



Gravidez ectópica: perspectivas terapêuticas

Ectopic pregnancy: therapeutic perspectives

Embarazo ectópico: perspectivas terapêuticas

Renata Costa das Neves¹, José Fernandes de Souza Viana¹.

RESUMO

Objetivo: Correlacionar estudos que abordam sobre métodos de tratamento em situações de gravidez ectópica, e discutir quais as novas perspectivas para seu tratamento. **Métodos:** Realizou-se uma revisão integrativa da literatura através do levantamento de artigos publicados em português e inglês nas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde e PubMed, utilizando os Descritores em Saúde 'gravidez ectópica', 'tratamento' e 'sinais e sintomas'. **Resultados:** Foram encontrados um total de 30.424 documentos que passaram por um processo de triagem, resultando na exclusão de 30.314 documentos devido a fatores como ano de publicação, idioma, tipo de estudo, estudos não disponíveis de forma gratuita e estudos duplicados. Posteriormente 108 artigos foram excluídos após a revisão do título e resumo, restando apenas 16 artigos para leitura na íntegra e por fim, 13 artigos foram considerados relevantes e selecionados para coleta, análise e discussão dos dados. **Considerações finais:** Pode-se considerar que a conduta cirúrgica é o método mais comum de tratamento, podendo optar-se também pela conduta conservadora e administração de medicações, o metotrexato se apresenta como uma opção consolidada, novos estudos estão em busca de associações como gefitinibe e letrozol visando maior sucesso terapêutico, porém necessitam de maiores pesquisas que comprovem sua eficácia em uso rotineiro.

Palavras-chave: Gravidez ectópica, Manifestações clínicas, Diagnóstico, Tratamento.

ABSTRACT

Objective: To correlate studies that address treatment methods in situations of ectopic pregnancy and discuss new perspectives for its treatment. **Methods:** An integrative literature review was carried out by surveying articles published in Portuguese and English in the Virtual Health Library and PubMed databases, using the Health Descriptors 'ectopic pregnancy', 'treatment' and 'signs and symptoms'. **Results:** A total of 30,424 documents were found that went through a screening process, resulting in the exclusion of 30,314 documents due to factors such as year of publication, language, type of study, studies not available for free and duplicate studies. Subsequently, 108 articles were excluded after reviewing the title and abstract, leaving only 16 articles to be read in full and finally, 13 articles were considered relevant and selected for data collection, analysis and discussion. **Final considerations:** It can be considered that surgical management is the most common method of treatment, and conservative management and medication administration can also be chosen, methotrexate presents itself as a consolidated option, new studies are looking for associations such as gefitinib and letrozole aiming for greater therapeutic success, but they require further research to prove their effectiveness in routine use.

Keywords: Ectopic pregnancy, Clinical manifestations, Diagnosis, Treatment.

¹ Universidade do Estado do Amazonas, Manaus – AM.

RESUMEN

Objetivo: Correlacionar estudios que aborden métodos de tratamiento en situaciones de embarazo ectópico y discutir nuevas perspectivas para su tratamiento. **Métodos:** Se realizó una revisión integradora de la literatura mediante el levantamiento de artículos publicados en portugués e inglés en la Biblioteca Virtual en Salud y en las bases de datos PubMed, utilizando los Descriptores de Salud 'embarazo ectópico', 'tratamiento' y 'signos y síntomas'. **Resultados:** Se encontraron un total de 30.424 documentos que pasaron por un proceso de selección, resultando en la exclusión de 30.314 documentos por factores como año de publicación, idioma, tipo de estudio, estudios no disponibles de forma gratuita y estudios duplicados. Posteriormente, se excluyeron 108 artículos luego de revisar el título y el resumen, quedando solo 16 artículos para ser leídos en su totalidad y finalmente, 13 artículos fueron considerados relevantes y seleccionados para la recolección, análisis y discusión de datos. **Consideraciones finales:** Se puede considerar que el manejo quirúrgico es el método de tratamiento más común, pudiendo optarse también por un manejo conservador y administración de medicamentos, el metotrexato se presenta como una opción consolidada, nuevos estudios buscan asociaciones como gefitinib y letrozol con el objetivo de mayor éxito terapéutico, pero requieren más investigación para demostrar su eficacia en el uso rutinario.

Palabras clave: Embarazo ectópico, Manifestaciones clínicas, Diagnóstico, Tratamiento.

INTRODUÇÃO

A gravidez ectópica, também conhecida como gravidez extrauterina e comumente conhecida como “gravidez tubária”, define-se como o estabelecimento e o desenvolvimento de um zigoto em local distinto da cavidade intrauterina ordinária (AMORIM IM, et al., 2022). Seu tipo mais frequente se dá com a implantação do embrião na tuba uterina (98% dos casos) e em menor frequência na cavidade abdominal, nos ovários, no colo do útero ou mesmo na bexiga e em outros órgãos, e por sua vez é associada à fatores de risco os quais causam lesão tubária ou alteração no transporte do óvulo (CABAR FR, et al., 2016).

