



CURSO DE MEDICINA

ANA CAROLINA SARMENTO BRIM

**FATORES DE RISCO PARA OCORRÊNCIA DE GRAVIDEZ
ECTÓPICA: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

**Salvador -BA
2021**

ANA CAROLINA SARMENTO BRIM

**FATORES DE RISCO PARA OCORRÊNCIA DE GRAVIDEZ
ECTÓPICA: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao curso de graduação em
Medicina da Escola Bahiana de Medicina e
Saúde Pública para aprovação parcial no 4º
ano de Medicina

Orientador: Dra. Ana Célia Diniz Cabral
Barbosa Romeo

**Salvador-BA
2021**

RESUMO

Introdução: Frente a elevada incidência de gravidez ectópica (GE) na população geral e alta taxa de morbimortalidade materna, a determinação dos seus fatores de risco é fundamental para direcionar atenção e cuidados aos grupos de risco, objetivando um diagnóstico precoce, desfecho favorável e desenvolver estratégias de prevenção.

Objetivo: Identificar os fatores de risco para ocorrência de GE. **Métodos:** Foi realizada a revisão sistemática com meta-análise nas bases de dados eletrônicas MEDLINE/PubMed, LILACS, The Cochrane Library e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Foram excluídos estudos com metodologia não definida e estudos publicados antes do ano 2000. Os títulos, resumos e textos completos foram lidos pelos autores de modo independente, utilizando os critérios de inclusão e exclusão pré-definidos, e as divergências foram discutidas. A extração de dados e avaliação da qualidade metodológica foi realizada por cada autor de forma padronizada. Foram avaliados dezesseis fatores de risco. Os cálculos da metanálise foram realizados pelo software Revier Manager 5.3 (RevMan 5.3).

Resultados: Foram encontrados 715 estudos, sendo que 11 foram selecionados para a revisão. As pesquisas foram realizadas entre 2003 e 2019 e incluíram 25.051 pacientes. História de GE (OR 9.03; CI 95% 7.18 – 11.35; $I^2 = 67\%$), doença inflamatória pélvica (OR 4.00; CI 95% 3.46 – 4.61; $I^2 = 0\%$), infertilidade (OR 3.70; CI 95% 3.23 – 4.23; $I^2 = 48\%$), cirurgias abdominal e pélvica (OR 5.60; CI 95% 4.83 – 6.49; $I^2 = 81\%$) e ligadura prévia (OR 5.59; CI 95% 2.49 – 12.55; $I^2 = 0\%$) mostraram-se fortemente associados à ocorrência de GE. Idade materna avançada [30-34 anos (OR 1.13; CI 95% 1.03 - 1.24; $I^2 = 11\%$) e ≥ 40 anos (OR 1.46; CI 95% 1.19 - 1.78; $I^2 = 88\%$)], estado civil (OR 1.19; CI 95% 1.03 - 1.37; $I^2 = 88\%$), tabagismo (OR 2.00; CI 95% 1.75 - 2.28; $I^2 = 81\%$), número de parceiros excedendo um (OR 1.26; CI 95% 1.08 – 1.48; $I^2 = 89\%$), história de aborto espontâneo (OR 1.34; CI 95% 1.23 – 1.46; $I^2 = 92\%$) e induzido (OR 2.00; CI 95% 1.70 – 2.36; $I^2 = 89\%$), uso prévio de contracepção de emergência (OR 1.11; CI 95% 1.00 – 1.24; $I^2 = 93\%$) e de dispositivo intrauterino (OR 2.32; CI 95% 2.05 - 2.62; $I^2 = 92\%$) demonstram um risco ligeiramente aumentado. Uso de anticoncepcional oral (OR 0.77; CI 95% 0.66 – 0.90; $I^2 = 86\%$) se mostrou um fator de proteção, enquanto o impacto do uso de preservativos na ocorrência de GE parece ser muito limitado (OR 0.93; CI 95% 0.83 – 1.05; $I^2 = 83\%$). **Conclusão:** Frente aos achados descritos, a presença de fatores de risco apontados como fortes fundamenta a aplicação de uma política de rastreamento para GE entre essas mulheres.

Palavras-chave: Gravidez ectópica. Fator de risco. Metanálise.

ABSTRACT

Introduction: Given the high incidence of ectopic pregnancy (EP) in the general population and high maternal morbidity and mortality rate, the determination of risk factors for the occurrence of EP is essential to direct attention and care to risk groups, aiming an early diagnosis, a favorable outcome and development of prevention strategies.

