

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia

**FATORES DE RISCO PARA GRAVIDEZ ECTÓPICA EM UM HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO**

Marilze Alves Quessada

Porto Alegre, 2017

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia

**FATORES DE RISCO PARA GRAVIDEZ ECTÓPICA EM UM HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO**

Marilze Alves Quessada

Orientador: Prof. Dr. Paulo Sérgio Viero
Naud

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Porto Alegre, 2017

“Que os vossos esforços desafiem as impossibilidades, lembrai-vos de que as grandes coisas do homem eram conquistadas do que parecia impossível.”

(Charles Chaplin)

*Dedico esse trabalho a Guiomar, Márcio e
Dolores Marlene por existirem e ao Dominic
que está chegando.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço de modo muito especial ao meu orientador e querido amigo Prof. Dr. Paulo Sérgio Viero Naud, por todas as oportunidades, pelos ensinamentos, pela confiança e principalmente pela amizade.

Agradeço ao querido e estimado Prof. Dr. Ricardo Francalacci Savaris por ter idealizado e me oportunizado a condução e conclusão desse trabalho... Mas mais que isso, quero lhe agradecer pelo conforto espiritual nos momentos difíceis que enfrentei ao longo dessa caminhada.

Agradeço ao meu amigo de todas as horas Prof. Dr. Valentino Antônio Magno, pelo carinho, amizade e pelos ensinamentos nessa jornada de treze anos. Que venham mais treze anos... Meu muito obrigada!

Agradeço ao meu querido amigo e médico Dr. Jean Carlos Matos, pelo carinho, amizade, ensinamentos e cuidado em todos os momentos. Meu muito obrigada!

Agradeço a amiga querida amiga Prof.^a Dra. Adriani Galão pelo carinho, amizade e conforto nos momentos difíceis. Meu muito obrigada!

Agradeço ao Prof. Dr. Edson Capp pelo incentivo ao meu aprendizado e desenvolvimento científico.

Aos meus amigos queridos, Cássio Morosini, Daniele Zernow, Maria Eduarda Claus, Maria Nazaré dos Santos, Natacha Fleck e Raquel Dalcorso da Mota pela amizade, carinho, força, e apoio por estarem sempre juntos comigo em todos os momentos de minha vida, sejam eles difíceis, tristes e felizes.

Agradeço a todos os amigos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) que tive a oportunidade de conviver nos últimos 13 anos, principalmente a equipe do Centro de pesquisa Clínica (CPC): Ana Sabrito Caína Zanini, Eloisa Fagundes, Fernanda Igansi, Isolda Maria Konrath, Ivete Dornelles Juliana Borges, Laísa Ferreira Borges, Laura de Bonna Marcelo Samuel, Maria Aparecida Andreza Leopoldino, Priscila Pelaez, Rodrigo Pires de Medeiros, Enf^a Suzana Müller e Suzete Guterres Coelho.

Agradeço a todos da Equipe de Enfermagem da Zona 6 e 7 do HCPA: Enf.^a Maria Luisa Soares Schimidt, as técnicas de enfermagem Emília Michelin de Almeida, Soleci Scarsi Barbosa, Valquíria Medeiros e Viviane Dorneles, ao Secretário José Otávio Ferreira Monteiro.

A minha amada mãe, a senhora Guiomar Batista Alves, ao meu amado irmão Márcio Alves Quessada minha cunhada Andrea Ramos Quessada, pelo apoio, incentivo e amor incondicional. A minha vó a querida senhora Dolores Marlene Batista Alves, ao meu pai Irineu Quessada, aos meu padrinhos Nara Quessada e Mauro Quessada, as minhas tias queridas Marta Batista Alves e Ângela Vargas, aos meus primos, Andresa Sousa Quessada, Cristiane Quessada, Luciano Quessada, Ledi Marin, Natália Souza Quessada e Rafael Quessada Biassusi.

Muito obrigada!!!

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	9
LISTA DE FIGURAS	10
LISTA DE QUADROS.....	11
RESUMO.....	12
ABSTRACT.....	14
INTRODUÇÃO	16
REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA	19
1 SITES CONSULTADOS, ESTRATÉGIA DE BUSCA, NÚMERO DE ARTIGOS SELECIONADOS.....	19
2 MAPA CONCEITUAL.....	21
3 GRAVIDEZ ECTÓPICA	21
3.1 Localização da gravidez ectópica	22
3.2 Fatores de risco para a gravidez ectópica.....	23
3.2.1 Gravidez ectópica prévia	24
3.2.2 Cirurgia tubária prévia	25
3.2.3 Infecções Sexualmente Transmissíveis (ISTs) e Doença Inflamatória Pélvica (DIP).....	25
3.2.4 Infertilidade feminina	26
3.2.5 Tabagismo.....	26
3.2.6 Aborto prévio	27
3.2.7 Dispositivo Intra Uterino (DIU)	28

	8
3.3 Sinais e sintomas.....	28
3.3.1 Assintomáticas	29
3.3.2 Dor.....	29
3.3.3 Sangramento vaginal.....	29
3.3.4 Dor e sangramento vaginal.....	30
JUSTIFICATIVA.....	31
HIPÓTESES.....	32
4 HIPÓTESE NULA	32
5 HIPÓTESE ALTERNATIVA	32
OBJETIVOS.....	33
6 OBJETIVO PRINCIPAL	33
7 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS.....	33
REFERÊNCIAS.....	34
ARTIGO EM INGLÊS.....	39
CONSIDERAÇÕES FINAIS	60
PERSPECTIVAS.....	61
ANEXO 1 - Instrumento de coleta de dados.....	62

LISTA DE ABREVIATURAS

PID	Pelvic Inflammatory Disease
CI	confidence interval
DIP	doença inflamatória pélvica
DIU	dispositivo intrauterino
EP	Ectopic Pregnancy
GE	gestação ectópica
GED	Gynecological Emergency Departament
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
IC	Interval de confiança
ISTs	infecções sexualmente transmissíveis
IUD	intrauterine devices
MeSH	<i>Medical Subject Heading</i>
OR	<i>odds ratio</i>
RR	Risco Relativo
RR	relative risk
STIs	Sexually Transmitted Infections
TVUS	transvaginal ultrasonography
USTV	ultrassonografia transvaginal
β -hCG	Gonadotrofina coriônica humana - fração beta

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** - Valores preditivos positivos e negativos da avaliação de dois algoritmos em função da probabilidade pré-teste de GE. Reproduzida de Mol col. (1999)..... 18
- Figura 2** - Marco conceitual esquemático da pesquisa..... 21
- Figura 3** - Principais formas anátomo-patológicas da GE. 22

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Estratégia de busca de referências realizada na PUBMED, no período de 1/01/2003 a 10/01/2017, nos idiomas inglês, espanhol e português.	20
--	----

RESUMO

Introdução: A gestação ectópica (GE) corresponde a 6% das mortes maternas no primeiro trimestre, seu diagnóstico está fundamentado em dois exames complementares: ultrassonografia transvaginal (USTV) e dosagem do β -hCG sérico. Contudo, um erro muito comum dos profissionais de saúde é apreciar somente o exame complementar, sem considerar o quadro clínico e os fatores de risco. Usando uma coorte teórica com mais de 800 pacientes com diferentes incidências de GE, Mol e col. propuseram dois modelos probabilísticos para seu diagnóstico: Modelo Fixo e Modelo Flexível. O Modelo Fixo propôs o uso de uma zona discriminatória para os valores de β -hCG sérico, ou seja, concentração acima de 1500 mIU/ml deve haver evidência de gravidez intra-uterina, caso contrário é considerado um caso de EP. Entretanto, entre os dois modelos o Modelo Flexível apresentou melhor desempenho para o diagnóstico de GE. Para o diagnóstico é necessário a análise dos resultados da USTV, valores de β -hCG sérico, sinais e sintomas, e fatores de risco que consistem em: GE prévia, história de cirurgia tubária, tabagismo, uso de dispositivo intrauterino (DIU), história de \geq três abortos espontâneos, infertilidade feminina, história de doença inflamatória pélvica (DIP), história de infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) e ter \geq cinco parceiros sexuais.

Objetivo: Avaliar a incidência, os fatores de risco e a presença de sinais e sintomas das mulheres no primeiro trimestre gestacional, atendidas no Setor de Emergência Ginecológica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Método: Trata-se de um estudo de coorte prospectivo realizado no período de 14 de abril de 2011 a 31 de dezembro de 2013 com mulheres com <12 semanas de gestação atendidas no Setor de Emergência Ginecológica do HCPA.

Resultados: Foram incluídos no estudo 845 mulheres. A taxa de GE confirmada nesta população foi de 8,5% (95%IC= 6.8 a 10.6). Os fatores de risco mais relevantes para GE foram GE prévia (RR=4; 95%IC= 2.4 a 6.5) e história de cirurgia tubária (RR=2.8; 95%IC= 1.5 a 5.2). Pacientes assintomáticas e sem fator de risco têm uma chance de 5% de ter uma GE. Uma mulher grávida com dor e sangramento presentes e com fator de risco tem 52% mais chances de ter uma GE.

Conclusão: A incidência diagnóstica confirmada de GE foi de 8,5% (95%IC= 6.8 a 10.6). Entre os fatores de risco para GE, os que apresentaram maior risco relativo foram, respectivamente, GE prévia e história de cirurgia tubária. Os sinais e sintomas mais relevantes para o diagnóstico de GE foram dor mais sangramento, que estão fortemente, relacionadas ao diagnóstico de GE.

Palavras-Chave: Gravidez Ectópica. Fatores de Risco. Hábito de Fumar. Dispositivos Intrauterinos. Aborto. Infertilidade Feminina. Doenças Sexualmente Transmissíveis.

