



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

BÁRBARA VIRGINIA GONÇALVES TAVARES

ANÁLISE RETROSPECTIVA DOS CASOS DE GRAVIDEZ ECTÓPICA
ACOMPANHADOS NO CAISM-UNICAMP ENTRE 2000 E 2017

*RETROSPECTIVE ANALYSIS OF ECTOPIC PREGNANCY CASES FOLLOWED AT
CAISM-UNICAMP BETWEEN 2000 AND 2017*

CAMPINAS

2022

BÁRBARA VIRGINIA GONÇALVES TAVARES

ANÁLISE RETROSPECTIVA DOS CASOS DE GRAVIDEZ ECTÓPICA
ACOMPANHADOS NO CAISM-UNICAMP ENTRE 2000 E 2017

*RETROSPECTIVE ANALYSIS OF ECTOPIC PREGNANCY CASES FOLLOWED AT
CAISM-UNICAMP BETWEEN 2000 AND 2017*

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do Título de Mestra em Ciências da Saúde, área de concentração em Fisiopatologia Ginecológica

Dissertation submitted to the Department of Post-Graduate Studies in Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medical Sciences, University of Campinas to obtain the master degree on Health Sciences, area of Gynecology Pathophysiology

ORIENTADOR: PROF. DR. LUIZ FRANCISCO CINTRA BACCARO

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA DISSERTAÇÃO/TESE DEFENDIDA PELA
ALUNA BÁRBARA VIRGINIA GONÇALVES TAVARES E ORIENTADA PELO
PROF. DR. LUIZ FRANCISCO CINTRA BACCARO

CAMPINAS

2022

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Patricia de Paula Ravaschio - CRB 8/6426

T197a Tavares, Bárbara Virginia Gonçalves, 1989-
Análise retrospectiva dos casos de gravidez ectópica acompanhados no
CAISM-UNICAMP entre 2000 e 2017 / Bárbara Virginia Gonçalves Tavares. –
Campinas, SP : [s.n.], 2022.

Orientador: Luiz Francisco Cintra Baccaro.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade
de Ciências Médicas.

1. Aborto espontâneo. 2. Complicações na gravidez. 3. Hemorragia. 4.
Hemorragia uterina. 5. Primeiro trimestre da gravidez. I. Baccaro, Luiz
Francisco Cintra, 1980-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de
Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Retrospective analysis of ectopic pregnancy cases followed at
CAISM-UNICAMP between 2000 and 2017

Palavras-chave em inglês:

Abortion, Spontaneous
Pregnancy complications
Hemorrhage
Uterine hemorrhage
Pregnancy trimester, First

Área de concentração: Fisiopatologia Ginecológica

Titulação: Mestra em Ciências da Saúde

Banca examinadora:

Luiz Francisco Cintra Baccaro [Orientador]
Cassia Raquel Teatin Juliato
Marcelo Luis Steiner

Data de defesa: 29-08-2022

Programa de Pós-Graduação: Tocoginecologia

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0003-4060-8515>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/3664766126963171>

COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO
BÁRBARA VIRGINIA GONÇALVES TAVARES

ORIENTADOR: PROF. DR. LUIZ FRANCISCO CINTRA BACCARO

MEMBROS:

1. PROF. DR. LUIZ FRANCISCO CINTRA BACCARO

2. PROFA. DRA. CÁSSIA RAQUEL TEATIN JULIATO

3. PROF. DR. MARCELO LUÍS STEINER

Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

Data de Defesa: 29/08/2022

DEDICATÓRIA

Aos meus pais João e Virginia que foram e sempre serão minha inspiração e os pilares que refletiram em mim a importância, dedicação e paixão pelo estudo.

Aos meus irmãos Fernando e Carol pelo apoio incondicional às minhas ideias.

Ao meu marido Jota pelo apoio e estímulo a minhas decisões como se fossem suas próprias.

Aos meus amigos por serem parceiros enérgicos na jornada do estudo.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Dr. Luiz pelo suporte sempre paciente, didático e dedicado.

Aos meus mestres que me guiaram e proporcionaram essa oportunidade dentro de uma Instituição que tanto admiro, a UNICAMP.

Ao Helymar Machado pela realização estatística do estudo e por todas as novas análises que surgiram antes da qualificação e após a mesma, como deve ser um estudo dinâmico e construído por várias mãos.

À minha banca de qualificação Dra Daniela, Dra Cassia e Dr Luiz Gustavo pelas sugestões que enriqueceram este trabalho.

Aos funcionários do SAME pela disponibilidade carinhosa de atender minha agenda para a coleta dos dados.

Às colegas médicas Letícia Sathler e Isabela Ignarro pela ajuda na coleta dos dados e planejamento de idéias na primeira fase deste estudo.

RESUMO

Introdução: A gestação ectópica (GE) é a principal causa de morte no primeiro trimestre de gravidez. Há algumas modalidades terapêuticas pouco estudadas no Brasil. Nosso objetivo foi investigar as terapêuticas e desfechos ao longo de 17 anos em um serviço brasileiro acadêmico. **Métodos:** foi realizada uma análise retrospectiva das mulheres com GE acompanhadas no Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti – CAISM/UNICAMP entre janeiro de 2000 e dezembro de 2017. O estudo foi dividido em duas análises, uma para avaliar terapêutica, desfechos e complicações e outra para avaliar o sucesso do tratamento clínico para GE tubária e seus fatores associados. Na primeira parte, as variáveis dependentes foram o tipo de tratamento (clínico, cirúrgico ou expectante) e a presença de complicação grave, definida como a presença de pelo menos uma das seguintes condições: internação em UTI, transfusão sanguínea, histerectomia, reabordagem cirúrgica ou óbito. Na segunda análise, a variável dependente foi o tratamento clínico para GE tubária realizado com sucesso, e as independentes foram o ano de ocorrência, as características clínicas e sociodemográficas. A análise estatística foi realizada através do teste de Cochran-Armitage, do teste do qui-quadrado, Mann-Whitney e regressão logística múltipla. **Resultados:** foram analisados 673 casos de GE no período. Houve tendência significativa de redução do tratamento cirúrgico ($z = -4,69$; $p < 0,001$), e de aumento do tratamento clínico ($z = 4,73$; $p < 0,001$). Com relação à via de acesso do tratamento cirúrgico, observamos aumento na utilização de acesso laparoscópico ($z = 2,09$; $p = 0,03$). Cento e cinquenta e oito GE tubárias foram submetidas a tratamento clínico, e a taxa de sucesso foi de 47,4%. Observamos aumento significativo na taxa de sucesso do tratamento clínico para GE tubária ao longo do tempo ($Z = 2,01$; $P = 0,04$). No modelo de regressão logística múltipla observamos que receber maior dose de metotrexato (OR 1,03; 95% IC 1,004 – 1,064), ter menores níveis de β -hCG sérico antes do tratamento (OR 0,87; 95% IC 0,794 – 0,953) e não apresentar dor abdominal à admissão hospitalar (OR 4,26; 95% IC 1,61 – 11,28) foram fatores associados a maior chance de sucesso do tratamento clínico para GE tubária. A prevalência de complicações graves em casos de GE foi de 10,55%. No modelo de regressão logística múltipla observamos que mulheres que apresentavam GE rota à admissão (OR = 2,59; 95% IC 1,27 – 5,28), que não apresentavam sangramento vaginal (OR =

2.86; 95% IC 1,55 – 5,29), que nunca haviam sido submetidas a laparotomia ou laparoscopia (OR = 8.78; 95% IC 1,99 – 38,71), que apresentavam implantação não tubária (OR = 7.98; 95% IC 2,78 – 22,92), que apresentavam dor abdominal à admissão (OR = 2.53; 95% IC 1,06 – 6,03) e que não fumavam (OR = 2.85; 95% IC: 1,19 – 6,81) apresentaram maior chance de complicações graves. **Conclusão:** no período avaliado houve aumento de tratamento clínico e uma diminuição do tratamento cirúrgico para GE. Quando optado pelo tratamento cirúrgico, observou-se aumento na tendência de abordagem laparoscópica. As taxas de sucesso do tratamento clínico para GE tubária foram em geral inferiores às relatadas em publicações internacionais, porém com aumento ao longo dos anos. Observou-se maior chance de sucesso do tratamento clínico para GE tubária em mulheres assintomáticas, com menores concentrações séricas de β -hCG e que utilizaram maiores doses de metotrexato. Uma em cada dez mulheres com GE tiveram complicações graves. As complicações graves foram mais frequentes nas mulheres com dor abdominal à admissão, que nunca haviam sido submetidas a cirurgia abdominal, que não fumavam, que não apresentavam sangramento vaginal, que apresentavam gestação ectópica rota ou de localização não tubária.

Palavra-chave: Complicações na gravidez; aborto espontâneo; Hemorragia; Hemorragia uterina; Primeiro Trimestre da Gravidez

ABSTRACT

Purpose: Ectopic pregnancy (EP) is the leading cause of death in the first trimester of pregnancy. There are some therapeutic modalities with a few studies in Brazil. Thus, our objective was to evaluate the use and success rate of different treatments for EP and the frequency of severe complications in a Brazilian university hospital. **Methods:** observational study with women with EP admitted at UNICAMP Women's Hospital, Brazil, between 01/01/2000 and 12/31/2017. The study was divided in two analyses, the first one to evaluate the treatment, outcomes and complications, and the second one to evaluate clinical treatment success for tubal EP and associated factors. At first analysis, the outcome variables were the type of treatment and the presence of severe complications, defined as ICU admission, blood transfusion, hysterectomy, second surgical approach or death. At second analysis, the outcome variable was clinical treatment success for tubal EP. Independent variables were the clinical and sociodemographic data. Statistical analysis was carried out by the Cochran–Armitage test, chi-square test, Mann–Whitney test and multiple logistic regression. **Results:** 673 women were included in the study. The frequency of surgical treatment decreased significantly over time ($z = -4.69$; $p < 0.001$). Conversely, there was a significant increase in the frequency of clinical treatment ($z = 4.73$; $p < 0.001$). Regarding the access route for surgical treatment, we observed an increase in the use of laparoscopic access ($z = 2.09$; $p = 0.03$). We had 158 tubal EP undergoing clinical treatment and the success rate was 47.4%. We observed a significant increase in the success rate of clinical treatment for tubal EP over time ($z = 2.01$; $p = 0.04$). In the multiple logistic regression model, we observed that receiving a higher dose of methotrexate (OR 1.03; 95% CI 1.004 – 1.064), having lower levels of serum β -hCG before treatment (OR 0.87; 95% CI 0.794 – 0.953) and not having abdominal pain at hospital admission (OR 4.26; 95% CI 1.61 – 11.28) were factors associated with a greater chance of successful clinical treatment for tubal EP. The prevalence of serious complications in cases of EP was 10.55%. In the multiple logistic regression model, we observed that women who had a ruptured EP at admission (OR = 2.59; 95% CI 1.27 – 5.28), who did not have vaginal bleeding (OR = 2.86; 95% CI 1.55 – 5.29), who had never undergone laparotomy or laparoscopy (OR = 8.78; 95% CI 1.99 – 38.71), who had non-tubal implantation (OR = 7.98; 95% CI 2.78 – 22.92), who had abdominal pain on admission

(OR = 2.53; 95% CI 1.06 – 6.03) and who did not smoke (OR = 2.85; 95% CI: 1.19 – 6.81) were more likely to of serious complications. **Conclusion:** in the evaluated period, there was an increase in clinical treatment and a decrease in surgical treatment for EP. When surgical treatment was chosen, a higher tendency towards a laparoscopic approach was observed. Clinical treatment success rates for tubal EP were generally lower than those reported in international publications, but with an increase over the years. There was a greater chance of successful clinical treatment for tubal EP in asymptomatic women, with lower serum concentrations of β -hCG and who used higher doses of methotrexate. One in ten women with EP had serious complications. Serious complications were more frequent in women with abdominal pain on admission, who had never undergone abdominal surgery, who did not smoke, who did not have vaginal bleeding, who had a ruptured ectopic pregnancy or who had a non-tubal location.

Keywords: Pregnancy Complications; Abortion, Spontaneous; Hemorrhage; Uterine Hemorrhage; Pregnancy Trimester, First

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BCF	- Batimentos cardíacos fetais
CID	- Código Internacional de doenças
GE	- Gravidez ectópica
IMC	- Índice de massa corpórea
SAME	- Serviço de arquivo médico e estatística
TCLE	- Termo de consentimento livre e esclarecido
UTI	- Unidade de terapia intensiva
βhCG	- Teste de gonadotrofina coriônica humana

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. OBJETIVOS	18
Objetivo geral.....	18
Objetivos específicos	18
3. METODOLOGIA	19
Desenho do estudo	19
Tamanho amostral	19
Variáveis	19
Variáveis dependentes	19
Variáveis independentes	20
Variáveis de controle	24
Seleção dos sujeitos	26
Instrumentos para coleta de dados	26
Coleta de dados.....	26
Análise Estatística.....	26
Aspectos éticos.....	27
4. RESULTADOS.....	28
Artigo 1 - Changing paradigms in the initial treatment of ectopic pregnancy at a university hospital in Brazil	28
Artigo 2 - Adaptation of a Brazilian university hospital to clinical treatment for ectopic pregnancy - lessons learned over 17 years	53
5. DISCUSSÃO GERAL	67
6. CONCLUSÃO	72
7. REFERÊNCIAS.....	73
8. ANEXOS	77
ANEXO 1 – FICHA PARA COLETA DE DADOS	77
ANEXO 2 – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	81

1. INTRODUÇÃO

Gravidez ectópica é definida como a implantação do ovo em qualquer outro tecido além do endométrio [1]. Trata-se de uma doença ginecológica relevante, sendo a principal causa de mortalidade materna no primeiro trimestre de gestação nos Estados Unidos, correspondendo à aproximadamente 1-2% das gestações no país [2]. No Brasil, um estudo transversal que analisou mulheres que apresentaram morbidade materna grave no interior do Estado de São Paulo observou que 3% das internações em unidade de terapia intensiva foram devidas a gravidez ectópica [3]. Mais recentemente, uma análise secundária de um estudo transversal multicêntrico de vigilância de morbidade materna grave no Brasil relatou que 3,3% dos casos identificados foram decorrentes de gestações ectópicas, destacando a importância dessa condição clínica para a população nacional [4].

Quanto à localização da gravidez ectópica, a principal é a tuba uterina, que ocorre em pelo menos 90% dos casos, sendo que destes, aproximadamente 80% ocorrem na região da ampola [5]. Existem fatores de risco que predis põem qualquer mulher a desenvolver a doença, e que devem ser conhecidos para garantir diagnóstico e tratamento precoces. Os principais são gravidez ectópica anterior; cirurgia tubária prévia; histórico de doenças sexualmente transmissíveis, infecções tubárias ou aderências pélvicas; concepção resultante de reprodução assistida; tabagismo; exposição uterina ao dietilestilbestrol ou uso recente de dispositivos intrauterinos [6,7].

O diagnóstico clínico da gravidez ectópica não é específico, contando com sintomas presentes em outras patologias ginecológicas como dor abdominal e sangramento vaginal. Dessa forma, ela deve ser suspeitada em qualquer gestante que apresente sangramento por via vaginal no primeiro trimestre de gravidez, independentemente de fatores de risco [5]. Uma vez que o diagnóstico clínico é inespecífico, exames complementares como ensaios seriados de gonadotrofina coriônica humana e ultrassonografia transvaginal muitas vezes são necessários [1,8]. Dentre eles, a ultrassonografia transvaginal é o método mais útil para fornecer a localização da gestação, com sensibilidade entre 87-99% e especificidade de 94-99% para detectar a gravidez ectópica [9,10]. A dosagem sérica de gonadotrofina coriônica humana é útil para avaliar a ocorrência de sangramento vaginal de duas maneiras: através de uma dosagem única, para determinar quando o saco gestacional deve ser

visualizado através do ultrassom transvaginal, o que ocorre com níveis de β -hCG além da zona de discriminação de 2000 – 3500 mUI/mL [11], ou ainda, através da dosagem seriada de β -hCG a cada dois dias. Em 99% das gestações normais os valores sobem ao menos 35% a cada dois dias, enquanto nos casos de gravidez ectópica esse aumento ocorre em uma velocidade mais lenta ou mesmo apresenta um declínio. Valores de β -hCG em declínio sugerem o diagnóstico de gravidez não evolutiva, com um cenário de queda mais abrupto geralmente relacionado aos abortos espontâneos e mais lento nos casos de gestação ectópica. [1]

Existem três tipos de tratamento para a gravidez ectópica: o tratamento clínico medicamentoso, a conduta expectante e o tratamento cirúrgico. O tratamento clínico medicamentoso é baseado no uso de metotrexato, que teve início no fim do século XX e se tornou mundialmente aceito como tratamento primário para a gravidez ectópica desde então [1,12,13]. O metotrexato é um antagonista do ácido fólico, que atua em tecidos de replicação rápida, como é o caso do trofoblasto, impedindo a síntese de purinas, pirimidinas, serina e metionina, necessárias para a síntese de DNA, impossibilitando, então, a replicação celular e o seu desenvolvimento [14]. Quando se compara o tratamento cirúrgico com o clínico medicamentoso, conclui-se que este último tem melhor custo-benefício em pacientes bem selecionadas, alcançando 78%-96% de sucesso, segundo estudos de revisão [1,13]. Os seguintes critérios devem ser preenchidos para se indicar o tratamento clínico: estabilidade hemodinâmica, ausência de dor abdominal, comprometimento com a terapêutica até a resolução da doença e testes de função renal e hepática normais. Como impeditivos do tratamento tem-se contraindicações absolutas e relativas. As primeiras são: gravidez intrauterina, evidência de imunodeficiência, anemia, leucopenia ou trombocitopenia moderadas à severas, sensibilidade ao metotrexato, pneumopatia ativa, úlcera péptica ativa, disfunção hepática clinicamente importante, disfunção renal clinicamente importante, gravidez ectópica rompida, paciente hemodinamicamente instável e aleitamento materno. Como contraindicações relativas tem-se: atividade cardíaca embrionária detectada por ultrassom transvaginal, concentrações iniciais altas de β -hCG (> 5000 mUI/mL), gravidez ectópica acima de 4 cm mostrada por ultrassonografia transvaginal, recusa em aceitar transfusão sanguínea e incapacidade de realizar acompanhamento [1, 13-16].

