perda da gestação. (19)

Já o Metotrexato inibe o crescimento embrionário por levar à destruição das células trofoblásticas e reduzindo a corrente sanguínea que chega ao tecido local, levando consequentemente, à destruição embrionária. Aquando da destruição das células trofoblásticas, a β -hCG é libertada para a corrente sanguínea, levando inicialmente a um aumento dos níveis de β -hCG. Este mecanismo explica como a resposta laboratorial ao Metotrexato pode ocorrer 5 a 7 dias após o tratamento, enquanto a resposta a AE pode

ocorrer logo de imediato, dado a redução dos níveis de β -hCG ocorrerem num período de duas horas após a injeção de AE. (18,19)

4.1.3. Tratamento cirúrgico

O tratamento por histerotomia transvaginal confere diversas vantagens comparando com outras modalidades mais divulgadas (8,20,21). É um tratamento minimamente invasivo, uma vez que é abordada pelo orifício natural da vagina, conferindo, um rápido acesso à lesão. Para além disso, é realizada com visualização direta da lesão, permitindo uma excisão e reparação simultânea da lesão, retirando-a completamente. Assim, promove uma mais rápida recuperação, bem como a diminuição da recorrência de gravidez de cicatriz de cesariana. Não é necessária uma preparação pré-operatória de grande relevo, reduzindo o tempo de hospitalização (8). O tratamento apresenta ainda pouco impacto na fertilidade da mulher, podendo ser utilizado como tratamento de primeira linha (8,22). Assim, na sua revisão, Ouyang et al. (8) refere uma taxa de sucesso de 99.5% nas doentes tratadas com histerotomia transvaginal, com uma taxa de complicação de apenas 1.4% e uma necessidade de recorrer a histerectomia apenas em 0.5% das grávidas. Destaca ainda que a taxa de sucesso da histerotomia transvaginal se dará mais provavelmente devido ao tamanho do saco gestacional do que devido ao tipo de gravidez de cicatriz de cesariana (8). Mas apresenta algumas desvantagens, na medida em que é um tratamento relativamente recente que ainda não se encontra devidamente uniformizado entre os diferentes profissionais que a realizam, existindo algumas dúvidas sobre a necessidade preoperativa da quimioterapia ou da injeção de Metotrexato intramuscular intraoperatória. No entanto, a histerotomia transvaginal afigura-se como um dos futuros melhores tratamentos minimamente invasivos para remover a cicatriz de cesariana e o saco gestacional e lesões gestacionais remanescentes (8), com alta taxa de sucesso, baixa taxa de histerectomia e baixo impacto na fertilidade da mulher, podendo vir a ser considerada uma das melhores opções para o tratamento de primeira linha de gravidez na cicatriz de cesariana (8).

Histerectomia é utilizada nos casos em que as doentes se apresentam com instabilidade hemodinâmica, habitualmente por rotura uterina ou por invasão da placenta (23). Deste modo, histerectomia por laparotomia é usada como tratamento de primeira linha nos casos de instabilidade hemodinâmica, no entanto, afigura-se como tratamento último nos restantes casos, procurando-se sempre a preservação da fertilidade das pacientes (24). São descritas estratégias para controlar a hemorragia intraoperatória tais como inserção de um cateter de Foley na cavidade uterina, injeção local de vasopressina ou anestésico com adrenalina e a embolização das artérias uterinas (23,25).

Dilatação e curetagem constitui um tratamento simples e de fácil execução, permitindo preservar a fertilidade da mulher. Contudo, podem surgir complicações como perfuração uterina, lesão de órgãos adjacentes, risco de histerectomia e de instabilidade hemodinâmica, se ocorrer uma hemorragia massiva dado o aumento da vascularização associada à gravidez ectópica (26). Assim é geralmente recomendada a combinação da dilatação e curetagem com outras modalidades terapêuticas tais como uso local ou sistêmico de Metotrexato, embolização das artérias uterinas, a fim de reduzir a hemorragia e evitar complicações severas (26,27).