ABSTRACT

Background: Ectopic Pregnancy (EP) corresponds to 6% of maternal deaths in the first trimester. Its diagnosis is based on two complementary tests: transvaginal ultrasonography (TVUS) and serum β -HCG. However, very common mistake of health professionals is to appreciate only the complementary examination, without considering the clinical picture and the risk factors. Using a theoretical cohort with more than 800 patients with different incidences of EP, Mol et al. proposed two probabilistic models for diagnosis of EP: Fixed Model and Flexible Model. The Fixed Model proposed the use of a discriminatory zone for the values serum β -hCG, i.e., concentration above 1500 mIU/ml there should be evidence of intrauterine pregnancy, otherwise it is considered a case of EP. However, between the models the Flexible Model presented a better performance for diagnosis of EP. This form, it important to analyse of USTV results, serum β -hCG values, signs and symptoms, and risk factors consisting of: previous EP, history of tubal surgery, smoking, use of intrauterine devices (IUD), three or more miscarriage, female infertility, history of Pelvic Inflammatory Disease (PID), history of Sexually Transmitted Infections (STIs) and more than five sexual partners. These risk factors, however, present variations in different populations.

Study Design: In this prospective cohort, women between 14 and 49 year old, with a confirmed first trimester pregnancy (gestational age <12 weeks), attend in emergency room setting of HCPA between April 14th, 2011 and December 31st, 2013.

Results: A total of 845 women were included in the study. The rate of confirmed EP

in this population was 8.5% (n=72; 95% CI, 6.8 to 10.6). The most relevant risk factors for EP were previous EP (RR=4; 95% CI, 2.4 to 6.5) and history of tubal surgery (RR=2.8; 95% CI, 1.5 to 5.2). Asymptomatic patients without a risk factor have 5% chance of having an EP. A pregnant woman present with pain and bleeding and if she has a risk factor, the chances of having an EP increase to 52%.

Conclusion: A confirmed diagnosis incidence of ectopic pregnancy was 8.5% (95% CI, 6.8 to 10.6). Among the risk factors for EP, those presenting the highest relative risk were, respectively, history of EP and previous tubal surgery. The most relevant signs and symptoms for diagnosis of EP were pain plus bleeding, which are strongly related to the diagnosis of EP.

Keywords: Pregnancy, Ectopic. Risk Factors. Smoking. Intrauterine Devices. Abortion. Infertility, Female. Sexually Transmitted Diseases.

INTRODUÇÃO

A gestação ectópica (GE) é a implantação do blastocisto fora da cavidade uterina, ocorre em cerca de 1 a 2% de todas as gestações, trata-se de uma das principais causas de morbidade materna entre mulheres, com idade de 35 a 45 anos (1).

O diagnóstico de GE tem mudado drasticamente nas últimas décadas; a identificação de mulheres com choque hemorrágico por ruptura da GE cedeu espaço para casos com sintomas não-específicos, que ocorrem antes da ruptura (2). Toda a mulher em idade reprodutiva com dor e sangramento vaginal tem risco de ter uma GE, mas a complicação mais comum é o abortamento (1).

A rápida identificação e o diagnóstico preciso de mulheres, que podem ter uma GE, é criticamente importante para redução da morbidade e mortalidade materna, associada com essa condição (3). Entretanto o diagnóstico precoce de GE pode ser retardado, devido à ocorrência de casos assintomáticos (4).

Os fatores de risco de GE, classicamente descritos na literatura são: GE prévia, história de cirurgia tubária, tabagismo, uso de dispositivo intrauterino (DIU), história de \geq três abortos espontâneos, infertilidade feminina, história de doença inflamatória pélvica (DIP), história de infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) e ter \geq cinco parceiros sexuais (5).

Devido às variações nos fatores de risco, ou pela dificuldade de aplicar esse risco em diferentes populações, o diagnóstico de GE está fundamentado em dois exames complementares: ultrassonografia transvaginal (USTV) e dosagem do β -hCG sérico (6). A partir desses dois exames, algoritmos diagnósticos são sugeridos

(7). Contudo, um erro muito comum dos profissionais de saúde é apreciar somente o exame complementar, sem considerar o quadro clínico e os fatores de risco (2).

Usando uma coorte teórica com mais de 800 pacientes com diferentes incidências de GE, Mol e col. (1999) propuseram dois modelos probabilísticos para seu diagnóstico: Modelo Fixo e Modelo Flexível (8).

O Modelo Fixo propôs o uso de uma zona discriminatória para os valores de β -hCG sérico, ou seja, concentração acima de 1500 mIU/ml deve haver evidência de gravidez intra-uterina, caso contrário é considerado um caso de EP. Entretanto, entre os dois modelos o Modelo Flexível apresentou melhor desempenho para o diagnóstico de GE. Para o diagnóstico é necessário a análise dos resultados da USTV, valores de β -hCG sérico, sinais e sintomas, e fatores de risco que consistem em: GE prévia, história de cirurgia tubária, tabagismo, uso de DIU, história de \geq três abortos espontâneos, infertilidade feminina, história de DIP, história de ISTs e ter \geq cinco parceiros sexuais (8).

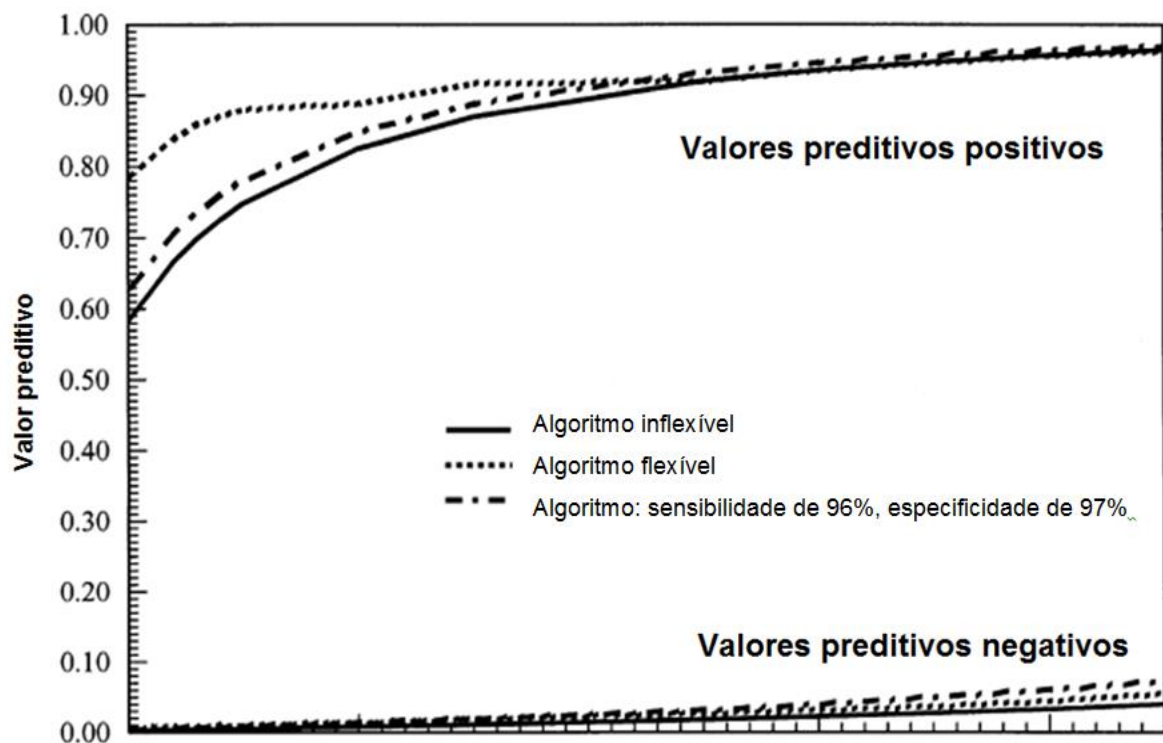


Figura 1 - Valores preditivos positivos e negativos da avaliação de dois algoritmos em função da probabilidade pré-teste de GE. Reproduzida de Mol col. (1999) (8).

Todavia, o modelo apresentado por Mol col. (1999) (8) baseia-se em uma coorte teórica de mais de 800 casos e ainda não foi validada. Além disso, modelos de populações diferentes não permitem que sejam utilizados universalmente(9).

No Setor de Emergência Ginecológica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), em um estudo prévio realizado por Teixeira e col. (10) houve a avaliação prospectiva sistemática de 815 casos de gestação, com coleta dos dados dos fatores de risco e os desfechos das gestações. Outros exames, como dados da USTV e níveis de β -hCG sérico também foram coletados.

A partir, de uma coorte real, conhecendo o risco relativo (RR) de cada fator de risco e a probabilidade pré-teste das pacientes com e sem sinais e sintomas de GE poderá auxiliar a ajustar o Algoritmo Flexível proposto por Mol col. (1999) (8).

Essa dissertação revisou os aspectos epidemiológicos das mulheres com <12 semanas de gestação atendidas no Setor de Emergência Ginecológica do HCPA, no período de 14 de abril de 2011 a 31 de dezembro de 2013 com, a fim de, apresentar os resultados em nosso meio (11).

REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

1 SITES CONSULTADOS, ESTRATÉGIA DE BUSCA, NÚMERO DE ARTIGOS SELECIONADOS

As buscas foram realizadas na PUBMED a partir da seguinte questão norteadora: “Quais são os principais fatores de risco para gravidez ectópica e qual sua taxa de incidência?”.

Os descritores foram escolhidos previamente no *Medical Subject Heading* (MeSH, 2016): 1) *Pregnancy, Ectopic*; 2) *Risk Factors*; 3) *Smoking*; 4) *Intrauterine Devices*; 5) *Abortion*; 6) *Infertility, Female*; 7) *Sexually Transmitted Diseases*; 8) *Pelvic Inflammatory Disease*; e 9) *Tubal Surgery*.

