



USO DE METOTREXATO NO MANEJO DA GRAVIDEZ ECTÓPICA

Relatório de Avaliação de Tecnologias em Saúde

NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM
SAÚDE/SES-MT

RELATÓRIO 3/2025

2025

Coordenação do trabalho: Comissão Permanente de Farmácia e Terapêutica do Estado de Mato Grosso (CPFT-MT) / Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da SES-MT.

Grupo de trabalho:

Kelli Carneiro de Freitas Nakata – membro do NATS-SES-MT

Lucí Emilia Grzybowski de Oliveira - membro do NATS-SES-MT

Gilson Yugi Nakata - membro do NATS-SES-MT

Ternize Mariana Guenkka - membro do NATS-SES-MT

Zenóbia Quinderé Barreto - membro do NATS-SES-MT

Revisão técnica: Kelli Carneiro de Freitas Nakata; Helder Cassio de Oliveira

Colaboradores:

Marilene Maria Feltrin – Hospital Regional de Sorriso

Silvana Carvalho Vilela - Hospital Regional de Sorriso

Jean Carls Leirson Nandi - Hospital Regional de Sorriso

Conflito de interesse: os autores declaram ausência de conflito de interesse.

Resumo Executivo

Demandante	Hospital Regional de Sorriso
Tecnologia avaliada	Metotrexato - Concentração: 25mg/ml; Solução: Injetável; Apresentação: Frasco-Ampola; Volume: 2ml.
Justificativa	<p>A gravidez ectópica acontece em cerca de 1% das gestações, e isso inclui todos os casos em que o óvulo fertilizado se implanta fora do útero. O lugar mais comum é na tuba uterina. Se não tratada, uma gravidez ectópica pode levar à ruptura da tuba, causar sangramento dentro do abdômen, levar à infertilidade, ao choque e, em casos graves, até à morte.</p> <p>Existem algumas formas de tratar essa condição: cirurgia, medicação ou uma observação cuidadosa, chamada conduta expectante.</p> <p>O uso do metotrexato por injeção no músculo tem sido uma opção de tratamento porque é menos invasivo, não precisa de cirurgia e ajuda a preservar a fertilidade. Mas nem todas as mulheres podem fazer esse tratamento. Geralmente, elas precisam ter níveis do hormônio gonadotrofina coriônica humana (β-hCG) abaixo de 5.000 unidades por litro, sem batimentos cardíacos fetais visíveis, sem massa no ovário ou na trompa, sem saco gestacional visível no ultrassom, com o endométrio não muito espesso, além de não terem muitas gestações ectópicas anteriores ou história de doença inflamatória pélvica.</p>
Objetivo	O objetivo desse parecer é avaliar se o metotrexato injetável é uma opção terapêutica viável para o manejo de gravidez ectópica.
Pergunta de pesquisa - Síntese de evidência	O metotrexato injetável é mais eficaz e seguro que cirurgia (salpingostomia ou salpingectomia) e conduta expectante no tratamento de gravidez ectópica?
Evidências	<p>-O metotrexato e a conduta expectante não apresentaram diferenças significativas para os desfechos: resolução da gravidez ectópica; falha no tratamento, gravidez intrauterina subsequente, gravidez ectópica recorrente e necessidade de intervenção cirúrgica.</p> <p>-Metotrexato e salpingostomia não apresentaram diferenças de eficácia estatisticamente significativas quando medidos em termos de sucesso do tratamento; falha terapêutica; fertilidade; gravidez ectópica recorrente, probabilidade de gravidez intrauterina. Entretanto, o metotrexato em dose única apresentou mais falhas que a cirurgia, porém um melhor desempenho na qualidade de vida em termos de funcionamento físico. Quanto a eventos adversos a duração do sangramento vaginal e náusea foi maior com o metotrexato do que com a salpingostomia.</p> <p>-Em relação a salpingectomia o metotrexato apresentou uma maior probabilidade de gravidez intrauterina posterior. No entanto, quando a eficácia foi medida através do desfecho “falha no tratamento” as evidências apontaram superioridade da salpingectomia. Já para os resultados resolução da gravidez e gravidez ectópica recorrente não houve diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos.</p> <p>- Comparado a curetagem o metotrexato é mais eficaz quando medido em termos de necessidade de transfusão, necessidade de laparoscopia de emergência e histerectomia. Já quanto ao sucesso do tratamento e necessidade de tratamento adicional a curetagem se mostrou superior.</p>

Parecer de agências internacionais	Agências internacionais do Reino Unido, Irlanda, Escócia, Canadá e redes de agências como a INATHA e a HTACG, da União Europeia, foram consultadas sobre a recomendação do uso do metotrexato injetável no tratamento de gravidez ectópica. Entre elas, as agências do Reino Unido e Irlanda aprovaram o uso do medicamento para pacientes que atendam a certos critérios específicos, tais como: estabilidade hemodinâmica, sem ruptura da trompa, β -hCG abaixo de 5000 U/L, massa < 3 cm, ausência de pulsações cardíacas fetais, sem contraindicações ao metotrexato, possibilidade de acompanhamento e acesso a serviços médicos. Essas pacientes também devem estar cientes de que pode ser necessário realizar terapias adicionais ou até mesmo uma internação de emergência se a condição piorar.
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	O monitoramento do horizonte tecnológico apontou que uma terapia oral, letrozol, está sendo avaliada para tratamento de gravidez ectópica.
Avaliações econômicas	<ul style="list-style-type: none"> - O metotrexato é mais econômico e menos efetivo que a cirurgia conservadora (salpingostomia). - O custo do uso de metotrexato em dose única para o manejo da gravidez ectópica é em média R\$ 196,85 por paciente. Já se adotada a cirurgia conservadora (salpingostomia) o custo é de R\$ 539,72. Entretanto, casos em que exigem 2 e 3 doses de metotrexato podem custar R\$ 295,59 e R\$ 420,48, respectivamente. Em contrapartida casos que se resolvem com uma única dose de metotrexato custam menos, R\$ 168,18. Já o custo da falha da cirurgia conservadora foi estimado em R\$ 887,92, enquanto o custo do seu sucesso é de R\$ 511,08. - A razão de custo-efetividade incremental foi de R\$ 20,41 negativos indicando que há uma economia de R\$ 20,41 às custas de cada percentual de efetividade perdida.
Considerações finais	<p>-O metotrexato é uma opção de tratamento para gravidez ectópica, em detrimento da cirurgia, para uma população tida como elegível ao metotrexato: níveis séricos de β-hCG abaixo de 5.000U/l; ausência de atividade cardíaca fetal, ausência de massa anexial, ausência de saco vitelino, endométrio não espesso, menor número de gestações ectópicas anteriores, história negativa para doença inflamatória pélvica.</p> <p>-O metotrexato não deve ser usado nas seguintes situações: instabilidade hemodinâmica; sinais de ruptura atual ou iminente; heterotópica com gestação uterina viável; anormalidades basais em exames iniciais; imunodeficiência; doença pulmonar crônica ativa; doença ulcerosa péptica; hipersensibilidade ao medicamento.</p>
Recomendação	Este painel RECOMENDA a incorporação de metotrexato injetável para o manejo da gravidez ectópica de pacientes selecionadas mediante construção de protocolo clínico.

1-Introdução

A gravidez ectópica é uma complicação gestacional, caracterizada pela implantação do embrião fora da cavidade uterina. O local mais comum de implantação é a tuba uterina, que representa uma taxa que varia de 95-98%. Outros locais de implantação incluem a região intersticial (porção proximal da trompa inserida na parede muscular do útero), canal cervical, parede uterina, os ovários ou a cavidade abdominal. Também pode ocorrer, gestações em locais com cicatrizes uterinas, como de cesarianas. Em situações raras, é possível que haja uma gestação heterotópica, na qual, simultaneamente, um embrião se implanta na cavidade intrauterina e outro fora da cavidade (1).

Essa condição representa uma das principais causas de mortalidade materna, sendo responsável por uma taxa que varia de 4-12% dos óbitos relacionados à gestação. Em países em desenvolvimento com poucos recursos na África, essa taxa não está claramente definida, mas presume-se que seja substancialmente mais elevada em relação aos países desenvolvidos (1). Em Mato Grosso, de acordo com dados do boletim epidemiológico de 2024, de 2019-2023, a gravidez ectópica foi responsável por 1,3% das mortes maternas nesse período (2).

Em todo o mundo, no período de 1990 a 2019 foram registrados 6,7 milhões de gestações ectópicas (3). Estima-se que 1,47% das gravidezes sejam ectópicas (4).

Fatores de risco incluem doença inflamatória pélvica, cirurgias tubárias prévias, uso de dispositivos intrauterinos, técnicas de reprodução assistida, tabagismo e idade materna avançada.

O diagnóstico é baseado em avaliação clínica, dosagem seriada de β -hCG e ultrassonografia transvaginal (5).

O objetivo do tratamento é promover a resolução física da gravidez ectópica e prevenir complicações como a ruptura da tuba uterina ou hemorragias. Também é importante preservar a fertilidade e oferecer apoio psicológico. O manejo terapêutico vai depender da estabilidade hemodinâmica da paciente, da localização da gravidez ectópica, dos níveis de β -hCG e dos achados ultrassonográficos. Desta forma, a condição pode ser tratada por meio de medicamentos, cirurgias (salpingectomia ou salpingostomia) ou conduta expectante.

O metotrexato tem sido uma opção terapêutica, em casos criteriosamente selecionados, em pacientes com níveis séricos de β -hCG abaixo de 5.000U/l e que não apresentem atividade cardíaca fetal, massa anexial e saco vitelino; com história negativa para doença inflamatória pélvica e menor número de gestações ectópicas anteriores.

Alguns estudos indicam que o tratamento com metotrexato apresenta alta taxa de sucesso terapêutico; tanto com regimes de dose única quanto com regimes de doses múltiplas. Os índices de sucesso foram 90% para dose única e 95% para múltiplas doses. (6).

Este parecer tem como objetivo avaliar se o uso do metotrexato é mais eficaz e seguro do que a intervenção cirúrgica ou expectante para em mulheres com gravidez ectópica.

2. Da tecnologia: Metotrexato

O metotrexato - MTX é um antagonista do ácido fólico amplamente utilizado no tratamento de neoplasias, psoríase grave e artrite reumatoide. Derivado do folato, inibe diversas enzimas responsáveis pela síntese de nucleotídeos, principalmente em células em proliferação ativa, como células malignas, trofoblastos e células fetais (7). Algumas características do metotrexato são apresentadas no quadro 1 abaixo.

Quadro 1 – Características do metotrexato injetável (8-10)

Princípio ativo	Metotrexato
Medicamentos registrados na ANVISA	-Fauldmetro (Libbs Farmacêutica Ltda) -MTX (Blau) -Metotrexato (Blau) -Hytas (Accord)
Classe Terapêutica	Antineoplásicos citotóxicos
Classe farmacológica	Antimetabólicos antagonistas do ácido fólico
Forma Farmacêutica	Solução injetável
Apresentação de interesse	25 mg/ml solução injetável em frasco-ampola de 2 ml
Mecanismo de ação	Inibe a síntese do ácido desoxirribonucleico (DNA) e a reprodução celular, nas células em proliferação ativa, como células malignas, trofoblastos e células fetais.
Indicações Terapêuticas	Indicações em Oncologia Tratamento dos tumores sólidos e neoplasias malignas hematológicas: -Neoplasias trofoblásticas gestacionais (coriocarcinoma uterino, corioadenoma destruens e mola hidatiforme); - Leucemias linfocíticas agudas; - Câncer pulmonar de células pequenas; -Câncer de cabeça e pescoço (carcinoma de células escamosas); - Câncer de mama; -Osteossarcoma; -Tratamento e profilaxia de linfoma ou leucemia meníngea; - Terapia paliativa de tumores sólidos inoperáveis; - Linfomas não-Hodgkin e linfoma de Burkitt. Indicação não oncológica - Psoríase grave.
Armazenamento	Armazenado em geladeira (entre 2°C e 8°C) e protegido da luz e umidade.
Contraindicações	- Hipersensibilidade ao metotrexato ou quaisquer excipientes da formulação; - Aleitamento; - Insuficiência renal grave; - Insuficiência hepática grave; - Abuso de álcool; - Infecções graves, agudas ou crônicas, (tuberculose, HIV ou outras síndromes de Imunodeficiência);

	<ul style="list-style-type: none"> - Úlceras da cavidade oral e doença ulcerosa gastrointestinal ativa conhecida; - Discrasias sanguíneas pré-existentes (hipoplasia da medula óssea, leucopenia, trombocitopenia ou anemia significativa); - Vacinação concomitante com vacinas vivas. - Durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. - Gravidez (Medicamento classificado na categoria X de risco de gravidez, portanto, não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento).
Toxicidade	Para diminuir a toxicidade e reagir contra o efeito das superdosagens de metotrexato, é indicado o ácido folínico (leucovorina). Em casos de overdose, os pacientes podem ser tratados com glucarpidase e não receber leucovorina por 2 horas antes ou depois da glucarpidase.
Sintomas de overdose	<p>Reações Hematológicas: leucopenia, trombocitopenia, anemia, pancitopenia e supressão da medula óssea.</p> <p>Reações Gastrointestinais: mucosite, estomatite, ulcerações orais, náuseas, vômitos, ulcerações e sangramentos do trato gastrointestinal.</p>
Informações sobre o registro	O metotrexato foi registrado em 02/01/2007, sob o nº 1003301370036 com o nome comercial de Fauldmetro®, comercializado pela Libbs Farmacêutica Ltda.

2.1 – Uso clínico do metotrexato na gravidez ectópica (7)

O uso clínico do metotrexato (MTX) para tratar gravidez ectópica tubária não está estabelecido em bula, configurando um uso *off label*. Segundo a base de dados uptodate tal indicação está reservada a pacientes selecionadas com capacidade (estabilidade hemodinâmica, concentração sérica de beta-gonadotrofina coriônica humana (β -hCG) maior que 5000 U/L, ausência de atividade cardíaca fetal, massas ectópicas menores que 3 a 4 cm) e disposição de seguir um rígido monitoramento (7). Abaixo é apresentados protocolos comuns no manejo clínico de gravidez ectópica por meio do metotrexato.

Dosagem e administração (7)

O MTX pode ser administrado de diferentes formas, como por via intravenosa, intramuscular ou oral, ou ainda por injeção direta no saco gestacional ectópico, usando abordagens transvaginal ou trans abdominal (laparoscópica). A via intramuscular é a mais comum para tratar gravidez tubária. A injeção local não é a primeira escolha, pois para além de dados de eficácia exige um médico experiente para realizar o procedimento. No entanto, essa técnica pode ser útil em alguns casos raros de localização diferente da gestação ectópica, como no colo do útero.

A dosagem de MTX utilizada na gravidez tubária é de 50 mg/m² de área de superfície corporal em dose dupla ou múltiplas ou 1 mg/kg de peso corporal em dose única com uma dose máxima de 100 mg em pacientes com função renal normal.

Protocolo de dose única (7)

Nesse regime de tratamento o MTX é administrado por via intramuscular (IM) numa dose de 50 mg/m² (até uma dose máxima de 100 mg em pacientes com função renal normal) seguido de monitoramento por meio da dosagem de hCG nos dias 4 e 7 do tratamento e, posteriormente uma vez por semana até obtenção de níveis indetectáveis de hCG. Alguns casos podem exigir doses adicionais de MTX.

Protocolo de duas doses (7)

É reservada para pacientes com gravidez ectópica tubária e níveis de hCG menor que 3000 U/L ou com uma massa anexial medindo > 2 cm. Neste protocolo, o MTX é administrado numa dose de 50 mg/m² (dose máxima de 100 mg em pacientes com função renal normal) nos dias 1 e 4. O monitoramento subsequente consiste do acompanhamento dos níveis séricos de hCG nos dias 1, 4 e 7. Em casos de persistência dos níveis altos de hCG (redução inferior a 15%) uma terceira ou quarta dose podem ser necessárias nos dias 7 e 11, respectivamente.

Protocolo de doses múltiplas (7)

Frequentemente o MTX é administrado por via intramuscular ou endovenosa numa dose de 1 mg/kg de peso corporal/dia até uma dose máxima de 100 mg (para quem tem função renal normal) nos dias 1, 3, 5 e 7 intercalando uma dose de 0,1 mg/kg de peso de ácido folínico nos dias 2, 4, 6 e 8. O monitoramento dos níveis séricos de hCG devem ser realizados nos dias 1, 3, 5 e 7. Em alguns casos, o tratamento pode ser interrompido antes do previsto se os resultados forem positivos, como quando a redução do hCG sérico for maior que 15% em relação à medição anterior.

3. Pergunta de pesquisa

A pergunta de pesquisa estruturada com auxílio do acrônimo PICOS, onde o “P” corresponde a população; “I” a intervenção, “C” comparador e “O”, do inglês *outcomes* (desfecho) e “S” estudos considerados, é apresentada no quadro 1 abaixo.

Quadro 1 - Pergunta de pesquisa segundo estratégia PICOS

População	Mulheres com gravidez ectópica elegíveis para tratamento farmacológico*
Intervenção	Metotrexato injetável
Comparador	Cirurgia (salpingostomia ou salpingectomia), curetagem e conduta expectante
Desfecho	Eficácia: Desaparecimento da massa ectópica; prevenção de complicações (ruptura da tuba uterina; hemorragia); prevenção da fertilidade; gravidez ectópica recorrente; resolução da dor abdominal; normalização dos níveis de β -HCG; falha no tratamento (necessidade de intervenção cirúrgica ou doses adicionais de MTX); sucesso do tratamento (normalização dos níveis séricos de β -hCG sem a necessidade de administração adicional de MTX ou intervenção cirúrgica). Segurança: eventos adversos; eventos adversos graves
Estudos	Revisões sistemáticas

*São consideradas elegíveis ao metotrexato mulheres com as seguintes características: níveis séricos de β -hCG abaixo de 5.000U/l; ausência de atividade cardíaca fetal, ausência de massa anexial, ausência de saco vitelino, endométrio não espesso, menor número de gestações ectópicas anteriores, história negativa para doença inflamatória pélvica.

Legenda: MTX=metotrexato

4. Metodologia

Foi realizada uma síntese de evidências com base em estudos de revisão sistemática. Uma estratégia de busca sensível foi elaborada com os descritores “Pregnancy, Ectopic” e “methotrexate” e seus sinônimos e adaptada as bases de dados: Pubmed, EMBASE, BVS, Epistemonikos e Cochrane utilizando o filtro de revisão sistemática (vide apêndice 1). Não houve restrição de data ou língua.

Os títulos recuperados foram encaminhados ao software Rayyan onde foram removidas as duplicatas e realizada a triagem de títulos por dois revisores independentes. As divergências foram resolvidas por consenso.