Double-ballon catheter é um recente tratamento minimamente invasivo que consiste na utilização de um cateter insuflando o balão superior através de controlo ecográfico transabdominal e insuflando um balão inferior oposto ao saco gestacional através de controlo ecográfico transvaginal (28). Timor-Tritsch et al. (28) sugeriu a utilização de Double-ballon catheter após o seu estudo para o tratamento de gravidez de cicatriz de cesariana com a utilização de um cateter de Foley após a injeção local de Metotrexato (28,29). No seu anterior estudo, Timor-Tritsch et al. (29) verificou que em três das pacientes tratadas com o cateter de Foley houve expulsão do mesmo (29). Assim, propusera a utilização de um Double –ballon catheter, já que o superior serviria como âncora, prevenindo a expulsão do balão inferior dada a pressão exercida pelo balão inferior, contra o saco gestacional e o seu fluxo sanguíneo, seria ainda capaz de parar a atividade cardíaca fetal ao mesmo tempo que reduzia o risco de hemorragia (28). Foi ainda administrado um anti-inflamatório 2 horas antes do procedimento bem como fora prescrito um curso de antibioterapia durante 5 dias desde o dia do procedimento. Neste estudo, os critérios de inclusão consistiram na idade gestacional entre 6 e 8 semanas e 6 dias; presença de atividade cardíaca fetal verificada ecograficamente e o desejo por parte da grávida de terminar a gestação. A média do volume do saco gestacional foi de 8.9mL e a média do volume do balão superior foi de 24mL de solução salina estéril e para o balão inferior, a média foi de 15mL de solução salina estéril. Os balões ficaram colocados durante uma média de 3 dias e a média de normalização dos níveis de β -hCG foi de 49 dias, o que se mostrou eficaz, visto que a atividade cardíaca fetal fora cessada e não houve hemorragia significativa em 7 pacientes estudadas, não havendo necessidade de medidas adicionais invasivas (28). Assim, Double ballon catheter revelou-se como um tratamento simples, seguro e eficaz com boa aceitação por parte das pacientes, podendo ser utilizado em casos selecionados (28), e que além da sua função terapêutica permite prevenir hemorragias locais, diminuindo o risco de complicações (28).

Embolização das artérias uterinas (EAU) configura-se como um tratamento adjuvante no tratamento de gravidez da cicatriz de cesariana, em especial nos casos em que o trofoblasto

está implantado mais profundamente no miométrio (30). A embolização das artérias uterinas tem sido combinada com a utilização de outras técnicas terapêuticas, tais como a histerectomia e a dilatação e curetagem de modo a prevenir hemorragias massivas (31). Para além disso, tem-se ainda utilizado a aplicação de EAU no contexto de tratamento adjuvante com Metotrexato antes e depois de curetagem. Neste sentido, Zhang et al. (32) constatou que as 11 pacientes diagnosticadas com gravidez de cicatriz de cesariana e submetidas a EAU combinado com Metotrexato antes de curetagem não apresentaram massa gestacional, confirmando a sua completa destruição 24 horas após a embolização, confirmada através de curetagem guiada ecograficamente. Também 4 pacientes que foram erradamente diagnosticadas como gravidezes intrauterinas, tratando-se, na realidade, de gravidez na cicatriz de cesariana, realizaram EAU de emergência devido a hemorragia massiva e persistente nas 24 horas após a curetagem uterina. Destas, apenas 1 teve que ser submetida a histerectomia, em virtude da sua extensa hemorragia não ter sido controlada. Deste modo, demonstra-se que EAU seguida de curetagem pode-se afigurar como um tratamento efetivo para gravidez na cicatriz de cesariana. EAU atua bloqueando o fluxo sanguíneo que irriga o útero, diminuindo o risco de hemorragia severa no tratamento com curetagem uterina. Portanto, EAU pode ser recomendada como primeira linha no tratamento de hemorragia incontrolável e de modo a preservar o útero (32).

High intensity focused ultrasound (HIFU) é um tratamento que utiliza energia térmica para ablação de tecidos, habitualmente reconhecido para o tratamento de miomas uterinos e adenomiose., tendo sido proposto para dos casos de gravidez de cicatriz de cesariana, tendo os diferentes autores observado bons resultados com este novo método (33–36). Hong et al. (33) analisou o tratamento de gravidez na cicatriz de cesariana comparando HIFU com EAU, ambos seguidos de curetagem aspirativa guiada por histeroscopia, em 152 grávidas com idade gestacional inferior a 10 semanas (85 pacientes submetidas a HIFU e 77 pacientes submetidas a EAU). No grupo submetido a HIFU, 89,4% receberam apenas 1 sessão de HIFU, enquanto 10,6% receberam 2 sessões de HIFU, observando-se sucesso em todas as ablações realizadas. Os principais efeitos adversos sentidos foram dor abdominal nos quadrantes inferiores e dor localizada na região lombosagrada, que resolveram espontaneamente. Nenhuma das doentes apresentou febre, nem hemorragia vaginal. Já relativamente ao tratamento com EAU, os principais efeitos adversos sentidos foram dor abdominal nos quadrantes inferiores e febre elevada (temperatura máxima verificada fora de 38,9°C) (33). O grupo que recebeu HIFU teve menor hemorragia intraoperatória durante a curetagem aspirativa do que o grupo submetido a EAU (76.38±22.89 vs 114.42±30.38mL, respetivamente), mas a duração da hemorragia vaginal fora maior no grupo que recebeu HIFU do que o grupo que realizou EAU (11.28±3.65 vs 15.77±7.24 dias, respetivamente). Já