Foram incluídos: artigos com resumo estruturado publicado no período de 1 de janeiro de 2003 a 10 de janeiro de 2017, que estavam disponíveis gratuitamente, nos idiomas inglês, espanhol e português, com texto completo e que respondiam à questão norteadora. Também foi utilizado à diretriz de diagnóstico e manejo de GE.

Foram excluídos: entrevistas, artigos de opinião, publicações duplicadas, teses, dissertações e monografias.

O quadro 1 sumariza a estratégia de busca das referências realizadas nas bases que fundamentam os objetivos do estudo.

Quadro 1 - Estratégia de busca de referências realizada na PUBMED, no período de 1/01/2003 a 10/01/2017, nos idiomas inglês, espanhol e português.

MeSH	PUBMED
Pregnancy, Ectopic and Risk Factors	342
Pregnancy, Ectopic and Risk Factors and Smoking	26
Pregnancy, Ectopic and Risk Factors and Intrauterine Devices	23
Pregnancy, Ectopic and Risk Factors and Pelvic Inflammatory Disease	40
Pregnancy, Ectopic and Risk Factors and Abortion	87
Pregnancy, Ectopic and Risk Factors and Infertility, Female	85
Pregnancy, Ectopic and Risk Factors and Sexually Transmitted Diseases	33
Pregnancy, Ectopic and Risk Factors and Tubal Surgery	80

As palavras-chave da tabela estão em inglês para fins práticos.

2 MAPA CONCEITUAL

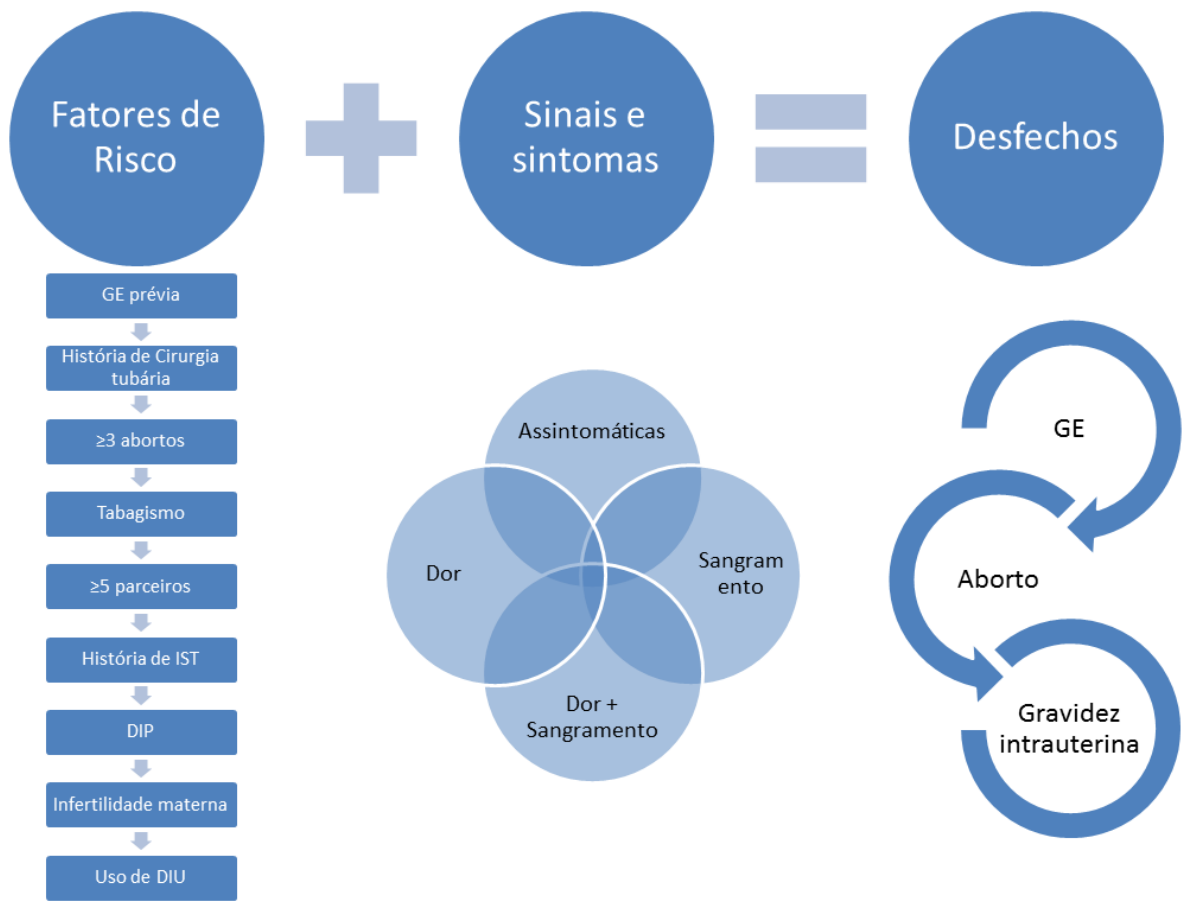


Figura 2 - Marco conceitual esquemático da pesquisa.

3 GRAVIDEZ ECTÓPICA

A GE é definida como a implantação do óvulo fertilizado fora da cavidade uterina, ocorre em cerca de 1 a 2% de todas as gestações (12). Sendo a principal causa de morbidade materna, correspondendo a 1,9% das mortes relacionadas à gestação entre as mulheres brancas, e 4,8% entre as mulheres negras (1).

A GE envolve a implantação blastocisto no colo do útero, na porção intersticial da Trompa de Falópio, no ovário, no abdômen, ou na cicatriz de uma cesariana oque

representa menos de 10% de todas as GE. Estes casos são considerados pela literatura mais raros e de difícil diagnóstico, estando, assim, associados com uma alta taxa de morbidade (6).

3.1 Localização da gravidez ectópica

A tuba uterina subdivide-se em quatro segmentos de limites imprecisos: infundíbulo, ampola, istmo e porção intersticial. É uma estrutura anatômica que mede de 10 a 12 centímetros de comprimento. As fímbrias pertencem à extremidade do infundíbulo e tem como função principal capturar o óvulo da cavidade peritoneal (13,14).

A fertilização do óvulo ocorre normalmente na porção mais longa, na região ampular, segmento medial ao infundíbulo (15) (FIGURA 3).

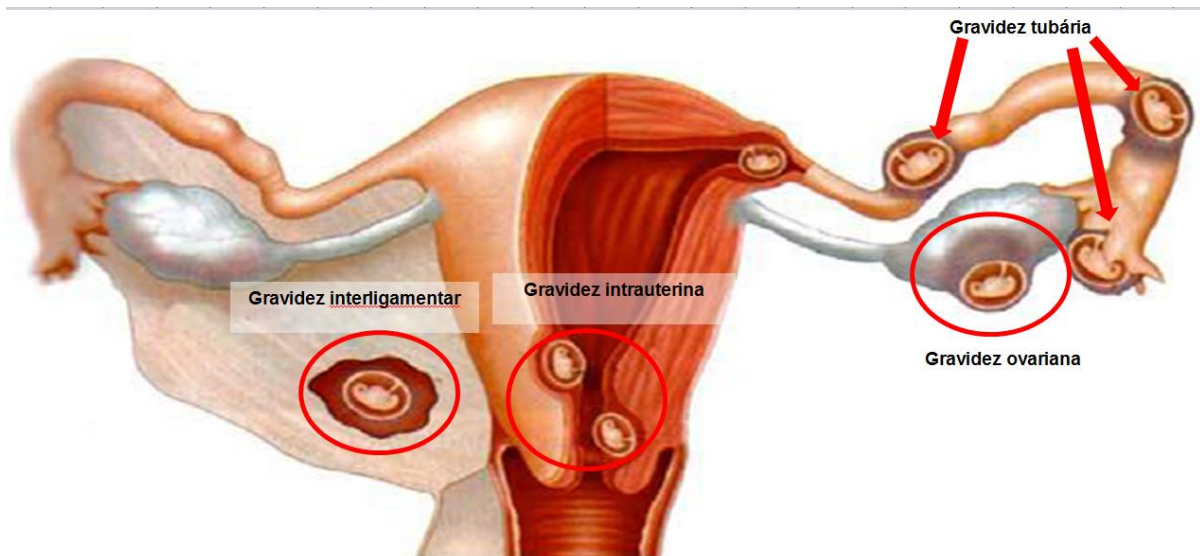


Figura 3 - Principais formas anátomo-patológicas da GE. Fonte: Adaptado de Gravidez Ectópica 2016. Disponível em: <<http://julioelito.com.br/21.asp>>. Acesso em: 14 nov. 2016.

As principais localizações anatômicas da GE são:

1. Gravidez tubária: ocorre em 98% das GE localizando-se, respectivamente, da seguinte forma: ampola (80%), istmo (12%), fímbrias (6%) e interstício (2%). Outras localizações (ovários, cavidade abdominal e colo) são raras, no entanto, as taxas de incidências têm sofrido uma elevação nos últimos anos devido ao aumento da realização das técnicas de reprodução assistida. Sabe-se que a GE pode ocorrer concomitantemente com uma gravidez intrauterina, neste caso chama-se gravidez heterotópica, como também pode ocorrer em mulheres que foram submetidas à histerectomia (13,14).

2. Gravidez abdominal: a implantação do blastocisto pode ocorrer em qualquer ponto do abdome e nos diferentes órgãos. O diagnóstico de gravidez abdominal é difícil, pois geralmente não é observado durante o pré-natal, principalmente em ambientes onde não há exames de ultrassonografia rotineiros, como é o caso na maioria dos países em desenvolvimento (16).

3. Gravidez ovariana: é uma complicação muito rara das gestações espontâneas, com incidência estimada de 0,5% a 3% de todas as GE (17).