Uma extensa gama de fatores de risco já se apresenta esclarecido na literatura específica, como por exemplo a gestação ectópica precedente, a doença inflamatória pélvica, a idade materna avançada, e o consumo regular de cigarro. Entretanto, o mecanismo da fisiopatologia desta enfermidade ainda não está completamente elucidado (SANTOS VC, et al., 2022).

A Gravidez Ectópica localizada em uma cicatriz de cesárea é definida quando o embrião se ordena em um domínio de deiscência de incisão de cesárea anterior. O aumento da frequência destes casos tem sido relacionado ao aumento de indicações de cesárea, com dois tipos de referência, conforme a profundidade da inserção do foco ectópico: 1- Quando a gestação se desenvolve a caminho da cavidade intra-uterina. 2- Quando a gestação se desenvolve a caminho da região vesical, sendo esta última mais associada a complicações como rompimento do útero, acretismo da placenta e hemorragia interna (TIPIANI RODRIGUEZ et al., 2023).

Trata-se de uma emergência obstétrica de grande relevância, além de importante fator de mortalidade materna nas primeiras 12 semanas de gestação. Sua taxa de incidência varia entre 100 e 175 por cada grupo de 100.000 mulheres com idade entre 15 e 44 anos.

De modo geral, a gravidez ectópica é responsável por quase 2% de todas as gestações, 0,25-2% de todas as complicações relacionadas à gravidez e 9% de todas as mortes relacionadas à gestação (AMORIM IM, et al., 2022).

O avanço da tecnologia permitiu uma melhora significativa no processo de diagnóstico e tratamento da gravidez ectópica (GE). Apesar de tais melhorias, no entanto, a GE ainda é a principal causa de mortalidade materna no primeiro trimestre da gravidez. Além disso, sabe-se que há formas raras que são desafiadoras tanto na realização de um diagnóstico precoce, bem como na decisão da mais eficiente conduta de tratamento a ser adotada, a fim de se evitar um aumento nas complicações gestacionais e mesmo a mortalidade materna (TOFANI GB, et al., 2020).

O diagnóstico da gravidez ectópica se dá, inicialmente, a partir da suspeita clínica da gravidez em si, corroborada com a dosagem sérica da fração β (beta) do hormônio gonadotrófico coriônico (β -hCG) e a ultrassonografia transvaginal (USTV) ((ELIOTO-JUNIOR J, et al., 2008).

A Ressonância magnética, apesar de não ser considerada padrão-ouro no diagnóstico da gravidez ectópica, também pode ser indicada em casos de gestações ectópicas raras como as de implantação cornual e intersticial, além de apresentar grande importância na identificação de possíveis complicações (TOFANI GB, et al., 2020).

Torna-se essencial, portanto, que o diagnóstico seja realizado de forma precoce com o objetivo de se evitar a ruptura ectópica com a consequente hemorragia e óbito materno (ANYANWU M e TILOPE G, 2021; NIELSEN SK, et al., 2020).

A escolha do manejo clínico diante de um diagnóstico de gravidez ectópica depende primordialmente da apresentação clínica do quadro e dos resultados de exames ultrassonográficos. Com isso, pode-se tomar a decisão de escolha de métodos invasivos (com a necessidade de realização de cirurgia de emergência) ou com métodos não invasivos.

Ressalta-se que dentro desses métodos há possibilidades de realizar a salpingectomia ou a salpingostomia (por via laparotômica ou laparoscópica) ou ainda optar-se por tratamento medicamentoso (por via sistêmica ou tratamento local guiado por USTV) (ELIOTO-JUNIOR J, et al., 2008).

Ao considerar-se que a GE apresenta sinais clínicos multifacetados e diferentes métodos de tratamento, este estudo teve como objetivo apresentar novas perspectivas de tratamento em situação de ocorrência de gestação ectópica.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura (RIL), que tem como finalidade identificar, sintetizar e realizar uma análise ampliada acerca de uma temática ou assunto específico, baseando-se em estudos anteriores. Para a busca dos estudos, optou-se pelas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e PubMed.

Para guiar a busca, utilizaram-se os seguintes termos e descritores cadastrados nos vocabulários “Descritores em Ciências da Saúde” (DECS) e Medical Subject Headings (MeSH) com os operadores booleanos AND e OR: foram 'gravidez ectópica/Pregnancy Ectopic' e 'tratamento/treatment'.