os níveis de β -hCG diminuíram mais lentamente no grupo submetido a HIFU (35.28 ± 9.86 vs 29.91 ± 7.29 dias) (33). Dado que estas doentes foram seguidas durante os 18 meses seguintes, observou-se que 128 pacientes (68 do grupo HIFU e 60 do grupo que realizou EAU) não voltaram a ter gravidez na cicatriz de cesariana, 19 pacientes (13 do grupo HIFU e 6 do grupo EAU) tiveram gravidez na cicatriz de cesariana uma segunda vez e ainda 5 pacientes (4 do grupo HIFU e 1 do grupo EAU) foram diagnosticadas com gravidez na cicatriz de cesariana pela terceira vez (33). Desta maneira, os autores observaram que a terapêutica com HIFU se revelou superior ao tratamento com EAU, resultando numa menor taxa de efeitos adversos e uma melhor recuperação (33). Assim, HIFU parece ser um tratamento minimamente invasivo, seguro e efetivo na fase inicial da gravidez e quando o saco gestacional ainda se apresenta de pequenas dimensões, com poucas complicações e efeitos adversos (35).

4.1.4. Algoritmo presente na literatura

A gravidez com implantação na cicatriz de cesariana anterior é uma gravidez ectópica rara, mas que tem aumentado a sua incidência, devido ao crescente número de cesarianas realizadas, não existindo um protocolo universal de tratamento desta condição (37–40). Deste modo, mostra-se interessante encontrar linhas gerais de orientação de forma a uniformizar o tratamento perante os diferentes especialistas e de procurar um consenso de modo a ser possível definir guidelines para este tipo de gravidez ectópica (24).

Neste sentido, Legris et al. (24) propôs a criação de um algoritmo que ajude os diferentes especialistas perante o modo de atuação consoante as características clínicas que cada grávida apresenta. As grávidas hemodinamicamente estáveis, são propostas para tratamento médico com Metotrexato, de modo a preservar a sua fertilidade. No entanto, nos casos em que existe contraindicação ao Metotrexato, as pacientes são encaminhadas para procedimento cirúrgico associado a um procedimento para controlo hemostático, como a embolização ou ligação das artérias uterinas.

Dado os riscos associados com as gravidezes em cicatriz de cesariana, a utilização apenas de Metotrexato pressupõe a existência de critérios que evidenciem um baixo risco hemorrágico, tais como níveis de β -hCG < 20000 IU/L, saco gestacional < 3cm (24,41), ausência de hemorragia ativa, idade gestacional inferior a 7 semanas e ausência de atividade cardíaca fetal (24,42). Relativamente ao modo de administração do Metotrexato, se injeção local ou administração combinada, os autores aconselham a ser escolhido consoante a experiência do especialista e os resultados da respetiva prática clínica. No entanto, se estes critérios não estiverem reunidos, Legris et al. (24) recomenda o recurso a procedimento

Gravidez com implantação na cicatriz de cesariana anterior

cirúrgico adicional, sendo este escolhido consoante o tipo de gravidez de cicatriz de cesariana, ou seja, se do tipo I, o procedimento mais favorável será aspiração ou histeroscopia com possível recurso a EAU consoante o tamanho e profundidade de invasão do trofoblasto, enquanto para o tipo II, o procedimento recomendado será cirurgia conservativa por EAU seguida de histerotomia com ressecção do tecido ectópico por laparotomia ou laparoscopia.

Durante o seguimento, pode ser necessário administrar uma segunda injeção de Metotrexato, recorrer a cirurgia no caso de falha da terapêutica médica ou no caso de hemorragia severa. A ocorrência de eventos hemorrágicos pressupõe o recurso a double-balloon catheter, a fim de comprimir as artérias cervicovaginais. Se não cessar a hemorragia, então a embolização das artérias uterinas deverá ser realizada o mais depressa possível. Porém, se a hemorragia continuar ativa, dever-se-à recorrer a uma cirurgia de emergência (24).