Os estudos elegíveis para leitura de texto completo passaram por processo de extração de dados em formulário padronizado e testado previamente. As seguintes informações foram extraídas: identificação do estudo; título; objetivo; desenho do estudo, incluindo o desenho dos estudos primários; amostra (número de estudos incluídos e total de participantes); intervenção (via de administração dose e posologia, quando cabível); comparador (se medicamento, informação quanto à forma farmacêutica, dosagem, duração do tratamento, terapias adjuvantes); critérios de elegibilidade (inclusão e exclusão); população (incluindo o local da gravidez ectópica); desfechos considerados (primários e secundários, incluindo o conceito do desfecho bem como o momento em que

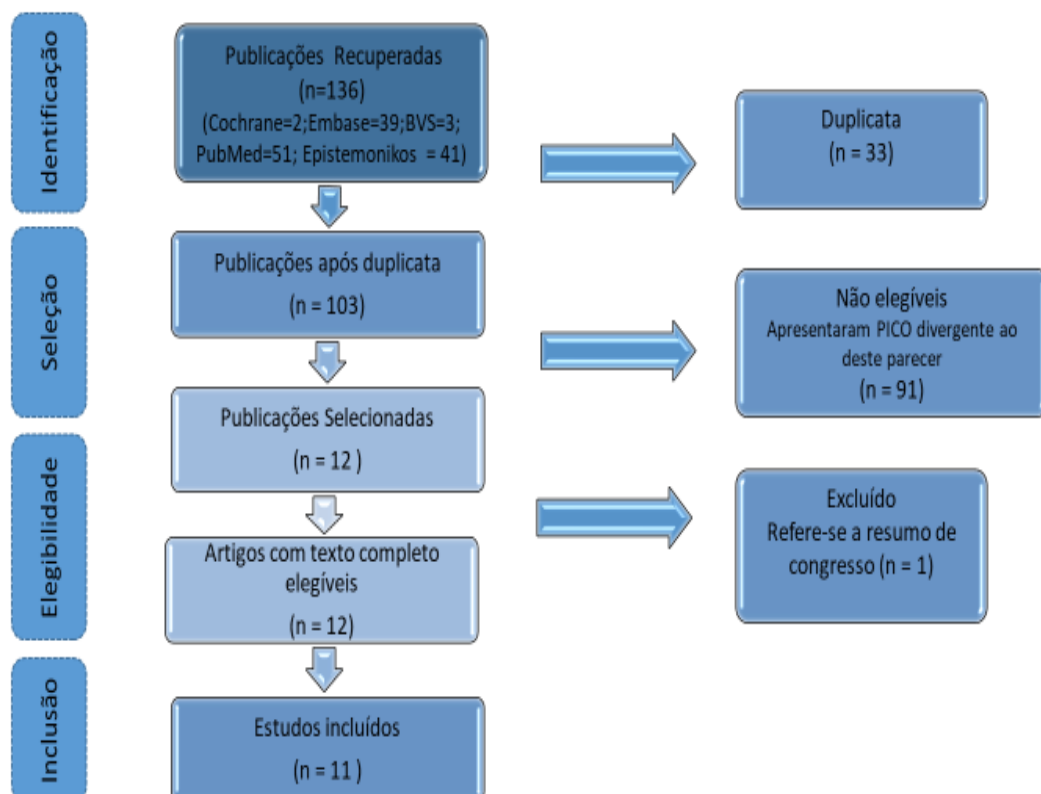
foi medido; número de participantes para cada desfecho e número de participantes ausentes para cada desfecho); método; resultados (apresentados por desfecho; população; tipo de comparação e esquema terapêutico); conclusão dos autores; financiamento; conflito de interesse; limitações. O processo de extração de dados foi realizado por um pesquisador e conferido por um segundo.

A qualidade metodológica dos estudos selecionados foi avaliada, por dois pesquisadores independentes, com auxílio da ferramenta AMSTAR 2. As divergências foram resolvidas por consenso (11).

5. Resultados da síntese de evidências

Um total de 136 títulos foram recuperados nas bases de dados. Após a remoção de duplicatas e processo de triagem 12 títulos foram selecionados para leitura completa; sendo que um deles foi excluído por se tratar de resumo de congresso (vide lista de excluídos-apêndice 2). O processo de identificação, seleção, elegibilidade e inclusão de títulos é apresentado graficamente pela figura 1.

Figura 1 – Processo de seleção de títulos



Assim, 11 estudos foram incluídos nesse parecer. As características de cada estudo, bem como a avaliação da qualidade metodológica são detalhados nos apêndices 3 e 4.

O resumo das evidências é apresentado por comparação e desfecho conforme tabela 1 abaixo.

Tabela 1 – Síntese de evidência segundo comparação e desfecho considerado (12-22)

Comparação: metotrexato versus curetagem		
Localização da gravidez ectópica: Cicatriz de cesárea		
Desfecho	Estudo	Resultado
Sucesso do tratamento	Alameddine S et al., 2024 (12)	A curetagem foi associada a uma maior chance de sucesso no tratamento em comparação ao MTX sistêmico (OR 0,22 IC 95% 0,07–0,64; p valor=0,006; I ² =0)
	Fu P et al., 2024 (13)	-Metanálise direta: houve uma diferença não estatisticamente significativa entre os grupos OR 3,75 (IC 95% 0,88 a 15,95) -Metanálise indireta: favorece a curetagem OR 0,29 (IC 95% 0,14 a 0,59)
Necessidade de tratamentos adicionais	Alameddine S et al., 2024 (12)	A curetagem foi associada a um menor risco de necessidade de tratamentos adicionais em comparação ao MTX sistêmico (OR 4,57, IC 95% 1,57-13,27; p valor=0,005; I ² =0)
Necessidade de transfusão	Alameddine S et al., 2024 (12)	A curetagem foi associada a uma maior chance de necessidade de transfusão em comparação ao MTX sistêmico (OR 0,16 IC 95% 0,01-2,30; p valor=0,178; I ² =0)
Complicações operatórias	Alameddine S et al., 2024 (12)	A curetagem foi associada a um menor risco de complicações operatórias em comparação ao MTX sistêmico (OR 1,41; IC 95% 0,08–25,17; p valor=0,842; I ² =48,9)
Laparotomia de emergência	Alameddine S et al., 2024 (12)	A curetagem foi associada a uma maior chance de laparotomia de emergência em comparação ao MTX sistêmico (OR 0,077 IC 95% 0,007–0,81; p valor=0,033; I ² =0)
Histerectomia	Alameddine S et al., 2024 (13)	A curetagem foi associada a uma maior chance de histerectomia em comparação ao MTX sistêmico (OR 0,077 IC 95% 0,007–0,81; p valor=0,033; I ² =0)

Complicações	Fu P et al., 2024 (13)	-Metanálise direta: a curetagem apresentou menos complicações que o MTX OR 0,23 (IC 95% 0,05 a 0,98) -Metanálise de rede: não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos comparados OR 3,86 (IC 95% 0,72 a 20,66)
Comparação: metotrexato versus conduta expectante Localização: Gravidez ectópica tubária		
Desfecho	Estudo	Resultado
Resolução da gravidez ectópica	Al Wattar BH et. al., 2023 (14)	Não houve diferença significativa no uso de metotrexato em dose única em comparação com a conduta expectante (RR 0,97, IC 95% 0,84 a 1,13). Resultado semelhante para a comparação de metotrexato em dose múltipla versus conduta expectante (RR 1,33, IC 95% 0,53 a 3,38)
Sucesso terapêutico	Mol et al., 2008 (15)	Não houve diferenças significativas no sucesso do tratamento entre os grupos (RR 1,00, IC 95% 0,76 a 1,32)
	Solangon et. al., 2023 (16)	O sucesso terapêutico foi alcançado em 79,3% das mulheres tratadas com metotrexato e em 68,6% das submetidas ao manejo expectante (RR 1,16; IC95% 0,95 a 1,40). Análises de subgrupos mostraram maior taxa de sucesso em mulheres com hCG ≤ 1000 IU/L e progesterona ≤ 15 nmol/L, independentemente do tratamento
	Naveed A.K. et. al., 2022 (17)	Não houve diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos (RR = 1,06, IC 95% 0,93–1,21; $I^2 = 0,0\%$, $P = 0,578$)
Falha no tratamento	Al Wattar BH et. al., 2023 (14)	- Metanálise direta: sem diferença entre os grupos RR 1,0 IC 95% 0,4 a 2,5 para metotrexato em dose múltipla e em dose única RR 0,63 IC 95% 0,29 a 1,37 -Metanálise indireta: não houve diferença significativa entre metotrexato em dose única e conduta expectante (RR 1,29 IC 95% 0,69 a 2,41). Resultado semelhante para a comparação metotrexato em dose múltipla e conduta expectante (RR 1,34 IC 95% 0,70 a 2,56)
Probabilidade de gravidez intrauterina	Hao HJ et. al., 2023 (18)	Não houve diferença significativa na probabilidade de gravidez intrauterina subsequente em pacientes submetidas a MTX em comparação com aquelas tratadas com conduta expectante, OR agrupado de 1,25 (IC 95%: 0,64 a 2,45; $P = 0,51$) e $I^2 = 34\%$
Gravidez ectópica recorrente	Hao HJ et. al., 2023 (18)	Não houve diferença significativa na probabilidade de gravidez ectópica subsequente, com um OR agrupado de 0,69 (IC 95%: 0,09 a 5,55; $P = 0,73$) e $I^2 = 63\%$

Necessidade de intervenção cirúrgica	Solangon et. al., 2023 (16)	A necessidade de intervenção cirúrgica foi menor no grupo metotrexato (9,8%) do que no grupo expectante (18,6%), embora sem diferença estatisticamente significativa (RR 0,53; IC95% 0,23 a 1,14)
	Naveed A.K. et. al., 2022 (17)	Não houve diferença estatisticamente significativa (RR = 0,77, IC 95% 0,43–1,4; I ² = 0,0%, P = 0,552)
Eventos adversos	Solangon et. al., 2023 (16)	Eventos adversos foram mais frequentes com metotrexato, incluindo náusea, mucosite, diarreia e fotossensibilidade, mas sem impacto clínico grave.
Tempo médio para resolução completa do hCG	Solangon et. al., 2023 (16)	Foi semelhante entre os grupos (metotrexato 19,7 vs conduta expectante 21,2 dias; p=0,25)
Comparação: Metotrexato versus salpingostomia Localização: Gravidez ectópica tubária		
Desfecho	Estudo	Resultado
Resolução da gravidez tubária	Al Wattar BH et. al., 2023 (18)	<p>Metanálise direta: o metotrexato demonstrou efeito semelhante na resolução da gravidez tubária em comparação com a salpingostomia (RR 1,03, IC 95% 0,67 a 1,59)</p> <p>Metanálise indireta: não houve diferença significativa entre metotrexato em dose única e salpingostomia (RR 1,02 IC 95% 0,92 a 1,14). Resultado semelhante para a comparação metotrexato em dose múltipla e salpingostomia (RR 1,02 IC 95% 0,91 a 1,14)</p>
	Hajenius PJ et. al., 2007 (19)	<p>-Metotrexato em dose múltipla: houve uma tendência não significativa para maior sucesso do tratamento com metotrexato sistêmico (OR 1,8, IC 95% 0,73 a 4,6)</p> <p>-Metotrexato em dose única: o metotrexato foi significativamente menos eficaz do que a salpingostomia laparoscópica (OR 0,38, IC 95% 0,20 a 0,71; I²=52,33%). Foram necessárias injeções adicionais de metotrexato (OR 3,3, IC 95% 1,7 a 6,7). (I² de 52%)</p>
Sucesso do tratamento	Mol et al., 2008 (15)	<p>O MTX sistêmico em múltiplas doses apresentou eficácia semelhante à laparoscopia (RR 1,15; IC95% 0,93–1,43)</p> <p>O regime de dose única de MTX mostrou eficácia inferior à cirurgia (RR 0,82; IC95% 0,72–0,94), embora tenha sido mais custo-efetivo em pacientes com níveis de hCG inferiores a 1.500 IU/L</p>
	Varma R, e Gupta J., 2011	-Metotrexato em dose única: a salpingostomia apresentou melhor resultado (RR 0,82 IC 95% 0,72

	(20)	<p>a 0,94) em comparação com metotrexato dose única</p> <p>- Metotrexato em múltiplas doses: não houve diferença entre os grupos comparados RR 1,15 IC 95% 0,93 a 1,43</p> <p>-Taxa de sucesso: 39/53 (74%) com metotrexato em dose única; 46/53 (87%) com salpingostomia laparoscópica</p>
Falha do tratamento	Al Wattar BH et. al., 2023 (18)	A comparação favoreceu o metotrexato em dose única, entretanto não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (RR 0,69 IC 0,40 a 1,18). Para a dose múltipla de metotrexato não houve diferença estatisticamente significativa (RR 1,51 IC 95% 0,75 a 3,02)
	Hajenius PJ et. al., 2007 (19)	<p>-Metotrexato em dose múltipla: a favor da cirurgia OR 0,28 (IC 95% 0,09 a 0,89)</p> <p>- Metotrexato em dose única: OR 3,34 (IC 95% 1,66 a 6,71) ($I^2=28,98\%$)</p> <p>27/120 (22,5%) mulheres tratadas com uma única dose de metotrexato apresentaram concentrações séricas de hCG com queda insuficiente. Dessas 27 mulheres, quatro foram tratadas cirurgicamente, enquanto 23 receberam injeções adicionais de metotrexato, todas com sucesso, exceto três</p>
	Liao J et. al., 2025 (21)	- Comparação direta: A metanálise mostrou um OR geral de 1,582 (IC95%: 1,062 a 2,358; $p = 0,024$). A análise de subgrupo demonstrou que uma dose única de metotrexato foi associada a uma maior taxa de falha em comparação com a salpingostomia (OR = 2,044 IC 95% 1,20 a 3,47, $p = 0,008$). Em contraste, duas ou mais doses de metotrexato não mostraram diferença significativa na taxa de falha em comparação com a salpingostomia (OR = 1,130, IC 95% 0,62 a 2,07 $p = 0,692$) ($I^2 = 0,0\%$)
Preservação das trompas	Hajenius PJ et. al., 2007 (19)	-Metotrexato em dose múltipla: Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos OR 0,82 (IC 95% 0,21 a 3,2)
Permeabilidade tubária	Long Y et. al., 2023 (22)	Não houve diferença significativa na permeabilidade das trompas de Falópio entre o tratamento sistêmico com MTX e a salpingostomia (OR = 1,09, IC 95% (0,54-2,38), $P = 0,83$)
	Varma R, e Gupta J., 2011 (20)	-Metotrexato em dose única: sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos: OR 1,47 IC 95% 0,69 a 3,14: 36/59 (61%)

		- Metotrexato sistêmico em dose múltipla: 23/42 (55%) com metotrexato e 23/39 (59%) com salpingostomia (por laparoscopia) (OR 0,84 IC 95% 0,35 a 2,02)
Fertilidade	Hajenius PJ et. al., 2007 (19)	-Metotrexato em dose múltipla: Não foram encontradas diferenças significativas para gravidez intrauterina espontânea (OR 0,82, IC 95% 0,32 a 2,1) e gravidez ectópica recorrente (OR 0,87, IC 95% 0,19 a 4,1) -Metotrexato em dose única: Não foram encontradas diferenças significativas no número de gestações intrauterinas subsequentes (OR 1,0, IC 95% 0,43 a 2,4; I ² =0%), enquanto houve uma tendência não significativa para uma menor taxa de gravidez ectópica recorrente (OR 0,54, IC 95% 0,12 a 2,4; I ² =10,82%)
	Mol et al., 2008 (15)	MTX sistêmico em dose múltipla: Não foram encontradas diferenças significativas para gravidez intrauterina (RR 0,88, IC 95% 0,49–1,60), bem como para gravidez ectópica repetida (RR 0,88, IC 95% 0,21–3,67) -MTX sistêmico em dose única: Não foram encontradas diferenças significativas para gravidez intrauterina (RR 1,01, IC 95% 0,66 a 1,54), enquanto houve uma tendência não significativa para uma menor incidência de gestações ectópicas recorrentes (RR 0,63, IC 95% 0,14–2,77)
Probabilidade de gravidez intrauterina	Hao HJ et. al., 2023 (18)	Não houve diferença significativa na probabilidade de gravidez intrauterina subsequente entre pacientes submetidas a MTX e aquelas tratadas com salpingostomia (OR: 1,04, IC 95%: 0,79 a 1,38; P = 0,78), e I ² = 0%
	Varma R, e Gupta J., 2011 (20)	Metotrexato sistêmico em múltiplas doses: 12/34 (35%) com metotrexato de dose múltipla (intramuscular) e 16/40 (40%) com salpingostomia (por laparoscopia) (RR 0,88 IC 95% 0,49 a 1,60) -Metotrexato em dose única: sem diferença entre os grupos OR 1,41 IC 95% 0,88 a 2,26 P = 0,15)
Gravidez ectópica recorrente	Hao HJ et. al., 2023 (18)	- MTX versus salpingostomia (6 estudos; n=711): Não houve diferença significativa entre os grupos OR agrupado de 1,10 (IC 95%: 0,64 a 1,90, P = 0,72), e I ² = 0%
	Varma R, e Gupta J., 2011 (20)	- Metotrexato em dose única: sem diferença entre os grupos OR 0,54 IC 95% 0,12 a 2,44 2/40 (5%) com metotrexato em dose única (intramuscular) 7/58 (12%) com salpingostomia (por laparoscopia)

		- Metotrexato em dose múltipla: 3/34 (9%) com metotrexato em doses múltiplas (intramuscular) e 4/40 (10%) com salpingostomia (por laparoscopia) (OR 0,87 IC 95% 0,19 a 4,12)
Eventos adversos	Hajenius PJ et. al., 2007 (19)	Nenhum evento adverso foi relatado no grupo de laparoscopia, enquanto quatro mulheres no grupo de metotrexato em dose única apresentaram efeitos colaterais: pequenas ulcerações na boca (n=2), olhos secos (n=2) e secreta vaginal (n=1)
	Varma R, e Gupta J., 2011 (20)	Duração Sangramento vaginal: 7,5 dias com metotrexato em dose única e 3 dias com salpingostomia (P < 0,001) -Nausea: ocorreram 5 casos com metotrexato e 1 com salpingostomia
Qualidade de vida relacionada à saúde	Hajenius PJ et. al., 2007 (19)	Dose múltipla de metotrexato O grupo do metotrexato sistêmico foi mais prejudicado em comparação com a salpingostomia laparoscópica. Mulheres tratadas clinicamente apresentaram mais limitações no funcionamento físico, no desempenho de papéis e no funcionamento social, tiveram percepções de saúde piores, menos energia, mais dor, mais sintomas físicos, uma qualidade de vida geral pior e estavam mais deprimidas do que mulheres tratadas cirurgicamente (P < 0,05) -Dose única As mulheres tratadas com metotrexato apresentaram um funcionamento físico significativamente melhor do que após a cirurgia laparoscópica (diferenças significativas no funcionamento físico do SF36 foram observadas a favor do metotrexato no 4º dia de acompanhamento, mas não nas outras dimensões do SF36 ou nos escores de ansiedade e depressão, P < 0,01). Não foram encontradas diferenças no funcionamento psicológico
Comparação: Metotrexato versus salpingectomia Localização: Gravidez ectópica tubária		
Desfecho	Estudo	Resultado
Resolução da gravidez tubária	Al Wattar BH et. al., 2023 (18).	Não houve diferença significativa entre metotrexato em dose única e salpingectomia (RR 1,09 IC 95% 0,93 a 1,27). Resultado semelhante para a comparação metotrexato em dose múltipla e salpingectomia (RR 0,95 IC 95% 0,82 a 1,12)

Falha no tratamento	Al Wattar BH et. al., 2023 (14)	O metotrexato dose única apresentou maior risco de falha no tratamento do que a salpingectomia (RR 8,59 IC 95% 3,03 a 24,36). A comparação metotrexato dose múltipla com salpingectomia favoreceu a salpingectomia (RR 0,12 IC 95% 0,04 a 0,38)
	Varma R, e Gupta J., 2011 (20)	1/178 (1%) com salpingectomia, 13/36 (36%) com metotrexato
Probabilidade de gravidez intrauterina	Hao HJ et. al., 2023 (18)	- Houve uma diferença significativa na probabilidade de gravidez intrauterina subsequente em pacientes submetidas a metotrexato (MTX) e naquelas tratadas com salpingectomia, com um OR agrupado de 2,11 (IC 95%: 1,52 a 2,93; $P < 0,001$) e $I^2 = 39\%$
Gravidez ectópica recorrente	Hao HJ et. al., 2023 (18)	Não houve diferença significativa na probabilidade de gravidez ectópica recorrente OR agrupado de 0,98 (IC 95%: 0,57 a 1,71; $P = 0,95$) e $I^2 = 0$
	Varma R, e Gupta J., 2011 (20)	Taxas brutas de gravidez ectópica recorrente: 25% com salpingectomia, 41% com metotrexato
Fecundidade	Varma R, e Gupta J., 2011 (20)	-Gravidez intrauterina subsequente (taxa): 57% com salpingectomia, 80% com metotrexato. -Razão de taxa de fecundidade (FRR)-subgrupo mulheres com algum fator de infertilidade: resultados favorecem o metotrexato FRR 2,5 (IC 95% 1,95 a 8,33) - Razão de taxa de fecundidade (FRR)-subgrupo mulheres sem fator de infertilidade: sem diferença significativa entre os grupos FRR 2,12 (IC 95% 0,49 a 9,78)

Legenda: MTX=metotrexato; OR=odds ratio; FRR=razão de taxa de fertilidade; IC=intervalo de confiança; RR=risco relativo

6. Posição de Agências Internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde – ATS

Foi realizada uma busca, entre os dias 05 e 13 de novembro de 2025, no sítio eletrônico de agências internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde - ATS com o objetivo de verificar suas posições quanto ao uso de metotrexato no manejo da gravidez ectópica. Os achados da referida busca são apresentados na tabela 2 abaixo.