O tratamento clínico medicamentoso com o metotrexato pode ser administrado através de um protocolo curto ou de um protocolo longo. O protocolo

curto deve ser reservado para casos em que os níveis de β -hCG antes do tratamento são relativamente baixos [17-19]. No protocolo longo, o medicamento deve ser administrado até que haja uma redução de 15% do pico do β -hCG, e seus níveis séricos devem ser mensurados até que fiquem indetectáveis [1]. A resolução completa da gravidez ectópica após um tratamento clínico bem-sucedido ocorre em torno de 2 a 3 semanas, estendendo até 6 à 8 semanas quando as taxas de β -hCG iniciais são muito elevadas [17,20]. Os efeitos colaterais do tratamento clínico medicamentoso, podem ser divididos em dois tipos: associados ao tratamento e associados à própria droga. Os primeiros são: aumento da circunferência abdominal, aumento do nível de β -hCG durante a terapia inicial, sangramento vaginal e dor abdominal. Quanto aos associados à própria medicação, tem-se: desconforto gástrico, náusea e vômito, estomatite e tontura como mais frequentes, além de neutropenia severa, alopecia reversível e pneumonite, que são mais raros [21-23].

A conduta expectante consiste apenas no seguimento ecográfico e laboratorial com β -hCG sérico, sem a instituição de nenhuma medida terapêutica. Segundo alguns autores, deve ser limitada para situações em que existe suspeita de gravidez ectópica, mas o ultrassom transvaginal não identifica a presença de saco gestacional ou massa extrauterina suspeita, e o nível de β hCG é abaixo de 200 mUI/mL e se mantém declinando [12]. Entretanto, um ensaio clínico recente sugere que a conduta expectante pode ser tão efetiva quanto o tratamento clínico em mulheres hemodinamicamente estáveis, com diâmetro máximo da gestação ectópica menor do que 5 cm, valores de B-hCG sérico inicial < 2.000 mUI/mL e com títulos de β -hCG decrescentes nas últimas 48 horas [24]. Mais estudos são necessários para obter-se um melhor esclarecimento sobre a possibilidade de conduta expectante em casos de gestação ectópica.

Em mulheres que apresentam gestação ectópica rota, nas que não apresentam critérios clínicos para o tratamento medicamentoso, e naquelas em que houve falha do tratamento clínico se indica o tratamento cirúrgico [1]. Quando há disponibilidade de equipamentos e cirurgiões capacitados, a via laparoscópica é preferível pois apresenta menor morbidade para a mulher e melhor relação de custo-efetividade quando comparada à laparotomia [25]. O tratamento cirúrgico pode ser realizado através de salpingectomia, onde a tuba uterina é completamente removida, ou através de salpingostomia, quando a tuba uterina é preservada e apenas o material trofoblástico é removido. Para mulheres que desejam preservar a fertilidade, por muito

tempo se pensou que a salpingostomia seria uma melhor opção. Entretanto ela pode se associar a maior incidência de persistência de tecido trofoblástico, além de nova gestação ectópica na mesma tuba uterina. Recentemente um ensaio clínico randomizado concluiu que em mulheres com gravidez ectópica tubária e que possuem tuba contralateral saudável a salpingostomia não melhora significativamente a fertilidade futura quando comparada à salpingectomia [26]. Portanto, a salpingostomia tem sido reservada para mulheres com gestações ectópicas que não possuem tuba contralateral (antecedente de salpingectomia), ou naquelas que apresentam a tuba uterina contralateral comprometida, como sequela de doença inflamatória pélvica prévia.

A busca pela individualização do tratamento também é necessária em situações intrigantes que a gestação ectópica pode proporcionar ao médico, cada vez mais frequentes atualmente, como por exemplo a gestação ectópica em cicatriz de cesariana anterior. Essa é uma condição com incidência crescente mundialmente associada ao aumento da frequência de partos cesariana [27], ou as implantações cornual e cervical que impõe um tratamento menos padronizado devido sua raridade e maior associação a alguns riscos; ou mesmo outra apresentação inusitada que é a gestação ectópica após a histerectomia, que traz grande desafio diagnóstico e terapêutico [28]. São muitos os exemplos que nos mostram o permanente e atual desafio da condução da gravidez ectópica e da individualização das conduções mais adequadas. Além disso, sabemos que a incidência da gestação ectópica vem aumentando nos últimos 30 anos [29], além de estar relacionada a 75% dos óbitos de causa materna do primeiro trimestre e 9% dos óbitos de causa materna relacionada a qualquer período da gestação [30], impactos que revelam um cenário que pode ser melhorado.

A gravidez ectópica é uma condição clínica comum, que apresenta altas taxas de morbimortalidade se não for diagnosticada em tempo oportuno e tratada de maneira adequada. No final do século XX o tratamento clínico com o metotrexato se estabeleceu com um dos métodos de tratamento disponíveis. Nos últimos anos, a literatura científica tem sugerido, que em pacientes bem selecionadas, o tratamento clínico apresenta uma melhor relação de custo efetividade quando comparado ao tratamento cirúrgico. Entretanto, esses dados são em sua grande maioria provenientes de estudos internacionais. Os avanços terapêuticos dos últimos anos, com a possibilidade de tratamentos com metotrexato ou mesmo métodos

minimamente invasivos como cirurgia laparoscópica ou robótica [31], compõem cenários que precisam ser estudados para definir qual o papel de cada ferramenta no planejamento de cada caso. O grande diferencial do cuidado prestado a uma paciente com gestação ectópica é encontrar o tratamento de mais alta qualidade, associado ao melhor custo-benefício e satisfação da paciente.

No Brasil há uma escassez de publicações sobre gestação ectópica, e em particular, aquelas que avaliem a efetividade do tratamento clínico. É possível que em um país com uma população tão miscigenada quanto o Brasil, a resposta ao tratamento clínico não seja igual ao de países com populações de características diversas. Avaliar a história dos tratamentos para gravidez ectópica em um serviço de grande porte também está no cerne deste estudo, visto que o conhecimento muitas vezes é construído baseado na soma da história com as evidências mais atuais. Buscar compreender os sucessos e os insucessos, interpretar as situações mais frequentes ao longo do tempo e descrever e estudar os tratamentos propostos de acordo com essas situações é importante para desenharmos nossos casos, nossas opções e nossos desfechos. Compreender a presença de desfechos desfavoráveis e os fatores que podem estar associados é o primeiro passo para mudanças daquilo que nos é de maior importância: o melhor tratamento do paciente. Ao mesmo tempo, incluir de maneira otimizada a tecnologia e as drogas, com critérios de seleção embasados, o que deixa o tratamento também mais individualizado e possivelmente mais assertivo.

Com o objetivo de descrever e comparar as taxas de realização de tratamento clínico, conduta expectante e de tratamento cirúrgico para gravidez ectópica, além de determinar as taxas de sucesso do tratamento clínico e os fatores associados ao prognóstico após o tratamento, foi realizada uma análise retrospectiva dos casos de gravidez ectópica atendidos no CAISM-UNICAMP de janeiro de 2000 a dezembro de 2017. Estes dados podem ajudar na otimização dos protocolos assistenciais para o tratamento da gravidez ectópica não apenas desse hospital, como de outros estabelecimentos de saúde no país.

2. OBJETIVOS

Objetivo geral

Descrever e comparar as taxas de realização de tratamento clínico, conduta expectante e de tratamento cirúrgico para gravidez ectópica. Avaliar as taxas de sucesso do tratamento clínico e os fatores associados ao prognóstico após o tratamento em mulheres acompanhadas no Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti CAISM/UNICAMP.

Objetivos específicos

- Descrever e comparar a frequência de realização de tratamento clínico medicamentoso, conduta expectante e tratamento cirúrgico para gravidez ectópica no CAISM-UNICAMP entre os anos 2000 a 2017
- Descrever e comparar as vias de acesso cirúrgico para tratamento da gravidez ectópica no CAISM-UNICAMP entre os anos 2000 a 2017
- Descrever e comparar a ocorrência de complicações graves em casos de gestação ectópica no CAISM-UNICAMP entre os anos 2000 a 2017
- Avaliar os fatores associados a maior ocorrência de complicações graves em casos de gestação ectópica
- Descrever e comparar as taxas de sucesso geral e anuais no período analisado do tratamento clínico para gravidez ectópica tubária no CAISM-UNICAMP
- Avaliar os fatores associados a maior taxa de sucesso após o tratamento clínico para gravidez ectópica tubária

3. METODOLOGIA

Desenho do estudo

Foi realizado um estudo retrospectivo descritivo com análise transversal dos dados.

Tamanho amostral

Foram avaliados todos os prontuários de mulheres internadas no Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti CAISM/UNICAMP no período de 01/01/2000 a 31/12/2017 que tinham registrados gestação ectópica como justificativa para a internação, ou como CID de alta hospitalar os seguintes códigos que correspondem a gestação ectópica: O00 ; O00.0 ; O00.1 ; O00.2 ; O00.8 ; O00.9.

Variáveis

Variáveis dependentes

- Tipo de terapia utilizada como primeira escolha para tratar gravidez ectópica: conforme consta no prontuário médico; classificado como variável qualitativa nominal (tratamento clínico / tratamento cirúrgico / conduta expectante)
- Presença de complicações graves em casos de gestação ectópica: definida como a presença de qualquer uma das seguintes condições durante a hospitalização: transfusão sanguínea; internação em unidade de terapia intensiva; reabordagem cirúrgica; histerectomia; morte; classificada como variável qualitativa nominal (sim/não)
- Tratamento clínico realizado com sucesso: mulher portadora de gravidez ectópica tubária que recebeu tratamento clínico com metotrexato e não necessitou ser submetida a procedimento cirúrgico, conforme consta no prontuário médico; classificado como variável qualitativa nominal (sim/não)

Variáveis independentes

- Diâmetro da gestação ectópica à ultrassonografia: maior diâmetro da massa correspondente à gestação ectópica visualizada pela ecografia anterior ao início do tratamento, conforme consta no prontuário médico, aferido em cm; classificado em variável quantitativa contínua
- β -hCG sérico antes do início do tratamento: nível do β -hCG dosado no sangue no momento anterior ao início do tratamento, conforme consta no prontuário médico, aferida em mUI/ml; classificado em variável quantitativa contínua
- Atividade cardíaca embrionária presente à ultrassonografia: presença de atividade cardíaca embrionária identificável à ultrassonografia no momento anterior ao início do tratamento, conforme consta no prontuário médico; classificado como variável qualitativa nominal (sim/não)
- Localização da gestação ectópica: local de implantação do embrião no organismo materno, conforme consta no prontuário médico; classificado como variável qualitativa nominal (tubária / ovariana / cornual / cicatriz da cesárea / cervical / abdominal / heterotópica)
- Sintomatologia à internação hospitalar: sintomas em decorrência do quadro de gravidez ectópica que estavam presentes no momento da internação hospitalar, conforme consta no prontuário médico; classificado como variável qualitativa nominal (dor abdominal / sangramento vaginal / assintomática / outros)
- Integridade da gravidez ectópica durante o acompanhamento médico: presença ou não de rotura tubária ou de estrutura anexa ao sítio de implantação do embrião durante o acompanhamento médico, conforme consta no prontuário médico; classificada como variável qualitativa nominal (rota / íntegra)
- Dose total de metotrexato administrada: quantidade total de metotrexato que a paciente recebeu durante o tratamento clínico para a gestação ectópica, conforme consta no prontuário médico, aferida em mg; classificada como variável quantitativa contínua
- Protocolo de administração de metotrexato: regime de administração do metotrexato para tratamento clínico de gestação ectópica, conforme

consta no prontuário médico; classificado como variável qualitativa nominal (protocolo curto / protocolo longo)

- Antecedente pessoal de gravidez ectópica: histórico de gravidez ectópica que ocorreu anteriormente ao episódio de gravidez ectópica em análise, conforme consta no prontuário médico; classificado em variável qualitativa nominal (sim/não)
- Antecedente pessoal de laqueadura tubária: mulher submetida a laqueadura tubária antes do episódio de gravidez ectópica, conforme consta no prontuário médico; classificado como variável qualitativa nominal (sim/não)
- Peso: peso da paciente à internação hospitalar, conforme consta no prontuário médico, aferido em kg; classificado como variável quantitativa contínua
- Altura: altura da paciente à internação hospitalar, conforme consta no prontuário médico, aferido em metros; classificado como variável quantitativa contínua
- Índice de massa corpórea (IMC): critério de avaliação do grau de obesidade de um indivíduo; calculado pelo pesquisador com base nos dados do prontuário médico – peso, em quilogramas, dividido pelo quadrado da altura, em metros: aferido em kg/m^2 , classificado como variável quantitativa contínua
- Superfície corporal: área de superfície corporal obtida através da fórmula de Dubois e utilizada para calcular a dose de metotrexato que será utilizada durante o tratamento clínico para gestação ectópica, calculado pelo pesquisador com base nos dados do prontuário médico, aferido em m^2 ; classificado como variável quantitativa contínua
- Idade gestacional no momento da internação hospitalar: idade gestacional calculada pelo número de dias desde o primeiro dia do último episódio menstrual no momento da internação hospitalar, conforme consta no prontuário médico, aferido em semanas; classificado como variável quantitativa contínua
- Idade gestacional ecográfica no momento da internação hospitalar: idade gestacional avaliada pela ecografia no momento da internação

hospitalar, conforme consta no prontuário médico, aferido em semanas; classificado como variável quantitativa contínua

- Número de gestações anteriores à ectópica: número total de vezes em que a mulher ficou grávida antes do episódio de gravidez ectópica, conforme consta no prontuário médico; classificado como variável quantitativa discreta
- Número de partos vaginais anteriores à ectópica: número de partos vaginais que a mulher teve antes do episódio de gravidez ectópica, conforme consta no prontuário médico; classificado como variável quantitativa discreta
- Número de partos cesárea anteriores à ectópica: número de partos cesárea que a mulher teve antes do episódio de gravidez ectópica, conforme consta no prontuário médico; classificado como variável quantitativa discreta
- Número de abortos anteriores à ectópica: número de abortos que a mulher teve antes do episódio de gravidez ectópica, conforme consta no prontuário médico; classificado como variável quantitativa discreta
- Antecedente cirúrgico de laparotomia/laparoscopia: histórico pessoal de qualquer laparotomia exploradora (excluindo parto cesárea) ou laparoscopia anteriormente ao episódio de gravidez ectópica, conforme consta no prontuário médico; classificado como variável qualitativa nominal (sim/não)
- Antecedente cirúrgico de laparotomia/laparoscopia por doença inflamatória pélvica: histórico pessoal de laparotomia exploradora ou laparoscopia por doença inflamatória pélvica anteriormente ao episódio de gravidez ectópica, conforme consta no prontuário médico; classificado como variável qualitativa nominal (sim/não)
- Antecedente cirúrgico de laparotomia/laparoscopia por endometriose: histórico pessoal de laparotomia exploradora ou de laparoscopia por endometriose anteriormente ao episódio de gravidez ectópica, conforme consta no prontuário médico; classificado como variável qualitativa nominal (sim/não)
- Antecedente cirúrgico de laparotomia/laparoscopia por gestação ectópica: histórico pessoal de laparotomia exploradora ou laparoscopia

por gestação ectópica anteriormente ao episódio de gravidez ectópica em análise, conforme consta no prontuário médico; classificado como variável qualitativa nominal (sim/não)

- Antecedente de uso de dispositivo intrauterino anticoncepcional: antecedente pessoal de uso de dispositivo intrauterino como forma de prevenir a gravidez anteriormente ao episódio de gravidez ectópica, conforme consta no prontuário médico; classificado como variável qualitativa nominal (sim/não)
- Gravidez ectópica em uso de dispositivo intrauterino: gestação ectópica ocorrendo em vigência de uso de dispositivo intrauterino como forma de prevenir a gravidez; conforme consta no prontuário médico; classificado como variável qualitativa nominal (sim/não)
- Tabagismo: hábito de fumar, conforme consta no prontuário médico; classificado como variável qualitativa nominal (sim/não)
- Gravidez decorrente de inseminação intrauterina: gravidez ectópica que ocorreu após procedimento de inseminação intrauterina, conforme consta no prontuário médico; classificado como variável qualitativa nominal (sim/não)
- Gravidez decorrente de fertilização in vitro: gravidez ectópica que ocorreu após procedimento de fertilização in vitro, conforme consta no prontuário médico; classificado como variável qualitativa nominal (sim/não)
- Número de dias decorrentes até negativação do β -hCG: número de dias transcorridos desde o início do tratamento clínico para gravidez ectópica até a primeira dosagem negativa de β hCG sérico, conforme consta no prontuário médico, aferido em dias; classificado como variável quantitativa discreta
- Número de dias de internação hospitalar: número de dias transcorridos desde a internação hospitalar até a alta hospitalar, conforme consta no prontuário médico, aferido em dias; classificado como variável quantitativa discreta.