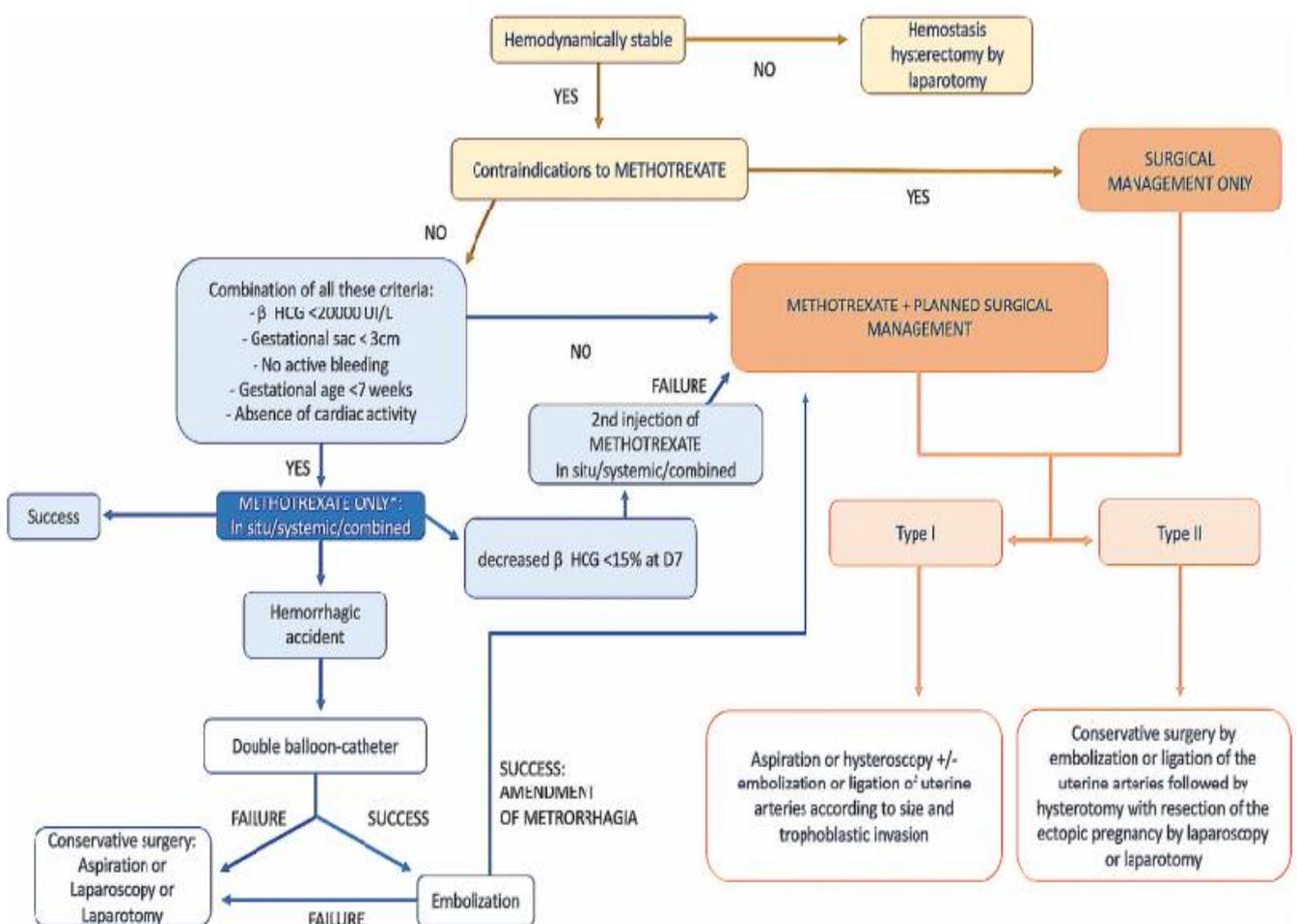


Figura 1 - quadro- resumo do algoritmo proposto pelos autores, retirado de (24).

4.1.5. Proposta de algoritmo

Para a minha proposta de algoritmo considero ser necessário caracterizar e agrupar cada gravidez de cicatriz de cesariana no seu contexto.

Assim, em primeiro lugar, será necessário dividir os casos de gravidez na cicatriz de cesariana caso se tratem de gravidezes evolutivas ou gravidezes não evolutivas. No caso das não evolutivas, pode-se optar pela abordagem expectante, uma vez que apresentam elevadas taxas de resolução espontânea associados a baixas taxas de complicações (10,11). No entanto, se com esta abordagem houver hemorragia persistente, indica-se controlo hemorrágico com EAU ou cirurgia conservadora de emergência (11,24) .