Tabela 2. Recomendação de uso do metotrexato para manejo de gravidez ectópica segundo agências de ATS e Instituições de Saúde Internacionais.

Agência de ATS/País	Recomendação	Data de recomendação	Fonte
NICE Reino Unido	Favorável	17/04/2019 (Revisada em 2025)	https://www.nice.org.uk/guidance/ng126/
NCPE Irlanda	Favorável	10/06/2024	https://www.hse.ie/eng/about/who/acute-hospitals-division/woman-infants/clinical-guidelines/the-diagnosis-and-management-of-ectopic-pregnancy-2024-.pdf
SMC Escócia	Não encontrada	Não se aplica	https://scottishmedicines.org.uk/
CDA-AMC Canadá	Não encontrada	Não se aplica	https://www.cda-amc.ca/
INAHTA (Reunião de 52 agências de 33 países)	Não encontrada	Não se aplica	https://www.inahta.org/
HTACG União Europeia	Não encontrada	Não se aplica	https://health.ec.europa.eu/health-technology-assessment_en

Legenda: NICE - *National Institute for Health and Care Excellence*; NCPE - *National Center For Pharmacoeconomics*; SMC - *Scottish Medicines Consortium*; CDA-AMC - *Canada's Drug Agency / L'Agence des médicaments du canada*; INAHTA – *International Network of Agencies for Health Technology Assessment*; HTACG - *Health Technology Assessment Coordination Group*

Um breve resumo da posição das agências do Reino Unido e Irlanda em relação ao emprego de metotrexato para manejo de gravidez ectópica é apresentado abaixo.

➤ *National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (23)*

O *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, do Reino Unido, por meio do guia NG126, recomendou metotrexato sistêmico como tratamento de primeira linha para mulheres com gravidez ectópica, desde que sejam elegíveis e possam retornar para acompanhamento e apresentem: ausência de dor significativa, gravidez ectópica não rota com massa anexial menor que 35 mm, sem batimentos cardíacos visíveis, nível sérico

de hCG inferior 1500 UI/litro, ausência de gravidez intrauterina, conforme confirmado por ultrassom.

O tratamento com metotrexato é considerado pelo guia como uma opção terapêutica para mulheres com níveis séricos de hCG entre 1.500 UI/litro e 5.000 UI/litro, que possam retornar para acompanhamento, sem dor significativa, gravidez ectópica com massa anexial menor que 35 mm, sem batimentos cardíacos fetais, ausência da gravidez intrauterina (confirmada por ultrassom).

Mulheres tratadas com metotrexato devem ser informadas sobre ter uma maior probabilidade de terapia adicional e que podem precisar de internação urgente caso seu quadro clínico se agrave. O metotrexato só deve ser oferecido na primeira consulta quando houver um diagnóstico definitivo de gravidez ectópica e uma gravidez intrauterina viável tiver sido excluída.

Recomenda-se que mulheres que receberam metotrexato realizem duas dosagens séricas de hCG na primeira semana (dias 4 e 7) após o tratamento e, em seguida, uma dosagem semanal de hCG até obter um resultado negativo. Caso os níveis de hCG se estabilizem ou aumentem, o quadro clínico deve ser reavaliado para possível necessidade de tratamento adicional.

O documento não contempla a dose e posologia recomendada.

➤ *Health Service Executive – HSE - The Royal College of Physicians of Ireland (24)*

As diretrizes clínicas irlandesas, elaboradas pelo Health Service Executive – HSE em colaboração com o Institute of Obstetricians and Gynecologists (IOG) e validadas pelo *Health Information and Quality Authority (HIQA)* endossam o uso de metotrexato como alternativa de tratamento à intervenção cirúrgica no manejo de gravidez ectópica tubária não complicada, em pacientes que atendam os critérios de elegibilidade. Conforme preconizado, o metotrexato deve ser administrado por via intramuscular (IM) em dose única de 50 mg/m² calculada com base na área de superfície corporal do paciente no dia do tratamento. A dose de metotrexato não deve ser limitada rotineiramente com base na área de superfície corporal, mas recomenda-se prudência em mulheres com IMC muito elevado, especialmente em doses superiores a 100 mg administradas, em razão do risco aumentado de efeitos adversos.

O tratamento com metotrexato pode ser oferecido a mulheres que atendam os seguintes critérios: estar hemodinamicamente estável, sem evidência de ruptura, hemograma completo/funções hepáticas/eletroforese normais, hCG < 3000 U/L, massa < 3 cm, ausência de pulsações cardíacas fetais e detectadas na ultrassonografia, sem contraindicações ao metotrexato (MTX), ter a possibilidade de acompanhamento e acesso a serviços médicos. Se o hCG estiver entre 3000 e 5000 U/L, considerar o metotrexato como opção terapêutica. As contraindicações para a terapia sistêmica com metotrexato incluem: amamentação, sensibilidade ao metotrexato, imunodeficiência, doença

pulmonar ativa, úlcera péptica ativa, doença hepática ativa, anemia aplásica ou trombocitopenia. Contraindicações relativas incluem insuficiência renal e hepática. Outras contraindicações a serem consideradas para o tratamento medicamentoso com metotrexato incluem a disposição e a capacidade de retornar para acompanhamento e a presença de atividade cardíaca fetal na ultrassonografia. As mulheres devem realizar hemograma completo, dosagem de ureia e eletrólitos e testes de função hepática antes da administração de metotrexato. Pacientes em tratamento com metotrexato devem evitar ácido fólico e medicamentos que contenham ácido fólico pois podem diminuir a eficácia do metotrexato; também é aconselhável cautela no uso de medicamentos anti-inflamatórios não esteroides. As usuárias devem evitar álcool e relações sexuais vaginais, que podem aumentar o risco de ruptura de gravidez ectópica.

O acompanhamento após o tratamento da gravidez ectópica com metotrexato deve ser conduzido de forma rigorosa. A monitorização dos níveis séricos de hCG deve incluir a repetição das dosagens no 4º e 7º dias após a administração do fármaco, a fim de avaliar a resposta inicial ao tratamento. Após esse período, recomenda-se a dosagem semanal de hCG até que se observe a completa resolução, caracterizada pela normalização dos níveis hormonais. O seguimento clínico pode ser concluído quando o hCG atingir valores indetectáveis. Além disso, orienta-se que a paciente evite uma nova gestação por um período mínimo de três meses após a terapia com metotrexato, garantindo assim condições fisiológicas adequadas e maior segurança reprodutiva.

Nas demais agências, incluindo a Scottish Medicines Consortium (SMC), Canada's Drug Agency / L'Agence des médicaments du Canada (CDA-AMC), International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA) e o Health Technology Assessment Coordination Group (HTACG) — não foram identificadas recomendações específicas que indiquem o uso de metotrexato para o manejo da gravidez ectópica.

7. Monitoramento do Horizonte Tecnológico - MHT

Com o objetivo de monitorar tecnologias novas e emergentes que surgem no horizonte de inovação tecnológica para o tratamento de gravidez ectópica consultamos protocolos de estudos em andamento na base de dados *Clinical Trials* usando a seguinte estratégia de busca “Pregnancy, Ectopic OR Pregnancy, Extrauterine OR Pregnancy, tubal”. A busca foi realizada em 16 de outubro de 2025 e resultou em 684 estudos; sendo que 95 deles tratavam-se de estudos de fase 3 e 4.

O monitoramento apontou que o medicamento letrozol está sendo avaliado para tratamento de gravidez ectópica. Três estudos em fase 3 e 4 foram identificados:

- ✓ NCT04341545: estudo de fase 3 com status desconhecido (N=214) que compara letrozol 10mg por dia, durante uma semana, com placebo.

- ✓ NCT06354439: um ensaio clínico de fase 4 que está em fase de recrutamento (N=130) e compara letrozol 10 mg (4 comprimidos de 2,5mg) oral por 7 dias com metotrexato 100 mg intramuscular, dose única.
- ✓ NCT05198141: estudo de fase 3 (N=60) que compara salpingectomia laparoscópica com letrozol em baixa dose (5mg/dia por 10 dias) e letrozol oral em alta dose (10 mg/dia de letrozol por 10 dias).

8. Avaliação econômica

8.1. Análise de custo-efetividade

Foi realizada uma análise de custo-efetividade por meio de uma árvore de decisão no software amua versão 0.3.4 (25). Não foi considerado taxa de desconto uma vez que os desfechos ocorrem em curto prazo.

O modelo simulou de forma simplificada a realidade local dos hospitais estaduais na conduta da gravidez ectópica, tendo sido validado com especialistas da unidade hospitalar de Sorriso-MT. A salpingostomia foi a cirurgia eleita para a comparação com o metotrexato por ser mais conservadora, comparada a outras cirurgias.

Apenas custos diretos médicos foram incluídos na análise, outras despesas como salários ou perda de produtividade não foram consideradas. Os custos imputados no modelo foram extraídos do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS (SIGTAP) e do painel de preços em saúde.

O custo com o diagnóstico da gravidez ectópica não foi considerado no modelo porque para adotar qualquer uma das alternativas, cirurgia ou metotrexato, o diagnóstico precisa ser estabelecido previamente. O modelo considerou apenas pacientes elegíveis para metotrexato onde há uma decisão entre adotar uma cirurgia conservadora (salpingostomia) ou metotrexato. Assim, o modelo representa a decisão de tratamento de mulheres com gravidez ectópica com as seguintes características: estabilidade hemodinâmica; massa trofoblástica < 3,5–4 cm; ausência de batimento cardíaco fetal; β -hCG < 5.000 UI/l; sem contraindicações ao metotrexato-MTX; sem ruptura de trompa.

O custo com o protocolo do metotrexato foi calculado considerando o custo com o medicamento; testes laboratoriais pré tratamento e custo de acompanhamento em caráter ambulatorial. Tal acompanhamento consiste em teste quantitativo de β -hCG nos dias 1, 4 e 7 e ultrassom transvaginal nos dias 4 e 7. Já o custo da cirurgia conservadora foi calculado com base no custo da cirurgia (anestesia, procedimento e internação) e exames pré cirúrgicos conforme detalha a tabela 4.

Tabela 4 – Custos considerados no modelo segundo fonte

Descrição	Custo	Fonte
Metotrexato (mediana) - unitário	27,10	Painel de Preços da Saúde (26)
Metotrexato - Dose	54,20	
Testes pré-tratamento		
Descrição	Preço (R\$)	Fonte
Hemograma (02.02.02.038-0)	4,11	SIGTAP (27)
TGO (02.02.01.064-3)	2,01	SIGTAP (27)
TGP (02.02.01.065-1)	2,01	SIGTAP (27)
β-HCG-dosagem (02.02.06.021-7)	7,85	SIGTAP (27)
Ultrassonografia Transvaginal (02.05.02.018-6)	24,20	SIGTAP (27)
Creatinina (02.02.01.031-7)	1,85	SIGTAP (27)
Total	42,03	Calculado
Acompanhamento		
Descrição	Custo	Fonte
β-HCG (02.02.06.021-7) - unitário	7,85	SIGTAP (27)
β-HCG (dias 1, 4, 7)	23,55	
Ultrassonografia Transvaginal (02.05.02.018-6) - unitário	24,20	SIGTAP (27)
Ultrassonografia Transvaginal (02.05.02.018-6) – dias 4 e 7	48,40	
Total	71,95	Calculado
Cirurgias		
Descrição	Custo	Fonte
Salpingectomia Vídeo laparoscópica (04.09.06.024-0)	376,84	SIGTAP (27)
Tratamento cirúrgico de gravidez ectópica (04.11.02.004-8)	459,18	SIGTAP (27)
Exames pré cirurgia		
Descrição	Custo	Fonte
Determinação de Tempo e Atividade da Protrombina – TAP (02.02.02.014-2)	2,73	SIGTAP (27)
Determinação de Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada -TTP ativada (02.02.02.013-4)	5,77	SIGTAP (27)
Hemograma (02.02.02.038-0)	4,11	SIGTAP (27)
TGO (02.02.01.064-3)	2,01	SIGTAP (27)
TGP (02.02.01.065-1)	2,01	SIGTAP (27)
β-HCG-dosagem (02.02.06.021-7)	7,85	SIGTAP (27)
Ultrassonografia Transvaginal (02.05.02.018-6)	24,20	SIGTAP (27)
Creatinina (02.02.01.031-7)	1,85	SIGTAP (27)
Determinação direta e reversa de grupo ABO (02.02.12.002-3)	1,37	SIGTAP (27)
Total	51,90	SIGTAP (27)

O protocolo de metotrexato adotado no modelo consiste da administração do metotrexato intramuscular (IM) em dose única de 50 mg/m² (calculada com base na área de superfície corporal do paciente no dia do tratamento). Uma segunda ou terceira dose de metotrexato é considerada apenas para falhas no tratamento. Para a segunda e terceira dose também foi considerado custo de acompanhamento adicional.

As efetividades das intervenções foram obtidas através da síntese de evidência realizada pelo estudo de Hajenius PJ et. al., 2007 (19). Os parâmetros imputados no modelo são descritos na tabela 5 abaixo.

Tabela 5 – Parâmetros utilizados no modelo segundo fonte

Parâmetro	Valor	Fonte
Falha do tratamento primário com MTX	22,5% (12,97 a 37,6)	Hajenius PJ et. al., 2007 (19)
Falha do tratamento primário salpingostomia	7,6% (4,6 a 10,64)	Hajenius PJ et. al., 2007 (19)
Percentual de mulheres que necessitam da terceira dose de MTX	1%	Barnhart KT et.al., 2003 (28)
Sucesso no tratamento com dose única de metotrexato	70,8%	Hajenius PJ et. al., 2007 (19)
Sucesso da salpingostomia	87,6%	Hajenius PJ et. al., 2007 (19)

Com base nos resultados dos custos e de efetividade medida através do sucesso no tratamento, o modelo foi projetado no software amua (vide figura 2). Em seguida, foram avaliadas as análises de custo e custo-efetividade (CEA) para os dois métodos de tratamento, e sua razão incremental de custo-efetividade (ICER) foi estimada e comparada usando a seguinte fórmula:

$$ICER = (\text{Custo_Novo} - \text{Custo_Padrão}) / (\text{Efetividade_Nova} - \text{Efetividade_Padrão})$$

Onde,

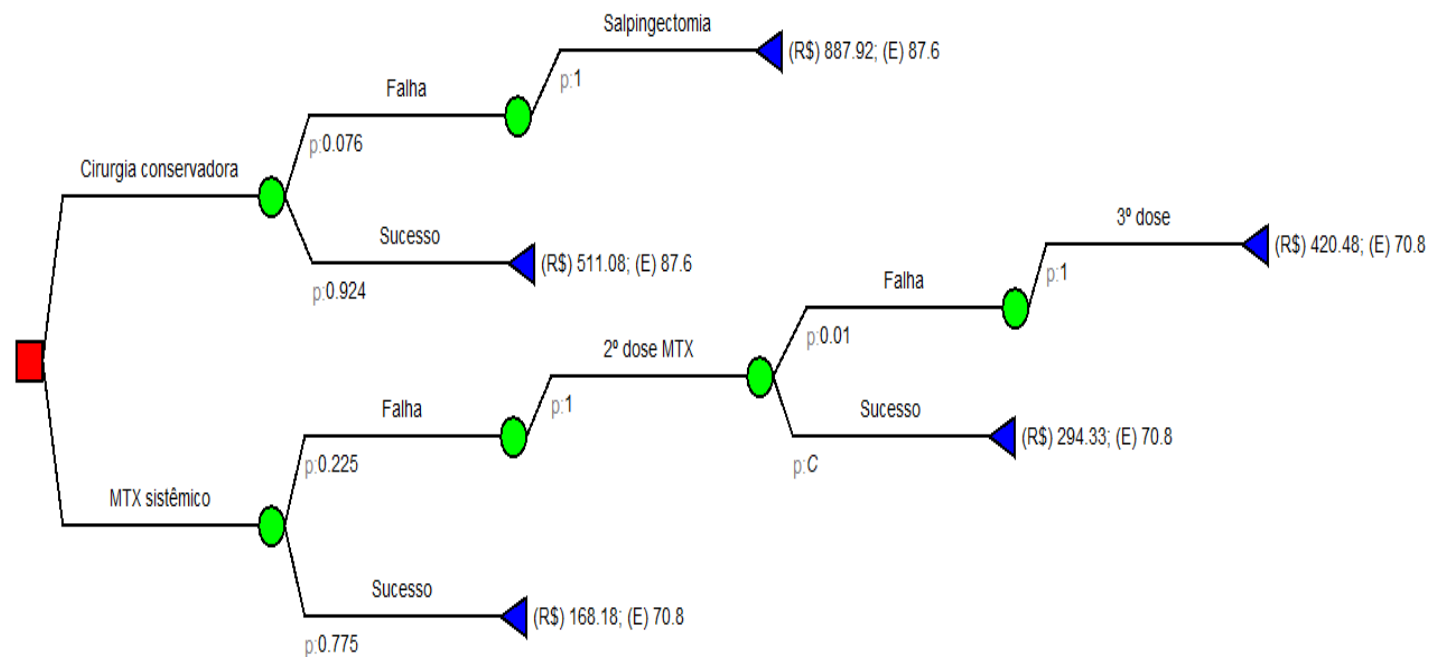
Custo_Novo: Custo total da nova intervenção (metotrexato).

Custo_Padrão: Custo total da intervenção padrão/comparador(salpingostomia).

Efetividade_Nova: Medida de resultado da nova intervenção (sucesso no tratamento)

Efetividade_Padrão: Medida de resultado da intervenção padrão (sucesso no tratamento).

Figura 2 - Árvore de decisão da adoção de metotrexato ou cirurgia conservadora (salpingostomia) no tratamento de gravidez ectópica



Crítérios de inclusão:

- Estabilidade hemodinâmica.
- Massa ectópica < 3,5–4 cm
- Ausência de batimento cardíaco fetal
- β -hCG < 5.000 UI/l
- Sem contraindicações ao MTX
- Sem ruptura de trompa

Para avaliar as incertezas do modelo foi realizada uma análise de sensibilidade do tipo tornado variando os custos do sucesso da primeira dose MTX, os custos da falha da segunda dose do metotrexato e custo do sucesso da segunda dose de metotrexato. Esses custos foram variados para mais e para menos com base no maior (R\$ 34,57) e menor (13,89) valor pago por unidade de metotrexato no painel de preços em saúde (26). Nessa análise os custos dos procedimentos da tabela SIGTAP permaneceram inalterados. Foram também variados a probabilidade de sucesso da salpingostomia e do metotrexato com base no intervalo de confiança dos dados desse desfecho.

Um cenário considerando dois valores da tabela SIGTAP para os custos dos procedimentos foi também simulado.

Resultados dos custos

As análises de custos demonstraram que o custo com o tratamento cirúrgico é superior ao custo com o tratamento médico (metotrexato em dose única) conforme demonstrado na tabela 6 abaixo.