Variáveis de controle

- Ano de ocorrência da gestação ectópica: ano da internação hospitalar decorrente da gestação ectópica, conforme consta no prontuário médico; classificado como variável quantitativa discreta
- Idade da mulher à internação hospitalar: o tempo de vida decorrido desde o nascimento até a data da internação hospitalar devido à gestação ectópica, conforme consta no prontuário médico, aferido em anos; classificado como variável quantitativa contínua
- Escolaridade da mulher: número de anos que frequentou a escola conforme consta no prontuário médico; classificado como variável quantitativa discreta
- Estado marital: situação conjugal da mulher conforme consta no prontuário médico; classificado em variável qualitativa nominal (solteira, casada, amasiada, divorciada)
- Cor ou raça da mulher: cor da pele da mulher, conforme consta no prontuário médico; classificado como variável qualitativa nominal (branca, preta, parda, amarela, indígena ou outra)
- Integridade da gravidez ectópica à admissão hospitalar: presença ou não de rotura tubária ou de estrutura anexa ao sítio de implantação do embrião no momento da admissão hospitalar, conforme consta no prontuário médico; classificada como variável qualitativa nominal (rota / íntegra)
- Via de acesso para abordagem cirúrgica da cavidade peritoneal: técnica cirúrgica utilizada para abordar a cavidade peritoneal, conforme consta no prontuário médico; classificado como variável qualitativa nominal (laparotomia mediana / laparotomia à Pfannenstiel / laparoscopia)
- Tipo de cirurgia realizada para tratar a gestação ectópica: técnica cirúrgica utilizada no tratamento da doença, conforme consta no prontuário médico; classificado como variável qualitativa nominal (salpingectomia / salpingostomia / salpingooforectomia)
- Integridade da tuba uterina contralateral: característica da tuba uterina contralateral (onde o embrião não se implantou) à gestação ectópica, conforme descrição cirúrgica constando no prontuário médico;

classificada como variável qualitativa nominal (íntegra / danificada / ausente)

- Transfusão sanguínea: necessidade de transfusão sanguínea durante a internação decorrente da gravidez ectópica, conforme consta no prontuário médico; classificado como variável qualitativa nominal (sim/não)
- Histerectomia: necessidade de realização de histerectomia durante a internação hospitalar decorrente da gravidez ectópica, conforme consta no prontuário médico; classificado como variável qualitativa nominal (sim/não)
- Internação em UTI: necessidade de internação em unidade de tratamento intensivo durante a internação hospitalar decorrente da gravidez ectópica, conforme consta no prontuário médico classificado como variável qualitativa nominal (sim/não)
- Número de dias decorrentes desde o tratamento clínico até o tratamento cirúrgico: número de dias transcorridos desde o início do tratamento clínico para gravidez ectópica até a realização de tratamento cirúrgico nos casos em que houve falha do tratamento clínico, conforme consta no prontuário, aferido em dias; classificado como variável quantitativa discreta
- Motivo da indicação do tratamento cirúrgico como modalidade terapêutica inicial: motivo de indicação inicial de tratamento cirúrgico para gravidez ectópica, conforme consta no prontuário médico, posteriormente classificado pelo pesquisador; classificado como variável qualitativa nominal (contra-indicação absoluta ao tratamento clínico / contra-indicação relativa ao tratamento clínico)
- Motivo da indicação do tratamento cirúrgico após realização do tratamento clínico: razão pela qual foi indicado tratamento cirúrgico para paciente que havia sido submetida previamente a tratamento clínico, conforme consta no prontuário médico, posteriormente classificado pelo pesquisador; classificado como variável qualitativa nominal (rotura da gestação ectópica / dor abdominal persistente / manutenção dos níveis de β -hCG / ascensão dos níveis de β -hCG / sangramento vaginal)

- Necessidade de reabordagem cirúrgica: necessidade de realização de nova cirurgia após abordagem cirúrgica terapêutica, conforme consta no prontuário médico; classificado como variável qualitativa nominal (sim/não).

Seleção dos sujeitos

Através de uma lista fornecida pelo Serviço de Estatística Hospitalar do Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti CAISM/UNICAMP foram identificados todos os prontuários no período de 01/01/2000 a 31/12/2017 que tiveram registrados gestação ectópica como justificativa para a internação, ou como CID de alta hospitalar os seguintes códigos que correspondem a gestação ectópica: O00 ; O00.0 ; O00.1 ; O00.2 ; O00.8 ; O00.9.

Instrumentos para coleta de dados

O instrumento utilizado para coleta dos dados foi uma ficha elaborada para anotação dos dados contidos nos prontuários médicos correspondentes às variáveis descritas (ANEXO 1).

Coleta de dados

A coleta de dados foi realizada no Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME) do Hospital da Mulher Professor Doutor José Aristodemo Pinotti. Os pesquisadores responsáveis pela pesquisa solicitaram os prontuários médicos referentes aos registros hospitalares contidos na lista fornecida pelo Serviço de Estatística Hospitalar e após análise criteriosa preencheram a ficha de coleta de dados. O processo de coleta de dados foi supervisionado pelo orientador do trabalho.

Análise Estatística

Primeiramente realizamos a análise descritiva dos dados. As variáveis contínuas foram expressas em média, desvio-padrão, mediana, mínimo e máximo. As variáveis categóricas foram expressas em frequências relativas. Para comparar a frequência dos tipos de tratamento primeiramente indicados após o diagnóstico de

gestação ectópica, da via de acesso cirúrgico, das taxas de sucesso do tratamento clínico e da presença de complicações graves entre os anos analisados foi realizado o teste de Cochran-Armitage (teste de tendência). Posteriormente, foram realizadas análises bivariadas para verificar a associação entre a variável dependente "complicação grave em casos de GE" e "sucesso do tratamento clínico em casos de ectópica tubária" e as variáveis independentes. Para as variáveis independentes categóricas foram realizados o teste de qui-quadrado ou exato de Fisher; para as contínuas foi realizado o Teste de Mann-Whitney. Em seguida, foram construídos dois modelos de regressão logística múltipla para verificar as variáveis independentemente associadas à ocorrência de "complicações graves em casos de GE" e à "taxa de sucesso do tratamento clínico em casos de ectópica tubária". O nível de significância foi assumido em 5%. Foi utilizado o programa *"The Statistical Analysis System for Windows"* versão 9.2 (SAS Institute Inc, 2002- 2008, Cary, NC, USA).

Aspectos éticos

Este trabalho atendeu as normas de pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP. Foram respeitados os princípios éticos promulgados pela Declaração de Helsinque (2000) e foram seguidas as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos contidas na resolução 466/2012 do Ministério da Saúde do Brasil. Para assegurar a confidencialidade, os pesquisadores se responsabilizaram a manter o registro e a segurança das informações. Tiveram acesso aos dados apenas os pesquisadores e o orientador do estudo. Como a pesquisa envolve apenas a revisão de dados de prontuário que não implicam em intervenções e não comprometem a privacidade dos sujeitos, solicitou-se a dispensa de assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). O pedido de dispensa do TCLE está anexado no final deste documento (ANEXO 2)

4. RESULTADOS

Artigo 1 - Changing paradigms in the initial treatment of ectopic pregnancy at a university hospital in Brazil

Bárbara Virginia Gonçalves Tavares¹, Letícia Sathler Delfino¹, Isabella Silvestre Ignarro¹, Luiz Francisco Baccaro^{1*}

¹Department of Obstetrics and Gynecology, University of Campinas (UNICAMP) School of Medicine, Campinas, SP, Brazil

* Corresponding author:

Rua Alexander Fleming, 101, Cidade Universitária Zeferino Vaz

Postal Code: 13083-881

Campinas-SP, Brazil

Phone/fax: +55 19 3521 9306

E-mail: baccaro@unicamp.br

ORCID: 0000-0002-8837-8061

Submission Confirmation

 Print

Thank you for your submission

Submitted to Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia

Manuscript ID RBGO-2022-0199

Title Changing paradigms in the initial treatment of ectopic pregnancy at a university hospital in Brazil

Authors Tavares, Barbara
Delfino, Leticia Sathler
Ignarro, Isabella Silvestre
Baccaro, Luiz

Date Submitted 21-Jun-2022

Abstract

Background: to evaluate the use of different treatment options for ectopic pregnancy and the frequency of severe complications in a university hospital. **Methods:** observational study with women with ectopic pregnancy admitted at UNICAMP Women's Hospital, Brazil, between 01/01/2000 and 12/31/2017. The outcome variables were the type of treatment (first choice) and the presence of severe complications. Independent variables were clinical and sociodemographic data. Statistical analysis was carried out by the Cochran–Armitage test, chi-square test, Mann–Whitney test and multiple logistic regression. **Results:** 673 women were included in the study. The mean age was 29.0 years (± 6.1) and the mean gestational age was 7.7 (± 2.5). The frequency of surgical treatment decreased significantly over time ($z = -4.69$; $p < 0.001$). Conversely, there was a significant increase in the frequency of clinical treatment ($z = 4.73$; $p < 0.001$). Seventy-one women (10.5%) developed some type of severe complication. In the final statistical model, the odds of severe complications was higher in women who were diagnosed with a ruptured ectopic pregnancy at admission (OR=2.59; 95%CI: 1.27–5.28), did not present with vaginal bleeding (OR=2.86; 95%CI: 1.55–5.29), had never undergone laparotomy/laparoscopy (OR=8.78; 95%CI: 1.99–38.71), had a non-tubal ectopic pregnancy (OR=7.98; 95%CI: 2.78–22.92), had abdominal pain (OR=2.53; 95% CI: 1.06 – 6.03) and do not smoke (OR=2.85; 95%CI: 1.19–6.81). **Conclusion:** there was a change in the first treatment option for cases of ectopic pregnancy in the hospital during the period of analysis. Factors inherent to a disease that is more difficult to treat are related to a higher frequency of severe complications.

Keywords: Pregnancy Complications; Pregnancy, Tubal; Pregnancy Trimester, First; Uterine Hemorrhage

Background

An ectopic pregnancy is one in which the blastocyst is implanted in a location other than the uterine cavity. In most cases of ectopic pregnancy, the fallopian tube is the most common site of implantation, although it can occur at other sites, such as the ovaries, uterine scar, intestinal loops, cervix, and uterine horn [1,2]. Ectopic pregnancy accounts for 2% of all pregnancies and is one of the main gynecological emergencies [3,4,5]. It accounts for 4%–6% of maternal deaths and is still the leading cause of death in the first trimester of pregnancy. This is an indicator of poor quality of health care services provided to women because most of those deaths are preventable [6,7].

Advances in early diagnosis can help in the adoption of less invasive treatments and reduce death rate [8]. Ectopic pregnancy can be treated with methotrexate, a folate antagonist, using different protocols. It can also be treated by different surgical techniques, such as laparotomy or laparoscopy. Tubal ectopic pregnancy is generally treated either by salpingostomy or salpingectomy [8,9]. Laparoscopy is currently considered the best approach for cases in which surgical intervention is indicated as well as non-tubal cases, that fulfill two preconditions: hemodynamically stable and the availability of a team of experienced laparoscopist [3,10,11].

What makes the difference in managing ectopic pregnancy is the ability to provide high-quality, cost-effective treatment that will yield maximum patient satisfaction. However, this might not be possible in some locations. In low- and middle-income countries where early diagnosis is not possible, careful selection of treatment is often difficult because most patients are usually brought to the hospital facility in emergencies [12]. Brazil, which is considered a middle-income country, has a relatively high maternal mortality rate, which is still far from the United Nation targets. Concomitantly, there is a scarcity of studies evaluating the morbidity and mortality associated with ectopic pregnancy as well as the treatments provided [7,8,9]. Considering the importance of this disease in the establishment of a fundamental index for women's health and the scarcity of data specific to Brazil, we sought to compare the rates of clinical, surgical, and expectant management in a university hospital in the south eastern region of the country. We also evaluated the laparoscopic rate and the frequency of severe complications.

Methods

This was an observational study involving all women admitted at the University of Campinas (UNICAMP) Women's Hospital, Campinas, Brazil, between January 1, 2000 and December 31, 2017, who had a confirmed diagnosis of ectopic pregnancy, registered either at admission or at discharge. The University of Campinas (UNICAMP) Women's Hospital is a tertiary-level hospital, located in the south eastern region of Brazil. It usually receives cases of pregnancy-related complications from several cities in the region. The hospital handles an average of 250 deliveries and 20 first trimester pregnancy complications per month. Ectopic pregnancy cases were identified using the following International Classification of Diseases (ICD), 10th revision codes: O00 (ectopic pregnancy), O00.0 (abdominal pregnancy), O00.1 (tubal pregnancy), O00.2 (ovarian pregnancy), O00.8 (other ectopic pregnancy), and O00.9 (ectopic pregnancy, unspecified). Data was collected by the researchers in charge of the Medical Archive and Statistics Service of the hospital after careful analysis of the medical records from March 2015 to September 2018. Data containing cases other than ectopic pregnancy were excluded from the study. The project was approved by the University of Campinas Research Ethics Committee (CAAE 53019116.6.0000.5404). As this was a retrospective study based on database review, not compromising the privacy of subjects, the University of Campinas Research Ethics Committee waived the signing of informed consent. This article was prepared in accordance with the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology guidelines.

Outcomes

We considered as outcome variables: the type of treatment, administered as first choice after the diagnosis of ectopic pregnancy was made, which could be clinical, expectant or surgical management, the surgical approach (laparotomy or laparoscopy), and the presence of severe complications, defined as the presence of any of the following conditions during hospitalization: blood transfusion necessity, ICU (Intensive Care Unit) admission, surgical reassessment, hysterectomy, or death due to ectopic pregnancy.

Independent Variables

We considered as independent variables: the year of occurrence of ectopic pregnancy, ectopic pregnancy's location, diameter of the gestational sac, serum quantitative β -HCG at diagnosis (measured in mUI/ml), fetal heartbeat on ultrasound, ectopic pregnancy integrity at diagnosis and during evolution, gestational age at diagnosis (calculated by the date of the last menstruation and by ultrasound analysis when available), woman's age, weight, height, body surface area, body mass index, skin color, schooling, marital status, parity, previous ectopic pregnancy history, history of tubal ligation, history of pelvic inflammatory disease, surgical history such as laparotomy or laparoscopy, history of intrauterine device as a contraceptive method as well as use during the diagnosis of ectopic pregnancy, symptoms reported when seeking emergency care—abdominal pain, vaginal bleeding, absence of symptoms, or other symptoms reported, smoking and current pregnancy resulting from in vitro fertilization, short or long methotrexate administration protocol [13], and methotrexate dose administered. In cases of unsuccessful clinical treatment, we evaluated the number of days from clinical treatment to the surgery and the reason for the indication of secondary treatment: pain, rupture of the gestational sac, and absence of biochemical response of β -hCG. Once the surgical approach was chosen as the initial treatment, we analyzed the: reason for the indication (described as absolute contraindication to clinical treatment, relative contraindication to clinical treatment, or option of medical staff), access route (Pfannenstiel laparotomy, median laparotomy, laparoscopy), type of surgery (salpingectomy, salpingophorectomy, salpingostomy), and the integrity of the contra lateral tube.

Statistical analysis

First, we performed a descriptive analysis of the data. Continuous variables were expressed as mean, standard deviation, median, minimum, and maximum. Categorical variables were expressed as relative frequencies. In order to compare the frequency of the types of treatment first indicated after the diagnosis of ectopic pregnancy, the surgical access route and the presence of serious complications between the years analyzed, the Cochran–Armitage test (trend test) was performed. Subsequently, bivariate analysis was performed to verify the association between the dependent variable "severe complication in cases of ectopic pregnancy" and the independent variables. For categorical independent variables, the chi-square test or

Fisher's exact test was performed; for continuous variables, the Mann–Whitney test was performed. Multiple analysis by logistic regression was then performed. The level of significance was assumed to be 5%. The Statistical Analysis System for Windows version 9.2 (SAS Institute Inc., 2002-2008, Cary, NC, USA) was used.

Results

During the evaluation period, the total number of cases identified with an ICD code of admission or discharge corresponding to ectopic pregnancy was 673. The mean age of women was 29.0 ± 6.1 years and the mean BMI was $25.44 (\pm 4.9)$. Three hundred and eighty-two women (73.5%) had a partner and 70.1% were white. Of the patients evaluated: 23.9% were primiparous, 29.8% had undergone at least one cesarean section, 40.4% had previously had at least one abortion, 15.6% had previously had an ectopic pregnancy, 3.5% had undergone tubal ligation, and 23.3% had undergone laparotomy or laparoscopy. The main clinical and socioeconomic characteristics are described in **Table 1**.

The majority (94%) of the ectopic pregnancies were located in the fallopian tube. The mean gestational age was 7.4 ± 2.8 weeks when counted from the first day of the last menstrual period and 7.7 ± 2.5 weeks when determined by ultrasound. The mean diameter of the gestational sac was 37.2 ± 20.1 mm, and the mean serum β -hCG level was $5,783.2 \pm 11,585.0$. A visible fetal heartbeat was identified in 13.9% of cases, and 59.6% of the ectopic pregnancies were not ruptured at diagnosis. At admission, 87.0% of the women were symptomatic, 74% had abdominal pain, while 71.0% had vaginal bleeding. Twenty women (2.98%) had an ectopic pregnancy while using an intrauterine device, and seven (1.0%) had an ectopic pregnancy after an assisted reproduction procedure.

Most of the treatments initially indicated were surgical, (salpingectomy by Pfannenstiel laparotomy). When opting for clinical treatment, in the vast majority, a short protocol was performed with a mean methotrexate dose of 86.9 ± 22.1 mg (**Table 2**). The frequency of surgical treatment for ectopic pregnancy decreased significantly over time. In the year 2000, 70.9% of the women underwent surgical treatment, compared with only 41.5% in 2017 ($z=-4.69$; $p < 0.001$). Conversely, there was a significant increase in the frequency of clinical treatment, from 29.0% in 2000 to 45.2% in 2017 ($z=4.73$; $p < 0.001$). As for expectant management, we did not observe a trend toward a change over time ($z=0.58$; $p = 0.561$). These data are shown in detail in **Fig.**

1. When assessing the frequency of the use of surgical access routes over the years, we observed a significant trend towards an increase in the use of laparoscopic access and a reduction in laparotomy ($z = 2.09$; $p = 0.03$) (**Fig. 2**).