Objective: Identify risk factors for the occurrence of EP. **Methods:** A systematic review with meta-analysis was performed in the electronic databases MEDLINE / PubMed, LILACS, The Cochrane Library, and Virtual Health Library (VHL). We excluded studies with undefined methodology and studies published before the year 2000. Titles, abstracts and full texts were read by the authors independently, using the pre-defined inclusion and exclusion criteria, and the differences were discussed. Data extraction and assessment of methodological quality was performed by each author in a standardized way. Sixteen risk factors were evaluated. The meta-analysis calculations were performed by the Reviwer Manager 5.3 software (RevMan 5.3). **Results:** A total of 715 studies were found, 11 of which were selected for the review. The surveys were conducted between 2003 and 2019 and included 25.051 patients. EP history (OR 9.03; IC 95% 7.18 – 11.35; $I^2 = 67\%$), pelvic inflammatory disease (OR 4.00; IC 95% 3.46 – 4.61; $I^2 = 0\%$), infertility (OR 3.70; IC 95% 3.23 – 4.23; $I^2 = 48\%$), abdominal and pelvic surgeries (OR 5.60; IC 95% 4.83 – 6.49; $I^2 = 81\%$) and previous tubal ligation (OR 5.59; IC 95% 2.49 – 12.55; $I^2 = 0\%$) were shown to be strongly associated to the occurrence of EP. Advanced maternal age [30-34 years (OR 1.13; CI 95% 1.03 - 1.24; $I^2 = 11\%$) and ≥ 40 years (OR 1.46; CI 95% 1.19 - 1.78; $I^2 = 88\%$)], marital status (OR 1.19; CI 95% 1.03 - 1.37; $I^2 = 88\%$), smoking (OR 2.00; CI 95% 1.75 - 2.28; $I^2 = 81\%$), number of partners exceeding one (OR 1.26; CI 95% 1.08 - 1.48; $I^2 = 89\%$), history of spontaneous (OR 1.34; CI 95% 1.23 - 1.46; $I^2 = 92\%$) and induced abortion (OR 2.00; CI 95% 1.70 - 2.36; $I^2 = 89\%$), previous use of emergency contraception (OR 1.11; 95% CI 1.00 – 1.24; $I^2 = 93\%$) and intrauterine device (OR 2.32; 95% CI 2.05 - 2.62; $I^2 = 92\%$) demonstrated a slightly increased risk. The use of oral contraceptives (OR 0.77; CI 95% 0.66 – 0.90; $I^2 = 86\%$) proved to be a protective factor, while the impact of condom use on the occurrence of EP seems to be very limited (OR 0.93; CI 95% 0.83) – 1.05; $I^2 = 83\%$). **Conclusion:** In view of the findings, the presence of risk factors identified as strong underlies the application of a screening policy for EP among these women.