Tabela 6 – Custos segundo tratamento adotado

Descrição	Custo (R\$)
Custo do sucesso da salpingostomia	511,08
Custo da falha da salpingostomia	887,92
Custo do sucesso da primeira dose MTX	168,18
Custo do sucesso da segunda dose MTX	295,59
Custo do sucesso da terceira dose MTX	420,48

Resultado da análise de custo-efetividade

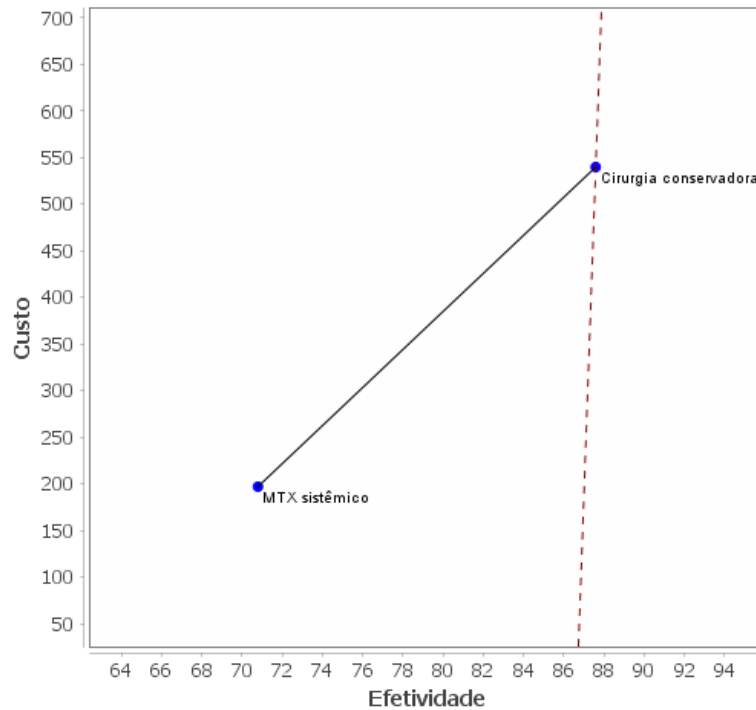
A diferença de Custo (ΔC) entre os tratamentos comparados foi de R\$ -342,87 e a diferença de efetividade (ΔE) de -16,80. O ICER foi de R\$ - 20,41 por unidade de efetividade, indicando que o tratamento com metotrexato é mais barato, mas menos efetivo quando comparado a salpingostomia conforme demonstrado na tabela 7.

Tabela 7 – Resultados da análise de custo-efetividade

Estratégia	Custo	Efetividade	ICER
MTX sistêmico	196,85	70,8	-
Cirurgia conservadora	539,72	87,6	20,41

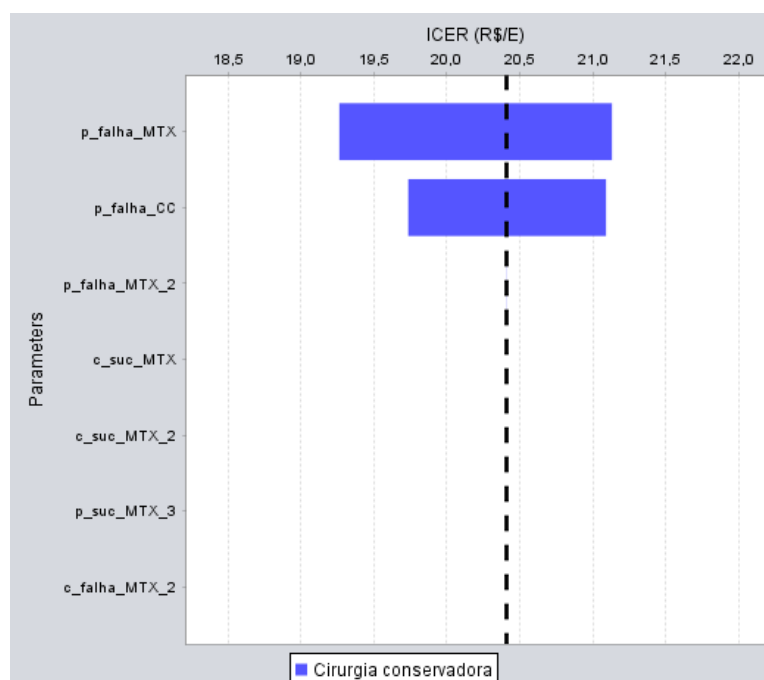
O ICER negativo aponta para uma economia financeira ao custo de perder efetividade conforme demonstra a figura 3.

Figura 3 – Plano de custo efetividade da comparação entre metotrexato sistêmico e salpingostomia



A análise de sensibilidade demonstrou que as variáveis mais sensíveis no modelo são probabilidade de falha do metotrexato e probabilidade de falha da salpingostomia conforme demonstra a figura 4.

Figura 4 – Análise de sensibilidade segundo gráfico de tornado



O cenário simulado com 2 tabelas SIGTAP gerou uma diferença de custos de R\$ 685,74 e uma diferença de efetividade de -16,8 entre as intervenções com um ICER de 40,82.

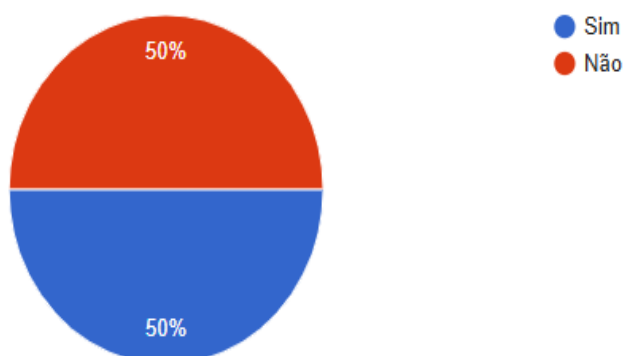
9. Consulta a hospitais estaduais de Mato Grosso

9.1 - Uso de metotrexato nos hospitais estaduais

Foi aplicado um questionário, desenvolvido por meio do recurso *google form*, junto aos oito Hospitais Regionais sob gestão da Secretaria Estadual de Saúde de Mato Grosso com o propósito de levantar um panorama do manejo medicamentoso da gravidez ectópica nessas instituições.

Todos os hospitais retornaram o questionário preenchido. Das 8 instituições pesquisadas, quatro dispõem de serviço de Ginecologia e Obstetrícia: o Hospital Regional de Alta Floresta, o Hospital Regional de Colíder, o Hospital Regional de Cáceres e o Hospital Regional de Sorriso conforme figura 5 abaixo:

Figura 5 – Percentual de hospitais estaduais com serviço de Ginecologia e Obstetrícia



No entanto, nem todas as unidades com serviço de Ginecologia e Obstetrícia usam metotrexato no tratamento da gravidez ectópica. Entre as unidades que fazem uso do metotrexato - MTX o número anual de casos atendidos e o esquema de tratamento é heterogêneo conforme demonstra a tabela 8 a seguir.

Tabela 8 – Distribuição dos casos de gravidez ectópica e desempenho terapêutico do metotrexato nos hospitais consultados.

Identificação do hospital	Casos de gravidez ectópica/anual	Percentual de casos elegíveis para metotrexato	Esquema terapêutico	Taxa de falha terapêutica	Conduta na falha terapêutica
Hospital Regional de Cáceres	50 casos/ano	20% a 30%	50 mg/m ² em dose única	30%	Repetir a dose
Hospital Regional de Sorriso	120 a 132 casos/ano	80%	1mg/kg/peso em 2 doses (Dias 1,4)	10%	Intervenção cirúrgica

No que tange ao protocolo de uso do MTX e acompanhamento das pacientes ambos os hospitais (Cáceres e Sorriso) apresentam um protocolo muito semelhante assumindo a terapia de dose única conforme descrito abaixo:

➤ Critérios de inclusão:

- Paciente hemodinamicamente estável.
- Massa trofoblástica < 3,5–4 cm
- Ausência de batimento cardíaco fetal
- β -hCG < 5.000 UI/l
- Sem contraindicações ao MTX
- Sem ruptura de trompa

➤ Exames requeridos antes do tratamento com metotrexato:

- β -hCG.
- Provas de função hepática
- Prova de função renal
- Hemograma

➤ Esquema posológico: Dose única de MTX 50 mg/m² intramuscular.

➤ Acompanhamento: Doses de β -hCG nos dias 1, 4 e 7. Se não cair $\geq 15\%$, repetir MTX (50 mg/m²). Posteriormente, β -hCG semanal até zerar em acompanhamento ambulatorial.

10. Discussão

A gravidez ectópica é uma condição que requer um diagnóstico rápido e preciso. Se o diagnóstico atrasar, pode acontecer uma hemorragia grave, que coloca a vida da mulher em risco, especialmente se ocorrer a ruptura da trompa de Falópio ou de outras estruturas próximas.

Diversos estudos têm mostrado que, em alguns casos, pacientes com gravidez ectópica e níveis baixos de β -hCG podem ser tratadas com medicamentos, sem precisar passar por cirurgia. Essa abordagem costuma ser mais vantajosa, pois ajuda a preservar a capacidade de engravidar no futuro. Isso é especialmente verdadeiro para quem recebe um tratamento conservador, como a conduta expectante ou o uso do metotrexato, ao invés de cirurgia.

O metotrexato é uma opção terapêutica para o manejo da gravidez ectópica em pacientes selecionadas: níveis séricos de β -hCG abaixo de 5.000U/l; ausência de atividade cardíaca fetal, ausência de massa anexial, ausência de saco vitelino, endométrio não espesso, menor número de gestações ectópicas anteriores, história negativa para doença inflamatória pélvica.

A síntese de evidência demonstrou que a cirurgia conservadora (salpingostomia) apresenta pouca ou nenhuma diferença (estatisticamente significativa) quando comparada ao metotrexato, a depender do esquema de dosagem de metotrexato (dose única ou múltipla) para os desfechos resolução da gravidez ectópica e falha no tratamento. Já quando os desfechos são ligados a fertilidade, a exemplo de preservação das trompas e gravidez intrauterina subsequente o metotrexato apresenta-se discretamente superior ou sem diferença estatística significativa em relação a cirurgia conservadora.

O estudo sobre custo-efetividade indicou que, ao optar pelo metotrexato em detrimento da cirurgia conservadora, considerando o desfecho sucesso no tratamento, há uma economia de recursos financeiros, mesmo que isso possa significar uma leve perda na efetividade do tratamento.

11. Recomendação

Com base na síntese de evidência e no estudo econômico desenvolvido neste parecer, **RECOMENDAMOS** a adoção de metotrexato injetável (METOTREXATO - CONCENTRAÇÃO: 25MG/ML; SOLUÇÃO: INJETÁVEL; APRESENTAÇÃO: FRASCO-AMPOLA; VOLUME: 2ML) para manejo de gravidez ectópica com consequente INCORPORAÇÃO na relação estadual de medicamentos de uso hospitalar.

Referências

- 1- Flanagan HC, Duncan WC, Lin CJ, Spears N, Horne AW. Recent advances in the understanding of tubal ectopic pregnancy. *Fac Rev.* 2023 Nov 1; 12:26. doi: 10.12703/r/12-26. PMID: 37920274; PMCID: PMC10619208.
- 2- Mato Grosso. Secretaria de Estado de Saúde. Superintendência de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. Edição n. 01. Cuiabá: SES-MT; 2024. 15 p.
- 3- Zhang S, Liu J, Yang L, Li H, Tang J, Hong L. Global burden and trends of ectopic pregnancy: an observational trend study from 1990 to 2019. *PLoS One.* 2023;18(10):e0291316. doi:10.1371/journal.pone.0291316. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0291316> . Acesso em: 21 out. 2025.
- 4- Stulberg DB, Cain LR, Dahlquist I, Lauderdale DS. Ectopic pregnancy rates and racial disparities in the Medicaid population, 2004-2008. *Fertil Steril.* 2014 Dec;102(6):1671-6. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.08.031. Epub 2014 Oct 14. PMID: 25439806; PMCID: PMC4255335.
- 5- Elson, C. J. et al. Diagnóstico e tratamento da gravidez ectópica. *BJOG*, v. 123, n. 13, e15-e55, 2016
- 6- Lipscomb GH, Givens VM, Meyer NL, Bran D. Comparison of multidose and single-dose methotrexate protocols for the treatment of ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2005 Jun;192(6):1844-7; discussion 1847-8. doi: 10.1016/j.ajog.2004.12.061. PMID: 15970826.
- 7- Tulandi T, Schreiber CA, Chakrabarti A. Ectopic pregnancy: Methotrexate therapy [Internet]. UpToDate. Waltham (MA): UpToDate, Inc.; 2024 Sep 4 [cited 2025 Oct 14]. Available from: <https://www.uptodate.com>
- 8- Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet] Consultas. [cited 2025 Out 14]. Available from [https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/495806?substancia=6706&substanciaD](https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/495806?substancia=6706&substanciaDescricao=METOTREXATO)escricao=METOTREXATO
- 9- Libbs Farmacêutica Ltda. Fauldmetro® (Metotrexato): bula profissional [Internet]. São Paulo: Libbs; [atualizada c2025; citado 15 out 2025]. Disponível em: content/uploads/2015/12/Fauldmetro_Bula_Profissional_v.20-24.pdf
- 10- DrugBank Online. Methotrexate [Internet]. Edmonton (AB): DrugBank; c2005–2025 [citado 2025 Out 15]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00563>
- 11- Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017 Sep 21;358:j4008

- 12- Alameddine S, Lucidi A, Jurkovic D, Timor Tritsch I, Coutinho CM, Ranucci L, Buca D, Khalil A, Jauniaux E, Mappa I, D'Antonio F. Treatments for cesarean scar pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2024;37(1):2327569. doi:10.1080/14767058.2024.2327569
- 13- Fu P, Sun H, Zhang L, Liu R. Efficacy and safety of treatment modalities for cesarean scar pregnancy: a systematic review and network meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2024;6(8):101328. doi: 10.1016/j.ajogmf.2024.101328.
- 14- Al Wattar BH, Solangon SA, de Braud LV, Rogozińska E, Jurkovic D. Effectiveness of treatment options for tubal ectopic pregnancy: A systematic review and network meta-analysis. *BJOG*. 2024 Jan;131(1):5-14. doi: 10.1111/1471-0528.17594. Epub 2023 Jul 13. PMID: 37443463.
- 15- Mol F, Mol BW, Ankum WM, van der Veen F, Hajenius PJ. *Current evidence on surgery, systemic methotrexate and expectant management in the treatment of tubal ectopic pregnancy: a systematic review and meta-analysis*. **Hum Reprod Update**. 2008; 14(4): 309–319. doi: 10.1093/humupd/dmn012
- 16- Solangon SA, Van Wely M, Van Mello N, Mol BW, Ross JA, Jurkovic D. Methotrexate vs expectant management for treatment of tubal ectopic pregnancy: An individual participant data meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2023; 102:1159–1175. doi:10.1111/aogs.14617
- 17- Naveed AK, Anjum MU, Hassan A, Mahmood SN. Methotrexate versus expectant management in ectopic pregnancy: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2022 Mar;305(3):547-553. doi: 10.1007/s00404-021-06236-y. Epub 2021 Sep 15. PMID: 34524502
- 18- Hao H-J, Feng L, Dong L-F, Zhang W, Zhao X-L. Reproductive outcomes of ectopic pregnancy with conservative and surgical treatment: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2023; 102:17(e33621).
- 19- Hajenius PJ, Mol F, Mol BW, Bossuyt PM, Ankum WM, van der Veen F. Interventions for tubal ectopic pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jan 24;2007(1):CD000324. doi: 10.1002/14651858.CD000324.pub2. PMID: 17253448; PMCID: PMC7043290.
- 20- Varma R, Gupta J. Tubal ectopic pregnancy. *BMJ Clin Evid*. 2012 Feb 10; 2012:1406. PMID: 22321966; PMCID: PMC3285146.
- 21- Liao J, Lin Y, Long Y. Comparison of laparoscopic tubal-preserving surgical management versus methotrexate therapy for tubal pregnancy: A conventional and

network meta-analysis. PLoS One. 2025 Sep 12;20(9):e0332169. doi: 10.1371/journal.pone.0332169. PMID: 40938840; PMCID: PMC12431245.

22- Long Y, Lin Y, He J, Zhu R. Treatment outcomes of tubal pregnancy with tubal preservation: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Nov 24;102(47):e36165. doi: 10.1097/MD.00000000000036165. PMID: 38013278; PMCID: PMC10681471.

23- National Institute for Health and Care Excellence. Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management [Internet]. NICE guideline NG126. London: NICE; 2019 [last updated 23 Aug 2023; cited 18 Nov 2025]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng126/>

24- National Women and Infants Health Programme; Institute of Obstetricians & Gynaecologists. *National Clinical Practice Guideline: The Diagnosis and Management of Ectopic Pregnancy* [Internet]. Dublin: HSE; 2024 [cited 2025 Nov 25]. Available from: <https://www.hse.ie/eng/about/who/acute-hospitals-division/woman-infants/clinical-guidelines/the-diagnosis-and-management-of-ectopic-pregnancy-2024-.pdf>

25- Center for Health Decision Science, Harvard T.H. Chan School of Public Health. (2025). Amua (version 0.3.4) [Software]. <https://github.com/zward/Amua>

26- Ministério da Saúde [homepage na internet]. Painel de Preços da Saúde [acesso em 27 out 2025]. Disponível em: https://infoms.saude.gov.br/extensions/SEIDIGI_DEMAS_BPS/SEIDIGI_DEMAS_BP_S.html

27- Datasus [homepage na internet]. Tabela Sigtap [acesso em 27 out 2025]. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/procedimento/exibir/0202060217/11/2025>

28- Barnhart KT, Gosman G, Ashby R, Sammel M. The medical management of ectopic pregnancy: a meta-analysis comparing "single dose" and "multidose" regimens. *Obstet Gynecol* 2003; 101:778.

Apêndice 1 - Estratégia de busca

Tabela 1 - Estratégia de busca segundo base de dados

Base/Data	Estratégia de busca	Títulos recuperados
Epistemonikos 17/10/2025	(title:((title:(Pregnancy, Ectopic OR Ectopic Pregnancies OR Pregnancies, Ectopic OR Ectopic Pregnancy OR Pregnancy, Extrauterine OR Extrauterine Pregnancies OR Extrauterine Pregnancy OR Pregnancies, Extrauterine OR Pregnancy, tubal OR Tubal Pregnancy OR Pregnancies, Tubal OR Tubal Pregnancies) OR abstract:(Pregnancy, Ectopic OR Ectopic Pregnancies OR Pregnancies, Ectopic OR Ectopic Pregnancy OR Pregnancy, Extrauterine OR Extrauterine Pregnancies OR Extrauterine Pregnancy OR Pregnancies, Extrauterine OR Pregnancy, tubal OR Tubal Pregnancy OR Pregnancies, Tubal OR Tubal Pregnancies)) AND (title:(methotrexate) OR abstract:(methotrexate))) OR abstract:((title:(Pregnancy, Ectopic OR Ectopic Pregnancies OR Pregnancies, Ectopic OR Ectopic Pregnancy OR Pregnancy, Extrauterine OR Extrauterine Pregnancies OR Extrauterine Pregnancy OR Pregnancies, Extrauterine OR Pregnancy, tubal OR Tubal Pregnancy OR Pregnancies, Tubal OR Tubal Pregnancies) OR abstract:(Pregnancy, Ectopic OR Ectopic Pregnancies OR Pregnancies, Ectopic OR Ectopic Pregnancy OR Pregnancy, Extrauterine OR Extrauterine Pregnancies OR Extrauterine Pregnancy OR Pregnancies, Extrauterine OR Pregnancy, tubal OR Tubal Pregnancy OR Pregnancies, Tubal OR Tubal Pregnancies)) AND (title:(methotrexate) OR abstract:(methotrexate))))	41
Pubmed 18/10/2025	Search: (("Pregnancy, Cornual"[Mesh] OR Cornual Pregnancies OR Pregnancies, Cornual OR Cornual Pregnancy OR broad ligament pregnancy) OR ("Pregnancy, Ectopic"[Mesh] OR Ectopic Pregnancies OR Pregnancies, Ectopic OR Ectopic Pregnancy OR Pregnancy, Extrauterine OR Extrauterine Pregnancies OR Extrauterine Pregnancy OR Pregnancies, Extrauterine OR Abdominal pregnancy OR Tubal pregnancy OR Pregnancies, Tubal OR uterine tube pregnancy OR interstitial pregnancy OR ovary pregnancy)) AND ("Methotrexate"[Mesh] OR Amethopterin OR Mexate OR Methotrexate Hydrate OR Hydrate, Methotrexate OR Methotrexate Sodium OR Sodium, Methotrexate OR Methotrexate, Sodium Salt OR Methotrexate, Disodium Salt OR Methotrexate, (D)-Isomer OR Methotrexate, (DL)-Isomer OR Methotrexate, Dicesium Salt OR Dicesium Salt Methotrexate) Filters: Meta-Analysis, Systematic Review	51