Of the women in our sample, 71 (10.55%) developed some type of severe complication associated with ectopic pregnancy. The most common complication was the need for blood transfusion (8.1%), followed by admission at the intensive care unit (4.3%). During the 17-year study period: only 6 (0.8%) of the women required reoperation, 5 (0.7%) underwent hysterectomy as a consequence of ectopic pregnancy, and no deaths due to ectopic pregnancy were registered. When assessing the frequency of severe complications over the years, we did not notice any significant difference ($z = -0.95$; $p = 0.342$) (**Fig. 3**).

We found that severe complications were significantly more common among white women ($p=0.01$), who had a ruptured ectopic pregnancy ($p < 0.01$), cases with a non-tubal location ($p < 0.01$), those who did not present with vaginal bleeding ($p < 0.01$), with abdominal pain ($p < 0.01$), without previous ectopic pregnancy ($p < 0.01$), those who had no history of abdominal surgery ($p = 0.01$), and nonsmokers ($p = 0.02$). Among the women who developed severe complications, the initial treatment was surgical in 90% ($p < 0.01$) and 29.4% underwent median laparotomy ($p < 0.01$) (**Table 3**). As can be seen in **Table 4**, the occurrence of severe complications was also correlated with some quantitative variables, such as higher levels of β -hCG ($p < 0.01$), larger diameter of ectopic pregnancy ($p = 0.01$), shorter stature ($p = 0.049$), higher gestational age determined by ultrasound ($p = 0.019$), and longer hospital stay ($p < 0.01$).

In the final statistical model, the odds of severe complications was found to be higher in women who: were diagnosed with a ruptured ectopic pregnancy at admission (OR = 2.59; 95% CI: 1.27– 5.28), did not present with vaginal bleeding (OR = 2.86; 95% CI: 1.55–5.29), had never undergone laparotomy or laparoscopy (OR = 8.78; 95% CI: 1.99–38.71), had a non-tubal ectopic pregnancy (OR = 7.98; 95% CI: 2.78–22.92), had abdominal pain (OR = 2.53; 95% CI: 1.06 – 6.03) and do not smoke (OR = 2.85; 95% CI: 1.19–6.81) (**Table 5**).

Discussion

Ectopic pregnancy has significant repercussions on women's health, in terms of morbidity and mortality, and there have been few studies evaluating the treatments and factors associated with a worse prognosis among them in Brazil. The main objective of this study was to compare the rates of clinical, surgical, and expectant management and to evaluate severe complications of ectopic pregnancy in a university hospital in the south eastern region of Brazil over a period of 17 years.

Some studies have suggested that the use of methotrexate in the clinical treatment of ectopic pregnancy, in cases that meet the eligibility criteria (gestational sac diameter < 4 cm, serum β -hCG $\leq 5,000$ IU, absence of a fetal heartbeat, hemodynamic stability, and no contraindications), has the same success rate as surgical treatment [10]. In addition, in well-selected patients, treatment with methotrexate had a better cost-benefit ratio than surgery [3,10,12,14]. Because ectopic pregnancy is being diagnosed earlier and treatment protocols based on methotrexate have been developed, there is a trend toward an increase in the number of clinical treatments, in comparison with that of surgical treatments, in several countries [3,9,12,15,16,17]. In line with worldwide standards, the trends over the years at the university hospital studied were toward an increase in the rates of clinical treatment, possibly due to earlier diagnosis. Some studies point to an increase in expectant management rates in recent years [17], which was not observed in our study. The inevitable question, however, is whether all health care facilities in Brazil show similar trends or whether it is a peculiarity of university, tertiary and private care centers.

In the present study, 40.3% of the patients were diagnosed with a ruptured ectopic pregnancy at admission. Among the surgical access routes available for the surgical treatment of ectopic pregnancy, laparoscopy has less morbidity than laparotomy, provided that a trained team is available [1]. Some studies have also suggested that patients undergoing laparoscopy require less blood transfusion and will have fewer pelvic adhesions than those who undergo laparotomy, which minimizes the impact on the reproductive future [19–22]. During the period of analysis, we observed a significant increase in the use of laparoscopy, which may be related to a greater availability of surgical instruments and a better adaptation of the team to the surgical technique. However, it is possible that the same does not happen in other health services in the country.

We found that 10.55% of the sample developed some type of serious complication associated with ectopic pregnancy. The most common complication was the need for blood transfusion, followed by admission to the intensive care unit. This frequency remained stable throughout the period of analysis, despite the increased use of clinical treatment and laparoscopy. The non-fatal complications of ectopic pregnancy are poorly studied [23]. Some observational studies have reported surgical complications in 23.4% of cases [24] and blood transfusion rates of 4.8% regardless of the type of treatment [17].

As for the factors that were most associated with the severity of the cases, we noticed that women who had a ruptured EP at admission, who had abdominal pain, who did not have vaginal bleeding, had non-tubal EP, had never undergone laparotomy or laparoscopy, and who did not smoke had a higher prevalence of complications. Clearly, delayed diagnosis tends to have an impact on the evolution of the disease, increasing the risk of rupture prior to admission and of an unfavorable evolution. During the study period, there were 270 cases in which the ectopic pregnancy had already ruptured prior to diagnosis, accounting for 40.3% of all cases. Although we have the means of early diagnosis and clinical treatment in the hospital, we are also a reference for other cities in the region, from where we usually receive many cases at advanced evolution that do not warrant other ways of management than surgery.

It is possible that the absence of vaginal bleeding can decrease the chance of early diagnosis because health professionals are looking for the classic triad of positive B-HCG, abdominal pain, and vaginal bleeding. It is possible that women, who seek emergency care for abdominal pain, without vaginal bleeding, are misdiagnosed, and the diagnosis is only made during the second consultation. In addition, irregular or unexpected vaginal bleeding tends to be an early warning sign that prompts patients to seek immediate emergency care. Another hypothesis to explain this association is related to the notion of the evolutionary nature of pregnancy; that is, pregnancies in which there is a greater amount of trophoblastic tissue (i.e., those with longer evolution) will have an ascending curve and higher levels of β -hCG. Consequently, they will have higher levels of progesterone and less vaginal bleeding due to endometrial desquamation [18]. Ectopic pregnancy that does not present with vaginal bleeding tends to be characterized by delayed diagnosis with a potential for greater severity.

Non-tubal ectopic pregnancies also tend to be diagnosed later and present a greater degree of difficulty in the surgical approach. Unusual sites for trophoblast implantation include the cervix, cornual, and ovaries as well as abdominal scars from previous cesarean sections, the frequency of the latter being on the rise due to an increase in cesarean delivery [25,26]. When trophoblast implantation occurs in the uterine cornus and surgery is required, the rates of associated bleeding are often higher, due to the thickness of the myometrium in this region, together with the abundant vascularization resulting from trophoblastic implantation [27]. The difficulty in repairing it, associated with bleeding, can lead to an emergency hysterectomy [28,29]. The ovaries are irrigated by the ovarian artery, an arterial branch of the aorta. Therefore, in addition to the risk of oophorectomy and impaired reproductive future [30], ovarian ectopic pregnancy carries a great risk of hemorrhage. When trophoblast implants in a cesarean scar, the risk of uterine rupture and shock is a considerable possibility, and this type of ectopic pregnancy is associated with placenta percreta in more advanced pregnancies [31]. Cervical ectopic pregnancy presents difficulties in surgical access due to the proximity of the uterine arteries and ureters, and can present with postoperative complications such as: hemorrhage, the need for hysterectomy, and urinary tract injury [32]. Abdominal pregnancy also presents serious risks as it can occur close to the liver, spleen, and intestinal loops, which evolve with difficulty in controlling hemorrhage and fecal peritonitis [33]. In our study, we observed an association between the absence of abdominal surgery, no smoking and a higher occurrence of serious complications. We are not aware of any study that has previously found similar associations, and we have no hypothesis that can explain these findings. Possibly, as several associations were made between variables, there may have been multiple comparison bias. Therefore, further studies are needed to assess these possible associations.

This study illustrates 17 years of monitoring cases of ectopic pregnancy in a university hospital, permitting not only the description of the variables related to the diagnosis and management of cases, but also the observation of trends. However, it has some limitations. Due to the retrospective characteristics and the cross-sectional analysis of the data, it was not possible to establish cause-and-effect relationships. Additionally, due to the large number of variables analyzed, there may have been multiple association biases. We believe, however, that the results are valid, since we analyzed a considerable number of cases over a long period of time, thereby

contributing to the discussion and analysis of the management of ectopic pregnancy cases in Brazil.

In conclusion, we observed that there was a change in the first treatment option for cases of ectopic pregnancy in the hospital during the period of analysis. This is possibly related to the development of treatment protocols based on methotrexate, in addition to the earlier diagnosis of the disease. We also observed an increase in the use of laparoscopy, which represents an improvement in the quality of care for women. Factors inherent to a disease that is more difficult to treat, such as non-tubal ectopic location together with conditions related to late diagnosis, are related to a higher frequency of serious complications. The results obtained may contribute to the reduction of maternal morbidity and mortality in our country and improve the quality of care for women.

Abbreviations

β -HCG – Human Chorionic Gonadotrophin

BMI – Body mass index

EP – Ectopic pregnancy

ICD - International Classification of Diseases

ICU - Intensive Care Unit

UNICAMP - University of Campinas

Declarations

Funding: This work was carried out with the support of “Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES)” - Financing Code 001. Master’s scholarship awarded to Bárbara Virginia Gonçalves Tavares.

Competing Interests: The authors have no conflicts of interest.

Availability of data and material: The datasets generated during and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request

Code availability: Not applicable

Author’s contributions: BVGT and LFB contributed to data collection, study conception and design, and drafting the manuscript. LSD and ISI contributed to

project development, data collection, and study conception and design. All authors reviewed and approved the final manuscript.

Ethics approval: The project was approved by the University of Campinas Research Ethics Committee (CAAE 53019116.6.0000.5404).

Consent to participate: As this was a retrospective study based on database review, not compromising the privacy of subjects, the University of Campinas Research Ethics Committee waived the signing of informed consent.

Consent for publication: Not applicable

Acknowledgments: Not Applicable.

References

1. Committee on Practice Bulletins—Gynecology. ACOG Practice Bulletin No. 191: Tubal Ectopic Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2018;131(2):e65-e77. doi:10.1097/AOG.0000000000002464
2. Tulandi T, Schreiber CA, Falk SJ. Ectopic Pregnancy: Epidemiology, risk factors, and anatomic sites. In: UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2019.
3. Wang M, Mo S, Yao Y, Li J. Laparoscopic surgery with spleen preservation to treat primary splenic pregnancy: Case report and literature review. *J. Obstet. Gynaecol.* 2019; 45: 1932-5. doi:10.1111/jog.14041
4. Wang X, Huang L, Yu Y, Xu S, Lai Y, Zeng W. Risk factors and clinical characteristics of recurrent ectopic pregnancy: A case–control study. *J. Obstet. Gynaecol.* 2020 doi:10.1111/jog.14253
5. Robertson JJ, Long B, Koyfman A. Emergency Medicine Myth: Ectopic Pregnancy Evaluation, Risk Factors, and Presentation. *J Emerg Med.* 2017 Dec; 53(6): 819-28.
6. Martins EF, Almeida PFB, Paixão CO, Bicalho PG, Errico LSP. Multiple causes of maternal mortality for 249 causes in Brazil and States during 1990-2015: a systematic analysis for the global burden of disease study 2015. *Popul Health Metr.* 2017 Nov 22, 15(1):39.
7. Martins EF, Almeida PF, Paixão CO, Bicalho PG, Errico LS. Causas múltiplas de mortalidade materna relacionada ao aborto no Estado de Minas Gerais, Brasil, 2000-2011 [Multiple causes of maternal mortality related to abortion in Minas Gerais State, Brazil, 2000-2011]. *Cad Saude Publica.* 2017;33(1):e00133115. Published 2017 Feb 13. doi:10.1590/0102-311X00133116.
8. Elson CJ, Salim R, Potdar N et al. Diagnosis and Management of Ectopic Pregnancy: Green-top Guideline No. 21. *BJOG* 2016; 123(13):e15-e55.
9. Odejinmii F, Huff KO, Oliver R. Individualisation of intervention for tubal ectopic pregnancy: historical perspectives and the modern evidence based management of ectopic pregnancy. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology.* March 2017, 210(1): 69-75.

10. Elson CJ, Salim R, Potdar N et al. Diagnosis and Management of Ectopic Pregnancy: Green-top Guideline No. 21. *BJOG* 2016; 123(13):e15-e55.
11. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ectopic Pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management 2019. Accessed 09/17/2020. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng126/resources/ectopic-pregnancy-and-miscarriage-diagnosis-and-initial-management-pdf-66141662244037>
12. Ma K, Kaur N, Winters U. Cornuostomy and Cornuectomy: Laparoscopic Management of Interstitial Ectopic Pregnancies. *J Minim Invasive Gynecol.* 2020; S1553-4650(20)30182-5. doi:10.1016/j.jmig.2020.04.008
13. Mello NM, Mol F, Ankum WM, Mol BW, Veen F, Hajenius PJ. Ectopic Pregnancy: how the diagnostic and therapeutic management has changed. *Fertility and Sterility*, November 2012, 98(5): 0015-0282
14. Yuk JS, Lee JH, Park WI, Ahn HS, Kim HJ. Systematic review and meta-analysis of single-dose and non-single-dose methotrexate protocols in the treatment of ectopic pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018;141(3):295- 303. doi:10.1002/ijgo.12473
15. Cecchino GN, Araujo Júnior E, Elito Júnior J. Methotrexate for ectopic pregnancy: when and how. *Arch Gynecol Obstet.* 2014;290(3):417-23
16. Hsu JY, Chen L, Gumer AR, et al. Disparities in the management of ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 217:49. E1-10.
17. San Lazaro Campillo IS, Meaney S, O'Donoghue K, Corcoran P. Ectopic pregnancy hospitalisations: A national population-based study of rates, management and outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;231:174-79. doi:10.1016/j.ejogrb.2018.10.054
18. Barbieri RL. The endocrinology of the menstrual cycle. *Methods Mol Biol.* 2014;1154:145-169. doi:10.1007/978-1-4939-0659-8_7
19. Gray DT, Thorburn J, Lundorff P, Strandell A, Lindblom B. A cost-effectiveness study of a randomised trial of laparoscopy versus laparotomy for ectopic pregnancy. *Lancet.* 1995;345(8958):1139-1143. doi:10.1016/s0140-6736(95)90977-x
20. Olagundoye V, Adeghe J, Guirguis M, Cox C, Murphy D. Laparoscopic surgical management of ectopic pregnancy: a district general hospital experience. *J Obstet Gynaecol.* 2000 Nov;20(6):620-3. doi:10.1080/01443610020001495

21. Vermesh M. Conservative management of ectopic gestation. *Fertil Steril*. 1989 Apr;51(4):559-67. DOI:10.1016/s0015-0282(16)60599-x
22. Vermesh M, Silva PD, Rosen GF, Stein AL, Fossum GT, Sauer MV. Management of unruptured ectopic gestation by linear salpingostomy: a prospective, randomized clinical trial of laparoscopy versus laparotomy. *Obstet Gynecol*. 1989 Mar;73(3 Pt 1):400-4.
23. Sun F, Yang S, Yang Y, Liu X, Xu H. Laparoscopic Management of 42 Cases of Tubal Stump Pregnancy and Postoperative Reproductive Outcomes. *J Minim Invasive Gynecol*. 2020 Mar - Apr;27(3):618-24. doi: 10.1016/j.jmig.2019.04.030. Epub 2019 Nov 12.
24. Stulberg DB, Cain LR, Dahlquist I, Lauderdale DS. Ectopic pregnancy rates and racial disparities in the Medicaid population, 2004-2008. *Fertil Steril*. 2014;102(6):1671-1676. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.08.031
25. Lipscomb GH, Bran D, McCord ML, Portera JC, Ling FW. Analysis of three hundred fifteen ectopic pregnancies treated with single-dose methotrexate. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:1354–8.
26. Gonzalez N, Tulandi T. Cesarean Scar Pregnancy: A Systematic Review. *J Minim Invasive Gynecol*. 2017;24(5):731-38. doi:10.1016/j.jmig.2017.02.020,
27. Cali G, Timor-Tritsch IE, Palacios-Jaraquemada J, et al. Outcome of Cesarean scar pregnancy managed expectantly: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(2):169-75. doi:10.1002/uog.17568
28. Moawad NS, Mahajan ST, Moniz MH, et al. Current diagnosis and treatment of interstitial pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202:15
29. Walid WS, Heaton RL. Diagnosis and Laparoscopic treatment of cornual ectopic pregnancy. *Ger Med Sci*. 2010; 8: Doc16.
30. Papillon-Smith J, Krishnamurthy S, Mansour FW. Ovarian Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2016; 38(1):1-2
31. Alamo L, Vial Y, Andreisek G, Meuwly JY, Schmidt S. MRI findings of complications related to previous uterine scars. *European Journal of Radiology Open* 2018; 5:6-15
32. Mouhajer M, Obed S, Okpala AM. Cervical Ectopic Pregnancy Deprived Areas: a rare and difficult diagnosis. *Ghana Med J*, 2017 Jun; 51(2): 94–97

33. Pichaichanlert A, Luvira V, Tipsunthonsak N. Abdominal Pregnancy in the Small Intestine Presenting as Acute Massive Lower Gastrointestinal Hemorrhage. *Case Rep Surg.* 2017; 2017:8017937. doi:10.1155/2017/8017937