Keywords: Ectopic pregnancy. Risk factor. Meta-analysis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | |
|---|----|
| Figura 1 – Fluxograma da seleção dos artigos | 16 |
| Figura 2 – Qualidade dos estudos: ferramenta STROBE | 17 |
| Figura 3 – Qualidade dos estudos: ferramenta STROBE | 18 |
| Figura 4 – Metanálise da faixa etária entre 30 e 34 anos | 27 |
| Figura 5 – Metanálise da faixa etária maior ou igual a 40 anos | 27 |
| Figura 6 – Metanálise do estado civil (solteira) | 27 |
| Figura 7 – Metanálise do tabagismo | 28 |
| Figura 8 – Metanálise de múltiplos parceiros (> 1) | 28 |
| Figura 9 – Metanálise do aborto espontâneo prévio | 28 |
| Figura 10 – Metanálise do aborto induzido prévio | 28 |
| Figura 11 – Metanálise da gravidez ectópica prévia | 29 |
| Figura 12 – Metanálise da doença inflamatória pélvica prévia | 29 |
| Figura 13 – Metanálise da história de infertilidade | 29 |
| Figura 14 – Metanálise da cirurgia abdominal e pélvica | 29 |
| Figura 15 – Metanálise da ligadura tubária prévia | 30 |
| Figura 16 – Metanálise do uso de preservativo | 30 |
| Figura 17 – Metanálise do uso de anticoncepcional oral | 30 |
| Figura 18 – Metanálise do uso de dispositivo intrauterino | 30 |
| Figura 19 – Metanálise do uso de contracepção de emergência | 31 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|----|
| Tabela 1 – Características gerais dos estudos selecionados | 20 |
| Tabela 2 – Características das amostras populacionais dos artigos selecionados | 21 |
| Tabela 3 – Características das amostras populacionais dos artigos selecionados | 22 |
| Tabela 4 – Características das amostras populacionais dos artigos selecionados | 23 |
| Tabela 5 – Características das amostras populacionais dos artigos selecionados | 24 |
| Tabela 6 – Características das amostras populacionais dos artigos selecionados | 25 |
| Tabela 7 – Características das amostras populacionais dos artigos selecionados | 26 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|----------|---|
| GE | Gravidez Ectópica |
| DIU | Dispositivo Intrauterino |
| COCs | Contraceptivos Orais Combinados |
| LNG-EC | Contraceptivo de emergência apenas com Levonorgestrel |
| POPs | Pílula apenas de Progesterona |
| DMPA | Acetato de Depomedroxiprogesterona |
| DIP | Doença Inflamatória Pélvica |
| USTV | Ultrassonografia Transvaginal |
| Beta-hCG | Hormônio Gonadotrofina Coriônica Humana |
| DES | Dietilestilbestrol |
| ART | Tratamento de Reprodução Assistida |
| ACO | Anticoncepcional Oral |

SUMÁRIO

| | |
|---|-----------|
| 1. INTRODUÇÃO | 8 |
| 2. OBJETIVOS | 9 |
| 2.1 Objetivo primário | 9 |
| 3. REVISÃO DE LITERATURA | 9 |
| 4. METODOLOGIA | 13 |
| 4.1. Desenho de Estudo | 13 |
| 4.2. Estratégia de Busca | 13 |
| 4.3. Critérios de Inclusão e Exclusão | 13 |
| 4.4. Identificação e Seleção dos Estudos | 14 |
| 4.5. Extração de Dados | 14 |
| 4.6. Análise Estatística | 14 |
| 4.7. Variáveis | 14 |
| 4.7.1. Natureza | 14 |
| 4.7.2. Escala | 15 |
| 4.7.3. Relação Expressa | 15 |
| 4.8. Aspectos éticos | 15 |
| 5. RESULTADOS | 15 |
| 5.1. Identificação e seleção dos estudos | 15 |
| 5.2. Características dos estudos selecionados | 19 |
| 6. DISCUSSÃO | 32 |
| 7. CONCLUSÃO | 36 |
| FINANCIAMENTO | 37 |
| REFERÊNCIAS | 38 |
| ANEXO A – Metodologia PRISMA | 43 |

1 INTRODUÇÃO

A gravidez ectópica (GE) se refere a implantação e desenvolvimento do blastocisto fora da cavidade uterina, sendo a localização tubária a mais frequente^{1,2}. Essa enfermidade integra a síndrome hemorrágica do 1º trimestre e consiste na principal causa de morte materna desse mesmo período³⁻⁵. A GE é responsável por, aproximadamente, 6% a 13% de todos os óbitos maternos, e está presente em cerca de 2% das gestações, sendo importante pontuar que a sua incidência aumenta para 15% se houver história de GE anterior, e para expressivos 25% em mulheres com dois ou mais casos prévios^{2,5}. A alta taxa de incidência da GE, tem disposição crescente nos últimos anos, chegando a atingir cerca de 1 a cada 80 a 100 gestações⁵. Alguns estudos atribuem essa tendência a um aumento na incidência de doença inflamatória pélvica (DIP) e de tabagismo, além de ampliações nas tecnologias de reprodução assistida^{4,5}.

Teoricamente, é sabido que qualquer circunstância, desde defeitos anatômicos até fatores hormonais, que perturbe a migração do conceito para a cavidade uterina, pode aumentar a chance de ocorrência de uma GE na mulher. Dessa forma, são apontados como fatores de risco para ocorrência de GE: história de cirurgia tubária, abdominal ou pélvica, infertilidade, endometriose, falha de métodos contraceptivos, uso de anticoncepção de emergência, afecções tubárias, coitarca antes dos 18 anos, idade materna avançada, abortos prévios, histórico familiar, entre outros^{1,6,7}.