4. Gravidez intraligamentar: é uma forma rara de GE e um tipo de gravidez abdominal, o diagnóstico pré-operatório é muito difícil, pois a implantação do blastocisto ocorre entre os folhetos do ligamento largo, retroperitoneal e tem por consequência na maioria das vezes à morte do concepto e formação de hematoma, litopédio (18).

3.2 Fatores de risco para a gravidez ectópica

Embora a etiologia da GE ainda não seja bem compreendida, sabe-se que a GE tem origem multifatorial. Pois, estudos epidemiológicos identificaram, como

fatores de risco para a GE: GE prévia, tabagismo, uso de DIU, história de \geq três abortos espontâneos, infertilidade feminina (que leva a um aumento das taxas de técnicas de fertilização), ter \geq cinco parceiros sexuais, história de DIP, história de ISTs e danos causados as Trompas de Falópio após uma cirurgia tubária anterior e infecção por *Chlamydia trachomati* (3,5,15).

Os fatores de risco citados, relacionados com a GE, tendem a causar alterações tanto de funcionalidade da tuba uterina e quanto de integridade estrutural (15). Podendo, assim, estimular a implantação do embrião dentro da Trompa de Falópio devido à contratilidade do músculo liso e o microambiente das trompas (19).

Avaliar os fatores de risco para diagnóstico precoce de GE, bem como os sinais e sintomas é essencial para prevenir a morbidade e mortalidade materna. Porém, infelizmente existem poucas pesquisas focadas nesta área (20).

A seguir, apresentaremos os fatores de risco descritos na literatura.

3.2.1 Gravidez ectópica prévia

A GE é uma patologia frequentemente encontrada em mulheres em idade reprodutiva, que buscam os serviços de emergência ginecológica nos hospitais brasileiros. A GE prévia é um forte fator de risco 11,7%, com (95%IC= 2,1 a 29,5) identificado pelos autores (2).

Mulheres com história de GE tem três vezes mais chances do que as mulheres que tiveram gravidez intrauterina, de desenvolver esta condição (21).

O risco de recorrência de GE é de aproximadamente 10% entre as mulheres com um caso de GE e pelo menos de 25% entre as mulheres com duas ou mais história (6). A probabilidade de repetir uma GE aumenta de 10 a 27% a cada nova gravidez (22).

A provável fisiopatologia relacionada à GE pode estar, mais especificamente, relacionada com história de dano da Trompa de Falópio (6)

3.2.2 Cirurgia tubária prévia

A cirurgia tubária prévia é um importante fator de risco para o desenvolvimento de GE, pois também está relacionada ao dano tubário, decorrente da patologia que indicou a cirurgia tubária (23). Nesse sentido, acredita-se que um terço de todos os casos de GE são causadas por infecção ou cirurgia tubária (4).

3.2.3 Infecções Sexualmente Transmissíveis (ISTs) e Doença Inflamatória Pélvica (DIP)

O número de parceiros sexuais e sexo inseguro, aumentam o risco para a transmissão de ISTs. O que se sabe é que a incidência de danos nas trompas aumenta 13% após um episódio, 35% após dois, e 75% após três episódios sucessivos de DIP que é fator de risco importante constituindo-se como complicação de uma IST(13,24).

A DIP trata-se de um processo agudo, que abrange diferentes espectros nos quadros de infecção e inflamação do trato genital inferior, podendo ser causada por várias bactérias como: *Neisseria gonorrhoeae* e *Chlamydia trachomatis*. Germes sexualmente transmissíveis, que provocam um quadro de inflamação da cérvix com presença de secreção mucopurulenta no orifício externo do colo uterino (23,24).

De modo especial, a DIP crônica está relacionada a um aumento da taxa de incidência de infecção por *Neisseria gonorrhoeae* e *Chlamydia trachomatis*. A continuidade da infecção causada pela *Chlamydia trachomatis*, pode atingir as tubas uterinas provocando a salpingite que tem sido associada como responsável por 30%

a 50% de todas as GE. Provocando, assim, sequelas reprodutivas relacionadas ao bloqueio mecânico (cicatriz) nas trompas e nos tubos (Trompas de Falópio) incluindo: quadro de infertilidade e DIP que tem um fator de risco para GE de (OR= 7,5) (21,22,24,25).

3.2.4 Infertilidade feminina

A GE é mais comum em mulheres que fazem tratamento para infertilidade, mesmo na ausência de doença tubária. A tecnologia de reprodução assistida por fecundação *in vitro* aumenta a taxa de GE em aproximadamente 2 a 5% (26). A razão para o aumento dessa incidência ainda não foi comprovada, mas acredita-se que esteja relacionada com a técnica de transferência de embriões (27,28).

Nesse sentido, percebe-se que a GE tanto pode estar associada à infertilidade como também pode causá-la, fenômeno esse que pode tornar essa associação muito complexa (28).

Dessa forma, o diagnóstico precoce da GE é importante, pois o diagnóstico tardio apresenta um risco imediato à saúde para a mulher, podendo levar a infertilidade, devido à possibilidade de lesão nas trompas que causa dificuldade na passagem do óvulo fertilizado (29).

3.2.5 Tabagismo

Estudos epidemiológicos têm demonstrado que o tabagismo é um importante fator de risco para GE (OR= 1,7 a 3,9) (27). Tem um risco 3,5 vezes maior do que as não-fumantes (15).

O tabagismo promove a diminuição da imunidade e da motilidade tubária, sendo sua influência dose-dependente, podendo assim contribuir para o

desenvolvimento da GE (30).

Um terço de todos os casos de GE estima-se que possa estar associado com o cigarro. Existe uma relação dose-efeito, com maior (OR= 3,9). Quando são fumados mais de 20 cigarros por dia (31).

Vários mecanismos para esta associação têm sido sugeridos, incluindo um ou mais dos seguintes fatores: atraso da ovulação, motilidade tubária e uterina e imunidade alterada (32).

3.2.6 Aborto prévio

Dentre as complicações do aborto destacam-se as hemorragias, as infecções e evacuações incompletas, e, no caso de aborto cirúrgico, as lacerações cervicais e perfurações uterinas. Estas complicações, muito raras no aborto precoce, surgem com maior frequência no aborto mais tardio (33).

Não há evidência de que um aborto sem complicações tenha implicações na fertilidade feminina o que se sabe é que o aborto tem um efeito adverso sobre a qualidade de vida de muitas mulheres. Cerca de 20% das gestações terminam em aborto e podem causar sofrimento considerável na vida da mulher (7).

Estudos mostram que existe uma relação entre abortos espontâneos prévios e GE, como fator de risco. Sendo particularmente mais elevado (OR= 3,0), em mulheres com história de ≥ 3 abortos, com expulsão espontânea de um embrião ou de um feto, morto ou não (4).

Nesse sentido, acredita-se que podem existir fatores etiológicos comuns a ambos. Isto é, mulheres com história de ≥ 3 abortos espontâneos tendem a ter alterações na funcionalidade e na integridade estrutural da tuba uterina, levando a implantação do embrião dentro da Trompa de Falópio (4).

Cabe lembrar que, cerca da metade de todos os abortos precoces estão associados com uma gravidez em local desconhecido (33).

3.2.7 Dispositivo Intra Uterino (DIU)

Embora a incidência de GE com o uso de DIU seja de cerca de 4%, verificou-se que o DIU de progesterona aumenta um pouco mais o risco de GE. Porém, o DIU de cobre aparentemente não apresenta efeitos significativos (15).

A probabilidade de uma GE em mulheres que usam DIU no momento da concepção, varia de um a cada dois casos. Em mulheres com um dispositivo baseado em levonorgestrel varia de um a cada dezesseis casos se comparado com as que usam dispositivo de cobre (34).

3.3 Sinais e sintomas

Os sinais e sintomas de GE incluem: dor abdominal, sangramento vaginal e atraso da menstruação. Essa apresentação clássica ocorre cerca de 6 a 8 semanas de gestação (15).

Em pacientes com alto risco de GE, o diagnóstico deve ser feito antes que ocorram os sintomas, ou seja, essas mulheres devem ser cuidadosamente acompanhadas através dos resultados da USTV e valores de β -hCG sérico (3).

As apresentações atípicas também são comuns. A GE pode ser confundida com outras doenças ginecológicas, doença do trato gastrointestinal e urinário, incluindo: apendicite, salpingite, corpo lúteo rompido, cisto folicular, aborto espontâneo ou ameaçado, torção do ovário e infecção do trato urinário (4).

Qualquer mulher em idade reprodutiva, que apresentar sinais e sintomas de dor abdominal inferior ou sangramento vaginal, deve-se suspeitar de diagnóstico de

GE (35).

3.3.1 Assintomáticas

Tem sido relatado que um terço das mulheres com GE não têm sinais clínicos e 9% não apresentam sintomas (4).

Dado o elevado risco de recorrência, as mulheres com GE prévia devem ser seguidas cuidadosamente, mesmo na ausência de sintomas (36).

3.3.2 Dor

A dor está presente em 69,3% das mulheres com diagnóstico de GE, podendo ser abdominal ou pélvica, unilateral ou bilateral, apenas com maior intensidade do lado da trompa afetada. Varia de moderada a grande intensidade, dependendo do grau de evolução da condição (3,21).

Se houver sangramento pela trompa, a irritação peritoneal causada pelo sangue livre, na cavidade peritoneal pode gerar intensa vontade e dor ao evacuar. Se houver ruptura da trompa a dor abdominal é intensa (3,21).

3.3.3 Sangramento vaginal

O sangramento vaginal está presente em 45,3% das mulheres com diagnóstico de GE (36).

A GE nas Trompas de Falópio pode evoluir para ruptura tubária com extravasamento de sangue para a cavidade intra-abdominal, evoluindo para um quadro grave de choque hemorrágico, se não for diagnosticada e tratada urgentemente (37).