Incluíram-se artigos de pesquisa primária, publicadas nos últimos 10 anos (2013 – 2023), com texto completo disponível e publicado em Língua Portuguesa e Língua Inglesa; com as devidas exclusões de duplicidades.

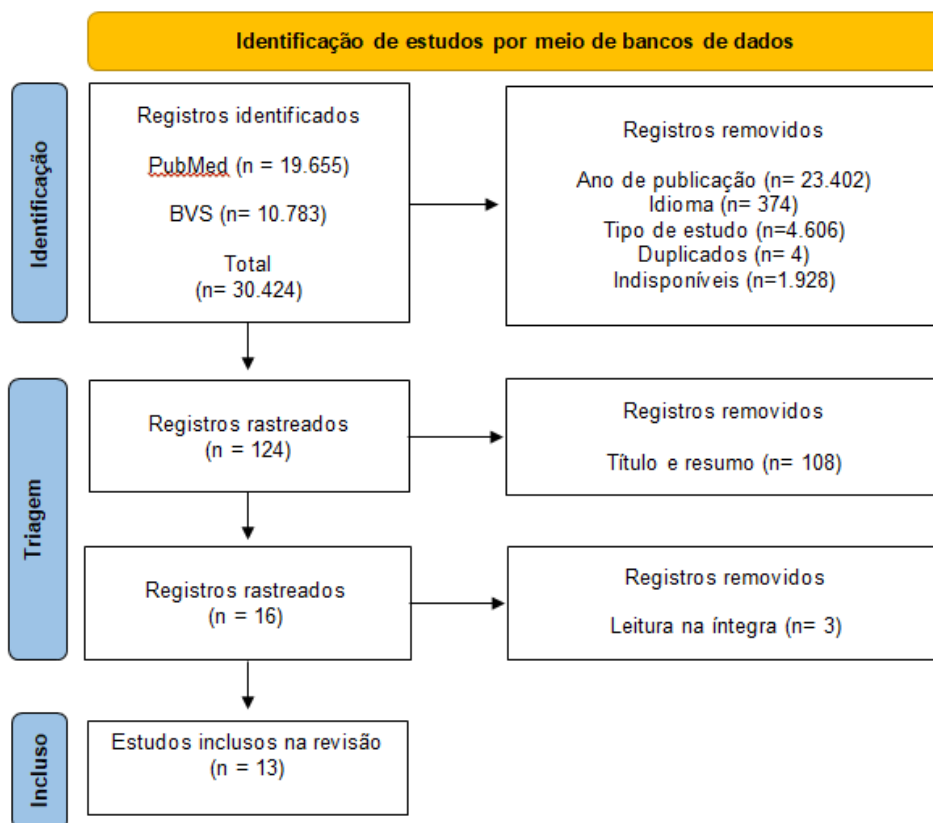
O recorte do espaço amostral de artigos foi selecionado por meio da aplicação dos critérios de inclusão e exclusão. Em seguida, foi realizada a leitura dos títulos e resumos e, por fim, os artigos selecionados para a leitura na íntegra foram submetidos a um fichamento para a coleta de informações como: autoria, periódico, ano, principais achados (manifestação clínica, diagnóstico e tratamento).

RESULTADOS

Após a busca nas bases de dados foram encontrados um total de 30.424 documentos que passaram por um processo de triagem, resultando na exclusão de 30.314 documentos devido a fatores como ano de publicação, idioma, tipo de estudo, estudos não disponíveis de forma gratuita e estudos duplicado.

Posteriormente 108 artigos foram excluídos após a revisão do título e resumo, restando apenas 16 artigos para leitura na íntegra e por fim, 13 artigos foram considerados relevantes e selecionados para coleta, análise e discussão dos dados (**Figura 1**).

Figura 1 - Fluxograma do processo de seleção dos artigos.



Fonte: Neves RC e Viana JF, 2024.

Quadro 1 – Síntese dos principais achados dos artigos selecionados para a revisão integrativa da literatura.

N	Referência	Objetivo	Metodologia	Resultados
1	Mackenzie et al. (2023)	Determinar se a mudança no dia 1 e 4 pós-tratamento os níveis séricos de hCG podem prever o sucesso do tratamento com metotrexato em dose única.	Estudo de coorte prospectivo.	A taxa global de sucesso do tratamento com metotrexato em dose única foi de 59%.
2	Horne et al. (2023)	Avaliar a eficácia do gefitinibe oral com metotrexato, versus metotrexato sozinho, no tratamento de ectópica tubária.	Ensaio multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo.	Em mulheres com gravidez ectópica tubária, a adição de gefitinibe oral ao metotrexato parenteral não oferecem benefício clínico em relação ao metotrexato e aumenta reações adversas menores.
3	Tipiani Rodríguez et al. (2023)	Descrever as características clínicas e os tratamentos da GE implantado na cicatriz da cesárea.	Estudo de coorte retrospectivo.	A GE implantada na cicatrização de uma cesárea é uma entidade pouco frequente, o manejo cirúrgico promove bons resultados.