Figure Legends

Figure 1. Type of treatment (first choice) between 2000 and 2017

Figure 2. Surgical access routes between 2000 and 2017

Figure 3. Severe complications between 2000 and 2017

Table legends

Table 1. Clinical and socioeconomic characteristics (n = 673)

Table 2. Treatments indicated for ectopic pregnancy (n=673)

Table 3. Factors associated with severe complications in patients diagnosed with ectopic pregnancy (categorical variables)

Table 4. Distribution of continuous variables according to the presence of severe complications after ectopic pregnancy

Table 5. Variables associated with severe complications – Multiple Logistic Regression (n=548)

Table 1. Clinical and socioeconomic characteristics (n = 673)

Characteristic	n	%
Age (y)		
< 20	39	5.79
20–29	308	45.77
30–39	303	45.02
40–49	23	3.42
Years of schooling*		
≤ 9	110	44.5
≤ 12	111	44.5
> 12 (college)	26	11.0
Marital status*		
With partner	382	73.5
Without partner	138	26.5
Skin color*		
White	420	70.1
Brown	129	21.6
Black	47	7.8
Yellow	2	0.3
Indigenous	1	0.2
Previous pregnancies*		
0	161	23.96
1	187	27.83
2	141	20.98
≥ 3	183	27.23
Previous cesarean sections*		
0	471	70.19
1	136	20.27
≥ 2	64	9.54
Previous abortions*		
0	400	59.52
1	187	27.83
≥ 2	85	12.65

*Missing data

Table 2. Treatments indicated for ectopic pregnancy (n=673)

Type of treatment (first choice)	Frequency (%)
Surgical	64.64
Clinical	25.85
Expectant	9.81
Methotrexate protocol	
Short	98.32
Long	1.68
Surgery access route	
Pfannenstiel	64.24
Laparoscopy	21.22
Median incision	13.56
Laparoscopy followed by Pfannenstiel	0.98
Type of surgery	
Salpingectomy	77.57
Salpingophorectomy	4.30
Salpingostomy	8.01
Other	10.16

Table 3. Factors associated with severe complications in patients diagnosed with ectopic pregnancy (categorical variables)

Variables	Severe complication		n	p-value
	Yes (%)	No (%)		
Location				0.004 ^b
Tubal	85.92	95.35	635	
Nontubal	14.08	4.65	38	
Abdominal pain				< 0.001 ^a
Yes	83.10	62.17	432	
No	16.90	37.83	239	
Vaginal bleeding				< 0.001 ^a
Yes	43.66	64.17	416	
No	56.34	35.83	255	
Previous ectopic				0.002 ^a
Yes	2.82	17.11	105	
No	97.18	82.89	568	
Previous laparotomy				0.011 ^a
Yes	11.27	24.75	157	
No	88.73	75.25	516	
Smoking				0.029 ^a
Yes	15.63	28.52	156	
No	84.38	71.48	420	
Skin color				0.015 ^a
White	83.61	68.59	420	
Non-white	16.39	31.41	179	
Ectopic pregnancy integrity				< 0.001 ^a
Non-ruptured	27.94	63.23	399	
Ruptured	72.06	36.77	270	
Type of treatment (first choice)				< 0.001 ^a
Surgical	90.14	61.30	433	
Clinical	8.45	27.91	174	
Expectant	1.41	10.80	66	
Surgical access route				< 0.001 ^b
Laparoscopy	2.94	24.04	108	
Laparoscopy followed by Pfannenstiel	1.47	0.91	5	
Median laparotomy	29.41	11.11	69	
Pfannenstiel	66.18	63.95	327	

^a Chi-square test^b Fisher's exact test

Table 4. Distribution of continuous variables according to the presence of severe complications after ectopic pregnancy

Variable	Severe complication		p-value*
	Yes	No	
	Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD	
Serum β -hCG at diagnosis (mIU/mL)	16,325 $\pm$ 24,529	5,300.9 $\pm$ 10,459	0.005
Gestational sac diameter (mm)	43.20 $\pm$ 21.40	36.73 $\pm$ 19.96	0.016
Methotrexate dose (mg)	93.50 $\pm$ 32.89	86.7 $\pm$ 21.76	0.921
Height (cm)	159.46 $\pm$ 7.50	161.11 $\pm$ 6.52	0.049
Body surface area (m ²)	1.69 $\pm$ 0.19	1.69 $\pm$ 0.16	0.833
Gestational age at diagnosis (ultrasound-weeks)	9.91 $\pm$ 4.33	7.46 $\pm$ 2.06	0.019
Number of previous pregnancies	1.61 $\pm$ 1.52	1.72 $\pm$ 1.51	0.452
Number of previous cesarean sections	0.40 $\pm$ 0.75	0.43 $\pm$ 0.77	0.660
Length of hospital stay (days)	3.85 $\pm$ 2.23	3.14 $\pm$ 1.94	< 0.001

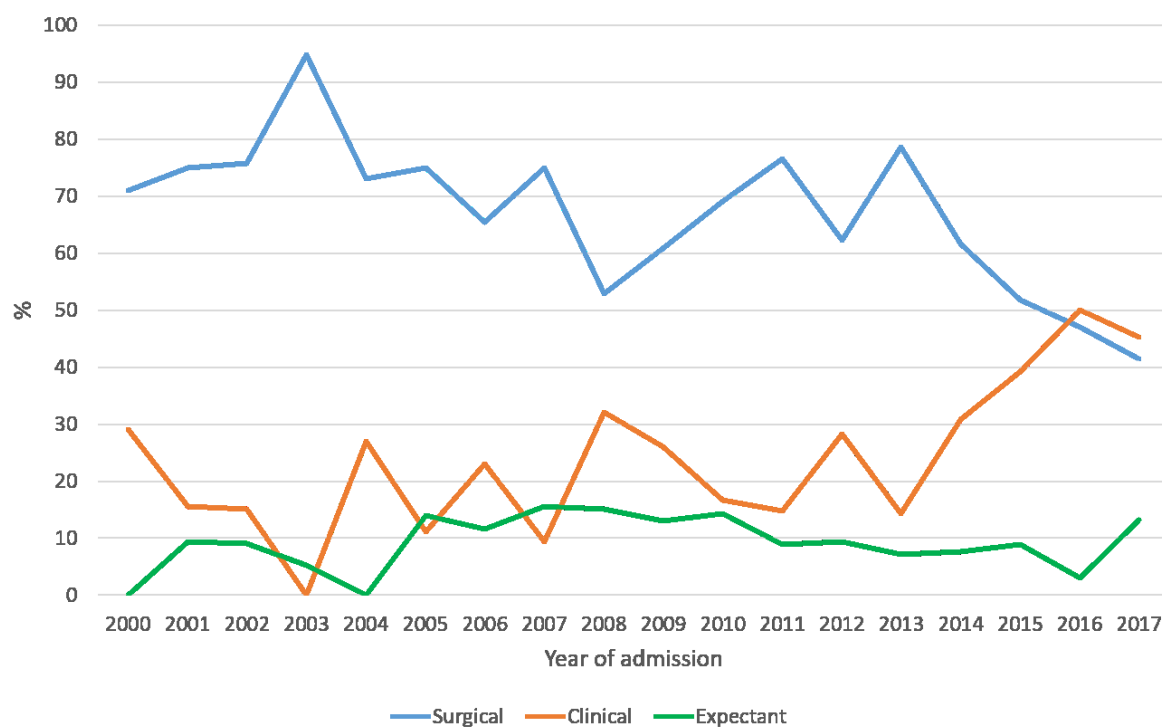
* Mann–Whitney test.

Table 5. Variables associated with severe complications – Multiple Logistic Regression (n=548)

Variables	p-value	O.R.*	95% CI OR*
Ectopic pregnancy integrity at diagnosis			
Non-ruptured (ref)	-	1.00	-
Ruptured	0.009	2.59	1.27 – 5.28
Vaginal bleeding			
Yes (ref)	-	1.00	-
No	<0.001	2.86	1.55 – 5.29
Surgical history such as laparotomy or laparoscopy			
Yes (ref)	-	1.00	-
No	0.004	8.78	1.99 – 38.71
Smoking			
Yes	-	1.00	-
No	0.019	2.85	1.19 – 6.81
Ectopic pregnancy's location			
Tubal (ref)	-	1.00	-
Non-tubal	<0.001	7.98	2.78 – 22.92
Abdominal pain			
No (ref)	-	1.00	-
Yes	0.037	2.53	1.06 – 6.03

* OR = Odds Ratio for severe complication (n=495 no / n=53 yes). 95% CI OR = 95% Confidence Interval for OR. Stepwise criteria for variable selection. Ref.: reference level.

Figure 1. Type of treatment (first choice) between 2000 and 2017*



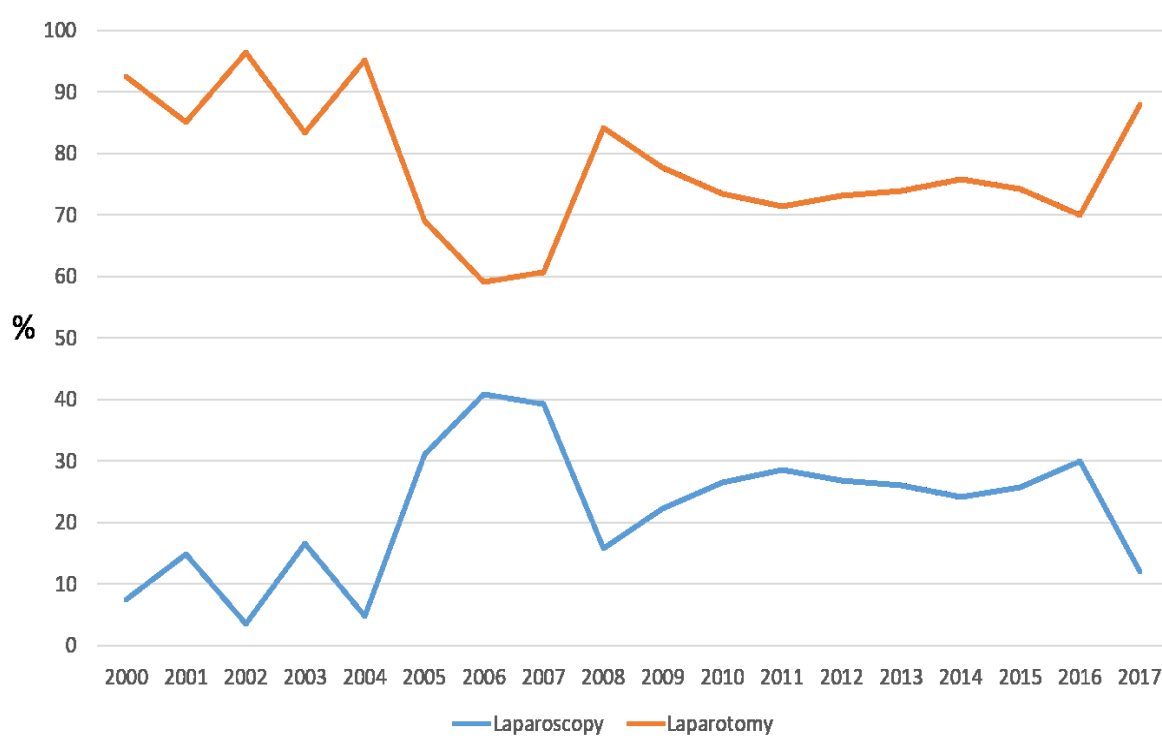
*Cochran-Armitage test:

Clinical: $z=4.73$; $p < 0.001$

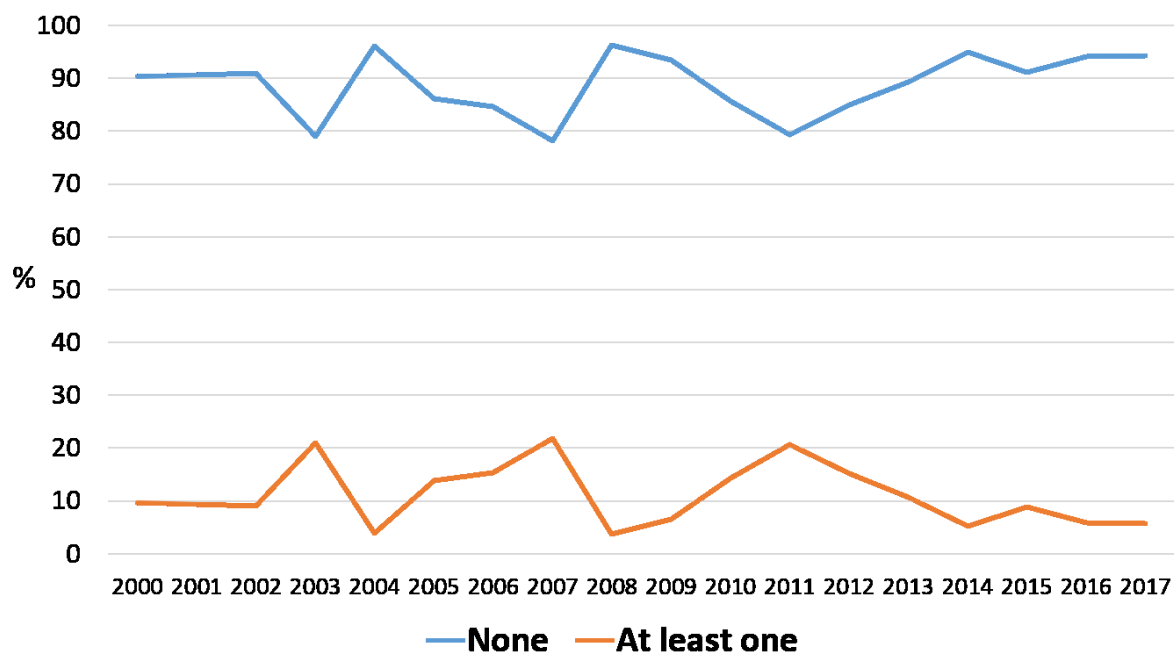
Surgical: $z=-4.69$; $p < 0.001$

Expectant: $z=0.58$; $p = 0.561$

Figure 2. Surgical access routes between 2000 and 2017*



*Cochran-Armitage test: $z = 2.09$; $p = 0.03$

Figure 3. Severe complications between 2000 and 2017*

*Cochran-Armitage test: $z = -0.95$; $p = 0.342$

Artigo 2 - Adaptation of a Brazilian university hospital to clinical treatment for ectopic pregnancy - lessons learned over 17 years

UNICAMP HC: Universidade Estadual de Campinas Hospital de Clínicas
CIDADE UNIVERSITÁRIA ZEFERINO VAZ
CAMPINAS, SÃO PAULO 13083-970
BRAZIL

barbaravgtavares@gmail.com

Dear Tavares:

We are pleased to acknowledge receipt of the following manuscript:

Adaptation of a Brazilian university hospital to clinical treatment for ectopic pregnancy - lessons learned over 17 years
Clinical Article

It has been forwarded for early review and consideration for publication in the International Journal of Gynecology and Obstetrics. When the editorial review is completed we shall inform you of our decision.

You will be able to check on the progress of your paper by logging in to Editorial Manager as an author. The URL is <https://www.editorialmanager.com/ijg/>.

Your manuscript will be given a reference number shortly. A copy of this email has been sent to all named co-authors.

We thank you for your patience and we appreciate the opportunity to review this manuscript.

Please proceed to the following link to update your personal classifications and keywords, if necessary:

Sincerely,

IJGO Editorial Office
International Journal of Gynecology and Obstetrics
Follow on Twitter: @IJGOLive

Please be aware that if you ask to have your user record removed, we will retain your name in the records concerning manuscripts for which you were an author, reviewer, or editor.

In compliance with data protection regulations, you may request that we remove your personal registration details at any time. (Use the following URL: <https://www.editorialmanager.com/ijg/login.asp?a=r>). Please contact the publication office if you have any questions.

Abstract

Objective: to describe and compare the annual success rates of medical treatment in the analyzed period and to evaluate the factors associated. **Methods:** a retrospective study with 158 women with tubal pregnancy followed up between 17 years. Statistical analysis was performed using the Cochran-Armitage test, the chi-square test, Mann-Whitney test and multiple logistic regression. **Results:** the success rate was 47.4%. There was a trend of significant change in the success rate of clinical treatment over time ($Z=2.01$; $p=0.04$), it was associated to undergo treatment between 2012 and 2017 ($p=0.02$), the absence of abdominal pain ($p=0.02$), receiving a higher dose of methotrexate ($p<0.001$) and less time hospitalized ($p<0.001$). In the final statistical model, we observed that receiving a higher dose of methotrexate ($p=0.025$; OR 1.034; 95% CI 1.004–1.064), having β -hCG before treatment < 750 mIU/mL ($p=0.003$; OR 0, 87; 95% CI 0.794–0.953) and not having abdominal pain ($p= 0.004$; OR 4.26; 95% CI 1.61-11.28) were factors associated with a higher chance of successful clinical treatment for tubal pregnancy. **Conclusions:** A greater chance of success was observed among women undergoing clinical treatment from 2012 onwards, who used higher doses of methotrexate, asymptomatic at admission and with lower concentrations of β -hCG.

Introduction

Ectopic pregnancy (EP) refers to pregnancy that occurs outside the uterine cavity, with the most common location being the fallopian tube [1,2,3]. It is a disease with significant morbidity and mortality rates. In the last decade, EP was responsible for 2.7% of all pregnancy-related deaths in the United States and was the main cause of hemorrhage-related maternal mortality [1,3,4].