Cochrane 17/10/2025	Cochrane Reviews matching Pregnancy, Ectopic OR Ectopic Pregnancies OR Pregnancies, Ectopic OR Ectopic Pregnancy OR Pregnancy, Extrauterine OR Extrauterine Pregnancies OR Extrauterine Pregnancy OR Pregnancies, Extrauterine OR Pregnancy, tubal OR Tubal Pregnancy OR Pregnancies, Tubal OR Tubal Pregnancies in Title Abstract Keyword AND Methotrexate OR Amethopterin OR Mexate OR Methotrexate Hydrate in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)	2
BVS 17/10/2025	(pregnancy, ectopic OR ectopic pregnancies OR pregnancies, ectopic OR ectopic pregnancy OR pregnancy, extrauterine OR extrauterine pregnancies OR extrauterine pregnancy OR pregnancies, extrauterine OR pregnancy, tubal OR tubal pregnancy OR pregnancies, tubal OR tubal pregnancies) AND (methotrexate) AND instance:"lilacsplus"	03
EMBASE 18/10/2025	#1 - 'ectopic pregnancy'/exp #2 'uterine tube pregnancy'/exp #3 - 'ovary pregnancy'/exp #4 - 'abdominal pregnancy'/exp #5 - 'broad ligament pregnancy'/exp #6 - cornual pregnancy #7 - 'methotrexate'/exp #8 - #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 #9 - #7 AND #8 #10 - #9 AND ('meta analysis'/de OR 'meta analysis topic'/de OR 'systematic review'/de)	39

Apêndice 2 - Lista de estudos excluídos

Quadro 1 - Lista de estudos excluídos segundo motivo de exclusão

Identificação	Motivo
A Solangon, M Van Wely, N Van Mello, B Mol, D Jurkovic, P-400 Methotrexate versus expectant management for treatment of tubal ectopic pregnancy: an individual participant data meta-analysis (IPD-MA), <i>Human Reproduction</i> , Volume 37, Issue Supplement_1, July 2022, deac107.377, https://doi.org/10.1093/humrep/deac107.377	Trata-se de um resumo de Congresso. Incluímos nesse parecer o artigo publicado em 2023

Apêndice 3 – Características dos estudos incluídos

Estudo	Alameddine S et al., 2024
Título	Treatments for cesarean scar pregnancy: a systematic review and meta-analysis
Objetivo	Avaliar o melhor tratamento para gravidez em cicatriz de cesárea
Desenho do estudo	Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados (n=4) e estudos observacionais (n=172)
Amostra (N)	N=176 estudos com 13.431 participantes
Intervenção	Metotrexato sistêmico (intravenoso, intramuscular)
Comparador	Curetagem
Crítérios de elegibilidade	Crítérios de Inclusão: todos os estudos que descreviam os resultados do tratamento da gravidez na cicatriz de cesárea. Crítérios de Exclusão: estudos de relatos de casos, resumos de conferências e séries de casos com menos de 10 casos.
População	Mulheres com gravidez ectópica na cicatriz de Cesária Localização da gravidez ectópica: Cicatriz de cesárea
Desfechos considerados	Desfecho primário -Sucesso do tratamento (ausência de necessidade de estratégias médicas ou cirúrgicas adicionais, declínio dos níveis séricos de β HCG para os níveis pré-gestacionais ou resolução física da gestação) Desfechos secundários -Necessidade de transfusão sanguínea. -Laparotomia de emergência realizada devido à instabilidade hemodinâmica, ruptura da gravidez ectópica na cicatriz de cesária ou hemoperitônio. -Histerectomia -Complicações pós-tratamento relacionadas ao tratamento médico ou cirúrgico primário adotado, incluindo hemorragia ou ruptura uterina pós-tratamento.
Métodos	-O modelo de proporções de efeitos aleatórios foi usado para analisar os dados. Entretanto, o modelo de efeito fixo foi usado quando os valores de I^2 foram $< 50\%$. -Comparações foram apresentadas pela razão de chances (OR) combinadas. -O funil plot foi utilizado para um conjunto de estudos de dez ou mais. -A heterogeneidade estatística foi avaliada com o teste Q de Cochran e a estatística I^2 . -O software StatsDirect versão 2.7.9 foi utilizado para as análises.
Resultados	Metotrexato versus curetagem (Mulheres com gravidez na cicatriz da Cesária) - Sucesso do tratamento (9 estudos, n=153): a curetagem foi associada a uma maior chance de sucesso no tratamento em comparação ao MTX sistêmico (OR 0,22 IC 95% 0,07–0,64; p valor=0,006; $I^2=0$). - Necessidade de tratamentos adicionais (9 estudos, n=153): a curetagem foi associada a um menor risco de necessidade de

	<p>tratamentos adicionais em comparação ao MTX sistêmico (OR 4,57, IC 95% 1,57-13,27; p valor=0,005; I²=0).</p> <p>-Necessidade de transfusão (7 estudos, n=134): a curetagem foi associada a uma maior chance de necessidade de transfusão em comparação ao MTX sistêmico (OR 0,16 IC 95% 0,01-2,30; p valor=0,178; I²=0).</p> <p>- Complicações operatórias (7 estudos, n=136): a curetagem foi associada a um menor risco de complicações operatórias em comparação ao MTX sistêmico (OR 1,41 IC 95% 0,08–25,17; p valor=0,842; I²=48,9).</p> <p>-Laparotomia de emergência (7 estudos, n=125): a curetagem foi associada a uma maior chance de laparotomia de emergência em comparação ao MTX sistêmico (OR 0,077 IC 95% 0,007–0,81; p valor=0,033; I²=0)</p> <p>-Histerectomia (7 estudos, n=125): a curetagem foi associada a uma maior chance de histerectomia em comparação ao MTX sistêmico (OR 0,077 IC 95% 0,007–0,81; p valor=0,033; I²=0)</p>
Conclusão dos autores	O MTX sistêmico foi associado a uma chance relativamente menor de alcançar um tratamento bem-sucedido sem a necessidade de medidas adicionais para resolver a gravidez ectópica na cicatriz de Cesária.
Financiamento	Os autores relataram que não há financiamento associado ao trabalho apresentado neste artigo.
Conflito de interesse	Nenhum potencial conflito de interesse foi relatado pelos autores.
Limitações	As principais limitações dos estudos incluídos foram a falta de consistência na definição de gravidez em cicatriz de cesárea, a heterogeneidade na definição e avaliação dos desfechos.
AMSTAR 2	Baixa qualidade
Citação	Alameddine S, Lucidi A, Jurkovic D, Timor Tritsch I, Coutinho CM, Ranucci L, Buca D, Khalil A, Jauniaux E, Mappa I, D'Antonio F. Treatments for cesarean scar pregnancy: a systematic review and meta-analysis. J Matern Fetal Neonatal Med. 2024 Dec;37(1):2327569. doi: 10.1080/14767058.2024.2327569. Epub 2024 Oct 9. PMID: 39385517.
Legenda	<p>MTX=metotrexato</p> <p>βHCG =fração do hormônio gonadotrofina coriônica humana</p> <p>OR=odds ratio</p>
Estudo	Al Wattar BH et. al., 2023
Título	Effectiveness of treatment options for tubal ectopic pregnancy: A systematic review and network meta-analysis
Objetivo	Comparar as opções de tratamento disponíveis para gravidez ectópica, direta e indiretamente, utilizando uma abordagem de revisão sistemática e meta-análise em rede.
Desenho do estudo	Revisão sistemática e meta-análise em rede de ensaios clínicos randomizados
Amostra (N)	<p>-38 ensaios clínicos na revisão</p> <p>-31 estudos na metanálise de rede (n=31, 2938 mulheres)</p>
Intervenção	<p>-Conduta expectante (5 ensaios clínicos randomizados, n = 158);</p> <p>-Injeção única de metotrexato (18 ensaios clínicos randomizados, n = 850);</p>

	<p>-Múltiplas doses de injeções de metotrexato (11 ensaios clínicos randomizados, n = 592);</p> <p>-Injeção única de metotrexato mais mifepristona (2 ensaios clínicos randomizados, n = 138);</p> <p>-Instilação intra-sacular de metotrexato (6 ensaios clínicos randomizados, n = 147);</p> <p>-Instilação intra-sacular de glicose (3 ensaios clínicos randomizados, n = 35);</p> <p>-Instilação intra-sacular de prostaglandina (2 ensaios clínicos randomizados, n = 24);</p> <p>-Salpingostomia (11 ensaios clínicos randomizados, n = 574)</p> <p>- Salpingostomia mais injeção de metotrexato (3 ensaios clínicos randomizados, n = 164).</p> <p>-Salpingectomy (1 ensaio clínico randomizado, n = 231).</p>
Comparador	-Número de comparações: n=9
Critérios de elegibilidade	<p>-Critérios de inclusão: ensaios clínicos randomizados que avaliassem qualquer opção de tratamento para gravidez ectópica tubária (expectante, clínico ou cirúrgico)</p> <p>-Critério de exclusão: estudos que incluíam mulheres com gravidez ectópica não tubária, aqueles com desenho quase-randomizado ou não randomizado, e aqueles que não relataram nenhum dos desfechos pré-especificados em nosso protocolo (por exemplo, estudos que relataram apenas resultados de fertilidade futura).</p>
População	Gravidez ectópica tubária
Desfechos considerados	<p>Desfecho primário</p> <p>-Resolução da gravidez ectópica, confirmada bioquimicamente pela diminuição gradual do β-hCG ou clinicamente, quando nenhum tratamento adicional foi necessário ao final do período de acompanhamento</p> <p>- Falha do tratamento, definido como a necessidade de cirurgia de emergência após uma opção de tratamento eletivo primário.</p> <p>Desfecho secundário</p> <p>-Complicações do tratamento: lesão de órgãos viscerais ou pélvicos, danos hepáticos ou na medula óssea, hemorragia, infecção, conversão inesperada para cirurgia aberta, trombose, óbito, necessidade de transfusão de sangue e tempo de internação hospitalar</p>
Métodos	<p>-Avaliação da heterogeneidade usando estatísticas I^2</p> <p>-Avaliação do potencial de risco de viés de publicação usando um gráfico de funil.</p> <p>-Realização de meta-análise em rede dentro de uma estrutura frequentista, ajustando modelos de meta-análise multivariada com efeito aleatório usando o pacote network no STATA.</p> <p>-Resultados apresentados em razões de risco (RR) com intervalos de confiança de 95% (IC).</p> <p>-Apresentação da classificação média e a área sob a curva de classificação cumulativa (SUCRA) para cada intervenção para todos os desfechos relatados.</p> <p>-Realizada metarregressão em rede para explorar qualquer inconsistência detectada em busca de potenciais modificadores de efeito.</p>

	-As análises foram realizadas utilizando o software estatístico STATA, versão 14.0
Resultados	<p>Gravidez ectópica tubária</p> <p>Meta-análise direta</p> <p>➤ Resolução da gravidez tubária</p> <p>-Metotrexato em comparação com a conduta expectante: não houve diferença significativa no uso de metotrexato em dose única em comparação com a conduta expectante (RR 0,97, IC 95% 0,84 a 1,13). Resultado semelhante para a comparação de metotrexato em dose múltipla versus conduta expectante (RR 1,33, IC 95% 0,53 a 3,38).</p> <p>-Metotrexato em comparação com a salpingostomia: o metotrexato demonstrou efeito semelhante na resolução da gravidez tubária em comparação com a salpingostomia (RR 1,03, IC 95% 0,67 a 1,59).</p> <p>➤ Falha no tratamento</p> <p>-Metotrexato em dose múltipla versus conduta expectante: sem diferença entre os grupos RR 1,0 IC 95% 0,4 a 2,5</p> <p>- Metotrexato em dose única versus conduta expectante: sem diferença entre os grupos RR 0,63 IC 95% 0,29 a 1,37.</p> <p>Meta-análise de rede</p> <p>➤ Resolução da gravidez tubária</p> <p>-Metotrexato em comparação com a conduta expectante: não houve diferença significativa entre metotrexato em dose única e conduta expectante (RR 0,97 IC 95% 0,85 a 1,10). Resultado semelhante para a comparação metotrexato em dose múltipla e conduta expectante (RR 1,00 IC 95% 0,88 a 1,15).</p> <p>- Metotrexato em comparação com a salpingostomia: não houve diferença significativa entre metotrexato em dose única e salpingostomia (RR 1,02 IC 95% 0,92 a 1,14). Resultado semelhante para a comparação metotrexato em dose múltipla e salpingostomia (RR 1,02 IC 95% 0,91 a 1,14).</p> <p>-Metotrexato com salpingectomia: não houve diferença significativa entre metotrexato em dose única e salpingectomia (RR 1,09 IC 95% 0,93 a 1,27). Resultado semelhante para a comparação metotrexato em dose múltipla e salpingectomia (RR 0,95 IC 95% 0,82 a 1,12).</p> <p>➤ Falha do tratamento</p> <p>- Metotrexato em comparação com a conduta expectante: não houve diferença significativa entre metotrexato em dose única e conduta expectante (RR 1,29 IC 95% 0,69 a 2,41). Resultado semelhante para a comparação metotrexato em dose múltipla e conduta expectante (RR 1,34 IC 95% 0,70 a 2,56).</p> <p>-Metotrexato em comparação com a salpingostomia: a comparação favoreceu o metotrexato em dose única, entretanto não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (RR 0,69 IC 0,40 a 1,18). Já para a dose múltipla de metotrexato também não houve diferença estatisticamente significativa (RR 1,51 IC 95% 0,75 a 3,02).</p> <p>Metotrexato com salpingectomia: o metotrexato dose única apresentou maior risco de falha no tratamento do que a salpingectomia (RR 8,59 IC 95% 3,03 a 24,36). A comparação metotrexato dose múltipla com salpingectomia favoreceu a salpingectomia (RR 0,12 IC 95% 0,04 a 0,38).</p>

	<p>-Classificações de tratamento com base na superfície sob a curva de ranking cumulativa (SUCRA)</p> <p>O uso de metotrexato em dose única e em doses múltiplas apresentou classificação modesta tanto para a resolução da gravidez ectópica tubária quanto para a falha do tratamento, com ambas as classificações sendo inferiores à conduta expectante:</p> <p>-Metotrexato em dose única: falha (SUCRA 33,1) e resolução da gravidez ectópica (40,1)</p> <p>-Metotrexato em dose múltipla: falha (SUCRA 30,1) e resolução da gravidez ectópica (58,3)</p> <p>-Salpingostomia: falha (SUCRA 53,1) e resolução da gravidez ectópica (50,2)</p> <p>-Salpingectomia: falha (SUCRA 0,1) e resolução da gravidez ectópica (71,5)</p> <p>-Conduta expectante: falha (SUCRA 47,4) e resolução da gravidez ectópica (56,1)</p>
Conclusão dos autores	As evidências atuais não apoiam o uso de tratamentos farmacológicos em vez do manejo expectante em mulheres submetidas a tratamento não cirúrgico de gravidez ectópica tubária.
Financiamento	Os autores declaram ausência de financiamento direto para apoiar este trabalho
Conflito de interesse	Declarado
Limitações	<ul style="list-style-type: none"> - Presença de um alto risco de viés de desempenho em vários dos estudos incluídos. - Não foi possível realizar metarregressão ou ajuste de variáveis como histórico de gravidez ectópica anterior, tamanho do saco gestacional, nível de β-hCG devido aos relatos limitados. - Os ensaios que avaliaram o manejo expectante foram provavelmente altamente seletivos de participantes com características favoráveis de uma gravidez ectópica tubária com resolução espontânea.
AMSTAR 2	Qualidade baixa
Citação	Al Wattar BH, Solangon SA, de Braud LV, Rogozińska E, Jurkovic D. Effectiveness of treatment options for tubal ectopic pregnancy: A systematic review and network meta-analysis. BJOG. 2024 Jan;131(1):5-14. doi: 10.1111/1471-0528.17594. Epub 2023 Jul 13. PMID: 37443463.
Legenda	<p>SUCRA= superfície sob a curva de ranking cumulativa</p> <p>βHCG =fração do hormônio gonadotrofina coriônica humana</p> <p>RR=risco relativo</p>
Estudo	Hajenius PJ et. al.,2007
Título	Interventions for tubal ectopic pregnancy (Review)
Objetivo	Avaliar a eficácia e a segurança da cirurgia, do tratamento medicamentoso e da conduta expectante na gravidez ectópica tubária, considerando o sucesso do tratamento primário, a preservação das trompas e a fertilidade futura.
Desenho do estudo	Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados
Amostra (N)	N=35 ECR
Intervenção	➤ Cirurgia

	<p>salpingectomy por cirurgia aberta salpingostomia por cirurgia aberta salpingectomy por laparoscopia salpingostomia por laparoscopia</p> <p>➤ Tratamento médico metotrexato, glicose hiperosmolar, prostaglandinas, cloreto de potássio, cloreto de sódio, actinomicina D, etoposídeo, mifepristona, danazol, anticorpos anti-hCG</p> <p>➤ Conduta expectante sem intervenção terapêutica, apenas monitorização do hCG sérico</p>
Comparador	<p>-Foram realizadas 25 comparações diferentes. Essas comparações foram agrupadas em três categorias: (1) cirurgia, (2) tratamento medicamentoso e (3) conduta expectante.</p> <p>Comparação de tratamento médico:</p> <ul style="list-style-type: none"> • metotrexato versus cirurgia • metotrexato via de administração diferente • metotrexato diferentes dosagens/suspensões • metotrexato versus / ou em combinação com outro(s) tratamento(s) médico(s) • glicose hiperosmolar
Crítérios de elegibilidade	<p>-Crítérios de inclusão: ensaios clínicos randomizados que compararam um tratamento com outro no manejo da gravidez ectópica tubária e nos quais a alocação para um dos tratamentos foi feita por randomização.</p> <p>-Crítérios de exclusão: Ensaios clínicos não randomizados.</p>
População	Mulheres com diagnóstico de gravidez ectópica tubária
Desfechos considerados	<p>Desfecho primário</p> <p>- Sucesso do tratamento primário: definido como uma redução sem intercorrências dos níveis séricos de hCG para níveis indetectáveis após o tratamento inicial.</p> <p>- Falhas de tratamento: definida como necessidade de reintervenções (cirúrgicas ou médicas) para sintomas clínicos ou níveis séricos de hCG insuficientemente reduzidos, ou seja, trofoblasto persistente.</p> <p>Desfecho secundário:</p> <p>-Trofoblasto persistente: definido como aumento ou estabilização das concentrações séricas de hCG no pós-operatório ou após tratamento médico ou conduta expectante para a qual foi necessário tratamento adicional (cirúrgico ou clínico).</p> <p>-Preservação das trompas</p> <p>-Complicações/efeitos colaterais</p> <p>-Qualidade de vida relacionada à saúde das pacientes</p> <p>-Custos financeiros</p> <p>-Permeabilidade tubária: definida como a passagem do contraste pela tuba homolateral durante a histerossalpingografia ou a laparoscopia de segunda avaliação e, se aplicável, incluindo no denominador as pacientes que não eram elegíveis para histerossalpingografia ou laparoscopia de segunda avaliação por terem sido submetidas a salpingectomy.</p>