N	Referência	Objetivo	Metodologia	Resultados
4	Buhur; Unal. (2023)	Gerenciar as modalidades de tratamento da GE.	Estudo Retrospectivo.	Um aumento na idade gestacional também leva a um aumento nos valores de β -hCG e o diâmetro do foco ectópico. À medida que o período de diagnóstico avança, a necessidade de intervenção cirúrgica aumenta.
5	Cheng; Yang. (2022)	Comparar os efeitos terapêuticos da fenestração laparoscópica e ressecção tubária parcial laparoscópica com anastomose término-terminal no tratamento da gravidez ectópica tubária.	Estudo clínico randomizado.	O método de ressecção tubária parcial laparoscópica com anastomose término-terminal é mais eficaz no tratamento da gravidez ectópica tubária e tem menos impacto na função ovariana, o que pode efetivamente melhorar a probabilidade de gravidez normal após a operação.
6	Khakwani (2022)	Comparar as taxas de sucesso e segurança de duas doses de metotrexato versus dose única de metotrexato na gravidez tubária ectópica.	Ensaio clínico aberto, randomizado e controlado.	Embora o tempo de resolução de β -hCG tenha sido significativamente baixo no protocolo de duas doses, no protocolo de dose única o metotrexato ofereceu taxas de sucesso comparáveis em relação ao protocolo de duas doses. Os efeitos colaterais foram leves e comparável em ambos os protocolos de tratamento com metotrexato. O metotrexato mostrou-se eficaz no manejo médico da gravidez ectópica.
7	Shiravani et al. (2022)	Avaliar quatro métodos de tratamento para GE, incluindo metotrexato em dose única (SD-MTX), metotrexato em dose dupla, conduta expectante e cirúrgica.	Estudo transversal.	A cirurgia é proposta como a melhor opção para os casos com grandes massas ou altos níveis de β -hCG. SD-MTX teve maior taxa de sucesso e menor tempo de internação do que o protocolo de dose dupla, e por isso se mostrou uma alternativa eficiente e segura. Outros ensaios clínicos randomizados com amostras maiores são recomendados para validar os resultados atuais.

N	Referência	Objetivo	Metodologia	Resultados
8	Berhe et al. (2021)	Avaliar a prevalência da gravidez ectópica, seus resultados de manejo e fatores associados aos resultados da gestão em Tigray, Norte da Etiópia.	Estudo transversal retrospectivo.	O manejo cirúrgico (laparotomia) foi realizado em todas as 79 mulheres diagnosticado com GE e o prontuário informa que o procedimento intraoperatório foi gerenciado corretamente em 47 mulheres e 30 pacientes desenvolveram algumas complicações após a cirurgia.
9	Rezai et al. (2021)	Avaliar a eficácia e segurança da adição de letrozol ao MTX em dose única no manejo da GE.	Ensaio clínico randomizado	Os resultados apoiam o uso de MTX + letrozol para tratar mulheres estáveis com diagnóstico de GE tubária como método seguro e eficiente. Mais estudos são necessários avaliar o letrozol sozinho como terapia alternativa em GE.
10	Zhang et al. (2020)	Resumir as características clínicas e identificar os preditores de sucesso do tratamento com metotrexato (MTX) na gravidez ectópica.	Estudo retrospectivo.	A terapia com MTX como opção de tratamento é segura e eficaz para pacientes assintomáticos e hemodinamicamente estáveis. Pacientes com gravidez ectópica que estão interessadas em tratamento conservador, independentemente do β -hCG sérico nível ou tamanho da massa anexial. A mudança no nível de β -hCG entre o dia inicial e o 4º dia é uma medida eficaz e ferramenta preditiva precoce para o sucesso da terapia com MTX para gravidez ectópica.
11	Skubisz et al. (2018)	Avaliar a eficácia e segurança da combinação de gefitinibe oral (inibidor do receptor do fator de crescimento epidérmico) com metotrexato para tratar gestações ectópicas maiores.	Estudo aberto de fase II.	A combinação gefitinibe e metotrexato é pelo menos 70% eficaz na resolução de gestações ectópicas com hCG sérico pré-tratamento de 1.000–10.000 UI/L. Esta pode ser uma nova forma de tratar a maioria das gestações ectópicas estáveis, mas precisa ser validada através de um ensaio clínico randomizado.
12	Jurkovic et al. (2017)	Comparar as taxas de sucesso do metotrexato com o placebo no tratamento conservador da gravidez ectópica tubária.	Estudo multicêntrico randomizado e controlado.	Os resultados não apoiam o uso rotineiro de metotrexato para o tratamento de mulheres clinicamente estáveis com diagnóstico de gravidez ectópica tubária apresentando níveis

N	Referência	Objetivo	Metodologia	Resultados
				séricos baixos de β -hCG (< 1500 UI/L).
13	Song et al. (2016)	Avaliar se o tratamento com metotrexato de duas doses pode melhorar a taxa de sucesso do tratamento em comparação com uma dose única protocolo em mulheres com gravidez ectópica.	Estudo randomizado.	O protocolo de duas doses não foi superior ao protocolo de dose única para o tratamento da gravidez ectópica.