Considerando os casos que apresentem gravidez evolutiva, deverá dividir-se as pacientes consoante as mesmas se encontrem com estabilidade hemodinâmica ou instabilidade hemodinâmica. Deste modo, se gestantes se apresentam com instabilidade hemodinâmica deve ser considerada cirurgia conservadora de emergência ou histerectomia (24). Já se as grávidas se mantiverem com estabilidade hemodinâmica, agrupa-se ainda as doentes em dois outros grupos: 1) as que desejem preservar a gestação corrente e não apresentem características ecográficas que indiquem invasão do miométrio e espessura do miométrio >4mm na ecografia do primeiro trimestre, e 2) as que prefiram terminar a gestação corrente ou tenham características de invasão miometrial ou espessura do miométrio <4mm (14). Nesse sentido, o grupo que irá preservar a gestação fará tratamento expectante e deverá ser programada cesariana eletiva para as 34/35 semanas (11). Já o grupo que irá terminar a gravidez é aconselhado o tratamento médico com Metotrexato, exceto no caso de doentes que apresentem contraindicações ao Metotrexato, que serão encaminhadas para procedimento cirúrgico com controlo hemorrágico, como o caso de EAU (24). Se após tratamento com Metotrexato se verificar hemorragia persistente pode ser tentado o double-ballon catheter ou EAU(24).