Aproximadamente 70% dos casos de GE tubária tem uma manifestação subaguda da doença, onde o paciente se apresenta ao serviço de emergência cursando com quadro não característico². Quadro este, que se não for identificado precocemente, pode evoluir para cenário crítico de choque hemorrágico⁴. Isto implica em um tratamento agressivo, e consequentemente em prognóstico nefasto, que pode custar o futuro reprodutor da mulher ou até mesmo ser fatal⁸. Apesar de ser uma emergência obstétrica grave, as novas tecnologias têm permitido diagnósticos cada vez menos invasivos, mais precisos e em fases iniciais, com o uso da ultrassonografia transvaginal (USTV) e a dosagem dos títulos da fração beta do hormônio da gonadotrofina coriônica humana (beta-hCG)^{3,4,8}. Esse cenário viabilizou importantes aperfeiçoamentos na terapêutica da GE, visto que aumentou as possibilidades de tratamento e do emprego de condutas mais conservadoras, como a salpingostomia via laparoscópica ou tratamento clínico, com a conduta expectante ou medicamentosa, em detrimento das laparotomias e salpingectomias, antes tidas como condutas-padrão^{4,5}.

Isto posto, determinar os fatores de risco para ocorrência de GE é de extrema importância, visto que permite direcionar cuidados especiais e uma atenção redobrada e minuciosa aos grupos de risco, almejando um diagnóstico precoce e um desfecho favorável, que preserve o futuro obstétrico da mulher^{3,4,6}. Ainda assim, existe na literatura médica grandes divergências e lacunas quanto a determinação dos fatores de risco, por isso, essa revisão sistemática e metanálise objetiva compilar, revisar e validar os principais fatores de risco para ocorrência da GE.

2 OBJETIVOS:

2.1 Objetivo primário:

Identificar os fatores de risco para ocorrência de Gravidez Ectópica.

3 REVISÃO DE LITERATURA

A palavra “ectópica” vem do radical grego “ektopos”, que traduz “fora do lugar”⁵. Assim, segundo a Febrasgo, a Gravidez Ectópica (GE) é definida como a implantação e o desenvolvimento do ovo fora da cavidade corporal do útero⁵. A primeira documentação sobre essa enfermidade foi feita no século X, e é atribuída ao cirurgião árabe Albucasis, que descreveu ossos fetais sendo extrusados de um seio em supuração na região umbilical⁹. A partir do século XVII, casos adicionais de GE foram descritos: em 1694, Mauriceau discorreu sobre as complicações dessa doença; mais tarde, em 1876, Parry sugeriu a laparotomia como terapêutica; já em 1884, Lawson Tait apontou a salpingectomia via laparotomia como conduta-padrão; anos depois, em 1953, Stromme consagrou a salpingostomia; na década seguinte, em 1966, testes sorológicos imunológicos para gonadotrofina coriônica humana (hCG) foram desenvolvidos; posteriormente, em 1970, destacou-se o diagnóstico por imagem com ultrassonografia. Quase 10 anos depois, Tanaka et al., em 1982, foram os primeiros a relatar o tratamento medicamentoso; já no século XXI, uma declaração de consenso publicada em 2011 propôs novas definições e medidas de resultados finais para o diagnóstico de GE^{2,9}. Dessa forma, é notório que a GE consiste em um problema de saúde pública relevante e desafiador, e como tal, o tema exige constantes discussões da literatura, visto que, atualmente, representa 2% das gestações e é responsável por 9% de todos os óbitos gestacionais².

Do ponto de vista anatomopatológico, a GE pode se instalar em locais variados. A localização mais frequente é a tubária, que corresponde a cerca de 95% dos casos^{2,4,5}. Nesta

região, a nidação do ovo pode ocorrer em qualquer ponto da tuba uterina, dentre elas, o interstício, o istmo e a ampola, sendo esta última a posição mais frequente e responsável por 80% dos quadros de GE tubária^{4,5}. Entretanto, a GE pode se dispor também no ovário, na cavidade abdominal, no cérvix e em cicatriz de cesárea^{2,4,5}. A afecção ovariana constitui 3% das ectocieses^{2,4,5}. Já a gravidez abdominal, está presente em apenas 1% dos casos, porém a sua taxa de mortalidade é mais de 7 vezes superior à da localização tubária e quase 100 vezes maior que a taxa de mortalidade da gestação uterina^{2,4,5}. E, por último, as gestações cervical e de cicatriz cesárea, são formas mais raras de ectopia, possuindo uma incidência inferior a 1%².