Fonte: Neves RC e Viana JF, 2024.

DISCUSSÃO

A gravidez ectópica é uma emergência ginecológica de extrema relevância e um importante fator que contribui para o aumento dos índices de mortalidade e morbidade materna na metade inicial da gestação, garantir o diagnóstico antecipado e emprego do método terapêutico adequado é imprescindível para redução da mortalidade materna (ANYANWU M e TILOPE G, 2021). O tratamento da GE por muito tempo foi realizado por meio de cirurgia, porém novos estudos e aplicações têm demonstrado o potencial do tratamento conservador com o metotrexato, outros estudos, ainda, têm buscado novas alternativas que possam ser eficazes no manejo terapêutico de casos de GE, conforme será elaborado a seguir. Tradicionalmente o manejo clínico da GE é realizado por meio cirúrgico.

Neste sentido, o estudo realizado por Berher ET, et al. (2021) fez um levantamento do desfecho de 79 intervenções de casos de GE (nas seguintes localizações: trompa de Falópio, ovário e abdominais) por meio de manejo cirúrgico (laparotomia, salpingo-ooforectomia, salpingectomia, ooforectomia e ressecção corneal) e os prontuários informavam que o procedimento intraoperatório foi gerenciado corretamente em 47 mulheres e 30 pacientes desenvolveram complicações após a cirurgia (anemia, febre, infecção de ferida operatória e pneumonia); demonstrando que mais de um terço das mulheres com gravidez ectópica submetidas a cirurgia convencional tiveram um desfecho desfavorável, sendo este, observado comumente em mulheres de área rural e com anemia diagnosticada previamente ao procedimento.

No estudo de Cheng P e Yang XH (2022) foi indicado que o método de ressecção tubária parcial via laparoscópica com anastomose término-terminal é mais eficaz no tratamento da gravidez ectópica tubária e tem menos impacto na função reprodutiva, o que pode efetivamente melhorar a probabilidade de gestação viável após a operação. A partir deste contexto, percebe-se que há necessidade de buscar-se outras alternativas.

Deste modo, o estudo realizado por Jurkovic D, et al. (2017) avaliou a utilização de metotrexato em dose única sistêmica (50 mg/m²) ou placebo (utilização de cloreto de sódio a 0.9%), de modo injetável em 80 mulheres diagnosticadas com GE tubária, em que os critérios de elegibilidade consistiram em ausência de batimento cardíaco embrionário e hemoperitônio, β -hCG sérico basal <1.500 UI/L, hemograma completo dentro dos padrões de normalidade e testes bioquímicos de função hepática e renal sem alterações, além de ausência de história de doença hepática, renal ou pulmonar e observou-se que não houve diferença significativa entre os grupos de tratamento, com a sugestão que, deste modo, há a necessidade de se investigar em quais subgrupos de mulheres com gravidez ectópica tubária o metotrexato (MTX) pode ser uma alternativa segura e econômica quando comparado ao método conservador ou à cirurgia.

No entanto, a taxa relativa observada de intervenção cirúrgica foi 30% menor com uso do metotrexato do que com administração de placebo (17% vs 24%), sendo assim, necessário um estudo maior para definir se uma redução desta amplitude é estatisticamente relevante. Em contrapartida, o estudo de Song T, et al. (2016) e Khakwani M, et al. (2022) investigou a utilização do MTX em dose única (50 mg/m²) e MTX em dose

dupla (50 mg/m²) em 100 mulheres com GE tubária com níveis séricos médios de β -hCG de 1212 \pm 78 UI/ml e observou-se o sucesso do tratamento em ambos os protocolos utilizados com efeitos colaterais leves, mostrando-se eficaz no manejo terapêutico da gravidez ectópica, e Song T, et al. (2016) ainda reforça que o protocolo com duas doses de MTX não apresentou maior eficácia quando comparado ao de uma dose.