O sangramento vaginal pode ocorrer devido à descamação do endométrio, e

o embrião em desenvolvimento pode parar de crescer, causando um inadequado fornecimento de sangue, podendo fazer com que a GE resolva-se espontaneamente (3).

As mulheres que apresentarem sangramento vaginal anormal com ou sem dor abdominal, estão em risco de GE, as mesmas deverão ser acompanhadas cuidadosamente até que o diagnóstico seja concluído (36).

3.3.4 Dor e sangramento vaginal

A tríade clássica para uma GE de dor abdominal, amenorréia e hemorragia vaginal só está presente em cerca de 50% das mulheres com esta condição (38).

É essencial avaliar todas as mulheres que apresentarem queixas de dor importante e sangramento, após um longo período de amenorréia, pois esta paciente tem um grande potencial para diagnóstico de GE (39,40).

Cerca de 1% de GE terá um teste negativo de gravidez na urina e um nível de β -hCG de menos de 20 mUI/ml. Nesse sentido, o médico de emergência deve atentar para sinais e sintomas de hemorragia intra-abdominal inexplicável ou dor pélvica grave, mesmo que o teste de gravidez tenha resultado negativo (38).

JUSTIFICATIVA

O presente estudo foi escolhido em virtude da GE ser uma patologia que apresenta alta taxa de morbidade no primeiro trimestre gestacional, de mulheres em idade fértil, e está presente em grande parte das emergências ginecológicas. Desta forma, a justificativa desse estudo é aprimorar as estratégias de diagnóstico precoce de GE a fim de melhorar a assistência de atendimento dessas mulheres, e evitar danos que causam a infertilidade.

Além de, aumentar o conhecimento em relação à incidência da GE, em nosso meio e verificar quais os fatores de risco que apresentam maior relevância para o diagnóstico precoce de GE.

Com base nessas reflexões, formula-se a seguinte questão: “Qual é a incidência, os fatores de risco e a presença de sinais e sintomas das mulheres no primeiro trimestre gestacional, atendidas no Setor de Emergência Ginecológica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), com diagnóstico de GE”?

HIPÓTESES

4 HIPÓTESE NULA

Os fatores de risco associados com sinais e sintomas contribuem para o diagnóstico precoce de GE.

5 HIPÓTESE ALTERNATIVA

Os fatores de risco associados com sinais e sintomas não contribuem para o diagnóstico precoce de GE.

OBJETIVOS

6 OBJETIVO PRINCIPAL

Avaliar a incidência, os fatores de risco e a presença de sinais e sintomas das mulheres no primeiro trimestre gestacional, atendidas no Setor de Emergência Ginecológica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

7 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Verificar o risco relativo para Gravidez Ectópica dos seguintes fatores:

- GE prévia;
- História de cirurgia tubária;
- Tabagismo (sim/não, presente ou passado);
- Uso de DIU;
- História de \geq três abortos espontâneos;
- Infertilidade feminina;
- História de DIP;
- História de ISTs;
- Ter \geq cinco parceiros sexuais na vida.

REFERÊNCIAS

1. Creanga AA, Berg CJ, Syverson C, Seed K, Bruce FC, Callaghan WM. Pregnancy-related mortality in the United States, 2006-2010. *Obstet Gynecol* 2015;125(1):5-12.
2. Barnhart KT. Early pregnancy failure: beware of the pitfalls of modern management. *Fertil Steril* 2012;98(5):1061-5.
3. Crochet JR, Bastian LA, Chireau MV. Does this woman have an ectopic pregnancy?: the rational clinical examination systematic review. *JAMA* 2013;309(16):1722-9.
4. Kirk E, Boume T. Ectopic Pregnancy. *Obstet, Gynecol Reprod Med* 2011;21(7):207-11.
5. Chen J, Qiu J, Teng Y, Zou W, Yang Y. Clinical analyses of risk factors related to ectopic pregnancy. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2014;94(43):3429-31.
6. Barnhart KT. Clinical practice. Ectopic pregnancy. *N Engl J Med* 2009;361(4):379-87.
7. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Ectopic Pregnancy and Miscarriage: Diagnosis and Initial Management in Early Pregnancy of Ectopic Pregnancy and Miscarriage. London: RCOG; 2013.
8. Mol BW, van Der Veen F, Bossuyt PM. Implementation of probabilistic decision rules improves the predictive values of algorithms in the diagnostic management of ectopic pregnancy. *Hum Reprod* 1999;14(11):2855-62.
9. Barnhart KT, Sammel MD, Appleby D, Rausch M, Molinaro T, Van Calster B, et

- al. Does a prediction model for pregnancy of unknown location developed in the UK validate on a US population? *Hum Reprod* 2010;25(10):2434-40.
10. Teixeira JLG, Rabaioli P, Savaris RF. Sensitivity and specificity of a urinary screening test used in an emergency setting to detect abnormal first trimester pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212(1):58.e1-5.
 11. Bashamboo A, Eozenou C, Rojo S, McElreavey K. Anomalies in human sex-determination provide unique insights into the complex genetic interactions of early gonad development. *Clin Genet [Internet]* 2016.
 12. Ayim F, Tapp S, Guha S, Ameye L, Al Memar M, Sayasneh A, et al. Can risk factors, clinical history and symptoms be used to predict the risk of ectopic pregnancy in women attending an early pregnancy assessment unit? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;48(5):656-66.
 13. Patil M. Ectopic pregnancy after infertility treatment. *J Hum Reprod Sci* 2012;5(2):154-65.
 14. Fylstra DL. Ectopic pregnancy after hysterectomy: a review and insight into etiology and prevention. *Fertil Steril* 2010;94(2):431-5.
 15. Marion LL, Meeks GR. Ectopic pregnancy: History, incidence, epidemiology, and risk factors. *Clin Obstet Gynecol* 2012;55(2):376-86.
 16. Kim MC, Manyanga H, Lwakatara F. Secondary abdominal pregnancy in human immunodeficiency virus-positive woman. *Obstet Gynecol Sci* 2016;59(6):535-8.
 17. Samara, Samara, Bentov Y. Case Report of Ectopic Ovarian Pregnancy Following Fresh Embryo Transfer. *Clinical Medicine Insights: Reproductive Health* 2016;29.
 18. Audifred Salomón JR, Herrera Ortiz A, González Medrano MG, Estrada Rivera SF. Ectopic intraligamentary pregnancy. *Ginecol Obstet Mex* 2013;81(4):211-4.

19. Shaw JLV, Diamandis EP, Horne AW, Barnhart K, Bourne T, Messinis IE. Ectopic Pregnancy. *Clin Chem* 2012;58(9):1278-85.
20. Knight M. Preventing Ectopic Pregnancy and its Complications - What Next? *Paediatr Perinat Epidemiol* 2016;31(1):11-3.
21. Barnhart KT, Sammel MD, Chittams J, Hummel A, Shaunik A. Risk factors for ectopic pregnancy in women with undiagnosed symptomatic first trimester pregnancy: Not what you think. *Fertil Steril* 2004;82:S143.
22. Zhang D, Shi W, Li C, Yuan J-J, Xia W, Xue R-H, et al. Risk factors for recurrent ectopic pregnancy: a case-control study. *BJOG* 2016;123(3):82-9.
23. Menon S, Sammel MD, Vichnin M, Barnhart KT. Risk factors for ectopic pregnancy: a comparison between adults and adolescent women. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2007;20(3):181-5.
24. Refaat B, Ashshi AM, Batwa SA, Ahmad J, Idris S, Kutbi SY, et al. The prevalence of Chlamydia trachomatis and Mycoplasma genitalium tubal infections and their effects on the expression of IL-6 and leukaemia inhibitory factor in Fallopian tubes with and without an ectopic pregnancy. *Innate Immun [Internet]* 2016.
25. Li C, Meng C-X, Zhao W-H, Lu H-Q, Shi W, Zhang J. Risk factors for ectopic pregnancy in women with planned pregnancy: a case-control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;181:176-82.
26. Shaw JLV, Dey SK, Critchley HOD, Horne AW. Current knowledge of the aetiology of human tubal ectopic pregnancy. *Hum Reprod Update* 2010;16(4):432-44.
27. Farquhar CM. Ectopic pregnancy. *Lancet* 2005;366(9485):583-91.
28. Weigert M, Gruber D, Pernicka E, Bauer P, Feichtinger W. Previous tubal

- ectopic pregnancy raises the incidence of repeated ectopic pregnancies in in vitro fertilization-embryo transfer patients. *J Assist Reprod Genet* 2009;26(1):13-7.
29. Butts S, Samantha B, Mary S, Amy H, Jesse C, Kurt B. Risk factors and clinical features of recurrent ectopic pregnancy: a case control study. *Fertil Steril* 2003;80(6):1340-4.
 30. Horne AW, Brown JK, Junko N-K, Abidin HBZ, Zety E H, Lyndsey B, et al. The Association between Smoking and Ectopic Pregnancy: Why Nicotine Is BAD for Your Fallopian Tube. *PLoS One* 2014;9(2):e89400.
 31. Shaw JLV, Elizabeth O, Kai-Fai L, Gary E, Jabbour HN, Critchley HOD, et al. Cotinine Exposure Increases Fallopian Tube PROKR1 Expression via Nicotinic AChR α -7. *Am J Pathol* 2010;177(5):2509-15.
 32. Sivalingam VN, Duncan WC, Kirk E, Shephard LA, Horne AW. Diagnosis and management of ectopic pregnancy. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2011;37(4):231-40.
 33. Taran F-A, Kagan K-O, Hübner M, Hoopmann M, Wallwiener D, Brucker S. The Diagnosis and Treatment of Ectopic Pregnancy. *Dtsch Arztebl Int* 2015;112(41):693–703; quiz 704-5.
 34. Kirk E, Emma K, Bourne TH. Ectopic pregnancy. In: *Early Pregnancy*. p. 19–28.
 35. Tahmina S. Clinical Analysis of Ectopic Pregnancies in a Tertiary Care Centre in Southern India: A Six-Year Retrospective Study. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(10):QC13-6.
 36. Walker JJ. Ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2007;50(1):89-99.
 37. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Medical treatment of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 2006;86(Suppl1):S96-102.