O quadro clínico da GE possui uma tríade clássica, que inclui dor abdominal, irregularidade menstrual e sangramento vaginal⁶. Apesar disso, apenas cerca de 30% dos casos apresentam esses sintomas simultaneamente¹, visto que, somente 66% das pacientes com GE referem amenorreia, e, não raramente, o atraso menstrual também pode ser ocultado por hemorragia vaginal². Ademais, esses achados são inespecíficos, podendo estar presentes também num quadro de abortamento espontâneo⁸.

A GE pode ter uma apresentação clínica subaguda ou aguda. A primeira corresponde a grande maioria dos casos (70%)², e, além da tríade clássica, a paciente pode apresentar alguns achados no exame físico, como útero ligeiramente aumentado, dor pélvica a manipulação cervical e massa anexial palpável; entretanto, a ausência ou presença desses sinais não são suficientes para afastar ou confirmar, de forma segura, o diagnóstico⁸.

Por outro lado, a apresentação clínica aguda, apesar de representar uma minoria dos episódios (30%), demanda maior atenção, devido a sua gravidade e alta morbimortalidade². Esse cenário está muito relacionado com os casos de rotura tubária e de abortamento, que rapidamente evoluem para um quadro crítico de abdome agudo hemorrágico cirúrgico. Nesses casos mais graves, a dor é sincopal, lancinante e se torna generalizada por todo o abdome, estando, muitas vezes, acompanhada de náuseas e vômitos e podendo, ainda, apresentar dor referida na escápula em virtude da irritação diafragmática pelo hemoperitônio⁵. Assim, diante ao seu caráter de urgência, o quadro agudo exige terapêuticas mais agressivas e invasivas, como a salpingectomia ou, inclusive, a histerectomia, que podem comprometer o futuro reprodutivo da mulher ou, até mesmo, ser fatal⁵.

Há 2 séculos as estatísticas de óbitos gestacionais secundários à GE eram extremamente elevadas, chegando a ser superiores a 60%⁷. Já no século XX, até a década de 70, menos de 20% das gestações ectópicas eram identificadas antes da ruptura, levando a uma alta taxa de morbimortalidade⁷. Atualmente, os óbitos causados por essa enfermidade diminuíram em mais de 90%, e isso se tornou possível graças as novas tecnologias que permitiram um diagnóstico menos invasivo e mais precoce⁷. Nesse sentido, os adventos da ultrassonografia transvaginal (USTV) e da dosagem dos títulos da fração beta do hormônio da gonadotrofina coriônica humana (beta-hCG)^{2,5,7}, permitiram um manejo mais conservador e um declínio de 35,5 mortes para 3,8 por 1000 gestações ectópicas⁷. Esse cenário fomentou importantes evoluções na terapêutica da GE, visto que ampliou as perspectivas e alternativas de tratamento, e ainda possibilitou o emprego de condutas mais conservadoras, como a salpingostomia via laparoscópica ou tratamento clínico, com a conduta expectante ou medicamentosa. Por consequência, as laparotomias e salpingectomias perderam o posto de conduta de referência, e passaram a ser reservadas aos casos mais graves e complexos, como os de GE não íntegra em que há instabilidade hemodinâmica, ou quando ocorre recidiva de GE na mesma tuba, por exemplo⁵.

A despeito do aperfeiçoamento diagnóstico e terapêutico e da utilização de exames subsidiários cada vez menos invasivos, ainda assim, em aproximadamente 50% das mulheres acometidas por GE que dão entrada no departamento de emergência, a afecção não é identificada na atendimento médica inicial⁷. À vista disso, e diante dos desfechos muitas vezes ominosos, como infertilidade e óbito, a identificação de fatores de risco para ocorrência de GE tem sido uma pauta muito discutida na literatura médica nos últimos anos. Nesse sentido, em 1996, uma metanálise holandesa, concluiu que episódios prévios de GE, cirurgia tubária prévia, patologia tubária documentada e exposição uterina a dietilestilbestrol (DES) teriam uma associação forte com a ocorrência de GE, enquanto fatores como história de infecções genitais, infertilidade e número de parceiros sexuais >1 foram associados apenas a um ligeiro aumento de risco¹⁰. Anos depois, em 2003, Bouyer e colaboradores conceituaram a história de tabagismo e de infecções sexualmente transmissíveis como os fatores de risco principais para o acometimento por GE; enquanto outros fatores, a exemplo da idade materna, história de abortos, de infertilidade e de cirurgia tubária, foram considerados de risco adicional¹¹. Já em 2006, Selway *et al.* confirmaram existir uma relação forte entre tabagismo e GE, porém apontaram uma associação fraca entre infecção genital prévia e infertilidade com o diagnóstico de GE, e ainda identificaram episódios de GE prévios e história de cirurgia tubária como fatores de risco