Ressalta-se que, no estudo do referido autor, os critérios de elegibilidade para a utilização de MTX foram a gravidez tubária (exceto gravidez intersticial); nível de b-hCG pré-tratamento de <15.000 mUI/ml; saco gestacional com maior diâmetro de 4 cm; estado hemodinamicamente estável; e concordância para tratamento e acompanhamento com metotrexato. Enquanto no estudo de Khakwani M, et al. (2022) foram mulheres hemodinamicamente estáveis de 20 a 35 anos, com diagnóstico de GE tubária, com b-hCG pré-tratamento abaixo de 1.500 mUI/ml, saco gestacional com seu maior diâmetro até 4 cm e dispostas a fazer tratamento e acompanhamento com MTX.

Em busca da avaliação de métodos terapêuticos em gestações ectópicas raras, Tipiani-Rodríguez O, et al. (2023) avaliaram um total de 17 pacientes com gravidez ectópica cervical, localizada em cicatriz de cesárea anterior do tipo 2, observando que o tratamento sistêmico com MTX (realizado em 07 pacientes) e o tratamento cirúrgico com realização de histerectomia (realizado em 4 pacientes) foram as formas de tratamento mais comuns.

O estudo empregou em 41,2% das pacientes o MTX sistêmico em doses múltiplas e tratamento local com injeção diretamente no saco gestacional, sem apresentar complicações maiores, evidenciando que o MTX também pode ser uma alternativa viável para o tratamento de GE implantado em cicatriz de cesárea. Ressalta-se que, dentre os métodos terapêuticos cirúrgicos empregados, também foi realizado ressecção de lesão via laparotomia exploradora (3 casos) com realização de exérese cirúrgica de toda a área de implantação e posteriormente realização de histerorrafia com possibilidade de preservação do útero, ressecção por histeroscopia (1 caso), ressecção via laparoscópica (1 caso) e dilatação uterina seguida por curetagem (1 caso), neste caso a fração Beta se encontrava no valor de 39mUI/ml, 10 mm de massa gestacional e 4,7 mm de espessura miometrial, realizado sem complicações.

Neste estudo foi registrado que a média da idade entre as mulheres foi de 35 anos, com pelo menos 1-3 cesareas anteriores, o BetaHCG na admissão teve uma média de 8.904 mUI/ml, enquanto a hemoglobina admissional se encontrava em 12 g/dL, tamanho da massa gestacional em média 27 mm (IIQ = 16-42) e a espessura miometrial residual foi de 4 mm, na admissão 11 pacientes apresentavam batimentos cardíofetais positivos e as mesmas pacientes também apresentavam sangramento vaginal, comprovando que a presença de batimentos cardíofetais pode ser um fator de risco para aumento de sangramento. Ainda são necessários maiores estudos que possam caracterizar a segurança e eficácia do emprego das diferentes alternativas terapêuticas em gestações com suspeita desta patologia.

Zhang J, et al. (2020) e Mackenzie SC, et al. (2023) demonstraram que há possibilidade de realizar preditores de sucesso de tratamento no uso do MTX; ambos os estudos investigaram o uso de MTX em 238 mulheres (β -hCG < 4.000 UI/ml) e 322 mulheres (β -hCG entre 1000 a 5000 UI/ml), respectivamente, e observaram uma taxa de sucesso em 69,5% e 59%, respectivamente, com redução dos níveis séricos de β -hCG entre 1 a 4 dias. Entretanto, em casos que não houve redução do nível sérico nesse período ou houve o aumento, as chances de sucesso foram diminuídas, sendo necessário adotar outras formas de tratamento.

Os critérios de elegibilidade no estudo de Zhang J, et al. (2020) foram: pacientes com gravidez ectópica tubária não rota; ausência de atividade cardíaca embrionária; o desejo da paciente em manter-se a fertilidade futura ou a recusa da realização da cirurgia (especialmente se o nível de β -hCG for < 2.000 UI/L ou se o a massa anexial era de 4 cm ou menos); e a paciente não possuía contraindicações para terapia com MTX.

A presença de mínima quantidade de líquido livre em fundo de saco de Douglas não era uma contraindicação para terapia com MTX, desde que a paciente se apresentasse hemodinamicamente estável. No estudo de Mackenzie SC, et al. (2023) os critérios elegibilidade, de modo geral, consistiram em

mulheres entre 18 e 50 anos, com diagnóstico de gravidez ectópica tubária ao ultrassom, que estavam hemodinamicamente estáveis, com concentrações séricas de hCG pré-tratamento 1.000 e 5.000 UI/l.

No estudo realizado por Shiravani Z, et al. (2020) e Buhur A e Unal O (2023) foi investigado a utilização do MTX dose única (50 mg/m²), MTX multidoses (50 mg/m²), tratamento cirúrgico e método conservador e observou-se em ambos os estudos que o MTX dose única foi eficaz em pacientes com níveis de β -hCG inferiores a 1.227,5 UI/ml, enquanto que pacientes com níveis de β -hCG inferiores a 520 mUI/L beneficiaram-se do tratamento expectante e o método cirúrgico foi necessário em pacientes que apresentaram valores aumentados de β -hCG, demonstrando que as opções de tratamento para GE devem ser adaptadas para cada caso individual, incluindo a observação de fatores de risco, tempo gestacional e tipo de GE.