38. Michael Sheele J, Sheele JM, Rachel B, Counselman FL. A Ruptured Ectopic Pregnancy Presenting with a Negative Urine Pregnancy Test. *Case Rep Emerg Med* 2016;2016:1-3.
39. Barnhart KT, Sammel MD, Rinaudo PF, Zhou L, Hummel AC, Guo W. Symptomatic patients with an early viable intrauterine pregnancy: HCG curves redefined. *Obstet Gynecol* 2004;104(1):50-5.
40. Moini A, Hosseini R, Jahangiri N, Shiva M, Akhoond MR. Risk factors for ectopic pregnancy: A case-control study. *J Res Med Sci* 2014;19(9):844-9.

ARTIGO EM INGLÊS

Title page:

Incidence and risk factors for ectopic pregnancy in University Hospital in Southern Brazil

Title:

Incidence and risk factors of ectopic pregnancy

List of authors:

Marilze A. QUESSADA, Nurse ^a

Paulo S. V. NAUD, MD, PhD ^{a,b}

Ricardo F. SAVARIS, MD, PhD ^{a,b}

This study was conducted at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, in Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

^a Programa de Pós-Graduação Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil, 90035-903.

^b Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil, 90035-903.

Disclosure:

The authors report no conflict of interest.

Sources of financial support for the research:

This work was not supported.

Reprint requests and corresponding author:

Paulo S. V. Naud

Serviço de Ginecologia e Obstetrícia - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos, 2350/1124

Porto Alegre - RS - Brazil

90035-903

E-mail: pnaud@naud.com.br

Fax: +55 51 33598918

Abstract word count: 219

Word Count: 3843

Condensation:

Women with a confirmed first trimester pregnancy (gestational age <12 weeks) with history of ectopic pregnancy and tubal surgery, signs and symptoms of pain and bleeding they presenting increased risk of ectopic pregnancy.

Short version of the article:

Risk factors of ectopic pregnancy

ABSTRACT

Objective: To evaluate the incidence, risk factors and presence of clinical signs and symptoms of women with a confirmed first trimester pregnancy (gestational age <12 weeks) who attended at the Gynecological Emergency Department (GED) of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) with diagnosis of ectopic pregnancy (EP).

Study Design: In this prospective cohort, women between 14 and 49 year old, with a confirmed first trimester pregnancy (gestational age <12 weeks), who attended in GED of HCPA between April 14th, 2011 and December 31st, 2013.

Results: A total of 845 women were included in the study. The rate of confirmed EP in this population was 8.5% (n=72; 95% CI, 6.8 to 10.6). The most relevant risk factors for EP were previous EP (RR=4; 95% CI, 2.4 to 6.5) and history of tubal surgery (RR=2.8; 95% CI, 1.5 to 5.2). Asymptomatic patients without a risk factor have 5% chance of having an EP. A pregnant woman present with pain and bleeding and if she has a risk factor, the chances of having an EP increase to 52%.

Conclusion: A confirmed diagnosis incidence of EP was 8.5% (n=72; 95% CI, 6.8 to 10.6). Among the risk factors for EP, those presenting the highest relative risk were, respectively, previous EP and history of tubal surgery. The most relevant signs and symptoms for diagnosis of EP were pain and bleeding, which are strongly related to the diagnosis of EP.

KEY WORDS: Pregnancy, Ectopic. Risk Factors. Smoking. Intrauterine Devices. Abortion. Infertility, Female. Sexually Transmitted Diseases.

INTRODUCTION

Ectopic pregnancy (EP) occurs in 1% to 2% of all pregnancies (1) and is considered a major cause of maternal morbidity in women aged between 35 and 45 years old (2). The diagnosis of EP has changed drastically in the last decades (3); though research reported that identification of women with hemorrhagic shock, caused by ruptured Fallopian Tubes, currently most patients have presenting non-specific symptoms (3).

Any woman of reproductive age with vaginal pain and bleeding presents EP risk. However, the most common complication in the first trimester of pregnancy is miscarriage (4). Rapid identification and accurate diagnosis are important for the reduction of the maternal morbidity and mortality rate associated with EP.

Among the main EP risk factors, classically described in the literature are: previous EP, history of tubal surgery, smoking, use of intrauterine devices (IUD), three or more miscarriage, female infertility, history of Pelvic Inflammatory Disease (PID), history of sexually transmitted infections (STIs) and more than five sexual partners (1,5). Although, these risk factors have been classically described in the literature some studies showed that they presents variations in different populations (6).

Risk factors for EP can vary among different populations. Identifying these factors can to contribute as a form of prevention and as an ancillary method for diagnosing EP, by increasing the pre-test probability. The diagnosis of EP has been based on transvaginal ultrasonography results and the values of serum β -hCG.

From these two exams the diagnosis of EP is suggested (7). However, a very common mistake is to consider the complementary examination without considering the clinical picture and the risk factors of EP (3).

Using a theoretical cohort with more than 800 patients with different incidences of EP, Mol et al. (1999) proposed two probabilistic models for the diagnosis of EP: Fixed Model and Flexible Model (8).

The Flexible Model consists of the analysis of the patient signs and symptoms, the risk factors, the transvaginal ultrasonography results and the values of serum β -hCG (9). The Fixed Model proposed the use of a discriminatory zone for the values serum β -hCG, i.e., concentration above 1500 mIU/ml there should be evidence of intrauterine pregnancy, otherwise it is considered a case of EP.

This have shown better performance (9) though, the model presented by Mol et al. (1999) (9) has not been validated a real cohort. In addition, different populations can to prevent this model from being used universally (10).

As first part of the validation of the model proposed by Mol et al. The present study aims to analyze risk factors, signs and symptoms and results of EP. These results will aid in the formulation of the pre-test probability of the cases of EP.

The objective of this was to evaluate the incidence, risk factors and presence of clinical signs and symptoms of women with a confirmed first trimester pregnancy (gestational age <12 weeks) who attended at the Gynecological Emergency Departament (GED) of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) with diagnosis of ectopic pregnancy (EP).

MATERIALS AND METHODS

Participants

The records of a previous prospective study (11) were used and an additional series of a consecutive population of patients who attended at the GED of HCPA between April 14th, 2011 and December 31st, 2013.

Participant recruitment

Pregnant women between 14 and 49 year old who attended at the GED of HCPA were eligible to participate in the study.

Inclusion and exclusion criteria

Subjects were included if women between 14 and 49 year old, with a confirmed first trimester pregnancy (gestational age <12 weeks), who attended at the GED of HCPA between April 14th, 2011 and December 31st, 2013. Data were prospectively obtained to identify the outcome. The data were reviewed and the survey files filled out by the authors.

Data collection

After signing the written a Data Use Term of the Institution. The collection was done from an instrument prepared for this purpose.

Statistical methods and sample size

The statistical analysis used was descriptive with percentage and confidence interval (CI) at 95%. Variables related to risk factors were evaluated in Table 2x2 to obtain the relative risk (RR) and Fisher's exact test GraphPad Prism 6.0 software (Software GraphPad, La Jolla, CA, USA) was used.

Sample size was calculated according to the nomogram described in the literature (12).The following parameters were used: an estimated incidence of EP of 8% ($\pm 4\%$). Sample size calculation yielded a total number of 754 subjects.

Ethical issues

This study was submitted and approved by Comite de Ética em Pesquisa of HCPA, the local Institutional Review Board (number 14.0389).

RESULTADOS

From 845 women between 14 and 49 year old, with a confirmed first trimester pregnancy (gestational age <12 weeks), who attended at the GED of HCPA between April 14th, 2011 and December 31st, 2013. Of these patients, the incidence of confirmed EP diagnosis was 8.5% (n=72; 95% CI, 6.8 to 10.6) (Table 1).

The most relevant risk factors for EP were previous EP (RR=4; 95% CI, 2.4 to 6.5) and history of tubal surgery (RR=2.8; 95% CI, 1.5 to 5.2) (Table 2).

Women with signs and symptoms pain and bleeding they presenting higher relative risk 1.5 (95% CI, 1.2 to 3.1). Asymptomatic patients without a risk factor have 5% chance of having an EP (Table 3).

A pregnant woman present with pain and bleeding and if she has a risk factor, the chances of having an EP increase to 52% (Table 4).

DISCUSSION

The incidence of EP in our population was 8.5% (n=72; 95% CI, 6.8 to 10.6). This incidence is similar to the results published by Ayim et al. (2016) (13). These authors performed a multicentric trial in three hospitals in London, using a cohort of 1320 pregnant women with <12 weeks of pregnancy. They found an incidence of 5.5% (95% CI, 4.3 to 6.8) (13).

Different results were found by Tahmina et al. (2016) who found, in a retrospective cohort with 7832 pregnant women, a frequency of 0.9%. Possible reasons for this discrepancy could be related to the design of the study, i.e., a retrospective cohort (14).

Most studies showed that the rates of EP are higher in pregnant women who had cases previous EP and history of tubal surgery, which were the factors

considered strongly significant in our study. According to Kurt Barnhart et al. (2007), previous EP and history of tubal surgery are the factors must be associated with the occurrence of EP (15,16).

Researches showed that in the United States, were reported over the past 25 years increase more than six times the number of cases of EP in patient without risk factors. It presents approximately one incidence of two cases in every fifty pregnancies (6). STIs are usually neglected by women in reproductive age, this situation making their diagnosis more difficult, causing female infertility (13).