In recent years, alternative nonsurgical treatments have become possible with early diagnosis [5,6]. Pharmacological treatment began in the late twentieth century and has been accepted worldwide as primary treatment for EP [7,8,9]. Methotrexate, a folic acid antagonist that acts on rapidly replicating tissues such as trophoblasts, is used to prevent the synthesis of purines, pyrimidines, serine, and methionine, which are necessary for DNA synthesis [9,10]. Absolute contraindications to the use of methotrexate include evidence of bone marrow dysfunction and the presence of immunodeficiency. Relative contraindications include the presence of fetal heartbeat detectable on ultrasound, high initial concentrations of β -hCG (> 5000 mIU/mL), and EP diameter greater than 4 cm [7,9,11]. For selected patients, pharmacological treatment has a good cost-benefit ratio, with success rates between 78–96% according to international publications [7,9].

There are validated protocols for the administration of methotrexate, the most commonly used being the short and long protocols [12]. The short protocol is most commonly used worldwide and consists of administering a single dose of 50 mg/m^2 , which can be repeated in a week if necessary. In this protocol, β -hCG monitoring occurs on the day of treatment, on days 4 and 7, with the second dose of methotrexate being administered if gonadotropin levels do not decrease by 15% between days 4 and 7 [12,13]. The long protocol consists of administering methotrexate at a dose of 1 mg/kg every other day with folic acid at a dose of 0.1 mg/kg until a 15% decline of the baseline value [14,15].

Both protocols advocate that after a 15% drop, β -hCG should be assessed weekly until its levels become undetectable. Complete resolution of EP after successful treatment occurs within 2–3 weeks, extending up to 6–8 weeks when initial β -hCG rates are high [14,16]. In Brazil, there is a scarcity of publications on EP, particularly those evaluating the effectiveness of clinical treatment. The response to clinical treatment may differ from that in other countries due to the mixed population. This study aimed to perform a retrospective analysis in a university hospital in southeastern

Brazil to determine the factors associated with successful clinical treatment and to evaluate the evolution of annual success rates.

Materials and Methods

A retrospective observational study was performed using data from women admitted to the University of Campinas (UNICAMP) Women's Hospital between January 1, 2000, and December 31, 2017, who had EP records as a justification for hospitalization or hospital discharge. The University of Campinas (UNICAMP) Women's Hospital is a tertiary-level hospital located in the southeastern region of Brazil that receives cases of pregnancy-related complications from several cities in the region. The hospital handles an average of 250 deliveries and 20 first trimester pregnancy complications per month. EP cases were identified using International Classification of Diseases 10th revision (ICD-10) codes: O00 (EP); O00.0 (abdominal pregnancy); O00.1 (tubal pregnancy); O00.2 (ovarian pregnancy); O00.8 (other EP), and O00.9 (EP, unspecified). Data collection was performed by researchers in charge of the Medical Archive and Statistics Service of the hospital after careful analysis of the medical records from March 2015 to September 2018. After data evaluation, we found that some of the cases were not of tubal ectopic pregnancies; these cases were excluded from the analysis. This project was approved by the UNICAMP Research Ethics Committee (CAAE 53019116.6.0000.5404).

Clinical treatment for tubal EP with methotrexate was considered successful in patients who did not need to eventually undergo surgical procedures. The women had their β -hCG levels monitored until it became negative. Women who were lost to follow-up were considered to have an unknown outcome, as they could have undergone surgical procedures at another hospital.

We considered independent variables as the year of occurrence of EP, EP location, largest diameter of EP on ultrasound, quantitative serum β -hCG at diagnosis (mUI/ml), embryonic heartbeat on ultrasound, gestational age at diagnosis (by amenorrhea or by ultrasound), age, weight, height, body surface area, body mass index, skin color, educational background, marital status, parity, previous EP history, history of tubal ligation, history of pelvic inflammatory disease, history of surgical procedures such as laparotomy or laparoscopy, history of intrauterine device use, symptoms reported when seeking emergency care (abdominal pain, vaginal bleeding, absence of symptoms or other symptoms reported), smoking, current pregnancy

resulting from in vitro fertilization, and methotrexate dose administered. In cases of unsuccessful clinical treatment, we evaluated the number of days from clinical treatment to surgical intervention and the indication for surgical intervention (pain, rupture of the gestational sac, or absence of biochemical response to β -hCG).

Statistical analysis began with a descriptive analysis of data. Continuous variables were expressed as mean, standard deviation, median, minimum, or maximum. Categorical variables were expressed as relative frequencies. Bivariate analyses were carried out to verify the association between the dependent variable (successful clinical treatment) and independent variables. For categorical independent variables, the chi-squared test or Fisher's exact test was performed; for continuous variables, the Mann–Whitney test was performed. Multiple logistic regression analysis was then performed. The Cochran–Armitage test (trend test) was performed to compare the annual success rates of clinical treatment. The level of significance was determined at 5%. The program "The Statistical Analysis System for Windows" version 9.2 (SAS Institute Inc, 2002-2008, Cary, NC, USA) was used for statistical analyses.

Results

One hundred fifty-eight women with tubal EP treated with methotrexate during the study period; in 156 women, methotrexate was primarily indicated. Two women received methotrexate after expectant management failed. The mean age was 28.6 (± 6.2) years old, most women had partners (67.15%) and were white (78.7%). The mean body mass surface was 1.69 m² (± 0.17), and 1.9% had a history of laparotomy or laparoscopy. Regarding obstetric history, 29.1% were primigravid, 48.1% had at least one miscarriage, 26.8% had one or more cesarean sections, and 20.8% had a history of EP. History of tubal ligation was reported in 5.0% of cases, 2.5% used intrauterine devices, and 1.2% had an EP after an assisted reproductive procedure (Table 1).

Most women sought emergency care for symptoms (85.4%), with 59.5% complaining of hypogastric pain and 68.3% of genital bleeding. Mean gestational age was 7.4 (± 2.4) weeks by amenorrhea and 7.0 (± 1.6) weeks by ultrasound, with a mean diameter of 25.4 (± 8.7) mm and mean quantitative hCG of 3578.6 (± 5463.2) mUI/mL. Of all the cases observed, 100% correspond to EPs that were not ruptured at the initial diagnosis, and only 0.6% had visible fetal heartbeats.

Clinical treatment was successful without requiring surgery in 75 women (47.4%), and follow-ups were carried out until β -hCG levels were undetectable. Surgical intervention was required after clinical treatment in 53 women (33.54 %). Main indications were increased β -hCG levels during treatment (35.8%) and tubal rupture (43.4%). Thirty women (18.9%) were lost to follow-up. Assuming patients who were lost to follow-up had a favorable outcome, the success rate is at 67%.

Lower levels of initial β -hCG ($p < 0.01$), treatment between 2012 and 2017 ($p = 0.02$), no abdominal pain on admission ($p=0.02$), higher doses of methotrexate ($p < 0.01$), and shorter hospitalization ($p < 0.01$) were associated with higher clinical treatment success rates (Table 2&3). In the multiple logistic regression analysis, we observed that having lower β -hCG before treatment (odds ratio [OR] 0.87; 95% CI 0.794–0.953), higher doses of methotrexate (OR 1.03; 95% CI 1.004–1.064) and no abdominal pain (OR 4.26, 95% CI 1.61–11.28) were associated with successful clinical treatment for tubal EP (Table 4).

Table 5 shows a comparison of the clinical treatment success rates between the years of occurrence of EP. Due to the small sample size per year, a trend analysis was performed by grouping two subsequent years. There was a significant trend towards increasing clinical treatment success rates over time ($Z=2.01$; $P=0.04$) (Figure 1).

Discussion

EP can cause various complications, with few published studies on the real-world situation in Brazil, especially in relation to clinical treatment.

The overall success rate observed was 47.7%, excluding women who were lost to follow-up. This is lower than that reported in international studies, with rates ranging from 70–95% [15,17,18]. A significant number of women were lost to follow-up after methotrexate administration. Since we could not guarantee that these women did not require surgical intervention, they were not considered to have had successful clinical treatments. If we assumed that patients who were lost to follow-up did not require surgical treatment, the overall success rate would be approximately 67%, which is closer to the results of international studies.

The absence of abdominal pain and lower β -hCG levels were associated with the therapeutic effectiveness of methotrexate. Lower β -hCG levels correlate with lower trophoblast volume and less exuberant symptomatology, confirming some of the

previously published eligibility criteria for clinical treatment of EP [7,19]. Some authors have reported that the failure rate of clinical treatment performed is less than 5% with β -hCG levels less than 1000 mIU/mL [14,15]. This finding is in line with changes in the natural history and epidemiology of EPs observed in recent years. The improving access to increasingly sensitive diagnostic methods for EP enables early diagnosis in most cases, enabling noninvasive clinical treatment and reducing unfavorable outcomes [17].

Some observational studies have suggested that the multiple-dose methotrexate protocol has a higher success rate than the single-dose protocol [12,14]. However, a recent systematic review of literature that included only randomized clinical trials found no significant difference in the success rate between the two protocols, and the multiple-dose protocol had a higher incidence of side effects [16]. A variation in the short protocol was proposed, which consisted of administering a second dose of 50 mg/m² methotrexate on the fourth day of treatment, regardless of the β -hCG values. This regimen attempted to combine the effectiveness of multiple-dose regimens with the fewer side effects of the short, single-dose protocol [12,16]. A clinical trial demonstrated a significantly higher success rate for the group of women who used the two-dose protocol compared to the group that received a single dose when baseline β -hCG levels were between 3600 and 5500 mIU/mL [17]. In the present study, a higher total dose of methotrexate was independently associated with clinical treatment success.

We observed a significant upward trend in the clinical treatment success rates for tubal EPs during the period evaluated. Since 2014, success rates have exceeded 70%. Among women who required surgical treatment after receiving methotrexate, the main indications for the procedure were increased β -hCG levels and tubal rupture. Following methotrexate administration, β -hCG levels should be monitored closely to ensure that they decrease to the levels found in non-pregnant women [14]. However, during the first days of treatment, there may be an increase in β -hCG levels due to an inflammatory reaction, without necessarily indicating treatment failure. A drop in β -hCG is expected between days 4 and 7 after short-term methotrexate administration [14]. Another adverse effect expected after the use of methotrexate is abdominal pain, especially 2–3 days after administration of the medication, probably due to the cytotoxic effect on trophoblasts [1]. This clinical picture can be very similar to tubal rupture; however, in the absence of hemoperitoneum and

a drop in blood count levels, it usually resolves within a few hours only with conservative treatment. Health professionals may have adapted to these peculiarities in clinical treatment over the years, which has contributed to increased treatment success and reduced the need for surgical interventions.

The study has some limitations. Cause-and-effect relationships were not established due to the retrospective nature of the study and cross-sectional analysis of data. The loss of some women to follow-up made it impossible to estimate the success rates of clinical treatment accurately. However, the large number of cases analyzed and the extended period covered support the validity of the study, which has provided useful data on EPs in the country.

In conclusion, we found that early diagnosis and treatment, and higher doses of methotrexate are associated with higher success rates of pharmacological treatment for EP. The overall success rate of the clinical treatment at our institution was lower than in previous studies conducted in other countries. However, there has been an increasing trend over the years, and from 2014 onwards, the rates were similar to those reported internationally. This study may help in optimizing the use of clinical treatment aimed at reducing morbidity and mortality related to EP in Brazil.

Author contributions

BVGT contributed to project development, data collection, study conception and design and wrote the manuscript. LSD, ISI, LFB contributed to project development, data collection, and study conception and design. All authors reviewed and approved the final manuscript.

Acknowledgement

This work was carried out with the support of “Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES)” - Financing Code 001. Master’s scholarship awarded to Bárbara Virginia Gonçalves Tavares.

The authors have no conflicts of interest.

References

1. Committee on Practice Bulletins - Gynecology. Practice Bulletin No. 191: Tubal Ectopic Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2017 Dec 5. doi: 10.1097/AOG.0000000000002464. [Epub ahead of print]
2. Tulandi T, Schreiber CA, Falk SJ. Ectopic Pregnancy: Epidemiology, risk factors, and anatomic sites. [Internet] UpToDate ; [cited 2017 Dez]
3. Hendriks E, Rosenberg R, Prine L. Ectopic Pregnancy: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician.* 2020 May 15;101(10):599-606. PMID: 32412215]
4. Creanga AA, Shapiro - Mendoza CK, Bish CL, Zane S, Berg CJ, Callaghan WM. Trends in ectopic pregnancy mortality in the United States: 1980 - 2007. *Obstet Gynecol.* 2011;117(4):837-843
5. Elson CJ, Salim R, Potdar N et al. Diagnosis and Management of Ectopic Pregnancy: Green-top Guideline No. 21. *BJOG* 2016; 123(13):e15-e55.
6. Beguin C, Brichant G, De Landsheere L, et al. Use of methotrexate in the treatment of ectopic pregnancies: a retrospective single center study. *Facts Views Vis Obgyn.* 2020;11(4):329-335. Published 2020 Mar 27.
7. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Medical treatment of ectopic pregnancy: a committee opinion. *Fertil Steril* 2013; 100(3):638–44
8. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 94: medical management of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2008;111:1479
9. Cecchino GN, Araujo Júnior E, Elito Júnior J. Methotrexate for ectopic pregnancy: when and how. *Arch Gynecol Obstet.* 2014;290(3):417- 23.]
10. Barnhart K, Coutifaris C, Esposito M. The pharmacology of methotrexate. *Expert Opin Pharmacother.* 2001;2:409–417.
11. Wang W, Zhou H, Liu L. Side effects of methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: A systematic review. *Eur J Med Chem.* 2018 Oct 5;158:502-516. doi: 10.1016/j.ejmech.2018.09.027. Epub 2018 Sep 13. PMID: 30243154
12. Khani B, Behnamfar F, Taghiyar L. Which Protocol is better for Treatment of Ectopic Pregnancy by Methotrexate? Single-dose or Multiple-dose. *Adv Biomed*

- Res. 2020 Oct 30;9:59. doi: 10.4103/abr.abr_5_20. PMID: 33457342; PMCID: PMC7792864
13. Akselim B, Karaşin SS, Sabır YA. Can the Additional Dose Requirement be Determined before the Seventh Day to Successfully Treat Tubal Ectopic Pregnancy with a Single-dose Methotrexate Protocol? *J Coll Physicians Surg Pak.* 2021 Sep;31(9):1046-1050. doi: 10.29271/jcpsp.2021.09.1046. PMID: 34500519
 14. 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;101:778–84
 15. S Alur-Gupta S, Cooney LG, Senapati S, Sammel MD, Barnhart KT. Two-dose versus single-dose methotrexate for treatment of ectopic pregnancy: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2019 Aug;221(2):95-108.e2
 16. Yuk JS, Lee JH, Park WI, Ahn HS, Kim HJ. Systematic review and meta-analysis of single-dose and non-single-dose methotrexate protocols in the treatment of ectopic pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018 Jun;141(3):295-303. doi: 10.1002/ijgo.12473. Epub 2018 Mar 15. PMID: 29485731
 17. Hamed HO, Ahmed SR, Alghasham AA. Comparison of double- and single dose methotrexate protocols for treatment of ectopic pregnancy. *Int J Gynaeco I Obstet* 2012;116:67–71
 18. Pulatoglu C, Dogan O, Basbug A, Kaya AE, Yildiz A, Temizkan O. Predictive factors of methotrexate treatment success in ectopic pregnancy: A single-center tertiary study. *North Clin Istanbul.* 2018 Sep;5(3):227-231. doi: 10.14744/nci.2017.04900. PMID: 30688925; PMCID: PMC6323567.
 19. Zhang J, Zhang Y, Gan L, Liu XY, Du SP. Predictors and clinical features of methotrexate (MTX) therapy for ectopic pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020 Oct 29;20(1):654. doi: 10.1186/s12884-020-03350-8. PMID: 33121473; PMCID: PMC7597060.

Table 1. Clinical and sociodemographic characteristics (n=158)

	Total	%
Age		
<20	13	8.23
20-29	72	45.57
30-39	66	41.77
40-49	7	4.43
Marital status^a		
With partner	92	67.15
Without partner	26	18.98
Unknown	19	13.87
Skin color^a		
White	111	78.7
Non-white	30	21.3
Previous pregnancies		
0	46	29.1
1	39	24.7
≥2	73	46.2
Previous c-sections		
0	115	73.2
1	33	21.0
≥2	9	5.8
Previous early pregnancy loss		
0	82	51.9
1	54	34.2
≥2	22	13.9

^a Missing data

Table 2. Factors associated with successful clinical treatment in women with tubal ectopic pregnancy (categorical variables) – (n=128)

Variable	Successful clinical treatment (%)		n	p-value*
	Yes	No		
Year				0.02
2000-2005	20.0	22.6	27	
2006-2011	18.7	37.8	34	
2012-2017	61.3	39.6	67	
EP diameter(mm)^a				0.27
<40	95.9	90.6	119	
≥40	4.1	9.4	8	
Abdominal pain				0.02
Yes	53.3	73.6	79	
No	46.7	26.4	49	
Vaginal bleeding				0.88
Yes	66.7	67.9	86	
No	33.3	32.1	42	
Previous pregnancies				0.86
0	28.0	26.4	35	
1	24.0	28.3	33	
≥2	48.0	45.3	60	
Previous ectopic pregnancy				0.21
Yes	24.0	15.1	26	
No	76.0	84.9	102	
Previous c-section^a				0.70
0	72.0	75.0	93	
≥1	28.0	25.0	34	

* Chi-square test / Fisher's exact test

^a Missing data

Table 3. Distribution of some continuous variables according to the success of clinical treatment for tubal ectopic pregnancy – (n=128)

Variable	Successful clinical treatment Mean (SD)		p-value*
	Yes	No	
Serum β -hCG before treatment (mUI/mL)	2362.9 (4563.6)	5631.0 (6583.7)	<0.01
EP diameter (mm)	25.50 (8.24)	25.39 (9.01)	0.81
Methotrexate total dose (mg)	89.63 (21.70)	80.52 (17.24)	<0.01
Body surface (m ²)	1.71 (0.17)	1.66 (0.16)	0.09
Gestational age (ultrasound - weeks)	6.36(0.66)	7.35 (2.34)	0.56
Length of hospital stay (days)	3.51 (1.66)	5.36 (1.92)	<0.01

* Mann-Whitney test

Table 4. Variables associated with successful clinical treatment for tubal ectopic pregnancy (n=105).