Ainda avaliando o MTX, o estudo de Skubisz MM, et al. (2018) investigou a associação do MTX (50 mg/m²) com gefitinibe oral (250 mg/dia por 7 dias) para o tratamento alternativo da GE tubária em 28 mulheres com critérios de elegibilidade que consistiram em mulheres com idade entre 18 e 45 anos; hCG sérico pré-tratamento de 1.000–10.000 UI/L (crescente ou estático); diagnóstico ultrassonográfico de gravidez ectópica tubária definitiva (saco gestacional extrauterino com saco vitelino e/ou embrião, com ou sem atividade cardíaca) ou provável (massa anexial não homogênea) determinado por uma equipe clínica de ultrassonografistas capacitados, qualificados e experientes; nenhuma evidência clínica de sangramento em cavidade abdominal; ausência de sinais de irritação peritoneal; pressão arterial e frequência cardíaca estáveis; resultado de hemoglobina no primeiro dia entre 100 e 165 g/ com níveis de β -hCG entre 1.000 e 10.000 UI/ml.

Após o tratamento foi relatado que a combinação gefitinibe e metotrexato é pelo menos 70% eficaz na resolução de gestações ectópicas com hCG sérico pré-tratamento de 1.000–10.000 UI/L, não foi evidenciado nenhum efeito colateral grave relacionado à medicação, e sim apenas reações leves como erupções cutâneas e diarreia. Além disso, não houve alteração bioquímica laboratorial em exames seriados de teste de função renal. Entretanto, no estudo realizado por Horne AW, et al. (2023) com 328 mulheres também randomizadas para receber um a associação do MTX (50 mg/m²) com gefitinibe (250 mg/dia) ou MTX com placebo observou que a adição de gefitinibe oral ao metotrexato parenteral, não oferecem benefício clínico em relação ao metotrexato e aumenta-se a frequência de reações adversas menores.

Cabe ressaltar que os critérios de inclusão utilizados pelo autor, que consistiram em mulheres com GE tubária (sem atividade cardíaca embrionária), com idade entre 18 e 50 anos; concentrações séricas de hCG de 1.000–5.000 UI/L anterior ao tratamento (dentro de 1 dia corrido após randomização); clinicamente estável; hemoglobina entre 100 g/L e 165 g/L (não mais que 3 dias corridos antes da randomização); e um diagnóstico definitivo de GE tubária.

Ainda buscando novas alternativas, no estudo realizado por Rezaei Z et al., (2021) foi avaliada a eficácia e segurança da adição de letrozol, um inibidor da aromatase, que se liga reversivelmente ao citocromo P450 e evita a produção de estrogênio através da aromatase, na dosagem de 2,5 miligramas a cada 12 horas por 7 dias) ao MTX (50 mg/m²) em dose única no manejo da GE tubária em 90 mulheres, no qual os critérios de elegibilidade consistiram em mulheres entre 18 e 45 anos, níveis de β -hCG \leq 3500, ausência de frequência cardíaca fetal, diâmetro médio da massa anexial \leq 3,5cm, condição clínica e hemodinamicamente estável, ausência de dor abdominal significativa, sem história de reações alérgicas ao MTX e ao letrozol.

Sendo aplicados também critérios de exclusão, como alterações de testes de função hepática e renal, ausência de líquido livre na cavidade, gestação heterotópica, uso de metadona ou insatisfação ao uso do MTX ou letrozol. Os resultados demonstraram que o grupo tratado somente com MTX houve pequeno aumento nos níveis de β -hCG no dia 4, seguido por uma diminuição padrão nos dias 7 e 14 e no grupo MTX combinado ao letrozol houve redução dos níveis de β -hCG do dia 1 ao dia 14, evidenciando que a associação do letrozol ao MTX leva a uma diminuição do β -hCG mais rapidamente a partir do primeiro dia, além disso, não foi observado efeito colateral relacionado ao medicamento, assim, os resultados

apoiam o uso de MTX combinado ao letrozol para tratar mulheres estáveis com diagnóstico de EP tubária como método seguro e eficiente, porém, são necessários novos estudos para avaliar essa combinação em outros tipos de GE e o uso do letrozol sozinho como terapia alternativa.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diversos estudos têm buscado investigar a eficácia dos métodos terapêuticos na gravidez ectópica, com a percepção de se ter a utilização do metotrexato como um método já consolidado em especial nos casos de gestação ectópica tubária. Ressalta-se a necessidade de realização de estudos que investiguem a eficácia do MTX em outros tipos de gestação ectópica não tubária e a consideração de seu uso nos casos de GE cervical. Além disso, observa-se a busca pela combinação do MTX a outras medicações como gefitinibe e letrozol com o propósito de se obter maior sucesso terapêutico e a redução dos efeitos adversos. Ainda são necessários, no entanto, maiores estudos os quais possam elucidar tais associações, com a comprovação de sua eficácia em uso rotineiro. O manejo cirúrgico, por sua vez, é a forma mais comum de tratamento e deve ser adotado quando não houver resposta ao tratamento conservador ou medicamentoso, além dos casos de risco iminente à vida.