Studies have reported that perhaps the incidence of obstetric complications related to the occurrence of EP is due to the cumulative effect of several risk factors in which the woman is exposed over time (17). Among the possible hypotheses for this occurrence are: greater probability of exposure to risk factors, increase of chromosomal abnormalities in trophoblastic tissue and age-related changes in tubal function, delaying egg transport, resulting in tubal implantation (18).

According to studies carried out, the risk factors must be associated with the occurrence of EP are: previous EP, history of tubal surgery, smoking, use of IUD, three or more miscarriage, female infertility, history of PID, history of STIs and more than five sexual partners (1,5). In our study, the occurrence of EP was strongly associated with previous EP (RR=4; 95% CI, 2.4 to 6.5) which corroborate data found in the literature by Moini A. et al. (2014) (17).

The history of tubal surgery has also been shown to be an important risk factor for the occurrence of EP (RR=2.8; 95% CI, 1.5 to 5.2). In order to avoid post-surgical infections, the patient should be advised about the prophylaxis measures, as well as condom use. Among the health educational actions that must be performed in the period post-surgical is to prevent.

The professional should explain the importance of condom use during copulating and the risks of contracting STIs/HIV. Especially among adolescent women who presenting pregnancy rates higher because condom use often neglected (5).

Refaat et al. (2016) (19) report the number of partners and sexual risk behavior increase the risk for STIs/HIV, whereas continued condom use decreases risk. It is known that the incidence of damage to the tubes increases 13% after one episode, 35% after two, and 75% after three successive episodes of PID which is an important risk factor for the occurrence of EP constituting as complication of STIs (17,20).

The presence of *Chlamydia trachomatis* is frequent in women with a history of STIs or who has more than five sexual partners (21). These infections are caused by polymicrobial infection of the upper genital tract, originating from the urethral, vaginal or cervical focus. They cause changes in the structure of the fallopian tubes. Due to DIP, it is one of the risk factors for EP (22).

The chronic PID is related to an increased incidence rate of infection by *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*. The continuity of the infection caused by *Chlamydia trachomatis* can reach the uterine tubes, causing the salpingitis. They have been associated as responsible for 30% to 50% of all the EP and associate to reproductive sequelae related to mechanical blockage (scar) in the tubes (fallopian tubes) (5,18,20,21).

The clinical signs and symptoms of EP include abdominal pain, vaginal bleeding, and delayed menstruation. This classic presentation occurs about 6 to 8 weeks of gestation (23). Among the signs and symptoms analyzed, in our study, the association between pain and bleeding they presenting higher relative risk 1.5 (95%

CI, 1.2 to 3.1).

However, atypical presentations are also common. EP can be confused with other gynecological diseases, gastrointestinal and urinary tract diseases, including: appendicitis, salpingitis, ruptured corpus luteum or follicular cyst, miscarriage or threatened abortion, ovary torsion and urinary tract infection (18).

Studies have reported that about one-third of women with EP do not show clinical signs and 9% have no symptoms (18), in our study 9.7% (n=7/72; 95% CI, 4.8 to 18.7) of the women were asymptomatic in cases of EP. However, given the high risk of recurrence, women with a history of prior EP should be carefully followed, even in the absence of symptoms (24).

This absence of signs and symptoms tends to hamper the early diagnosis of EP, increasing the risk of tubal rupture that can lead to hemorrhage and, in more serious cases, death. This prevents a conservative treatment that prevents reproductive damage to woman.

Research carried out indicates the early diagnosis of EP is one of the greatest challenges for the professionals who attend these emergencies. Asymptomatic cases represent major challenge for the early diagnosis of EP.

Sheele et al. (2016) and Tahmina et al (2016) (14,25) the classic triad of EP is abdominal pain, amenorrhea and vaginal bleeding, which is present in about 50% of women with this condition (3). Thus, it is essential to evaluate all the women who present complaints of pain and bleeding in the first trimester pregnancy, since it presents a great chance for the diagnosis of EP (3,14,25).

Our data allow us to calculate the pre-test probability of EP in a woman according to her signs and symptoms and risk factors. For instance, a first trimester pregnant woman with pain and bleeding has a 13% chance of having an EP; if she

had a previous EP (RR 4 - Table 2), the pretest probability is 52%, which is in accordance to the data published by Mol et al. (1999) (9).

However, in the cases of asymptomatic first trimester pregnant women without risk factor of EP Mol et al. (1999) obtained a result of <1%, and in the cases of asymptomatic patients with risk factor the result found was 6% of EP. In our study we found different results of the study by Mol et al. (1999), 4% for asymptomatic patients without risk factor and 16% for asymptomatic cases with risk factor (9).

This study has some limitations. Our sample is derived from a single center, which may reduce external validity. However, we were able to determine the incidence of EP with a 95% confidence interval with a 8.5% range. For the best of our knowledge, we are not aware of data about incidence of EP in Brazil.

The contribution of more comprehensive studies about EP is important so that the practice of evidence-based medicine is possible. We suggest the use of ultrasound results and the values of serum β -hCG associated with clinical picture and signs and symptoms like diagnostic tools for all patients according to the probabilistic model suggested by Mol et al. Favoring, therefore, quality of care for pregnant women from the early diagnosis and less aggressive treatment to the patients diagnosed of EP.

CONCLUSION

The risk factors of EP demonstrated a higher RR were the previous EP and history of tubal surgery. Adding to this the signs and symptoms of pain and bleeding could be considered by the professional as they are strongly related to the diagnosis of EP.

REFERENCES

1. Diagnosis and Management of Ectopic Pregnancy. *BJOG* 2016;123(13):e15-55.
2. Creanga AA, Berg CJ, Syverson C, Seed K, Carol Bruce F, Callaghan WM. Pregnancy-Related Mortality in the United States, 2006–2010. *Obstetrics & Gynecology* 2015;125(1):5-12.
3. Barnhart KT. Early pregnancy failure: beware of the pitfalls of modern management. *Fertil Steril* 2012;98(5):1061-5.
4. Sotiriadis A, Makrydimas G. Physiology should be supported with evidence in progesterone administration for threatened miscarriage. *Am J Reprod Immunol* 2005;54(4):240.
5. Kirk E, Boume T. Ectopic Pregnancy. *Obstet, Gynecol Reprod Med* 2011;21(7):207-11.
6. Walker JJ. Ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2007;50(1):89-99.
7. Chen J, Qiu J, Teng Y, Zou W, Yang Y. Clinical analyses of risk factors related to ectopic pregnancy. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2014;94(43):3429-31.
8. Barnhart KT. Clinical practice. Ectopic pregnancy. *N Engl J Med* 2009;361(4):379-87.
9. Mol BW, van Der Veen F, Bossuyt PM. Implementation of probabilistic decision rules improves the predictive values of algorithms in the diagnostic management of ectopic pregnancy. *Hum Reprod* 1999;14(11):2855-62.
10. Barnhart KT, Sammel MD, Appleby D, Rausch M, Molinaro T, Van Calster B, et al. Does a prediction model for pregnancy of unknown location developed in the UK validate on a US population? *Hum Reprod* 2010;25(10):2434-40.
11. Teixeira JLG, Rabaioli P, Savaris RF. Sensitivity and specificity of a urinary screening test used in an emergency setting to detect abnormal first trimester

- pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212(1):58.e1-5.
12. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady DG, Newman TB. *Designing Clinical Research*. Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
 13. Ayim F, Tapp S, Guha S, Ameye L, Al Memar M, Sayasneh A, et al. Can risk factors, clinical history and symptoms be used to predict the risk of ectopic pregnancy in women attending an early pregnancy assessment unit? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;48(5):656-66.
 14. Tahmina S. Clinical Analysis of Ectopic Pregnancies in a Tertiary Care Centre in Southern India: A Six-Year Retrospective Study. *J Clin Diagn Res* 2016;10(10):QC13-6.
 15. Menon S, Sammel MD, Vichnin M, Barnhart KT. Risk factors for ectopic pregnancy: a comparison between adults and adolescent women. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2007;20(3):181-5.
 16. Ardehali A, Casikar I, Condous G. Identification of Risk Factors of Ectopic Pregnancy. In: *Ectopic Pregnancy*. 2015. p.1–10.
 17. Patil M. Ectopic pregnancy after infertility treatment. *J Hum Reprod Sci* 2012;5(2):154-65.
 18. Fylstra DL. Ectopic pregnancy after hysterectomy: a review and insight into etiology and prevention. *Fertil Steril* 2010;94(2):431-5.
 19. Refaat B, Ashshi AM, Batwa SA, Ahmad J, Idris S, Kutbi SY, et al. The prevalence of *Chlamydia trachomatis* and *Mycoplasma genitalium* tubal infections and their effects on the expression of IL-6 and leukaemia inhibitory factor in Fallopian tubes with and without an ectopic pregnancy. *Innate Immun* 2016;22(7):534-45.
 20. Kim MC, Manyanga H, Lwakatare F. Secondary abdominal pregnancy in human

- immunodeficiency virus-positive woman. *Obstet Gynecol Sci* 2016;59(6):535-8.
21. Samara N, Bentov Y. Case Report of Ectopic Ovarian Pregnancy Following Fresh Embryo Transfer. *Clin Med Insights Reprod Health* 2016;10:29-32.
 22. Marion LL, Meeks GR. Ectopic pregnancy: History, incidence, epidemiology, and risk factors. *Clin Obstet Gynecol* 2012;55(2):376-86.
 23. Audifred Salomón JR, Herrera Ortiz A, González Medrano MG, Estrada Rivera SF. Ectopic intraligamentary pregnancy. *Ginecol Obstet Mex* 2013;81(4):211-4.
 24. Knight M. Preventing Ectopic Pregnancy and its Complications - What Next? *Paediatr Perinat Epidemiol* 2016;31(1):11-3.
 25. Michael Sheele J, Sheele JM, Bernstein R, Counselman FL. A Ruptured Ectopic Pregnancy Presenting with a Negative Urine Pregnancy Test. *Case Rep Emerg Med* 2016;2016:1-3.