	-Fertilidade futura: definida como a ocorrência de gravidez espontânea subsequente e o desfecho da gravidez (gravidez intrauterina, gravidez ectópica recorrente) em pacientes que desejam engravidar no futuro.
Métodos	<p>- A análise estatística foi realizada de acordo com as diretrizes estatísticas para revisores do Grupo Cochrane de Distúrbios Menstruais e Subfertilidade.</p> <p>- Tabelas 2x2 foram geradas para cada estudo para as medidas de desfecho dicotômicas.</p> <p>-Os efeitos em cada estudo foram expressos como razões de chances (OR) com intervalos de confiança de 95%.</p> <p>- Caso houvesse dados suficientes, uma estatística resumida para cada desfecho foi calculada utilizando o método de Peto (modelo de efeito fixo).</p> <p>- A heterogeneidade entre os resultados de diferentes estudos foi examinada inspecionando-se a dispersão dos pontos de dados nos gráficos e a sobreposição de seus intervalos de confiança, e verificando-se a estatística I^2 (Índice I^2). Em caso de heterogeneidade estatística, os ensaios originais foram estudados quanto à heterogeneidade clínica.</p>
Resultados	<p>Metotrexato versus cirurgia</p> <p>➤ Metotrexato sistêmico (1 mg/kg de peso corporal por via intramuscular nos dias 0, 2, 4 e 6, alternado com ácido folínico 0,1 mg/kg de peso corporal por via oral nos dias 1, 3, 5 e 7) e salpingostomia laparoscópica</p> <p>-Sucesso do tratamento (1 estudo; n=100 mulheres): houve uma tendência não significativa para maior sucesso do tratamento com metotrexato sistêmico (OR 1,8, IC 95% 0,73 a 4,6).</p> <p>-Falha no tratamento (persistência trofoblástica) (1 estudo; n=100 mulheres): a favor da cirurgia OR 0,28 (IC 95% 0,09 a 0,89).</p> <p>- Preservação das trompas (1 estudo; n=100 mulheres): Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos OR 0,82 (IC 95% 0,21 a 3,2).</p> <p>- Complicações ou efeitos colaterais: Sessenta e um por cento das pacientes submetidas à terapia sistêmica com metotrexato apresentaram complicações ou efeitos colaterais, em comparação com apenas 12% no grupo submetido à salpingostomia.</p> <p>- Qualidade de vida relacionada à saúde: o grupo do metotrexato sistêmico foi mais prejudicado em comparação com a salpingostomia laparoscópica. Mulheres tratadas clinicamente apresentaram mais limitações no funcionamento físico, no desempenho de papéis e no funcionamento social, tiveram percepções de saúde piores, menos energia, mais dor, mais sintomas físicos, uma qualidade de vida geral pior e estavam mais deprimidas do que mulheres tratadas cirurgicamente ($P < 0,05$).</p> <p>- Fertilidade (1 estudo; n=74 mulheres que tentavam engravidar 18 meses após a conclusão do tratamento): Não foram encontradas diferenças significativas para gravidez intrauterina espontânea (OR 0,82, IC 95% 0,32 a 2,1) e gravidez ectópica recorrente (OR 0,87, IC 95% 0,19 a 4,1)</p> <p>-Permeabilidade tubária (1 estudo; n=81 mulheres): sem diferença entre os grupos OR 0,84 (IC 95% 0,35 a 2,02)</p>

	<p>➤ Metotrexato sistêmico por via intramuscular dose única (50 mg/m² ou 1 mg/kg de peso corporal) versus salpingostomia laparoscópica (4 estudos. N=265 mulheres)</p> <p>-Eliminação da gravidez ectópica tubária: o metotrexato sistêmico por via intramuscular foi significativamente menos eficaz do que a salpingostomia laparoscópica (OR 0,38, IC 95% 0,20 a 0,71; I²=52,33%). Foram necessárias injeções adicionais de metotrexato (OR 3,3, IC 95% 1,7 a 6,7). (I² de 52%).</p> <p>-Persistência trofoblástica: OR 3,34 (IC 95% 1,66 a 6,71) (I²=28,98%)</p> <p>-Falha no tratamento: 27/120 (22,5%) mulheres tratadas com uma única dose de metotrexato apresentaram concentrações séricas de hCG com queda insuficiente. Dessas 27 mulheres, quatro foram tratadas cirurgicamente, enquanto 23 receberam injeções adicionais de metotrexato, todas com sucesso, exceto três.</p> <p>-Eventos adversos: Nenhum evento adverso foi relatado no grupo de laparoscopia, enquanto quatro mulheres no grupo de metotrexato apresentaram efeitos colaterais: pequenas ulcerações na boca (n=2), olhos secos (n=2) e secura vaginal (n=1)</p> <p>-Qualidade de vida: As mulheres tratadas com metotrexato apresentaram um funcionamento físico significativamente melhor do que após a cirurgia laparoscópica (diferenças significativas no funcionamento físico do SF36 foram observadas a favor do metotrexato no 4º dia de acompanhamento, mas não nas outras dimensões do SF36 ou nos escores de ansiedade e depressão, P < 0,01). Não foram encontradas diferenças no funcionamento psicológico.</p> <p>-Permeabilidade tubária (3 estudos; n=115 mulheres): não houve diferenças significativas entre os dois grupos de tratamento (OR 1,5, IC 95% 0,69 a 3,1; I²=0%).</p> <p>- Fertilidade futura (3 estudos; n=98 mulheres): Não foram encontradas diferenças significativas no número de gestações intrauterinas subsequentes (OR 1,0, IC 95% 0,43 a 2,4; I²=0%), enquanto houve uma tendência não significativa para uma menor taxa de gravidez ectópica recorrente (OR 0,54, IC 95% 0,12 a 2,4; I²=10,82%)</p>
Conclusão dos autores	<p>-O uso sistêmico de metotrexato em regime intramuscular de doses múltiplas fixas, em comparação com a salpingostomia laparoscópica, não demonstrou diferenças significativas nos desfechos clínicos a curto e longo prazo. A qualidade de vida relacionada à saúde foi mais severamente prejudicada após o uso sistêmico de metotrexato.</p> <p>- A administração de metotrexato em dose única intramuscular é significativamente menos eficaz do que a salpingostomia laparoscópica. Injeções adicionais para concentrações séricas de hCG insuficientemente reduzidas são frequentemente necessárias, resultando, eventualmente, em um regime de dose variável. O sucesso do tratamento com esse regime de dose variável não difere significativamente da salpingostomia laparoscópica na eliminação da gravidez ectópica tubária.</p> <p>- Em conclusão, no tratamento médico da gravidez ectópica tubária, o metotrexato sistêmico pode ser administrado em um regime de doses</p>

	<p>múltiplas fixas ou em um regime de doses variáveis em mulheres com baixas concentrações iniciais de hCG sérico.</p> <p>- A cirurgia laparoscópica é um tratamento custo-efetivo para mulheres com gravidez ectópica tubária. O metotrexato sistêmico é uma opção de tratamento não cirúrgico alternativa, caso o diagnóstico de gravidez ectópica tubária seja estabelecido por métodos não invasivos, oferecendo, assim, um manejo ambulatorial completamente não invasivo.</p>
Financiamento	Não declarado
Conflito de interesse	Os autores declararam ausência de conflito de interesse
Limitações	O estudo é de 2007. Assim, não incluiu os estudos das últimas duas décadas
AMSTAR 2	Alta qualidade
Citação	Hajenius PJ, Mol F, Mol BW, Bossuyt PM, Ankum WM, van der Veen F. Interventions for tubal ectopic pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jan 24;2007(1):CD000324. doi: 10.1002/14651858.CD000324.pub2. PMID: 17253448; PMCID: PMC7043290.
Legenda	βHCG = fração do hormônio gonadotrofina coriônica humana OR=Odds ratio
Estudo	Hao HJ et. al., 2023
Título	Reproductive outcomes of ectopic pregnancy with conservative and surgical treatment A systematic review and meta-analysis
Objetivo	Investigar os resultados da gravidez espontânea comparando o uso de MTX versus cirurgia, MTX versus salpingostomia, MTX versus salpingectomia, salpingostomia versus salpingectomia e MTX versus conduta expectante.
Desenho do estudo	Revisão sistemática com metanálise
Amostra (N)	Amostra: 20 estudos (4 ensaios clínicos randomizados (ECR), 10 estudos de coorte retrospectivos, 5 estudos de coorte prospectivos e 1 estudo transversal), com um tamanho amostral variando de 36 a 1026 pacientes do sexo feminino, totalizando 3530 participantes
Intervenção	Tratamento conservador (MTX, tratamento expectante)
Comparador	Comparações realizadas: MTX versus cirurgia, MTX versus salpingostomia, MTX versus salpingectomia, salpingostomia versus salpingectomia e MTX versus tratamento expectante.
Critérios de elegibilidade	<p>Critérios de inclusão: estudos que incluíram pacientes com gravidez ectópica (diagnóstico de gravidez ectópica, tubária por ultrassonografia; hemodinâmica estável; tratamento com conduta expectante, metotrexato (MTX) ou salpingostomia, ou salpingectomia; mulheres em idade fértil com desejo de engravidar naturalmente; e gravidez intrauterina e gravidez ectópica recorrente como indicadores primários de desfecho. Critérios de exclusão: estudos que incluíram gravidez não ectópica, como gravidez ovariana ou cervical; ruptura da tuba uterina indicada por ultrassonografia; tratamento diferente de conduta expectante, MTX ou salpingostomia, ou salpingectomia; pacientes sem desejo de engravidar ou com intenção de realizar técnicas de reprodução assistida; e relatos de caso,</p>

	revisões, estudos originais com dados incompletos e pesquisas de baixa qualidade. Além de artigos de revisão, resumos de congressos, relatos de caso, séries de casos, opiniões pessoais e editoriais.
População	Mulheres com gravidez ectópica tubária em idade fértil com necessidades naturais de fertilidade
Desfechos considerados	- Gravidez intrauterina natural subsequente - Gravidez ectópica repetida
Métodos	- Os dados foram expressos como razões de chances (OR) e intervalo de confiança (IC) de 95%. -Modelo de efeitos aleatórios (método DL) foram utilizados. -metanálise apresentada por forest plot. -Gráficos de funil para avaliar viés de publicação. -A estatística utilizada para avaliar a heterogeneidade estatística foi o teste I^2 . Um valor de $I^2 > 50\%$ indicou heterogeneidade moderada a alta. -A análise estatística foi realizada utilizando o software Review Manager (versão 5.3).
Resultados	<p>Resultados reprodutivos</p> <p>➤ Probabilidade de gravidez intrauterina</p> <p>-MTX versus cirurgia (20 estudos; $n=3.530$): Houve uma diferença significativa na probabilidade de gravidez intrauterina subsequente em pacientes submetidas a metotrexato (MTX) em comparação com aquelas tratadas cirurgicamente (OR = 1,52, IC 95%: 1,20 a 1,92; $P < 0,001$), e $I^2 = 34\%$</p> <p>-MTX versus salpingostomia (8 estudos; $n= 1487$): Não houve diferença significativa na probabilidade de gravidez intrauterina subsequente entre pacientes submetidas a MTX e aquelas tratadas com salpingostomia (OR: 1,04, IC 95%: 0,79 a 1,38; $P = 0,78$), e $I^2 = 0\%$</p> <p>-MTX versus salpingectomia (10 estudos; $n=1564$): Houve uma diferença significativa na probabilidade de gravidez intrauterina subsequente em pacientes submetidas a metotrexato (MTX) e naquelas tratadas com salpingectomia, com um OR agrupado de 2,11 (IC 95%: 1,52 a 2,93; $P < 0,001$) e $I^2 = 39\%$</p> <p>- MTX versus conduta expectante (5 estudos; $n=337$): Não houve diferença significativa na probabilidade de gravidez intrauterina subsequente em pacientes submetidas a MTX em comparação com aquelas tratadas com conduta expectante, OR agrupado de 1,25 (IC 95%: 0,64 a 2,45; $P = 0,51$) e $I^2 = 34\%$</p> <p>➤ Gravidez ectópica recorrente</p> <p>- MTX versus cirurgia (14 estudos; $n=2888$): Não houve diferença significativa entre os grupos OR agrupado de 1,12 (IC 95%: 0,84 a 1,51, $P = 0,43$) e $I^2 = 0\%$</p> <p>- MTX versus salpingostomia (6 estudos; $n=711$): Não houve diferença significativa entre os grupos OR agrupado de 1,10 (IC 95%: 0,64 a 1,90, $P = 0,72$), e $I^2 = 0\%$</p> <p>- MTX versus salpingectomia (6 estudos; $n=738$): Não houve diferença significativa na probabilidade de gravidez ectópica recorrente OR agrupado de 0,98 (IC 95%: 0,57 a 1,71; $P = 0,95$) e $I^2 = 0$</p> <p>-MTX versus conduta expectante (3 estudos; $n=255$): Não houve diferença significativa na probabilidade de gravidez ectópica</p>

	subsequente, com um OR agrupado de 0,69 (IC 95%: 0,09 a 5,55; P = 0,73) e I ² = 63%
Conclusão dos autores	Para pacientes hemodinamicamente estáveis com necessidade de tratamento para gravidez ectópica tubária, o tratamento com metotrexato (MTX) não é inferior à conduta expectante, mas apresenta vantagens sobre a cirurgia, especialmente a salpingectomia, na melhoria dos resultados de gravidez espontânea
Financiamento	O estudo não recebeu financiamento
Conflito de interesse	Os autores declaram ausência de conflito de interesses
Limitações	-Este estudo restringiu-se a ensaios clínicos publicados em inglês. - Os estudos incluídos apresentavam amostra com faixa etária muito ampla, possivelmente seria mais significativo dividir os pacientes em 2 grupos com base na idade: aqueles com menos de 35 anos e aqueles com mais de 35 anos para realizar a análise estatística.
AMSTAR 2	Baixa qualidade
Citação	Hao H-J, Feng L, Dong L-F, Zhang W, Zhao X-L. Reproductive outcomes of ectopic pregnancy with conservative and surgical treatment: A systematic review and meta-analysis. Medicine 2023; 102:17(e33621).
Legenda	MTX=metotrexato; OR = odds ratios
Estudo	Liao J et. al., 2025
Título	Comparison of laparoscopic tubal-preserving surgical management versus methotrexate therapy for tubal pregnancy: A conventional and network meta-analysis
Objetivo	Revisar a literatura existente comparando as taxas de falha do metotrexato (MTX), salpingostomia e salpingostomia combinada com MTX no manejo da gravidez tubária, com o objetivo de avaliar seus resultados prognósticos e informar a prática clínica.
Desenho do estudo	Revisão sistemática com metanálise
Amostra (N)	N=8 estudos (2 ensaios controlados; 6 ECR) com 677 participantes.
Intervenção	Tratamento com metotrexato (MTX), salpingostomia e salpingostomia combinada com metotrexato.
Comparador	Comparações consideradas: -Salpingostomia combinada com metotrexato em comparação com a salpingostomia isolada - Metotrexato em comparação com a salpingostomia
Critérios de elegibilidade	Critérios de inclusão: 1.Desenhos de estudo: Ensaios clínicos randomizados (ECRs), estudos observacionais, estudos comparativos, ensaios clínicos. 2. População do estudo: Mulheres com gravidez tubária diagnosticada hemodinamicamente estável que têm necessidades de fertilidade, o método cirúrgico é a cirurgia laparoscópica. Critério de exclusão: 1. Gravidez ectópica não tubária 2. Evidência ultrassonográfica de ruptura tubária ou hemoperitônio. 3. Estudos em animais, estudos celulares, revisões, meta-análises, relatos de casos, cartas ou publicações duplicadas. 4. Estudos com erros metodológicos ou desfechos inconsistentes com os critérios de inclusão.

População	-Mulheres com Gravidez ectópica tubária
Desfechos considerados	Desfecho primário: taxa de falha do tratamento (redução de menos de 15% nos níveis séricos de gonadotrofina coriônica humana (HCG) nos dias 4 e 7 após a administração de metotrexato em casos de gravidez tubária. A falha da cirurgia laparoscópica refere-se a um aumento ou nenhuma diminuição do HCG sanguíneo no quarto dia após a operação).
Métodos	<p>Meta análise direta</p> <ul style="list-style-type: none"> -Análises realizadas no Stata 17.0. -Resultados apresentados em odds ratios (OR) com intervalos de confiança (IC) de 95%. -A heterogeneidade foi avaliada por meio do teste Q de Cochran e estatística I^2 (significativo se $p < 0,1$ ou $I^2 > 50\%$). -Viés de publicação foi avaliado por meio de gráficos de funil, teste de Begg e regressão do teste de Egger ($p < 0,05$ indicando viés). -Heterogeneidade explorada por meio de análises de sensibilidade e análises de subgrupos. <p>Meta-análise de rede (NMA)</p> <ul style="list-style-type: none"> -Resultados apresentados em ORs (IC 95%). -A consistência entre evidências diretas e indiretas foi testada por meio de modelos de inconsistência global e local. - As classificações de tratamento foram derivadas dos valores de SUCRA (Surface Under the Cumulative Ranking, 0–100%)
Resultados	<p>➤ Taxa de falha</p> <p>-Metotrexato em comparação com a salpingostomia (5 estudos; n= 415 participantes) -comparação direta: A metanálise mostrou um OR geral de 1,582 (IC95%: 1,062 a 2,358; $p = 0,024$). A análise de subgrupo demonstrou que uma dose única de metotrexato foi associada a uma maior taxa de falha em comparação com a salpingostomia (OR = 2,044 IC 95% 1,20 a 3,47, $p = 0,008$). Em contraste, duas ou mais doses de metotrexato não mostraram diferença significativa na taxa de falha em comparação com a salpingostomia (OR = 1,130, IC 95% 0,62 a 2,07 $p = 0,692$). A heterogeneidade entre os estudos foi baixa ($I^2 = 0,0\%$)</p> <p>-Metotrexato versus salpingostomia - Comparação indireta: não houve diferença significativa na eficácia entre os dois tratamentos.</p>
Conclusão dos autores	A taxa de falha do metotrexato (MTX) é maior do que a da salpingostomia. A análise de subgrupo aponta que a taxa de falha do tratamento com MTX de dose única é maior do que a da salpingostomia, e a taxa de falha do regime de dose dupla de MTX não mostra uma diferença significativa em comparação com a salpingostomia.
Financiamento	Os autores declaram que não receberam financiamento específico para este trabalho.
Conflito de interesse	Declarado não haver conflito de interesse
Limitações	- O diagrama de evidências de rede exibiu falhas, pois sua estrutura não formou um circuito fechado. Essa limitação prejudicou nossa capacidade de realizar testes de inconsistência geral e local com base no diagrama de evidências.

AMSTAR 2	Baixa qualidade
Citação	Liao J, Lin Y, Long Y. Comparison of laparoscopic tubal-preserving surgical management versus methotrexate therapy for tubal pregnancy: A conventional and network meta-analysis. PLoS One. 2025 Sep 12;20(9):e0332169. doi: 10.1371/journal.pone.0332169. PMID: 40938840; PMCID: PMC12431245.
Legenda	HCG=gonadotrofina coriônica humana; ECR=ensaio clínico randomizado
Estudo	Long Y et. al.,2023
Título	Treatment outcomes of tubal pregnancy with tubal preservation A meta-analysis
Objetivo	Avaliar se há diferença no grau de permeabilidade tubária entre a salpingostomia e o tratamento sistêmico com metotrexato (MTX), bem como as chances de gravidez intrauterina e gravidez ectópica de repetição, e o grau de permeabilidade tubária na salpingectomia com ou sem sutura tubária.
Desenho do estudo	Revisão sistemática
Amostra (N)	N= 4 estudos (4 ECR) com 175 mulheres
Intervenção	Tratamento sistêmico com MTX
Comparador	Salpingostomia
Crítérios de elegibilidade	<p>Crítérios de inclusão: apenas ensaios clínicos randomizados (ECRs)</p> <p>Crítérios de exclusão: experimentos com animais, estudos celulares, revisões, meta-análises, replicações, relatos de casos ou cartas não foram incluídos. Literatura sem indicadores de resultado. Estudos com dados inutilizáveis. Publicações duplicadas.</p>
População	Mulheres com gravidez tubária
Desfechos considerados	Grau de permeabilidade tubária
Métodos	<ul style="list-style-type: none"> - A análise estatística foi realizada por meio dos softwares Review Manager 5.3 e Stata 12.0. -Os resultados foram apresentados em razão de chances (OR) com IC de 95%. -Heterogeneidade avaliada pelo teste Q de Cochrane (qui-quadrado) e I². Quando I² ≥ 50% ou P < 0,1. - Um modelo de efeitos aleatórios foi usado para a análise. - Um gráfico de dispersão de funil e testes de Begg foram usados para determinar se havia viés de publicação.
Resultados	<p>➤ Grau de permeabilidade tubária</p> <p>MTX sistêmico versus salpingostomia (2 estudos; n=103 mulheres): Não houve diferença significativa na permeabilidade das trompas de Falópio entre o tratamento sistêmico com MTX e a salpingostomia (OR = 1,09, IC 95% (0,54-2,38), P = 0,83)</p>
Conclusão dos autores	Este estudo constatou que não houve diferença significativa no grau de permeabilidade tubária entre MTX sistêmico e salpingostomia.