REFERÊNCIAS

1. AMORIM IM, et al. Uma abordagem geral da Gravidez Ectópica: revisão de literatura. *Revista Eletrônica Acervo Médico*, 2022; 16: 1-6.
2. ANYANWU Me TILOPE G. Ectopic pregnancy at the Gambian Tertiary hospital. *Afr Health Sci*, 2021; 21(1): 295-303.
3. BERHE ET, et al. Ectopic Pregnancy in Tigray, Ethiopia: A Cross-Sectional Survey of Prevalence, Management Outcomes, and Associated Factors. *Journal of Pregnancy*. 2021; 2021:1-8.
4. BOYCHUK A, et al. Ectopic pregnancy and its long- term results. *Wiad Lek*, 2020; 73(1): 139-144.
5. BUHUR A e UNAL O. Management of ectopic pregnancy in a tertiary hospital: a retrospective cohort study. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2023; 27: 3500-3507.
6. CABAR FR, et al. Serum concentration of vascular endothelial growth factor and depth of trophoblastic invasion in ampullary ectopic pregnancy. *Clinics (Sao Paulo)*. 2016 Dec; 71(12): 699-702.
7. CHENG P e YANG XH. Preservation of the fallopian tube in ectopic tubal pregnancy. *Ann Ital Chir*. 2022; 93(2): 241-247.
8. HORNE AW, et al. Combination of gefitinib and methotrexate to treat tubal ectopic pregnancy (GEM3): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2023, 401: 655-63.
9. JUNIOR-ELITO J, et al. Predictive score for the systemic treatment of unruptured ectopic pregnancy with a single dose of methotrexate. *Int J Gynaecol Obstet.*, 1999; 67(2): 75-9.
10. JURKOVIC D, et al. Single-dose systemic methotrexate vs expectant management for treatment of tubal ectopic pregnancy: a placebo-controlled randomized trial. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017; 49: 171-176.
11. KHAKWANI M, et al. Treatment success with two doses of methotrexate vs single dose of methotrexate in Ectopic Tubal Pregnancy. *Pak J Med Sci July*. 2022; 38(6): 1436-1440.
12. MACKENZIE SC, et al. Early (Days 1-4) post-treatment serum hCG level changes predict single-dose methotrexate treatment success in tubal ectopic pregnancy. *Human Reproduction*, 2023; 38(7), 1261-1267.
13. NIELSEN SK, et al. Abdominal ectopic pregnancy. *UgeskrLaeger*, 2020; 182(15): V08190467.
14. REZAI Z, et al. The Effective Role of Adding Letrozole to Methotrexate in the Management of Tubal Ectopic Pregnancies, a Randomized Clinical Trial. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 2021; 20 (4): 378-384.
15. SANTOS VC, et al. Gestação ectópica: aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos e manejo terapêutico. *Brazilian Journal of Development* 2022; 2525-8761.
16. SHIRAVANI Z, et al. Comparing four different methods for the management of ectopic pregnancy: A cross-sectional study. *International Journal of Reproductive BioMedicine*. 2022; 20(3): 177-184.
17. SKUBISZ M, et al. Gefitinib and Methotrexate to Treat Ectopic Pregnancies with a Pre-Treatment Serum hCG 1000-10,000 IU/L: Phase II Open Label, Single Arm Multi-Centre Trial. *EBioMedicine*. 2018; 33 - 276-281.
18. SONG T, et al. Single-dose versus two-dose administration of methotrexate for the treatment of ectopic pregnancy: a randomized controlled trial. *Human Reproduction*. 2016; 31(2): 332-338.
19. TIPIANI-RODRÍGUEZ O, et al. Treatment of ectopic pregnancy implanted on cesarean scar: cohort study 2018-2022, Lima, Peru. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*, 2023; 74(23): 128-135.
20. TOFANI GB, et al. O papel da ressonância magnética na distinção das gestações intersticial, cornual e angular. *Femina*, 2020; 48(3): 173-176.
21. ZHANG J, et al. Predictors and clinical features of methotrexate (MTX) therapy for ectopic pregnancy. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2020; 20:654.