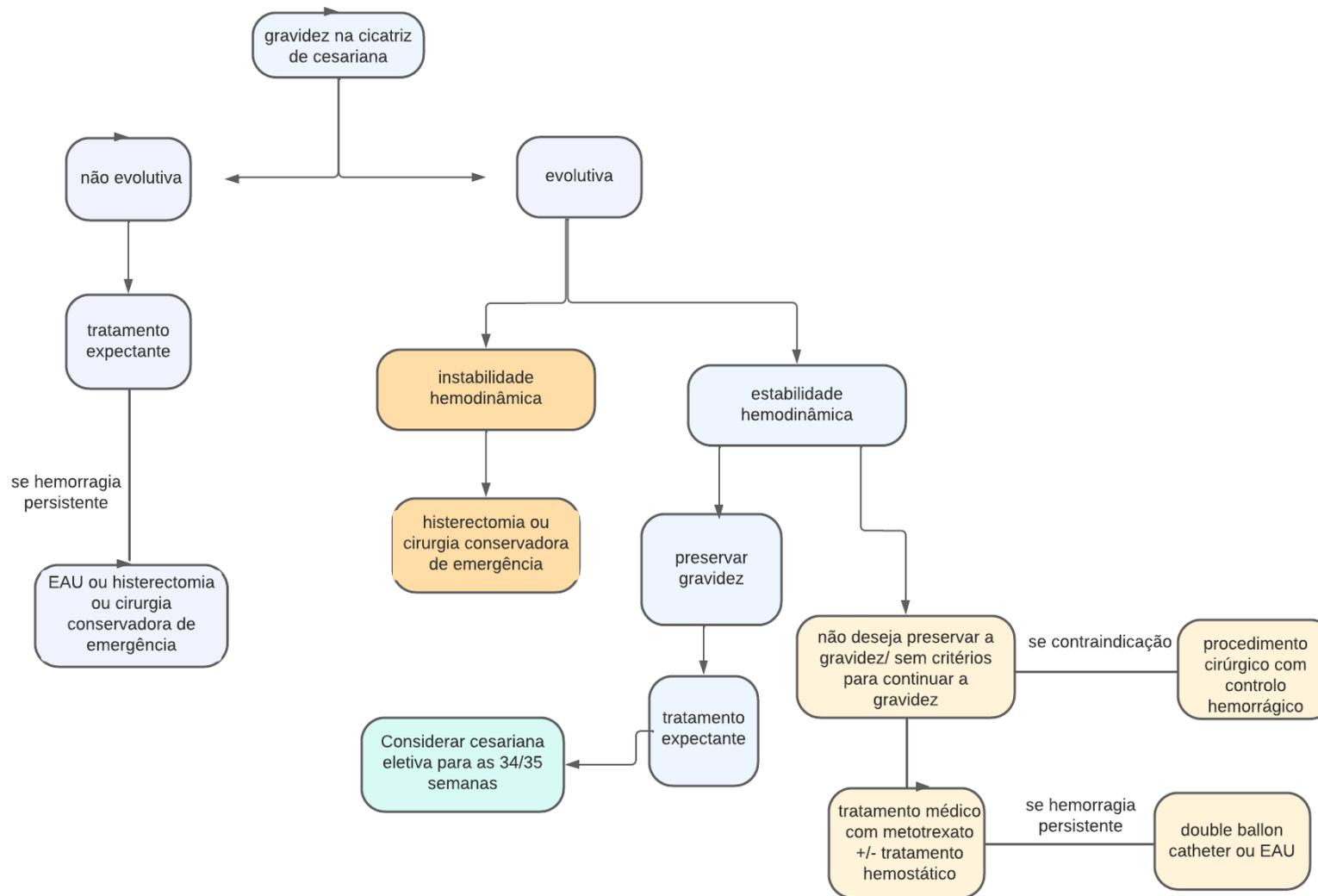


Figura 2- proposta de algoritmo, baseado em Cali (10), Jayaram (11), Kaelin Agten (14), Legris (24).

Gravidez com implantação na cicatriz de cesariana anterior

5. Conclusão e perspectivas futuras

A gravidez com implantação na cicatriz de cesariana anterior é uma forma rara de gravidez ectópica reportada há relativamente pouco tempo, sendo o primeiro caso relatado na década de 70, pelo que a experiência sobre esta temática é ainda escassa e deficiente. Apesar da relativa insuficiente informação sobre esta condição, os especialistas em ginecologia e obstetrícia devem estar familiarizados com esta entidade, de modo a implementarem medidas terapêuticas precoces, que evitem riscos, complicações e morbidades desnecessárias.

A ecografia obstétrica precoce no primeiro trimestre permite o diagnóstico, no entanto a acuidade diagnóstica depende não só dos critérios ecográficos estabelecidos para gravidez na cicatriz de cesariana, como também de uma adequada formação médica em ecografia.

O tratamento de gravidez de cicatriz de cesariana depende dos achados ecográficos. No caso de gravidez não evolutiva, deve ser preferido o tratamento expectante dado a sua elevada taxa de evolução para resolução espontânea associada a uma baixa taxa de complicações. Já no caso de gravidez evolutiva, esta pode ser abordada tendo em conta o tipo e evolução de gravidez de cicatriz de cesariana. Assim, se as características ecográficas sugerirem suspeita de invasão miometrial pelo trofoblasto, é aconselhado o término da gravidez, contrastando com aquelas em que não haja suspeita de invasão miometrial, em que pode ser dada a possibilidade da abordagem expectante.

Dado que a gravidez com implantação na cicatriz de cesariana anterior é uma gravidez ectópica com aumento da sua incidência nos últimos anos, verifica-se a necessidade de capacitar os profissionais com os conhecimentos necessários para o seguimento desta condição. Assim, as instituições hospitalares e os profissionais de saúde devem desenvolver os seus conhecimentos, a fim de melhor diagnosticar e tratar as doentes com gravidez na cicatriz de cesariana, pelo que esta entidade deve ser alvo de divulgação tanto nos serviços de ginecologia e obstetrícia como no âmbito das sociedades científicas.

Dada a raridade desta patologia, seria interessante a implementação de um estudo prospetivo multicêntrico sobre a gravidez na cicatriz de cesariana, com a implementação de um algoritmo de tratamento devidamente estruturado, tal como por nós proposto. A partir desse estudo poderia então ser criado um protocolo definitivo de diagnóstico e tratamento gravidez na cicatriz de cesariana.