muito significativos⁸. Mais tarde, em 2017, um estudo retrospectivo alemão com mais de 100 mil pacientes, corroborou esta afirmação, e completou sugerindo que transtornos psiquiátricos, a exemplo da depressão e ansiedade, exibiram efeito adicional sobre o risco de GE¹². O estudo em questão levanta a hipótese de que essas doenças e suas terapêuticas associadas podem modificar a função tubária e, com isso, levar a uma nidadação extrauterina¹².

Além disso, outros estudos indicaram existir uma relação entre o uso de alguns métodos contraceptivos com o risco de GE. Parashi *et al.* observaram que o uso do DIU aumenta significativamente a chance de desenvolver GE, enquanto o uso de contraceptivos orais previne a mulher dessa enfermidade¹³. De acordo com o estudo, isso acontece pelo fato do DIU, ao contrário dos anticoncepcionais orais, não inibir a ovulação; logo ele é mais efetivo para prevenir gravidez intrauterina do que a gravidez extrauterina, denotando um risco aumentado para a ocorrência de gestação ectópica. Apontou-se ainda a salpingotripsia como um fator de risco relevante, o que é ratificado pelo recente estudo germânico supracitado^{12,13}.

L. Marion e G. Meeks *et al.* classificaram o número de parceiros sexuais > 1 como fator de risco moderado para ocorrência de GE, pois o número de parceiros aumenta a chance de desenvolver infecções pélvicas, assim como uma coitarca antes dos 18 anos⁹. Outrossim, os autores julgaram como fraca a associação entre GE e pacientes sob tratamento de reprodução assistida (ART)⁹. Em contraposição, um estudo indiano, publicado em 2017, descreveu o tratamento para infertilidade como um dos fatores de risco mais comuns¹.

Ademais, na literatura também há divergências quanto a associação entre idade materna e o diagnóstico de GE. Nos anos 90, um estudo de caso-controle realizado em maternidades de Paris não mostrou um vínculo significativo de tal fator com a enfermidade¹⁴. Entretanto, em 2006, A. Karaer *et al.* notaram uma tendência progressiva na chance de ocorrência de GE em pacientes com idade materna avançada¹⁵. Alinhado com esta última análise, alguns estudos associam esse aumento no risco de GE à uma maior exposição a outros fatores de risco com o avançar da idade, como patologias tubárias, cirurgias pélvicas, DIP etc^{9,12}. Além disso, sabe-se que condições que dificultam o curso do embrião pela tuba e cavidade uterina, como obstruções anatômicas, anormalidades congênitas, na mobilidade e função ciliar tubária, podem, de alguma forma, estar associadas a uma implantação ectópica⁹.

Apesar das discordâncias, é um consenso indubitável que a GE compõe uma das mais comuns e graves emergências ginecológicas e consiste em relevante causa de morbimortalidade feminina em todo o mundo^{2,4,5}. Portanto, essa revisão de literatura e metanálise se faz primordial na medida em que compila, corrobora e retifica os principais fatores de risco para ocorrência da GE. A identificação desses fatores é de extrema importância para o direcionamento de atenção e cuidados aos grupos de risco, a fim de permitir a realização de diagnósticos precoces, diminuir a necessidade de cirurgias, desenvolver estratégias de prevenção e, com isso, reduzir a incidência da GE e preservar o futuro reprodutor da mulher.

4 METODOLOGIA

4.1 Desenho de Estudo

Trata-se de uma revisão sistemática com metanálise. O estudo foi conduzido conforme a metodologia Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA), atuando como protocolo norteador do estudo¹⁶.