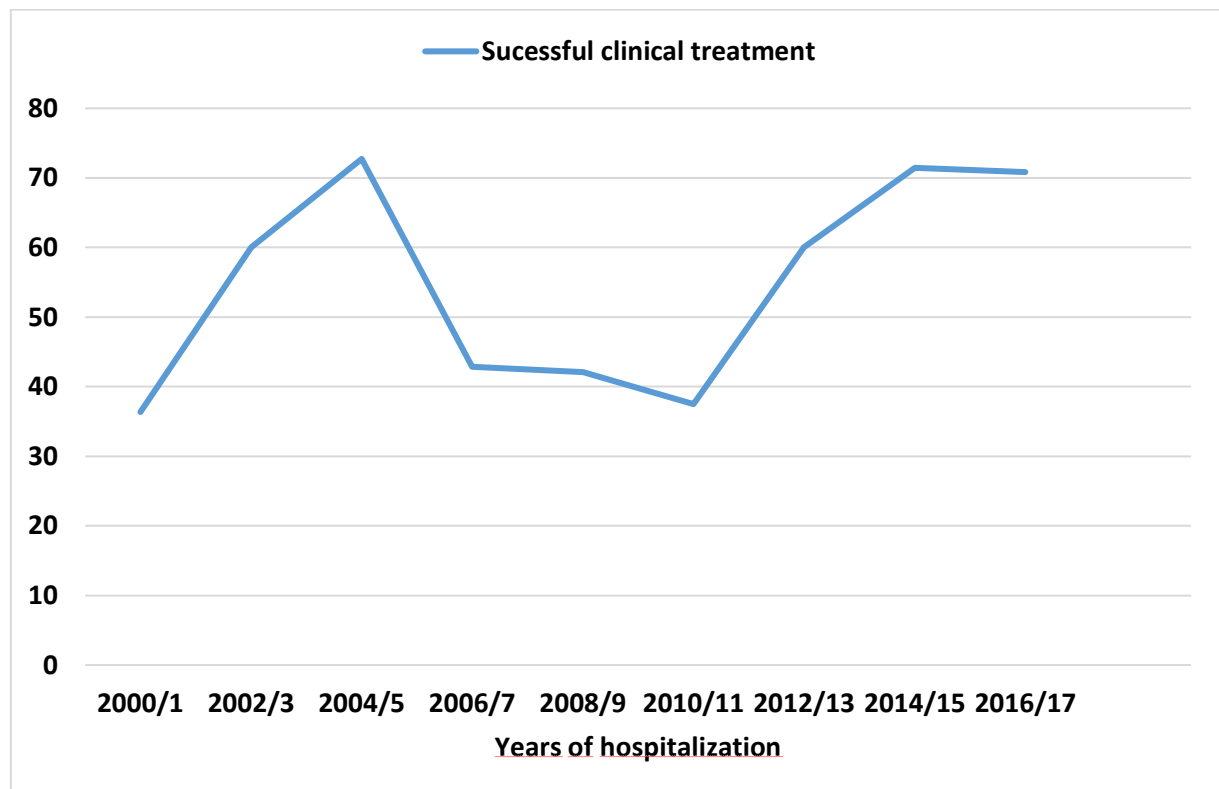
Variables	Categories	P-value	O.R.*	CI 95% O.R.*
Serum β -hCG before treatment	Continuous variable (1000 units)	0.003	0.870	0.794 – 0.953
Abdominal pain	Yes (ref.)	---	1.00	---
	No	0.004	4.26	1.61 – 11.28
Methotrexate total dose	Continuous variable (1 mg)	0.025	1.034	1.004 – 1.064

* OR (*Odds Ratio*) = Odds ratio for successful clinical treatment; (n=42 no and n=63 yes). CI 95% OR = 95% confidence interval for OR. Stepwise criterion selection. Ref.: reference level.

Table 5. Comparison of clinical treatment success rate between years of ectopic pregnancy

Successful clinical treatment	Year									
	2000/1	2002/3	2004/5	2006/7	2008/9	2010/11	2012/13	2014/15	2016/17	Total
No	7	2	3	4	11	5	6	8	7	53
%	63.64	40.00	27.27	57.14	57.89	62.50	40.00	28.57	29.17	
Yes	4	3	8	3	8	3	9	20	17	75
%	36.36	60.00	72.73	42.86	42.11	37.50	60.00	71.43	70.83	
Total	11	5	11	7	19	8	15	28	24	128

Cochran-Armitage Test $z=2.01$; $p=0.04$

**Figure 1:** Successful clinical treatment over the years

Cochran-Armitage Test $z=2.01$; $p=0.04$

5. DISCUSSÃO GERAL

A gestação ectópica é um agravo para saúde da mulher com desfechos desfavoráveis em todo o mundo, em incidência crescente nos últimos anos, e significativa quando se observa associação com 75% das mortes maternas no primeiro trimestre e 9% morte materna no período da gravidez [30]. Associado a essas estatísticas, temos avanços nas terapêuticas possíveis aliada às terapêuticas mais tradicionais, muitas vezes fornecendo um cenário nebuloso dos desfechos das diversas opções na grande diversidade dos casos de gravidez ectópica. Isso nos mostra que este não é um tema exaurido em relação aos conhecimentos e às possibilidades. No cenário médico atual, buscamos por custo-efetividade, resolutividade, além do objetivo maior que é melhorar a qualidade da medicina prestada a saúde da mulher e diminuir os desfechos desfavoráveis. Considerando o leque de oportunidades terapêuticas associado à diversidade dos casos e a frequência de desfechos desfavoráveis na literatura, nosso objetivo foi estudar os casos do Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti CAISM/UNICAMP, comparando as taxas de realização de tratamento clínico, cirúrgico e conduta expectante, avaliando as taxas de sucesso do tratamento clínico e os fatores associados ao prognóstico após o tratamento, além de avaliar a prevalência e os fatores associados a complicações graves.

A população atendida foi de mulheres jovens, a grande maioria entre 20 e 39 anos, brancas e com parceiro fixo. Tivemos 43,2% das pacientes com gestação ectópica rota à admissão, indicando-se laparotomia na grande maioria dos casos. Dentre as vias de acesso cirúrgico disponíveis para o tratamento cirúrgico da gravidez ectópica, a laparoscopia apresenta menor morbidade com relação à laparotomia, desde que se disponha de equipe treinada e condições hemodinâmicas que permitam a posição de Trendelenburg associado ao pneumoperitônio [1]. Em nosso serviço, encontramos uma maior indicação de laparotomia em detrimento de procedimentos minimamente invasivos, muito provavelmente pela disponibilidade tecnológico-cirúrgica mais recente. É provável que esse seja o cenário não apenas desse serviço universitário, mas do serviço médico brasileiro como um todo. Entretanto, a tendência significativa de aumento dos procedimentos laparoscópicos chama atenção e demonstra um cenário atual de mudança.

Estudos realizados em outros países sugerem que o tratamento clínico para gravidez ectópica com metotrexato indicado em casos que preencham critérios clínicos de elegibilidade (saco gestacional menor que 4cm; β hCG até 5.000 UI; ausência de BCF; estabilidade hemodinâmica; ausência de contraindicações ao uso da droga) apresenta a mesma taxa de sucesso que o tratamento cirúrgico - nível I de evidência de acordo com o *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*. Além disso, apresenta melhor relação de custo-benefício em mulheres bem selecionadas [1,8,9,11,25,32-36]. Quando comparamos o custo do tratamento com metotrexato ao tratamento laparoscópico, há uma diferença estatística significativa, sendo de menor custo o tratamento clínico [37]. Outro estudo de custo-efetividade populacional francês comparou o custo do tratamento clínico ao tratamento cirúrgico em 9 anos de observação, com amostra de 50 centros públicos e privados, levando em conta o diagnóstico até a necessidade de tratamentos secundários, com também melhor custo-efetividade relacionada ao uso do tratamento clínico em detrimento do tratamento cirúrgico nos casos em que a preservação da fertilidade foi importante. Este estudo populacional cita que o custo do uso da droga é menos da metade do custo associado a via cirúrgica. Já o custo ambulatorial pode ser maior nos casos do uso de metotrexato: as pacientes visitarão mais seus médicos após a alta, e realizarão o seguimento do β Hcg. Porém na soma final, o tratamento clínico mantém custo-efetividade. Quando avaliadas pacientes com desejo reprodutivo, aquelas tratadas com metotrexato ou tratamento conservador laparoscópico (salpingostomia) terão um terço a metade dos gastos associados a tratamentos de fertilidade quando comparadas àquelas submetidas a salpingectomia laparotômica ou laparoscópica [38]. Devido ao diagnóstico cada vez mais precoce de gravidez ectópica há uma tendência de aumento no número de tratamentos clínicos frente aos tratamentos cirúrgicos em diversos países [1,7,9, 10]. Alinhado aos padrões mundiais, o serviço universitário estudado apresentou uma tendência de aumento de tratamento clínico e uma diminuição do tratamento cirúrgico ao longo dos anos, possivelmente relacionado ao diagnóstico também mais precoce. O questionamento, porém, inevitável, é se estariam todos os serviços brasileiros alinhados aos padrões internacionais do tratamento, ou seria esta, uma peculiaridade dos centros universitários, terciários ou privados, já que o Brasil é um país em desenvolvimento.

A nossa amostra cirúrgica é feita majoritariamente de salpingectomias, com 81,8% de salpingectomias (associadas ou não a ooforectomias) contrapostas a 8%

de salpingostomias. A via de abordagem apresenta um desenho de tendência estatisticamente significativa a laparoscopia com o decorrer dos anos, consoante com os padrões internacionais para tratamento de gravidez ectópica. Outro fator consoante com a literatura, é a tendência de realizar mais tratamentos clínicos e menos tratamentos cirúrgicos, com um ponto em 2016 onde se inverteram as proporções entre os tratamentos de maneira estatisticamente significativa, contudo e ainda mais importante, sem aumentarmos a gravidade associada aos casos; pois quando observamos as evoluções graves ao longo dos anos, manteve-se uma taxa constante, ou seja, apesar das novas tendências terapêuticas, não houve diferença estatística nas taxas de gravidade ao comparar os anos.

Quanto aos fatores que mais se associaram à gravidade dos casos, vimos que mulheres que apresentavam GE rota à admissão, que não apresentavam sangramento vaginal, que nunca haviam sido submetidas a laparotomia ou laparoscopia, que apresentavam GE não tubária e que não eram tabagistas apresentaram maior prevalência de complicações graves. Claramente, o diagnóstico mais tardio tende a ter impacto na evolução da doença, aumentando o risco de rotura à admissão e piores desfechos. No período analisado tivemos 271 casos de GE rotas ao diagnóstico (40,3% de todos os casos). Apesar de dispormos de meios de diagnóstico precoce e tratamento menos invasivo, recebemos ainda muitos casos avançados que não permitem outras maneiras de manejo que não a cirurgia.

Possivelmente, ausência de sangramento vaginal também pode diminuir as chances de diagnóstico precoce, pois o profissional de saúde espera a tríade clássica de marcador bioquímico positivo, dor abdominal e sangramento vaginal mesmo que discreto. Não raramente, observamos pacientes que procuraram o pronto atendimento por dor abdominal, porém sem sangramento vaginal, e receberam alta tendo o diagnóstico apenas em um segundo momento de procura por atendimento. Outra possível hipótese para essa associação nos remete à noção de evolutividade da gestação, sendo as gestações iniciais evolutivas com maior quantidade de trofoblasto, aquelas com curva ascendente e maiores níveis de BHCG e, por consequente, também maiores níveis de progesterona e menos sangramento vaginal por descamação endometrial [39]. A gravidez ectópica que não apresenta sangramento vaginal tende, portanto, a caracterizar um quadro menos precoce, mais avançado e potencialmente mais grave.

As GE de localização não tubária também tendem a apresentar diagnósticos mais tardios e maior dificuldade e riscos associados a abordagem cirúrgica, e estão atualmente com incidência em crescimento [20,27]. Os sítios não usuais de implantação do trofoblasto podem ser colo e corno uterinos, cicatriz de cesárea prévia, ovários e abdome. Quando de inserção cornual, a GE que demanda tratamento cirúrgico frequentemente tem maiores taxas de sangramento associado, devido à espessura miometrial em corno uterino além da vascularização abundante decorrente da implantação trofoblástica. De difícil reparação, uma hemorragia cornual pode evoluir para uma histerectomia de urgência [40]. Os ovários têm irrigação pela artéria ovariana, ramo direto da aorta; implicando em grande risco hemorrágico neste tipo de GE além do risco de ooforectomia. Quando em cicatriz de cesárea, o risco de rotura uterina e choque não são possibilidades remotas, além de associação com percretismo placentário em gestações mais avançadas [41]. A ectópica cervical apresenta dificuldade de acesso cirúrgico pela proximidade das artérias uterinas e ureteres, podendo, em tratamento cirúrgico, não apenas evoluir com hemorragia, mas também com necessidade de histerectomia e maior risco de lesão de vias urinárias [42]. A ectópica abdominal apresenta riscos ainda mais potencializados pois pode ocorrer próxima ao fígado ou baço e evoluir com hemorragia de difícil controle, bem como pela proximidade das alças intestinais e risco de rotura com a peritonite estercorácea [43]. Em nosso estudo observamos associação positiva entre maior frequência de complicações graves em casos de não-tabagistas e em casos de ausência de antecedentes de cirurgias abdominais. Não temos conhecimento de nenhum estudo que tenha encontrado associação semelhante previamente e não temos nenhuma hipótese que possa explicar essa relação. Possivelmente, como foram realizadas diversas associações entre variáveis, pode ter havido viés de múltiplas comparações. Novos estudos serão necessários para avaliar essa possível associação.

O tratamento clínico para a GE tubária apresentou taxa de sucesso menor que a literatura, porém com um aumento estatisticamente importante ao longo dos anos chegando a uma porcentagem bastante parecida às encontradas em outros estudos, o que pode refletir adaptação da equipe e do serviço ao tratamento clínico de GE. A associação do sucesso com ausência de dor abdominal e níveis menores de β HCG pode ser reflexo de tratamentos mais precoces, corroborando a importância dos critérios de elegibilidade. Receber maior dose de metotrexato também foi

associado a um maior sucesso, consoante à discussão na literatura se protocolos com doses repetidas podem ter mais sucesso.

Este estudo ilustra 17 anos de acompanhamento de casos de gravidez ectópica em um hospital universitário, permitindo não apenas a descrição das variáveis relacionadas ao diagnóstico e condução dos casos, mas também a observação de tendências. Entretanto, apresenta algumas limitações que precisam ser mencionadas. Devido à característica retrospectiva e à análise transversal dos dados, não foi possível estabelecer relações de causa e efeito. Além disso, devido ao grande número de variáveis analisadas, pode ter havido viés de múltiplas associações. Acreditamos, porém, que os resultados são válidos, já que analisamos um número considerável de casos em um grande período de tempo, contribuindo com a discussão e a análise da condução dos casos de gestação ectópica no Brasil.

Em conclusão, observamos que houve uma mudança na primeira opção de tratamento para casos de gravidez ectópica no hospital durante o período analisado. Isto possivelmente está relacionado ao desenvolvimento dos protocolos de tratamento com base no metotrexato, além do diagnóstico mais precoce da doença. Fatores inerentes a uma doença de tratamento mais difícil, como a ectópica de localização não tubária, além de condições relacionadas ao diagnóstico tardio, estão relacionados a uma maior frequência de complicações graves. Tratamentos clínicos de ectópica tubária que respeitaram o critério de elegibilidade tiveram mais sucesso, e também com maiores doses de metotrexato, com mais sucesso ao avançar dos anos. Os resultados obtidos podem contribuir com a tentativa de reduzir a morbimortalidade materna em nosso país.

6. CONCLUSÃO

- Para o tratamento de gravidez ectópica no CAISM-UNICAMP entre os anos de 2000 a 2017, houve uma tendência significativa de redução do tratamento cirúrgico e de aumento do tratamento clínico. No ano de 2000, 70,9% das mulheres foram submetidas a tratamento cirúrgico e 29% foram submetidas a tratamento clínico. No ano de 2017, 41,5% foram submetidas a tratamento cirúrgico e 29% foram submetidas a tratamento clínico. A conduta expectante manteve-se com indicação próxima de 10% ao longo dos anos.
- Houve uma tendência significativa de aumento do acesso cirúrgico laparoscópico e diminuição do acesso laparotômico ao longo dos anos de 2000 a 2017, para tratamento da gravidez ectópica no CAISM-UNICAMP
- Observamos que 10,55% das pacientes apresentaram alguma complicação grave no período estudado, sem diferença significativa nesta porcentagem entre os anos 2000 a 2017
- Verificamos que mulheres brancas, com gestação ectópica rota, com sítio de implantação não tubário, com dor abdominal à admissão, ausência de sangramento vaginal, sem antecedentes de ectópica prévia ou cirurgias abdominais prévias, e não tabagistas apresentaram maior frequência de complicações graves
- Durante o período avaliado, 158 mulheres (23,4%) foram submetidas ao tratamento clínico, com taxa de sucesso geral de 47,4%. Houve uma tendência significativa de aumento da taxa de sucesso do tratamento clínico ao longo dos anos, especialmente a partir do ano de 2014 com taxas maiores de 70%.
- Os fatores associados a uma maior taxa de sucesso do tratamento clínico no período de 2000 a 2017 foram apresentar menores níveis de β -hCG inicial, não apresentar dor abdominal à admissão e receber maior dose de metotrexato.