Gravidez com implantação na cicatriz de cesariana anterior

6. Referências bibliográficas

1. Castro JS, Quintas A, Batista S, Valente F. Conservative management of an ectopic pregnancy complicating caesarean scar pregnancy – case report. 2015;9(4):329–33.
2. Peđraszewski P, Wlaźlak E, Panek W, Surkont G. Cesarean scar pregnancy – a new challenge for obstetricians. *J Ultrason*. 2018;18(72):56–62.
3. Patel MA. Scar ectopic pregnancy. *J Obstet Gynecol India*. 2015;35(6):372–5.
4. Ng BK, Lim PS, Ahmad S, Kampan NC, Abdul Karim AK, Omar MH. Cesarean scar pregnancy: What can we offer? *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2015;54(2):208–10.
5. Tamada S, Masuyama H, Maki J, Eguchi T, Mitsui T, Eto E, et al. Successful pregnancy located in a uterine cesarean scar: A case report. *Case Reports Women's Heal* [Internet]. 2017;14(November 2016):8–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crwh.2017.03.003>
6. Yang X, Zheng W, Zhang H, Wei X, Yan J, Yang H. Expectant management of cesarean scar pregnancy in 13 patients. *J Matern Neonatal Med*. 2021;
7. Liu D, Yang M, Wu Q. Application of ultrasonography in the diagnosis and treatment of cesarean scar pregnancy. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2018;486(August):291–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.08.012>
8. OuYang Z, Xu Y, Li H, Zhong B, Zhang Q. Transvaginal hysterotomy: A novel approach for the treatment of cesarean scar pregnancy. *Taiwan J Obstet Gynecol* [Internet]. 2019;58(4):460–4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2019.05.005>
9. Michaels AY, Washburn EE, Pocius KD, Benson CB, Doubilet PM, Carusi DA. Outcome of cesarean scar pregnancies diagnosed sonographically in the first trimester. *J Ultrasound Med*. 2015;34(4):595–9.
10. Cali G, Timor-Tritsch IE, Palacios-Jaraquemada J, Monteagudo A, Buca D, Forlani F, et al. Outcome of Cesarean scar pregnancy managed expectantly: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(2):169–75.
11. Jayaram P, Okunoye G, Al Ibrahim AA, Ghani R, Kalache K. Expectant management of caesarean scar ectopic pregnancy: A systematic review. *J Perinat Med*. 2018;46(4):365–72.

12. Timor-Tritsch IE, Khatib N, Monteagudo A, Ramos J, Berg R, Kovács S. Cesarean scar pregnancies: Experience of 60 cases. *J Ultrasound Med.* 2015;34(4):601–10.
13. Zosmer N, Fuller J, Shaikh H, Johns J, Ross JA. Natural history of early first-trimester pregnancies implanted in Cesarean scars. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;46(3):367–75.
14. Kaelin Agten A, Cali G, Monteagudo A, Oviedo J, Ramos J, Timor-Tritsch I. The clinical outcome of cesarean scar pregnancies implanted “on the scar” versus “in the niche.” *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2017;216(5):510.e1-510.e6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2017.01.019>
15. Cheung VYT. Local methotrexate injection as the first-line treatment for cesarean scar pregnancy: Review of the literature. *J Minim Invasive Gynecol.* 2015;22(5):753–8.
16. Kim YR, Moon MJ. Ultrasound-guided local injection of methotrexate and systemic intramuscular methotrexate in the treatment of cesarean scar pregnancy. *Obstet Gynecol Sci.* 2018;61(1):147–53.
17. Jayaram PM, Okunoye GO, Konje J. Cesarean scar ectopic pregnancy: diagnostic challenges and management options. *Obstet Gynaecol.* 2017;19(1):13–20.
18. Lu F, Liu Y, Tang W. Successful treatment of cesarean scar pregnancy with transvaginal injection of absolute ethanol around the gestation sac via ultrasound. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019;19(1):1–9.
19. Osada H, Teramoto S, Kaijima H, Segawa T, Miyauchi O, Nagaiishi M, et al. A Novel Treatment for Cervical and Cesarean Section Scar Pregnancies by Transvaginal Injection of Absolute Ethanol to Trophoblasts: Efficacy in 19 Cases. *J Minim Invasive Gynecol* [Internet]. 2019;26(1):129–34. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2018.04.021>
20. Wang DB, Chen YH, Zhang ZF, Chen P, Liu KR, Li Y, et al. Evaluation of the transvaginal resection of low-segment cesarean scar ectopic pregnancies. *Fertil Steril.* 2014;101(2):602–6.
21. Chen YQ, Liu HS, Li WX, Deng C, Hu XW, Kuang PJ. Efficacy of transvaginal debridement and repair surgery for cesarean scar pregnancy: A cohort study compared with uterine artery embolism. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(11):21187–93.
22. Birch Petersen K, Hoffmann E, Rifbjerg Larsen C, Nielsen HS. Cesarean scar pregnancy: A systematic review of treatment studies. *Fertil Steril* [Internet].