	Em resumo, esta meta-análise demonstra que o tratamento sistêmico com MTX é uma opção viável para pacientes que desejam preservar suas trompas de falópio sem se submeter à cirurgia. Essa forma de tratamento pode ajudar a evitar procedimentos cirúrgicos que possam danificar as trompas de Falópio e fornecer melhores perspectivas de fertilidade.
Financiamento	Os autores não têm financiamento a divulgar.
Conflito de interesse	Os autores não têm conflitos de interesse a divulgar.
Limitações	- O número de estudos incluídos foi pequeno.
AMSTAR 2	Qualidade baixa
Citação	Long Y, Lin Y, He J, Zhu R. Treatment outcomes of tubal pregnancy with tubal preservation: A meta-analysis. <i>Medicine</i> (Baltimore). 2023 Nov 24;102(47):e36165. doi: 10.1097/MD.00000000000036165. PMID: 38013278; PMCID: PMC10681471.
Legenda	IC=intervalo de confiança; ECR=ensaio clínico randomizado; MTX=metotrexato
Estudo	Fu P et al., 2024.
Título	Efficacy and safety of treatment modalities for cesarean scar pregnancy: a systematic review and network meta-analysis
Objetivo	Observar a eficácia e segurança das modalidades de tratamento de pacientes com gravidez ectópica em cicatriz de cesariana
Desenho do estudo	Revisão sistemática e meta-análise em rede de 73 estudos (7 ensaios clínicos randomizados e 66 estudos observacionais).
Amostra (N)	73 estudos com 8.369 mulheres.
Intervenção	Foram avaliadas 17 modalidades terapêuticas, incluindo: <ul style="list-style-type: none"> • Laparoscopia (Lap) • Ressecção transvaginal (TVR) • Curetagem histeroscópica (Hys) • Ultrassom focalizado de alta intensidade combinado à curetagem (HIFU+SC) • Metotrexato sistêmico (sMTX) • Metotrexato local (lMTX) • Embolização arterial uterina (UAE) • Quimioembolização arterial uterina (UACE) e outras combinações.
Comparador	Foram realizadas dezenas de comparações
Critérios de elegibilidade	Inclusão: Ensaios randomizados, quase-randomizados e estudos observacionais com ≥10 mulheres diagnosticadas com gravidez em cicatriz de cesariana, confirmada por ultrassonografia ou ressonância magnética, descrevendo intervenções primárias e suplementares. Exclusão: Estudos com pontuação Newcastle-Ottawa <4 (baixa qualidade).
População	Mulheres com gravidez ectópica implantada na cicatriz de cesariana.
Desfechos considerados	Primário: Sucesso do tratamento inicial (ausência de necessidade de terapias adicionais).

	Secundários: Complicações (histerectomia, hemorragia >500 mL, transfusão sanguínea, infecção pélvica, dano a órgãos, hemorragia recorrente, coagulação intravascular disseminada). Resultados reprodutivos (taxa de nova gravidez, recorrência de CSP, infertilidade).
Métodos	<p>-Foi realizada uma revisão sistemática e meta-análise em rede conforme as diretrizes PRISMA-NMA, registrada no PROSPERO (CRD42022336349).</p> <p>-A busca foi conduzida nas bases MEDLINE, Embase e Cochrane Central até janeiro de 2024, sem restrições de idioma, complementada por busca manual. Incluíram-se ensaios clínicos randomizados, quase-randomizados e estudos observacionais com ≥10 mulheres diagnosticadas com gravidez em cicatriz de cesariana confirmada por ultrassonografia ou ressonância magnética, que descrevessem claramente as intervenções primárias e suplementares. Estudos com pontuação <4 na escala de Newcastle–Ottawa foram excluídos. -Dois revisores realizaram extração e avaliação de qualidade de forma independente.</p> <p>-A análise utilizou modelo de efeitos aleatórios em rede com estimativas de <i>odds ratio</i> e IC95%, avaliando eficácia e segurança das modalidades terapêuticas.</p> <p>-O ranqueamento foi obtido pelo método SUCRA, e a heterogeneidade e inconsistência foram avaliadas pelos testes I^2 e <i>node-splitting</i>.</p> <p>-As análises foram executadas no Stata MP 17.0.</p>
Resultados	<p>Foram incluídos 73 estudos (7 ECRs; n=8.369 mulheres) avaliando 17 modalidades de tratamento para gravidez em cicatriz de cesariana. A curetagem por sucção foi o tratamento de referência.</p> <p>➤ Taxa de sucesso</p> <p>- Curetagem por sucção versus MTX (1 estudo; n=46) -metanálise direta: houve uma diferença não estatisticamente significativa entre os grupos OR 3,75 (IC 95% 0,88 a 15,95)</p> <p>- Curetagem por sucção versus MTX (1 estudo; n=46) -metanálise indireta: favorece a curetagem OR 0,29 (IC 95% 0,14 a 0,59)</p> <p>- Curetagem por sucção versus MTX sistêmico (2 estudos; n=308) -metanálise indireta: OR 6,66 (IC 95% 2,88 a 15,38)</p> <p>-Curetagem por sucção versus MTX (2 estudos; n=308) -metanálise direta: OR 5,99 (IC 95% 3,15 a 11,41)</p> <p>-MTX versus cirurgia aberta (1 estudo; n=72) -metanálise direta: sem diferença estatística entre os grupos OR 0,01 (IC 95% 0,00 a 0,26)</p> <p>- MTX versus cirurgia aberta (1 estudo; n=72) -metanálise indireta: sem diferença estatística entre os grupos OR 1,37 (IC 95% 0,26 a 7,23)</p> <p>➤ Complicações</p> <p>-Curetagem por sucção versus MTX (1 estudo; n=46) - Metanálise direta: a curetagem apresentou menos complicações que o MTX OR 0,23 (IC 95% 0,05 a 0,98)</p> <p>-Curetagem por sucção versus MTX (1 estudo; n=46) - Metanálise de rede: não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos comparados OR 3,86 (IC 95% 0,72 a 20,66)</p> <p>-Curetagem por sucção versus MTX sistêmico (2 estudos; n=118) - Metanálise direta: a curetagem apresentou menos complicações que o MTX OR 0,38 (IC 95% 0,10 a 1,38)</p>

	-Curetagem por sucção versus MTX sistêmico (2 estudos; n=118) - Metanálise de rede: não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos comparados OR 1,17 (IC 95% 0,22 a 6,20).
Conclusão dos autores	O uso isolado de metotrexato (local ou sistêmico) não é recomendado como tratamento único para gravidez ectópica.
Financiamento	Financiado pela <i>National Natural Science Foundation of China</i> (nº 81572563).
Conflito de interesse	Os autores não relataram conflitos de interesse.
Limitações	Predominância de estudos observacionais, amostras pequenas e escassez de ECRs. Heterogeneidade metodológica e ausência de dados individuais sobre variáveis demográficas e reprodutivas. Resultados limitados pela baixa qualidade de alguns estudos primários.
AMSTAR 2	Qualidade baixa
Citação	Fu P, Sun H, Zhang L, Liu R. <i>Efficacy and safety of treatment modalities for cesarean scar pregnancy: a systematic review and network meta-analysis</i> . Am J Obstet Gynecol MFM. 2024;6(8):101328. doi: 10.1016/j.ajogmf.2024.101328.
Legenda	CSP = gravidez em cicatriz de cesariana; HIFU = ultrassom focalizado de alta intensidade; SC = curetagem por sucção; OR = <i>odds ratio</i> ; SUCRA = <i>Surface Under the Cumulative Ranking Curve</i> .
Estudo	Mol et al., 2008
Título	Current evidence on surgery, systemic methotrexate and expectant management in the treatment of tubal ectopic pregnancy: a systematic review and meta-analysis
Objetivo	Avaliar a eficácia da cirurgia, do tratamento medicamentoso e da conduta expectante na gravidez ectópica tubária (GE) em termos de sucesso do tratamento (ou seja, eliminação completa do tecido trofoblástico), custos financeiros e fertilidade futura.
Desenho do estudo	Revisão sistemática e meta-análise de 15 ensaios clínicos randomizados (RCTs) publicados entre 1966 e 2007
Amostra (N)	15 estudos originais, totalizando aproximadamente 1.400 mulheres com gravidez ectópica tubária não rota e hemodinamicamente estáveis.
Intervenção	Cirurgia: laparoscopia (salpingostomia ou salpingectomy). Tratamento médico: metotrexato sistêmico intramuscular, em esquemas de dose única (50 mg/m ² ou 1 mg/kg) ou múltipla (1 mg/kg nos dias 0, 2, 4 e 6 alternado com ácido fólico oral 0,1 mg/kg nos dias 1, 3, 5 e 7). Conduta expectante: acompanhamento clínico com monitoramento de hCG em pacientes com níveis baixos e queda espontânea dos valores.
Comparador	Laparoscopia vs. laparotomia; Salpingostomia laparoscópica isolada vs. salpingostomia + dose única profilática de MTX; MTX sistêmico (dose múltipla ou única) vs. salpingostomia laparoscópica; MTX vs. manejo expectante.

Crêterios de elegibilidade	<p>Inclusão: ensaios clínicos randomizados com mulheres com gravidez ectópica tubária hemodinamicamente estáveis, sem contraindicações ao MTX, comparando modalidades de tratamento amplamente utilizadas.</p> <p>Exclusão: estudos não randomizados, com terapias não padronizadas (prostaglandinas, glicose hipert�nica, MTX local, fitoterapia) ou técnicas cirúrgicas obsoletas (laparotomia convencional).</p>
População	Mulheres com diagnóstico de gravidez ectópica tubária não rota, confirmada por laparoscopia ou ultrassonografia transvaginal, sem atividade cardíaca fetal e com níveis séricos de hCG geralmente < 10.000 IU/L.
Desfechos considerados	<p>Primário: Sucesso do tratamento (eliminação completa do tecido trofoblástico, hCG indetectável, ausência de necessidade de reintervenção).</p> <p>Secundários: Persistência de trofoblasto, custos diretos e indiretos, qualidade de vida relacionada à saúde (HRQL) e fertilidade subsequente (gravidez intrauterina, recorrência de gravidez ectópica).</p>
Métodos	<p>-A busca foi realizada nas bases Cochrane, MEDLINE (1966–2007) e registros de ensaios controlados. Dois revisores selecionaram e extraíram os dados de forma independente. A análise estatística seguiu as diretrizes da Cochrane Menstrual Disorders and Subfertility Group.</p> <p>-As medidas de efeito foram expressas como risco relativo (RR) com IC 95%, utilizando modelo de efeitos fixos.</p> <p>-A heterogeneidade foi avaliada visualmente e pelo I², considerando > 50% como substancial.</p> <p>-O software RevMan 4.2.7 foi utilizado para as análises.</p>
Resultados	<p>Foram incluídos 15 ensaios clínicos randomizados envolvendo cerca de 1.400 mulheres com gravidez ectópica tubária não rota e hemodinamicamente estáveis. As comparações abrangeram cirurgia (laparoscopia versus laparotomia), uso profilático de metotrexato (MTX) após salpingostomia, regimes sist�micos de MTX em dose única ou múltipla, e manejo expectante.</p> <p>➤ Sucesso Terapêutico</p> <p>–MTX sistêmico em dose múltipla vs salpingostomia laparoscópica (1 estudo; n=100 mulheres): O MTX sistêmico em esquema de múltiplas doses apresentou eficácia semelhante à laparoscopia (RR 1,15; IC95% 0,93–1,43), mas com custo mais elevado e pior qualidade de vida a curto prazo. - MTX sistêmico em dose única vs salpingostomia laparoscópica (4 estudos; n=265 mulheres): O regime de dose única de MTX mostrou eficácia inferior à cirurgia (RR 0,82; IC95% 0,72–0,94), embora tenha sido mais custo-efetivo em pacientes com níveis de hCG inferiores a 1.500 IU/L.</p> <p>- Conduta expectante versus MTX sistêmico (1 estudo, n=98 mulheres): não encontrou diferenças significativas no sucesso do tratamento entre os grupos (RR 1,00, IC 95% 0,76 a 1,32).</p> <p>➤ Fertilidade subsequente</p> <p>- MTX sistêmico em dose múltipla vs salpingostomia laparoscópica (1 estudo; n=74 mulheres): Não foram encontradas diferenças significativas para gravidez intrauterina (RR 0,88, IC 95% 0,49–1,60), bem como para gravidez ectópica repetida (RR 0,88, IC 95% 0,21–3,67).</p>

	-MTX sistêmico em dose única vs salpingostomia laparoscópica (3 estudos; n=98 mulheres): Não foram encontradas diferenças significativas para gravidez intrauterina (RR 1,01, IC 95% 0,66 a 1,54), enquanto houve uma tendência não significativa para uma menor incidência de gestações ectópicas recorrentes (RR 0,63, IC 95% 0,14–2,77).
Conclusão dos autores	-O metotrexato sistêmico em um esquema de doses múltiplas (1 mg/kg por via intramuscular nos dias 0, 2, 4 e 6, alternado com ácido fólico 0,1 mg/kg nos dias 1, 3, 5 e 7) só pode ser recomendado para mulheres hemodinamicamente estáveis com gravidez ectópica tubária não rompida e sem sinais de sangramento ativo, apresentando concentrações séricas de hCG inferiores a 3000 UI/l. Em mulheres com concentrações séricas de hCG inferiores a 1500 UI/l, um esquema de dose única de metotrexato (50 mg/m ² ou 1 mg/kg por via intramuscular) pode ser considerado. A dose única de MTX é custo-efetiva apenas para hCG < 1.500 IU/L. Não houve diferença significativa na fertilidade subsequente entre as abordagens cirúrgicas e médicas.
Financiamento	Netherlands Organization for Health Research and Development (<i>Agiko stipendium Grant 92003328</i> e <i>Clinical Fellow Grant 90700154</i>).
Conflito de interesse	Os autores não relataram conflitos de interesse.
Limitações	Pequeno número de RCTs, variação nos critérios de inclusão e esquemas terapêuticos, ausência de estudos sobre salpingectomia vs. salpingostomia, e heterogeneidade nas medidas de custo e fertilidade.
AMSTAR 2	Qualidade baixa
Citação	Mol F, Mol BW, Ankum WM, van der Veen F, Hajenius PJ. <i>Current evidence on surgery, systemic methotrexate and expectant management in the treatment of tubal ectopic pregnancy: a systematic review and meta-analysis</i> . Hum Reprod Update . 2008; 14(4): 309–319. doi: 10.1093/humupd/dmn012
Legenda	EP = gravidez ectópica; MTX = metotrexato; HRQL = qualidade de vida relacionada à saúde; RR = risco relativo; NNT = número necessário para tratar; IUP = gravidez intrauterina; hCG = gonadotrofina coriônica humana.
Estudo	Solangon et. al., 2023
Título	Methotrexate vs expectant management for treatment of tubal ectopic pregnancy: An individual participant data meta-analysis
Objetivo	Realizar uma meta-análise de dados individuais (IMD-MA) para fortalecer as evidências que comparam o MTX sistêmico com a conduta expectante no tratamento da gravidez ectópica tubária e identificar se algum subgrupo se beneficia mais de um ou de outro tratamento.
Desenho do estudo	Revisão sistemática e meta-análise de dados individuais (<i>Individual Participant Data Meta-Analysis</i>) de ensaios clínicos randomizados, seguindo as diretrizes PRISMA-IPD.
Amostra (N)	2 ensaios clínicos randomizados (Países Baixos e Reino Unido), totalizando 153 participantes .

Intervenção	Metotrexato (MTX) sistêmico intramuscular , administrado em dose única (1 mg/kg ou 50 mg/m ²), com possibilidade de doses adicionais em caso de redução <15% dos níveis de hCG após uma semana.
Comparador	Manejo expectante , com acompanhamento clínico e laboratorial (hCG seriado) e intervenção apenas se os níveis de hCG aumentassem >15% ou surgissem sinais clínicos de instabilidade.
Critérios de elegibilidade	Inclusão: mulheres hemodinamicamente estáveis, com diagnóstico confirmado ou suspeito de gravidez ectópica tubária e hCG <2000 IU/L, sem atividade cardíaca embrionária ou hemoperitônio. Exclusão: contraindicação ao MTX, gravidez viável, estudos quase-randomizados, PULs em declínio antes da randomização e estudos com alto risco de viés.
População	Mulheres com gravidez ectópica tubária confirmada por ultrassonografia ou gravidez de localização desconhecida (PUL) com níveis de hCG <2000 IU/L.
Desfechos considerados	Primário: Sucesso do tratamento: resolução espontânea dos sintomas e queda de hCG para <20 IU/L ou teste de gravidez negativo sem necessidade de tratamento adicional. Secundários: Necessidade de cirurgia, transfusão sanguínea, tempo para resolução do hCG, eventos adversos e necessidade de doses adicionais de MTX.
Métodos	-A revisão seguiu as diretrizes PRISMA-IPD, com protocolo registrado no PROSPERO (CRD42021214093). -Foram incluídos ensaios clínicos randomizados comparando MTX e conduta expectante em mulheres com hCG <2000 IU/L. -Dados individuais foram obtidos diretamente com os autores originais e harmonizados em base única. -As análises estatísticas utilizaram modelo log-binomial com intercepto e inclinação aleatórios, expressando os resultados em risco relativo (RR) e intervalo de confiança de 95% (IC95%) . -Subanálises foram realizadas conforme idade, paridade, hCG e progesterona basal. -As análises foram conduzidas nos softwares STATA 16.1 e R 3.6.0 .
Resultados	Foram incluídos dois ECRs, conduzidos nos Países Baixos e no Reino Unido, totalizando 153 mulheres com gravidez ectópica tubária e níveis séricos de hCG inferiores a 2000 IU/L. As características basais foram semelhantes entre os grupos. ➤ Sucesso terapêutico — definido como resolução espontânea dos sintomas e queda do hCG para <20 IU/L sem necessidade de intervenção adicional -Metotrexato versus conduta expectante: foi alcançado em 79,3% das mulheres tratadas com metotrexato e em 68,6% das submetidas ao manejo expectante (RR 1,16; IC95% 0,95 a 1,40). Análises de subgrupos mostraram maior taxa de sucesso em mulheres com hCG ≤1000 IU/L e progesterona ≤15 nmol/L, independentemente do tratamento. ➤ Necessidade de intervenção cirúrgica -Metotrexato versus conduta expectante: a necessidade de intervenção cirúrgica foi menor no grupo metotrexato (9,8%) do que no grupo expectante (18,6%), embora sem diferença estatisticamente significativa (RR 0,53; IC95% 0,23 a 1,14).