4.2 Estratégia de Busca

As buscas de literaturas foram realizadas na base de dados eletrônicas MEDLINE/PubMed, LILACS, The Cochrane Library e Biblioteca Virtual de saúde, por meio da combinação de descritores, incluindo termos do Medical Subject Headings (MeSH). Os termos usados para a busca foram relacionados à população de interesse e aos parâmetros que se deseja estudar: “Ectopic Pregnancy” OR “Ectopic Gestation” AND “Risk Factors” OR “Predisposing Factors”. Ademais, aplicou-se os seguintes filtros: estudos comparativos e estudos observacionais. Referências presentes nos artigos identificadas pela estratégia de busca eletrônica também foram procuradas, manualmente, a fim de somarem ao trabalho e à revisão de literatura, assim como capítulos de livros e protocolos.

4.3 Critérios de Inclusão e Exclusão

Os critérios de inclusão foram: estudos publicados em inglês e português, incluindo estudos observacionais. Foram excluídos estudos com metodologia não definida, resumos ou “abstracts” e estudos publicados anteriormente ao ano 2000. Também não foram consideradas revisões de literatura, ensaios clínicos, relatos de casos, série de casos, comentários e correspondências.

4.4 Identificação e Seleção dos Estudos

Uma dupla de autores, independentes, fez separadamente a leitura dos títulos e resumos de cada trabalho pré-selecionado, a fim de identificar somente os estudos que preenchiam corretamente os critérios de inclusão. Em seguida, foi feita a leitura dos artigos, separadamente, por dois autores, a fim de assegurar os critérios da revisão sistemática. Quaisquer divergências entre os autores foram resolvidas por discussão e diálogo, na presença de um terceiro autor.

Para a avaliação da qualidade metodológica dos artigos selecionados utilizou-se a Iniciativa STROBE: *subsídios para a comunicação de estudos observacionais*¹⁷, atribuindo-se uma classificação em relação a cada item como: item integralmente atendido; parcialmente atendido; ou não ficou claro o cumprimento do item. Aqueles que atenderam aos critérios de qualidade na presente revisão sistemática obtiveram pelo menos 15 itens integral ou parcialmente atendidos.

4.5 Extração de Dados

A extração dos dados foi realizada por dois autores em um formulário de coleta pré-definido. Foram extraídas as seguintes características dos estudos: título, referência, desenho do estudo, país, ano, tamanho amostral. Além disso, registrou-se dados sobre os participantes de cada trabalho, número de participantes, idade, comorbidades, número de parceiros sexuais, uso de contraceptivos, hábitos de vida durante gestação e cirurgias prévias. E, por fim, coletou-se dados da presença de GE.

4.6 Análise Estatística

As análises foram realizadas utilizando o Software Review Manager 5.3 (Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014). Para a metanálise, serão usados o odds ratio (OR) e o intervalo de confiança de 95% (CI 95%), ajustados pós-análise multivariada. Outrossim, a estatística de I^2 será feito para determinar a heterogeneidade dos estudos.

4.7 Variáveis

4.7.1 Natureza

4.7.1.1 Variáveis qualitativas descontínuas:

Idade (anos), parceiros sexuais.

4.7.2 Escala

4.7.2.1 Variável Dicotômica:

História de doença inflamatória pélvica (sim, não), Gravidez Ectópica prévia (sim, não), problemas de fertilidade (presente, ausente), uso prévio de anticoncepcional oral (sim, não), uso prévio de DIU (sim, não), histórico de aborto induzido (sim, não), histórico de aborto espontâneo (sim, não), status civil (solteira, casada).

4.7.3 Relação Expressa

4.7.3.1 Variáveis preditoras:

Cirurgias prévias, hábitos de vida.

4.7.3.2 Variáveis de desfecho:

Presença de Gravidez Ectópica (sim, não).