- 2016;105(4):958–67. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.12.130>
23. Maheux-Lacroix S, Li F, Bujold E, Nesbitt-Hawes E, Deans R, Abbott J. Cesarean Scar Pregnancies: A Systematic Review of Treatment Options. *J Minim Invasive Gynecol* [Internet]. 2017;24(6):915–25. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2017.05.019>
 24. Legris ML, Gabriele V, Host A, Akladios C, Garbin O, Lecointre L. Cesarean scar pregnancy: Two case report and therapeutic management algorithm. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2021;50(4).
 25. Zhang H, Shi J, Yang Y, Liang Y, Gao X, Wang J, et al. Transvaginal surgical management of cesarean scar pregnancy II (CSP-II): An analysis of 25 cases. *Med Sci Monit*. 2015;21:3320–6.
 26. Li J, Li H, Jiang J, Zhang X, Shan S, Zhao X, et al. Dilatation and curettage versus lesion resection in the treatment of cesarean-scar-pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Taiwan J Obstet Gynecol* [Internet]. 2021;60(3):412–21. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2021.03.006>
 27. Özcan HÇ, Uğur MG, Balat Ö, Sucu S, Mustafa A, Tepe NB, et al. Is ultrasound-guided suction curettage a reliable option for treatment of cesarean scar pregnancy? A cross-sectional retrospective study. *J Matern Neonatal Med*. 2018;31(22):2953–8.
 28. Timor-Tritsch IE, Monteagudo A, Bennett TA, Foley C, Ramos J, Kaelin Agten A. A new minimally invasive treatment for cesarean scar pregnancy and cervical pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2016;215(3):351.e1-351.e8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2016.03.010>
 29. Timor-Tritsch IE, Cali G, Monteagudo A, Khatib N, Berg RE, Forlani F, et al. Foley balloon catheter to prevent or manage bleeding during treatment for cervical and Cesarean scar pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;46(1):118–23.
 30. Gonzalez N, Tulandi T. Cesarean Scar Pregnancy: A Systematic Review. *J Minim Invasive Gynecol* [Internet]. 2017;24(5):731–8. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2017.02.020>
 31. Kwaśniewska A, Stupak A, Krzyzanowski A, Pietura R, Kotarski J. Cesarean scar pregnancy: Uterine artery embolization combined with a hysterectomy at 13 weeks' gestation - a case report and review of the literature. *Ginekol Pol*. 2014;85(12):961–

- 7.
32. Zhang B, Jiang ZB, Huang MS, Guan SH, Zhu KS, Qian JS, et al. Uterine artery embolization combined with methotrexate in the treatment of cesarean scar pregnancy: Results of a case series and review of the literature. *J Vasc Interv Radiol* [Internet]. 2012;23(12):1582–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvir.2012.08.013>
 33. Hong Y, Guo Q, Pu Y, Lu D, Hu M. Outcome of high-intensity focused ultrasound and uterine artery embolization in the treatment and management of cesarean scar pregnancy. *Med (United States)*. 2017;96(30).
 34. Huang L, Du Y, Zhao C. High-intensity focused ultrasound combined with dilatation and curettage for Cesarean scar pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;43(1):98–101.
 35. Xiao J, Zhang S, Wang F, Wang Y, Shi Z, Zhou X, et al. Cesarean scar pregnancy: Noninvasive and effective treatment with high-intensity focused ultrasound. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2014;211(4):356.e1-356.e7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2014.04.024>
 36. Xiao X, Feng Z, Li T, Yi B, Zhang S, Wang W. Comparing the Efficacy and Safety of High-Intensity Focused Ultrasound and Uterine Artery Embolization in Caesarean Scar Pregnancy: A Meta-analysis. *Adv Ther* [Internet]. 2019;36(6):1314–25. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12325-019-00959-w>
 37. Timor-Tritsch IE, Monteagudo A, Cali G, D'Antonio F, Agten AK. Cesarean Scar Pregnancy: Patient Counseling and Management. *Obstet Gynecol Clin North Am* [Internet]. 2019;46(4):813–28. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2019.07.010>
 38. Timor-Tritsch IE, Monteagudo A, Cali G, D'Antonio F, Kaelin Agten A. Cesarean Scar Pregnancy: Diagnosis and Pathogenesis. *Obstet Gynecol Clin North Am* [Internet]. 2019;46(4):797–811. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2019.07.009>
 39. Lata K, Ann A, Akshita D, Isha P, Seema K, Alka S. Laparoscopic Excision of Cesarean Scar Ectopic Pregnancy. *J Obstet Gynecol India* [Internet]. 2020;70(5):397–401. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13224-020-01325-5>
 40. Weilin C, Li J. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive*

Biology Successful treatment of endogenous cesarean scar pregnancies with transabdominal ultrasound-guided suction curettage alone. *Eur J Obstet Gynecol* [Internet]. 2014;183:20–2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.10.017>

41. Peng P, Ggui T, Liu X, Chen W, Lliu Z. Comparative efficacy and safety of local and systemic methotrexate injection in cesarean scar pregnancy. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11:137–42.
42. Kanat-Pektas M, Bodur S, Dundar O, Bakir VL. Systematic review: What is the best first-line approach for cesarean section ectopic pregnancy? *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2016;55(2):263–9.