	<p>➤ Tempo médio para resolução do HCG</p> <p>-Metotrexato versus conduta expectante: o tempo médio para resolução completa do hCG foi semelhante entre os grupos (19,7 vs 21,2 dias; $p=0,25$).</p> <p>➤ Eventos adversos</p> <p>- Metotrexato versus conduta expectante: Eventos adversos foram mais frequentes com metotrexato, incluindo náusea, mucosite, diarreia e fotossensibilidade, mas sem impacto clínico grave.</p>
Conclusão dos autores	Não houve diferença significativa na eficácia entre o metotrexato e o manejo expectante no tratamento da gravidez ectópica tubária com baixos níveis de hCG. Como o tratamento expectante apresentou menos efeitos colaterais, ele pode ser considerado a estratégia inicial preferencial em mulheres hemodinamicamente estáveis com hCG <1000 IU/L.
Financiamento	Financiado por <i>Amsterdam University Medical Center</i> (Países Baixos) e <i>Monash University</i> (Austrália).
Conflito de interesse	Ben W. Mol recebeu apoio da <i>NHMRC Investigator Grant</i> e consultoria para ObsEva e Merck. Os demais autores não relataram conflitos de interesse.
Limitações	Número reduzido de estudos e amostra total pequena; ausência de cegamento em um dos ensaios; heterogeneidade entre critérios de inclusão (PUL vs EP confirmada); e baixa precisão das estimativas (intervalos amplos).
AMSTAR 2	Qualidade alta
Citação	Solangon SA, Van Wely M, Van Mello N, Mol BW, Ross JA, Jurkovic D. <i>Methotrexate vs expectant management for treatment of tubal ectopic pregnancy: An individual participant data meta-analysis</i> . Acta Obstet Gynecol Scand. 2023; 102:1159–1175. doi:10.1111/aogs.14617
Legenda	EP = gravidez ectópica; PUL = gravidez de localização desconhecida; hCG = gonadotrofina coriônica humana; MTX = metotrexato; RR = risco relativo; IC95% = intervalo de confiança de 95%; IPD-MA = meta-análise de dados individuais.
Estudo	Varma R, e Gupta J., 2011
Título	Tubal ectopic pregnancy
Objetivo	Avaliar quais os tratamentos melhoram os resultados em mulheres com gravidez ectópica não rompida
Desenho do estudo	Revisão sistemática (revisões sistemáticas publicadas, meta-análises, ECRs, ensaios clínicos controlados, estudos de coorte e estudos de caso-controle)
Amostra (N)	N=19 revisões sistemáticas, ECRs ou estudos observacionais
Intervenção	metotrexato
Comparador	Cirurgia (Salpingostomia, salpingectomy)
Crítérios de elegibilidade	Crítérios de Inclusão: revisões sistemáticas publicadas, meta-análises, ensaios clínicos randomizados (ECR), ensaios clínicos controlados, estudos de coorte, prospectivos ou retrospectivos, com grupo controle ou de tratamento comparativo e estudos de caso-

	controle; em qualquer idioma; estudos abertos ou cegos e com 20 ou mais participantes.
População	Mulheres hemodinamicamente estáveis com gravidez ectópica tubária não rota.
Desfechos considerados	<p>Desfechos primários: persistência do trofoblasto; sucesso do tratamento primário.</p> <p>Desfechos secundários: gravidez subsequente; fertilidade futura/gravidez intrauterina espontânea; taxa de nascidos vivos; recorrência de gravidez ectópica em mulheres que desejam engravidar novamente.</p> <p>Outras medidas de desfecho: avaliações da qualidade de vida relacionada à saúde; permeabilidade tubária após tratamento conservador das trompas; morbidade e mortalidade materna e após alternativas de tratamento; ruptura tubária; efeitos adversos do tratamento, incluindo complicações cirúrgicas (lesão, infecção, tromboembolismo). Razão de taxa de fecundidade (FRR): representa a probabilidade de gravidez intrauterina espontânea por unidade de tempo decorrido, derivada da análise da probabilidade cumulativa de gravidez durante a duração do estudo.</p>
Métodos	<p>-Pesquisa nas bases de dados Medline e PubMed de 1996 a julho de 2011, utilizando os seguintes termos de busca: gravidez ectópica; gravidez tubária; laparoscopia ou salpingectomia; doenças das trompas de Falópio; metotrexato; mifepristona; salpingostomia; desfecho da gravidez; metotrexato e mifepristona, em combinação com os subtítulos: complicações; diagnóstico; terapia medicamentosa; mortalidade. cirurgia e terapia.</p> <p>-Foram arredondadas as porcentagens para o número inteiro mais próximo, (riscos relativos (RR) e razões de chances (OR).</p> <p>-Foi realizado avaliação GRADE da qualidade da evidência para as intervenções incluídas. A categorização da qualidade da evidência (alta, moderada, baixa ou muito baixa) reflete a qualidade da evidência disponível para os desfechos escolhidos nas populações de interesse.</p>
Resultados	<p>➤ Salpingectomia versus metotrexato (1 estudo de coorte com 3 braços n=476): 159/178 (89%) salpingectomia e 8/36 (22%) com metotrexato; salpingostomia (262 mulheres).</p> <p>-Falha do tratamento inicial: 1/178 (1%) com salpingectomia, 13/36 (36%) com metotrexato.</p> <p>-Gravidez intrauterina subsequente-Taxa bruta de gravidez intrauterina espontânea (IUP): 57% com salpingectomia, 80% com metotrexato.</p> <p>-Razão de taxa de fecundidade (FRR)-subgrupo mulheres com algum fator de infertilidade: resultados favorecem o metotrexato FRR 2,5 (IC 95% 1,95 a 8,33)</p> <p>- Razão de taxa de fecundidade (FRR)-subgrupo mulheres sem fator de infertilidade: sem diferença significativa entre os grupos FRR 2,12 (IC 95% 0,49 a 9,78)</p> <p>-Taxas brutas de gravidez ectópica recorrente (REP): 25% com salpingectomia, 41% com metotrexato</p>

	<p>- Razão de taxa de fecundidade (FRR): sem diferença significativa entre os grupos 1,51 (IC 95% 0,25 a 7,08)</p> <p>➤ Salpingectomy versus metotrexato (1 estudo de coorte com 3 braços n=1595):</p> <p>- Razão de taxa de fecundidade (FRR): sem diferença significativa entre os grupos FRR 1,25 (IC 95% 0,7 a 2,33)</p> <p>- Taxas de repetição de gravidez ectópica REP: FRR (metotrexato x salpingectomy) 2,25(IC 95% 0,6 a 7,4)</p> <p>➤ Metotrexato sistêmico em dose única ou múltipla x salpingostomia por laparoscopia (6 estudos, n=471):</p> <p>- Sucesso do tratamento primário (salpingostomia vs metotrexato em dose única) - 1 Revisão sistemática (4 ECRs N=265 mulheres hemodinamicamente estáveis; com gravidez tubária não rompida): a salpingostomia apresentou melhor resultado (RR 0,82 IC 95% 0,72 a 0,94) em comparação com metotrexato dose única: 85/120 (71%) com metotrexato em dose única (intramuscular); 127/145 (88%) com salpingostomia (por laparoscopia)</p> <p>- Sucesso do tratamento primário (salpingostomia vs metotrexato em múltiplas doses) - 1 Revisão sistemática (1 ECR N=100 mulheres hemodinamicamente estáveis com gravidez tubária não rompida confirmada por laparoscopia): não houve diferença entre os grupos comparados RR 1,15 IC 95% 0,93 a 1,43: 42/51 (82%) com metotrexato em doses múltiplas (intramuscular) e 35/49 (71%) com salpingostomia (por laparoscopia)</p> <p>- Taxa de sucesso (salpingostomia vs metotrexato em dose única) - 1 ECR n=106 mulheres com gravidez ectópica: 39/53 (74%) com metotrexato em dose única; 46/53 (87%) com salpingostomia laparoscópica</p> <p>➤ Metotrexato sistêmico em dose única ou múltipla versus salpingostomia por laparoscopia-1 Revisão sistemática (3 ECR; N=115 mulheres hemodinamicamente estáveis; com gravidez tubária não rompida)</p> <p>- Permeabilidade tubária em mulheres que desejam uma gravidez subsequente-salpingostomia vs metotrexato em dose única: 1 Revisão sistemática (1 ECR; n= 100 mulheres hemodinamicamente estáveis; com gravidez tubária não rompida confirmada por laparoscopia): sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos: OR 1,47 IC 95% 0,69 a 3,14: 36/59 (61%) com metotrexato em dose única (intramuscular) e 29/56 (52%) com salpingostomia (por laparoscopia)</p> <p>- Permeabilidade tubária em mulheres que desejam uma gravidez subsequente - Metotrexato sistêmico em dose única ou múltipla versus salpingostomia por laparoscopia: 23/42 (55%) com metotrexato em doses múltiplas (intramuscular) e 23/39 (59%) com salpingostomia (por laparoscopia) (OR 0,84 IC 95% 0,35 a 2,02)</p> <p>- Gravidez intrauterina subsequente - Metotrexato sistêmico em dose única versus salpingostomia por laparoscopia (Revisão Sistemática 3 ECRs; n=115 mulheres hemodinamicamente estáveis; com gravidez tubária não rompida): sem diferença significativa entre os grupos comparados RR 1,01 IC 95% 0,66 a 1,54: 18/40 (45%) com</p>
--	--

	<p>metotrexato em dose única (intramuscular) e 29/58 (50%) com salpingostomia (por laparoscopia)</p> <p>-Taxas subsequentes de gravidez intrauterina - Metotrexato sistêmico em múltiplas doses versus salpingostomia por laparoscopia - Revisão Sistemática (3ECRs) n=74 mulheres hemodinamicamente estáveis; cada uma com gravidez tubária não rompida confirmada por laparoscopia: 12/34 (35%) com metotrexato de dose múltipla (intramuscular) e 16/40 (40%) com salpingostomia (por laparoscopia) (RR 0,88 IC 95% 0,49 a 1,60)</p> <p>-Taxas cumulativas de gravidez intrauterina espontânea com metotrexato em dose única com salpingostomia laparoscópica - 1 (ECR) n= 106 mulheres com gravidez ectópica (OR 1,41 IC 95% 0,88 a 2,26 P = 0,15)</p> <p>-Taxas de gravidez ectópica repetida – metotrexato em dose única com salpingostomia laparoscópica- 1 Revisão sistemática (3ECRs; N=115 mulheres hemodinamicamente estáveis; com gravidez tubária não rompida): OR 0,54 IC 95% 0,12 a 2,44. 2/40 (5%) com metotrexato em dose única (intramuscular) 7/58 (12%) com salpingostomia (por laparoscopia)</p> <p>- Taxas de gravidez ectópica repetida – metotrexato em dose múltipla com salpingostomia laparoscópica 1- Revisão sistemática (1ECR; N=74 mulheres hemodinamicamente estáveis; com gravidez tubária não rompida confirmada por laparoscopia): 3/34 (9%) com metotrexato em doses múltiplas (intramuscular) e 4/40 (10%) com salpingostomia (por laparoscopia) (OR 0,87 IC 95% 0,19 a 4,12).</p> <p>➤ Eventos Adversos</p> <p>Mulheres com gravidez ectópica</p> <p>-Duração Sangramento vaginal - metotrexato em dose única com salpingostomia (1 ECR): 7,5 dias com metotrexato em dose única e 3 dias com salpingostomia (P < 0,001)</p> <p>-Nausea- metotrexato em dose única com salpingostomia (1 ECR; n=106 mulheres) -ocorreram 5 casos com metotrexato e 1 com salpingostomia.</p> <p>- Efeitos adversos- metotrexato em dose única com salpingostomia (1 ECR; n=106 mulheres): os eventos adversos menos comuns incluem: vômitos, diarreia, constipação, tontura, perda de cabelo e problemas para dormir com metotrexato; um dente quebrado durante a indução da anestesia, 1 perfuração da bexiga, 1 infecção do trato urinário e 1 lesão esofágica com salpingostomia.</p>
Conclusão dos autores	<p>-Salpingostomia, salpingectomia ou metotrexato apresentam taxas semelhantes de sucesso no tratamento primário em mulheres com gravidez ectópica desejando uma futura gravidez; no entanto, há incerteza sobre qual opção de tratamento é superior, dada a preferência de resultados individualizados para esse grupo de mulheres e a ausência de dados de ECRs.</p> <p>-A salpingectomia pode ser mais eficaz na redução da falha do tratamento inicial (evidências de qualidade muito baixa).</p> <p>-O metotrexato em dose única ou múltipla parece tão provável quanto a salpingostomia para eliminar o material trofoblástico e preservar a trompa de Falópio em mulheres com pequenas gestações ectópicas</p>

	<p>diagnosticadas sem ruptura tubária ou sangramento, nenhum sinal de atividade cardíaca fetal e baixos níveis de beta hCG.</p> <p>-O metotrexato pode causar mais sangramento vaginal em comparação com a salpingostomia.</p>
Financiamento	Não menciona fontes de financiamento ou apoio financeiro.
Conflito de interesse	Os autores Varma R, e Gupta J., declaram não possuir conflito de interesses
Limitações	<p>Apesar da conclusão que salpingectomy pode ser mais eficaz na redução da falha inicial do tratamento (As evidências de qualidade dos estudos muito baixa).</p> <p>Ausência de dados de ECR</p>
AMSTAR 2	Criticamente baixo
Citação	Varma R, Gupta J. Tubal ectopic pregnancy. BMJ Clin Evid. 2012 Feb 10; 2012:1406.
Legenda	<p>Beta hCG = O hormônio da gravidez beta gonadotrofina coriônica humana.</p> <p>FRR=Razão da taxa de fecundidade</p> <p>REP= repetição de gravidez ectópica (REP)</p> <p>DTc=doença tubária contralateral (DTc).</p>
Estudo	Naveed A.K.,2022
Título	Methotrexate versus expectant management in ectopic pregnancy: a meta-analysis
Objetivo	Verificar se o manejo expectante é uma alternativa ao MTX em um grupo selecionado de pacientes com gravidez ectópica em termos de segurança e eficácia.
Desenho do estudo	Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados (ECRs)
Amostra (N)	Quatro (4) ECRs foram incluídos na meta-análise. N= 235 pacientes.
Intervenção	Metotrexato
Comparador	Manejo Expectante
Crítérios de elegibilidade	<p>Os critérios de inclusão foram:</p> <p>(a) tipo de estudo: ensaio clínico randomizado (ECR);</p> <p>(b) níveis de β-hCG < 2000 UI/L para gravidez ectópica;</p> <p>(c) pacientes hemodinamicamente estáveis.</p> <p>Os critérios de exclusão os dados que não atendiam aos critérios a, b, c foram excluídos.</p>
População	Gestantes hemodinamicamente estáveis, com gravidez ectópica.
Desfechos considerados	<p>Desfecho primário</p> <p>-Sucesso do tratamento (Redução dos níveis de β-hCG)</p> <p>Desfecho secundário</p> <p>-Necessidade de intervenção cirúrgica entre os dois grupos.</p>

Métodos	<p>-Revisão sistemática da literatura nas bases de dados Scopus, Cochrane Database of Controlled Trials (CENTRAL), PubMed e OvidSP. As palavras-chave utilizadas para a busca na literatura incluíram: "Gravidez Tubária", "Gravidez Ectópica", "Metotrexato", "Conduta Expectante" e "β-hCG".</p> <p>A busca foi realizada sem restrições de idioma ou período de tempo. Foi conduzida de acordo com as diretrizes PRISMA. -Apenas ECRs foram incluídos. Foi utilizado o fluxograma PRISMA. Dois investigadores independentes (MUA) e (AKN) revisaram os estudos restantes e consultaram um terceiro revisor (SNM) nos casos de qualquer discrepância.</p> <p>-A qualidade dos ECRs foi avaliada usando a ferramenta de risco de viés da Colaboração Cochrane.</p> <p>-Os ensaios foram agrupados usando um modelo de efeitos aleatórios e apresentados como razões de risco (RR) e intervalos de confiança de 95% (IC). $RR < 1$ favoreceu o uso de metotrexato. A heterogeneidade estatística entre os estudos foi quantificada usando a estatística I^2.</p> <p>-Todos os dados foram analisados usando o STATA-11.</p> <p>-O viés de publicação não pôde ser avaliado devido ao pequeno número de ECRs.</p>
Resultados	<p>➤ Metotrexato vs manejo expectante</p> <p>-Sucesso do tratamento (4 Estudos N=235) Não houve diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos ($RR = 1,06$, IC 95% 0,93–1,21; $I^2 = 0,0\%$, $P = 0,578$).</p> <p>-Diferença na necessidade de intervenção cirúrgica: Não houve diferença estatisticamente insignificante ($RR = 0,77$, IC 95% 0,43–1,4; $I^2 = 0,0\%$, $P = 0,552$).</p>
Conclusão dos autores	O tratamento expectante é tão seguro e eficaz quanto o metotrexato em pacientes com gravidez ectópica clinicamente estáveis e com níveis séricos de β-hCG em declínio ou baixos.
Financiamento	Os autores declaram não ter recebido financiamento.
Conflito de interesse	Os autores declaram não haver conflitos de interesse.
Limitações	<p>-A meta-análise incluiu um número muito limitado de ensaios clínicos randomizados; o estudo só pode ser aplicado a pacientes hemodinamicamente estáveis.</p> <p>-O viés de publicação não pôde ser avaliado devido ao pequeno número de ECRs.</p>
AMSTAR 2	
Citação	Naveed AK, Anjum MU, Hassan A, Mahmood SN. Methotrexate versus expectant management in ectopic pregnancy: a meta-analysis. Arch Gynecol Obstet. 2022 Mar;305(3):547-553. doi: 10.1007/s00404-021-06236-y. Epub 2021 Sep 15. PMID: 34524502.
Legenda	Ultrassonografia transvaginal (TVUS), gravidez de localização desconhecida (PUL), metotrexato (MTX).

Apêndice 4 – Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos segundo a ferramenta AMSTAR-2

Estudo	Itens do Checklist ^c																Classificação ^b
	1	2 ^a	3	4 ^a	5	6	7 ^a	8	9 ^a	10	11 ^a	12	13 ^a	14	15 ^a	16	
Liao J et. al., 2025	S	SP	S	S	S	S	N	S	S	N	S	S	S	S	S	S	Baixo
Alameddine S et. al., 2024	S	S	S	SP	S	S	N	SP	S	N	S	N	S	S	S	S	Baixo
Fu P et. al., 2024	S	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	Baixo
Mol F et al., 2008	S	PS	S	S	S	S	S	S	S	N	S	N	S	S	N	S	Baixo
Al Wattar BH et.al.,2023	S	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	Baixo
Hajenius PJ et al, 2007	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	Alto
Hao H-J et. al., 2023	S	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	N	S	S	S	S	Baixo
Solangon AS et. al., 2023	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	Alto
Long Y, et. al., 2023	S	S	S	PS	S	S	N	PS	N	S	S	S	S	S	S	S	Baixo
Naveed AK et. al., 2022	S	PS	S	S	S	S	N	S	S	N	S	S	S	S	S	S	Baixo
Varma R et. al., 2011	S	N	S	PS	S	S	N	PS	PS	N	0	0	S	N	0	S	Criticamente baixo

Legenda: S-Sim; SP-Sim parcial; N-Não; 0-Não foi realizada metanálise

^a. Domínios considerados críticos segundo a ferramenta AMSTAR-2.

^bClassificação da confiança geral nos resultados da revisão

Alto - Nenhuma ou uma fraqueza não crítica: A revisão sistemática fornece um resumo preciso e abrangente dos resultados dos estudos disponíveis que abordam a questão de interesse.

Moderado - Mais de uma fraqueza não crítica*: A revisão sistemática tem mais de uma fraqueza, mas nenhuma falha crítica. Pode fornecer um resumo preciso dos resultados dos estudos disponíveis que foram incluídos na revisão.

Baixo - Uma falha crítica com ou sem fraquezas não críticas: A revisão tem uma falha crítica e pode não fornecer um resumo preciso e abrangente dos estudos disponíveis que abordam a questão de interesse.

Criticamente baixo - Mais de uma falha crítica com ou sem fraquezas não críticas: A revisão tem mais de uma falha crítica e não deve ser considerada para fornecer um resumo preciso e abrangente dos estudos disponíveis.

‘ **Descrição dos itens do checklist-AMSTAR 2**

Item 1: As questões de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluíram os componentes do PICO?

Item 2: O relatório da revisão continha uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e o relatório justificou quaisquer desvios significativos do protocolo?

Item 3: Os autores da revisão explicaram sua seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão?

Item 4: Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de pesquisa de literatura?

Item 5: Os autores da revisão realizaram a seleção do estudo em duplicata?

Item 6: Os autores da revisão executaram a extração de dados em duplicata?

Item 7: Os autores da revisão forneceram uma lista de estudos excluídos e justificaram as exclusões?

Item 8: Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos com detalhes adequados?

Item 9: Os autores da revisão usaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) em estudos individuais que foram incluídos na revisão?

Item 10: Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?

Item 11: Se a meta-análise foi justificada, os autores da revisão usaram métodos apropriados para a combinação estatística dos resultados?

Item 12: Se uma meta-análise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial de RoB em estudos individuais sobre os resultados da meta-análise ou outra síntese de evidência?

Item 13: Os autores da revisão levaram em consideração o RoB em estudos individuais ao interpretar / discutir os resultados da revisão?

Item 14: Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória para, e discussão de, qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?

Item 15: Se realizaram uma síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma investigação adequada do viés de publicação (pequeno viés do estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?

Item 16: Os autores da revisão relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesse, incluindo qualquer financiamento que receberam para conduzir a revisão?