LEGENDS

- Table 1** - Incidence of EP, miscarriage and intrauterine pregnancy in a population attending at the GED of HCPA, in period 2010-2013.54
- Table 2** - Risk factor of EP in a population attending at the GED of HCPA, in period 2010-2013.55
- Table 3** - Signs and symptoms of 845 women with <12 weeks of pregnancy attending at the GED of HCPA, in period 2010-2013.58
- Table 4** - Risk factor of 845 women with <12 weeks of pregnancy attending at the GED of HCPA, in period 2010-2013.59

Table 1 - Incidence of EP, miscarriage and intrauterine pregnancy in a population attending at the GED of HCPA, in period 2010-2013.

Outcome	n(%)	95%CI
Ectopic pregnancy	72 (8.5)	6.8 - 10.6
Miscarriage	294 (34.8)	31.6 - 38.0
Intrauterine pregnancy	479 (56.7)	53.3 - 59.9
Total	845 (100.0)	

Table 2 - Risk factor of EP in a population attending at the GED of HCPA, in period 2010-2013.

Factor studing	With EP (n=72)	Without EP (n=773)	P-value	RR 95%CI
<i>Previous EP</i>				
yes/no	15/57	37/736		
(%)	20.8	4.8		
95%CI	(13.1 - 31.6)	(3.49 - 5.53)	0.0001	4 (2.4 - 6.5)
<i>History of tubal surgery</i>				
yes/no	10/62	35/738		
(%)	13.9	4.5		
95%CI	(7.8 - 23.2)	(3.27 - 6.23)	0.003	2.8 (1.5 - 5.2)
<i>History of PID</i>				
yes/no	11/61	65/708		
(%)	15.3	8.4		
95%CI	(8.8 - 25.3)	(6.65 - 10.58)	0.080	1.8 (1 - 3.3)

Table 2 – Risk factor of EP in a population attending at the GED of HCPA, in period 2010-2013 (continuing).

Factor studing	With EP (n=72)	Without EP (n=773)	P-value	RR 95%CI
<i>Female infertility</i>				
yes/no	15/57	104/669		
(%)	20.8	13.5		
95%CI	(13.1 - 31.6)	(11.23 - 16.04)	0.108	1.6 (0.9 - 2.7)
<i>Smoking</i>				
yes/no	25/47	188/585		
(%)	34.7	24.3		
95%CI	(24.6 - 46.2)	(21.43 - 27.47)	0.064	1.5 (0.9 - 2.4)
<i>≥5 sexual partners</i>				
yes/no	24/48	213/560		
(%)	33.3	27.6		
95%CI	(23.5 - 44.9)	(24.52 - 30.81)	0.336	1.2 (0.8 – 2)

Table 2 – Risk factor of EP in a population attending at the GED of HCPA, in period 2010-2013 (continuing).

Factor studing	With EP (n=72)	Without EP (n=773)	P-value	RR 95%CI
≥3 Miscarriage				
yes/no	4/68	38/735		
(%)	5.6	4.9		
95%CI	(2.1 - 13.4)	(3.6 - 6.68)	0.775	1.1 (0.4 - 2.9)
Use of IUD				
yes/no	6/66	60/713		
(%)	8.3	7.8		
95%CI	(3.9 - 17.0)	(6.08 - 9.86)	0.8	1.0 (0.4 - 2.3)
History of STIs				
yes/no	6/66	62/711		
(%)	8.3	8.4		
95%CI	(3.9 - 17.0)	(6.31 - 10.15)	0.8	1.0 (0.4 - 2.3)

Table 3 - Signs and symptoms of 845 women with <12 weeks of pregnancy attending at the GED of HCPA, in period 2010-2013.

Signs and symptoms	With EP (n=72)	Without EP (n=773)	RR (95%CI)	Event rate (95%CI)
<i>Asymptomatic</i>				
[n]	[7]	[129]		
%(95%CI)	9.7 (4.8 - 18.7)	16.7 (14.2 - 19.5)	0.5 (0.2 - 1.1)	5.1 (2.5 - 10.2)
<i>Pain</i>				
[n]	[28]	[312]		
%(95%CI)	38.9 (28.5 - 50.4)	40.4 (37 -43.9)	0.9 (0.6 - 1.5)	8.2 (5.7 - 11.6)
<i>Bleeding</i>				
[n]	[29]	[258]		
%(95%CI)	40.3 (29.7-51.8)	33.4 (30.1-36.8)	1 (0.8 - 1.4)	10 (7.1 - 14.1)
<i>Pain + bleeding</i>				
[n]	[35]	[236]	1.5 (1.2 - 3.1)	12.9 (9.4-17.4)
%(95%CI)	48.6 (37.4 - 59.9)	30.5 (27.4 - 33.9)		

Table 4 - Risk factor of 845 women with <12 weeks of pregnancy attending at the GED of HCPA, in period 2010-2013.

	Without risk factor	% with risk factor (RR 4)
<i>Asymptomatic</i>		
[n]	[6/136]	
%(95%CI)	4 (0.02 – 0.09)	16
<i>Pain</i>		
[n]	[30/344]	
%(95%CI)	8 (0.06 – 0.12)	32
<i>Bleeding</i>		
[n]	[32/291]	
%(95%CI)	10 (0.07 – 0.15)	40
<i>Pain + bleeding</i>		
[n]	[37/275]	
%(95%CI)	13 (0.09 – 0.17)	52

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora o padrão ouro para o diagnóstico de GE seja a USTV e o β -hCG sérico, é extremamente importante avaliar os fatores de risco somado aos sinais e sintomas da paciente. Pois são recursos importantes para a tomada de decisão e início precoce do tratamento.

Em nosso meio a incidência de GE (8.5%) se mostrou alta, se comparada com outros estudos. Essa alta incidência, deve-se ao fato do HCPA ter um alto índice de atendimento de pacientes na sua emergência, o que tende a concentrar também os casos de emergência ginecológica. Nesse sentido, os profissionais que atuam devem estar preparados para realizar um diagnóstico precoce de GE, com o objetivo de preservar a fertilidade e reduzir a taxa de mortalidade.

Os fatores de risco para GE que demonstraram maior RR foram GE prévia e a história de cirurgia tubária. Somando-se a isso os sinais e sintomas de dor mais sangramento são fortes indicativos de diagnóstico de GE.

PERSPECTIVAS

Visto a relevância do assunto consideramos a realização de um estudo prospectivo para que seja possível a incorporação dos exames complementares de β -hCG sérico e ultrassonografia juntamente com a história clínica e os sinais e sintomas em todas as pacientes conforme modelo probabilístico sugerido por Mol col. (1999) (8). Favorecendo, assim, qualidade assistencial às gestantes a partir da realização do diagnóstico precoce e tratamento menos agressivo, bem como a criação de uma diretriz assistencial para essa condição.

ANEXO 1

Instrumento de coleta de dados

Dados das gestantes	
Código da gestante:	_____
Nº do prontuário:	_____
Data de Nascimento:	_____

Critérios de inclusão*

Variáveis de inclusão na pesquisa		
Idade ≥ 14 e ≤ 49 anos	(1) Sim	(2) Não
Tem diagnóstico de gravidez (qualquer um desses)	(1) Sim	(2) Não
• hCG urinário	(1) Sim	(2) Não
• β -hCG sanguíneo	(1) Sim	(2) Não
Ultrassonografia	(1) Sim	(2) Não
Com idade gestacional no dia de hoje < 12 semanas	(1) Sim	(2) Não

*Qualquer “não” exclui a paciente do estudo.

Critérios de exclusão

Variáveis de exclusão da pesquisa		
Gestação ≥ 12 semanas	(1) Sim	(2) Não

CRITÉRIO	SE PRESENTE (marque X)
	Sim(1) Não (2)

Etnia		
(1) Branca	(2) Parda	(3) Indígena
(4) Amarela	(5) Negra	(6) Ignorado

Idade gestacional ao entrar no estudo: semanas = dias_____

Fatores de risco para Gravidez ectópica	Presente	
Gestação ectópica prévia	(1) Sim	(2) Não
Cirurgia tubária prévia	(1) Sim	(2) Não
Tabagismo	(1) Sim	(2) Não
Doença Inflamatória Pélvica no passado	(1) Sim	(2) Não
Doença sexualmente transmissível no passado	(1) Sim	(2) Não
Três ou mais abortos anteriores	(1) Sim	(2) Não
Infertilidade	(1) Sim	(2) Não
Mais de 5 parceiros sexuais na vida	(1) Sim	(2) Não
Uso prévio de DIU	(1) Sim	(2) Não
Apresentação do caso		
Dor	(1) Sim	(2) Não
Sangramento vaginal	(1) Sim	(2) Não
Dor e sangramento vaginal	(1) Sim	(2) Não

Assintomática	(1) Sim	(2) Não
Ultrassonografia inicial (data)		
Normal	(1) Sim	(2) Não
Saco gestacional ectópico	(1) Sim	(2) Não
Ausência de saco gestacional	(1) Sim	(2) Não
Massa anexial	(1) Sim	(2) Não
Líquido livre na pelve	(1) Sim	(2) Não
Massa e líquido livre na pelve	(1) Sim	(2) Não
β -hCG 1 (data e valor)		
β -hCG 2 (data e valor)		
β -hCG 3 (data e valor)		
β -hCG 4 (data e valor)		

Data 1ª consulta:	
Data última consulta:	
Dias para chegar ao diagnóstico:	
Desfecho da gestação:	
(1) Gestação Ectópica	(2) Gestação normal
(3) Abortamento	(4) Ignorado