7. REFERÊNCIAS

1. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Medical treatment of ectopic pregnancy: a committee opinion. *Fertil Steril* 2013; 100(3):638–44
2. Creanga AA, Shapiro-Mendoza CK, Bish CL, Zane S, Berg CJ, Callaghan WM. Trends in ectopic pregnancy mortality in the United States: 1980- 2007. *Obstet Gynecol*. 2011;117(4):837-843
3. Lotufo FA, Parpinelli MA, Haddad SM, Surita FG, Cecatti JG. Applying the new concept of maternal near-miss in an intensive care unit. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67(3):225-30
4. Rocha Filho EA, Santana DS, Cecatti JG, Costa ML, Haddad SM, Parpinelli MA, Sousa MH, Camargo RS, Pacagnella RC, Surita FG, Pinto e Silva JL. Awareness about a life-threatening condition: ectopic pregnancy in a network for surveillance of severe maternal morbidity in Brazil. *Biomed Res Int*. 2014;2014:965724
5. Al-Jabri S, Malus M, Tulandi T. Ectopic pregnancy. *BMJ*. 2010;341: c3770
6. Ankum WM, Mol BW, Van der Veen F, Bossuyt PM. Risk factors for ectopic pregnancy: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 1996;65(6):1093-1099.
7. Butts S, Sammel M, Hummel A, Chittams J, Barnhart K. Risk factors and clinical features of recurrent ectopic pregnancy: a case control study. *Fertil Steril* 2003;80:1340–4
8. Gracia CR, Barnhart KT. Diagnosing ectopic pregnancy: decision analysis comparing six strategies. *Obstet Gynecol* 2001;97:464–70
9. Kirk E, Bourne T. Diagnosis of ectopic pregnancy with ultrasound. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2009;23:501–508
10. Bruns RF, Menegatti CM, Martins WP, Araujo Júnior E. Applicability of pocket ultrasound during the first trimester of pregnancy. *Med Ultrason*. 2015;17(3):284-8
11. Barnhart KT. Clinical practice. Ectopic pregnancy. *N Engl J Med* 2009; 361(4):379-87

12. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 94: medical management of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2008;111:1479
13. Cecchino GN, Araujo Júnior E, Elito Júnior J. Methotrexate for ectopic pregnancy: when and how. *Arch Gynecol Obstet.* 2014;290(3):417-23
14. Barnhart K, Coutifaris C, Esposito M. The pharmacology of methotrexate. *Expert Opin Pharmacother.* 2001;2:409–417
15. Lipscomb GH, Stovall TG, Ling FW. Nonsurgical treatment of ectopic pregnancy. *N Engl J Med* 2000;343:1325–9
16. Pisarska MD, Carson SA, Buster JE. Ectopic pregnancy. *Lancet* 1998;351: 1115–20
17. 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;101:778–84
18. Potter MB, Lepine LA, Jamieson DJ. Predictors of success with methotrexate treatment of tubal ectopic pregnancy at Grady Memorial Hospital. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1192–4
19. Elito J Jr, Reichmann AP, Uchiyama MN, Camano L. Predictive score for the systemic treatment of unruptured ectopic pregnancy with a single dose of methotrexate. *Int J Gynaecol Obstet* 1999;67:75–9
20. Lipscomb GH, Bran D, McCord ML, Portera JC, Ling FW. Analysis of three hundred fifteen ectopic pregnancies treated with single-dose methotrexate. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:1354–8
21. Lipscomb GH, McCord ML, Stovall TG, Huff G, Portera SG, Ling FW. Predictors of success of methotrexate treatment in women with tubal ectopic pregnancies. *N Engl J Med* 1999;341:1974–8
22. Schoenfeld A, Mashiach R, Vardy M, Ovadia J. Methotrexate pneumonitis in nonsurgical treatment of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1992;80:520–1
23. Isaacs JD, Mcgehee RP, Cowan BD. Life-threatening neutropenia following methotrexate treatment of ectopic pregnancy: a report of two cases. *Obstet Gynecol* 1996;88:694–6
24. Silva PM, Araujo Júnior E, Cecchino GN, Elito Júnior J, Camano L. Effectiveness of expectant management versus methotrexate in tubal ectopic

- pregnancy: a double-blind randomized trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2015; 291(4):939-43
25. 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;(1):CD000324
 26. Mol F, van Mello NM, Strandell A, Strandell K, Jurkovic D, Ross J, Barnhart KT, Yalcinkaya TM, Verhoeve HR, Graziosi GC, Koks CA, Klinte I, Hogström L, Janssen IC, Kragt H, Hoek A, Trimbos-Kemper TC, Broekmans FJ, Willemsen WN, Ankum WM, Mol BW, van Wely M, van der Veen F, Hajenius PJ2; European Surgery in Ectopic Pregnancy (ESEP) study group. Salpingotomy versus salpingectomy in women with tubal pregnancy (ESEP study): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2014; 383(9927):1483-9
 27. Gonzalez N, Tulandi T. Cesarean Scar Pregnancy: A Systematic Review. *J Minim Invasive Gynecol*. 2017 Jul-Aug;24(5):731-738
 28. Shao EX, Hopper K, McKnoulty M, Kothari A. A systematic review of ectopic pregnancy after hysterectomy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018 May;141(2):159-165
 29. Gamzu R, Almog B, Levin Y, Avni A, Jaffa A, Lessing JB, Baram A. Efficacy of methotrexate treatment in extrauterine pregnancies defined by stable or increasing human chorionic gonadotropin concentrations. *Fertil Steril*. 2002 Apr;77(4):761-5
 30. Farquhar CM. Ectopic pregnancy. *Lancet*. 2005 Aug 13-19;366(9485):583-91
 31. Ye M, Zhang Q, Li Z, Gu C, Meng Y. Robotic CSP resection and hysterotomy repair. *J Minim Invasive Gynecol*. 2020 Nov 27:S1553-4650(20)31135-3
 32. Creinin MD, Washington EA. Cost of ectopic pregnancy management: surgery versus methotrexate. *Fertil Steril* 1993;60:963–9
 33. Morlock RJ, Lafata JE, Eisenstein D. Cost-effectiveness of single-dose methotrexate compared with laparoscopic treatment of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 2000;95:407–12
 34. Sowter MC, Farquhar CM, Gudex G. An economic evaluation of single dose systemic methotrexate and laparoscopic surgery for the treatment of unruptured ectopic pregnancy. *BJOG* 2001;108: 204–12

35. Lecuru F, Robin F, Chasset S, Leonard F, Guitti S, Taurelle R. Direct cost of single dose methotrexate for unruptured ectopic pregnancy. Prospective comparison with laparoscopy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;88:1–6
36. Vaissade L, Gerbaud L, Pouly JL, Job-Spira N, Bouyer J, Coste J, Glanddier PY. Comparaison coût-effectivité de la coelio-chirurgie versus le traitement médical au méthotrexate à partir du registre des grossesses extra-utérines d'Auvergne [Cost-effectiveness analysis of laparoscopic surgery versus methotrexate: comparison of data recorded in an ectopic pregnancy registry]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2003 Sep;32(5):447-58. French
37. Bourel G, Pelletier-Fleury N, Bouyer J, Delbarre A, Fernandez H, Capmas P. Cost-effectiveness analysis of medical management versus conservative surgery for early tubal pregnancy. *Hum Reprod*. 2019 Feb 1;34(2):261-267
38. Seror V, Gelfucci F, Gerbaud L, Pouly JL, Fernandez H, Job-Spira N, Bouyer J, Coste J. Care pathways for ectopic pregnancy: a population-based cost-effectiveness analysis. *Fertil Steril*. 2007 Apr;87(4):737-48
39. Barbieri RL. The endocrinology of the menstrual cycle. *Methods Mol Biol*. 2014;1154:145-69
40. Walid MS, Heaton RL. Diagnosis and laparoscopic treatment of cornual ectopic pregnancy. *Ger Med Sci*. 2010 Jul 27;8:Doc16
41. Alamo L, Vial Y, Andreisek G, Meuwly JY, Schmidt S. MRI findings of complications related to previous uterine scars. *European Journal of Radiology Open* 2018; 5:6-1
42. Mouhajer M, Obed S, Okpala AM. Cervical Ectopic Pregnancy Deprived Areas : a rare and difficult diagnosis. *Ghana Med J*, 2017 Jun; 51(2): 94–97
43. Pichaichanlert A, Luvira V, Tipsunthonsak N. Abdominal Pregnancy in the Small Intestine Presenting as Acute Massive Lower Gastrointestinal Hemorrhage. *Case Rep Surg*. 2017;2017:8017937

8. ANEXOS

ANEXO 1 – FICHA PARA COLETA DE DADOS

“Análise retrospectiva dos casos de gravidez ectópica atendidos no
CAISM-UNICAMP entre 2000 e 2015”

DATA DA COLETA DE DADOS: ____/____/____ Responsável: _____

NÚMERO MATRÍCULA: _____

DATA DA INTERNAÇÃO HOSPITALAR: ____/____/____

DATA DA ALTA HOSPITALAR: ____/____/____

Dados sobre a gestação ectópica

Localização da ectópica:

() Tubária () Ovariana () Cornual () Cervical
() Cicatriz da cesárea () Abdominal () Heterotópica

Idade gestacional pela amenorreia no momento da internação: _____

Idade gestacional pela ecografia no momento da internação: _____

Diâmetro da gestação ectópica: _____

Integridade da gestação ectópica à internação: () Íntegra () Rota

Atividade cardíaca embrionária: () Presente () Ausente

β-hCG sérico antes do início do tratamento (____/____/____): _____

Sintomas à internação:

() Dor abdominal () Sangramento vaginal () Assintomática

() Outros: _____

Gravidez em uso de DIU: () Sim () Não

Gravidez decorrente de FIV: () Sim () Não

Gravidez decorrente de inseminação intrauterina: () Sim () Não

Tipo de tratamento primeiramente indicado:

☐ Clínico ☐ Cirúrgico ☐ Conduta expectante

Se tratamento clínico:

Protocolo de administração do metotrexato: ☐ Curto ☐ Longo

Dose total de metotrexato administrada: _____

Tratamento clínico com sucesso: ☐ Sim ☐ Não ☐ Ignorado

Número de dias de internação hospitalar: _____ **Número de dias até negatificação do β -hCG:** _____

Integridade da gravidez ectópica durante o acompanhamento médico:

☐ Íntegra ☐ Rota

Motivo da indicação de tratamento cirúrgico após realização de tratamento clínico:

☐ Rotura da gestação ectópica ☐ Dor abdominal persistente

☐ Manutenção dos níveis de β -hCG ☐ Aumento dos níveis de β -hCG

☐ Sangramento vaginal

☐ Outro: _____

Número de dias desde o início do tratamento clínico até o tratamento cirúrgico:

Se conduta expectante:

Conduta expectante com sucesso: ☐ Sim ☐ Não ☐ Ignorado

Número de dias até negatificação do β -hCG: _____

Integridade da gravidez ectópica durante o acompanhamento médico:

☐ Íntegra ☐ Rota

Motivo da indicação de tratamento cirúrgico após realização de conduta expectante:

☐ Rotura da gestação ectópica ☐ Dor abdominal persistente

☐ Manutenção dos níveis de β -hCG ☐ Aumento dos níveis de β -hCG

☐ Sangramento vaginal

☐ Outro: _____

Número de dias desde o início do tratamento clínico até o tratamento cirúrgico:

Se tratamento cirúrgico:

Motivo da indicação do tratamento cirúrgico como terapia inicial:

Via de acesso para abordagem cirúrgica:

- () Laparotomia mediana () Laparotomia à Pfannenstiel
() Laparoscopia

Tipo de cirurgia realizada para tratar a gravidez ectópica:

- () Salpingectomia () Salpingostomia () Salpingectomia + Ooforectomia
() Outro: _____

Integridade da tuba contralateral: () Íntegra () Danificada () Ausente

Intercorrências

Internação em UTI: () Sim () Não

Necessidade de transfusão sanguínea: () Sim () Não

Histerectomia devido à ectópica: () Sim () Não

Necessidade de reabordagem cirúrgica: () Sim () Não

Óbito devido à ectópica: () Sim () Não

Antecedentes Pessoais

Idade à internação hospitalar: _____

Escolaridade: _____

Estado marital: _____

Cor ou raça: _____

Peso à internação hospitalar: _____ Altura: _____

Número de gestações prévias: _____ Partos vaginais: _____

Partos cesárea: _____ Abortos: _____

Gestação ectópica prévia: () Sim () Não

Laqueadura tubária prévia: () Sim () Não

Laparotomia (exceto cesárea) / Laparoscopia prévia: () Sim () Não

Laparotomia / Laparoscopia prévia por DIP: () Sim () Não

Laparotomia / Laparoscopia prévia por ENDOMETRIOSE: () Sim () Não

Laparotomia / Laparoscopia prévia por ECTÓPICA: () Sim () Não

Uso prévio de DIU como anticoncepcional: () Sim () Não () Ignorado

Tabagismo: () Sim () Não () Ignorado

OBSERVAÇÕES:

ANEXO 2 – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

UNICAMP - CAMPUS
CAMPINAS

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DA EMENDA**

Título da Pesquisa: Análise retrospectiva dos casos de gravidez ectópica acompanhados no CAISM-UNICAMP entre 2000 e 2017

Pesquisador: Luiz Francisco Cintra Baccaro

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 53019116.6.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti - CAISM

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.689.769

Apresentação do Projeto:

Trata-se de uma solicitação de emenda um (1) ao projeto original aprovado em 01 de Março de 2016.



UNICAMP - CAMPUS
CAMPINAS



Continuação do Parecer: 2.689.769

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisador solicita extensão da coleta de dados para os anos de 2016 e 2017. Mantém aspecto retrospectivo.

Relatório parcial:

SITUAÇÃO DA PESQUISA- Em andamento.

Previsão de conclusão: 30/10/2018.

Número de participantes incluídos na pesquisa: 586.

Não houve intercorrência com o participante, segundo a Resolução CNS/MS 466/12 e suas complementares.

Dados ainda não publicados: A equipe de pesquisa acredita que a complementação dos dados com os casos atendidos entre 2016 e 2017 aumentará o poder de análise pois alguns resultados foram limítrofes para alcançar significância estatística.

Justificativa da Emenda: Encaminho solicitação de emenda ao projeto de pesquisa intitulado "Análise retrospectiva dos casos de gravidez ectópica acompanhados no CAISM UNICAMP entre 2000 e 2015". O projeto foi concluído com êxito em janeiro de 2018 e serviu como base para defesa de dois trabalhos de conclusão de curso de médicos residentes em Tocoginecologia. Acreditamos, porém, que a complementação do banco de dados com a análise de casos atendidos nos anos de 2016 e 2017 aumentaria nosso poder de análise, já que alguns dos resultados foram limítrofes para alcançar significância estatística. Com isso, solicito autorização para analisar os prontuários de casos de gravidez ectópica acompanhados no CAISM UNICAMP no período de 01/01/2016 a 31/12/2017, mantendo o desenho do projeto aprovado por este Comitê de Ética em Pesquisa em 01/03/2016.

Objetivo da Pesquisa:

Nada é alterado do projeto original.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Nada é alterado do projeto original.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresenta projeto plataforma brasil com justificativa da emenda e descrição no cronograma da nova etapa do projeto.

cartaaocp.docx - com a mesma justificativa.

- projectopicacorrigo.pdf: projeto completo com destaque nas alterações.

Para atender pendências:

- relatorioparcial.doc: relatório parcial - APROVADO.

- cartarespostaaoparecer.docx

Recomendações:

Nada consta.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Em consideração ao parecer anterior Número do Parecer: 2.623.533 de 26 de Abril de 2018, pesquisador declara em carta resposta cartarespostaaoparecer.docx 08/05/2018:

1- "... houve um equívoco com atraso na apresentação do relatório parcial. Anexamos à Plataforma Brasil um relatório parcial sobre as atividades desenvolvidas até o presente momento."

2- "...quem continuará a coleta de dados é a médica Bárbara Virgínia Gonçalves Tavares, aluna

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.689.769

regularmente matriculada no mestrado em Tocoginecologia."

O relatório parcial apresentado está adequado e descrito em "Comentários e Considerações sobre a Pesquisa".

Conclusão: emenda aprovada.

Considerações Finais a critério do CEP:

- O sujeito de pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.
- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado.
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.
- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.
- Relatórios parciais e final, em formulário próprio do CEP, devem ser apresentados ao CEP,

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

Página 03 de 05



Continuação do Parecer: 2.689.769

inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1105930_E1.pdf	08/05/2018 22:06:13		Aceito
Outros	relatorioparcial.doc	08/05/2018 22:05:48	Luiz Francisco Cintra Baccaro	Aceito
Outros	cartarespostaoparecer.docx	08/05/2018 22:05:12	Luiz Francisco Cintra Baccaro	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projectopicacorrigido.pdf	06/04/2018 09:01:23	Luiz Francisco Cintra Baccaro	Aceito
Outros	cartaaocp.docx	03/04/2018 09:08:17	Luiz Francisco Cintra Baccaro	Aceito
Outros	identidadefuncional.pdf	04/02/2016 20:01:12	Luiz Francisco Cintra Baccaro	Aceito
Outros	parecerconsubienciado.pdf	11/01/2016 12:47:58	Luiz Francisco Cintra Baccaro	Aceito
Outros	ANEXO1.pdf	11/01/2016 12:47:11	Luiz Francisco Cintra Baccaro	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	ANEXO2.pdf	11/01/2016 12:46:39	Luiz Francisco Cintra Baccaro	Aceito
Folha de Rosto	folhaderostopreenchida.pdf	11/01/2016 12:42:26	Luiz Francisco Cintra Baccaro	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 04 de Junho de 2018

Assinado por:
Maria Fernanda Ribeiro Bittar
(Coordenador)

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br