4.8 Aspectos éticos

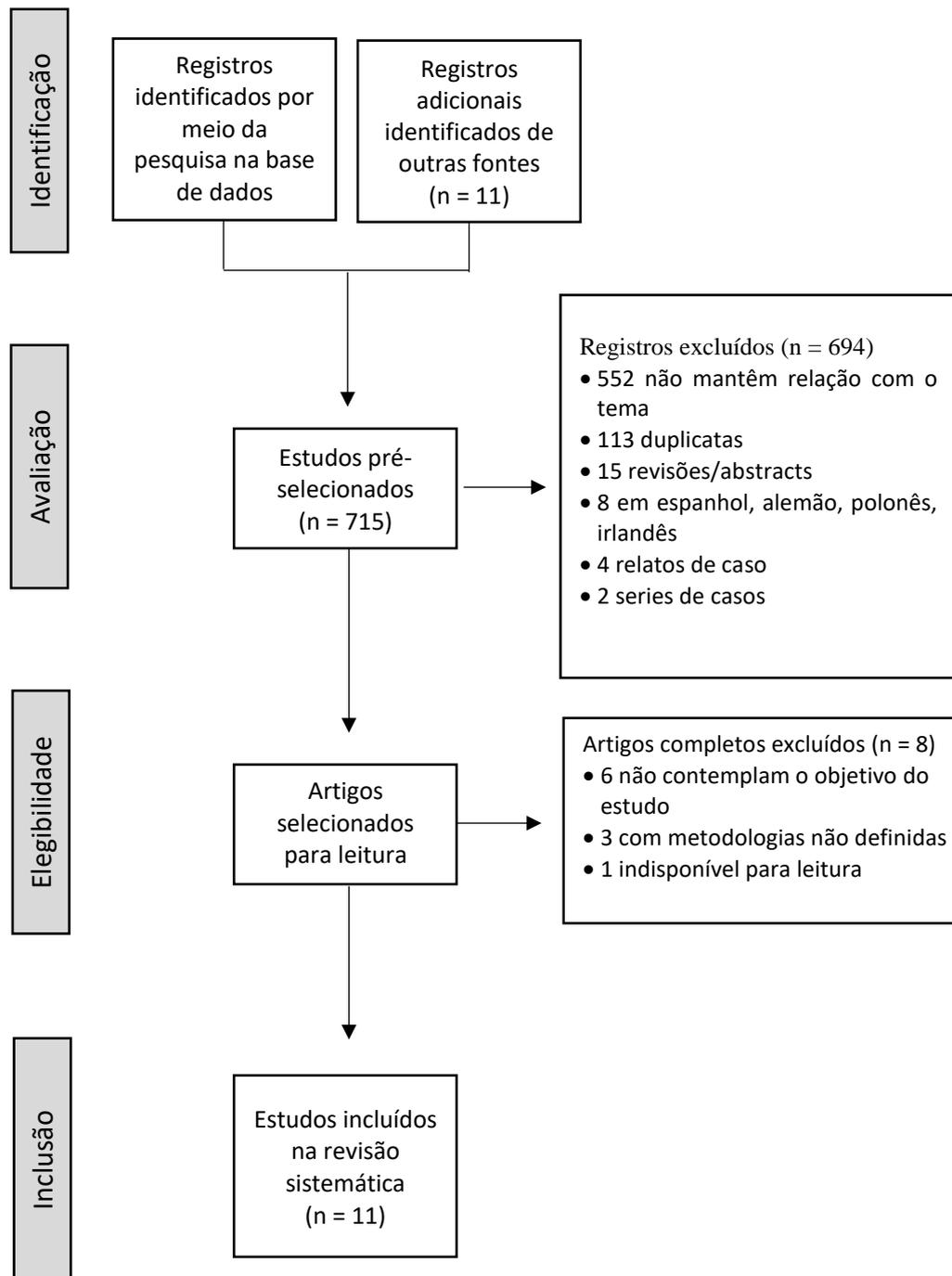
Por se tratar de uma revisão sistemática, a submissão ao CEP não se fez necessária.

5 RESULTADOS

5.1 Identificação e seleção dos estudos

Do total de 715 trabalhos encontrados nas bases de dados eletrônicas, 694 foram excluídos por não cumprirem os critérios de inclusão citados acima, obtendo-se 21 estudos para leitura na íntegra. Destes, permaneceram 11 estudos que atendiam as condições para inclusão na presente revisão sistemática (Figura 1). Os artigos selecionados foram estudos observacionais e retrospectivo.

Figura 1. Fluxograma da seleção dos artigos.



Fonte consultada: próprio autor.

A qualidade dos estudos foi avaliada com a ferramenta STROBE nas figuras 2 e 3.

Figura 2. Avaliação da qualidade dos estudos selecionados, com base nos itens da iniciativa STROBE.

| <i>Tópicos</i> | <i>Itens</i> | <i>Asah-Opoku et al (2019)</i> | <i>Assouni Mindjah et al (2018)</i> | <i>Shurie et al (2018)</i> | <i>M. Kashanian et al (2016)</i> | <i>Zhang J. et al (2015)</i> | <i>Li et al (2015)</i> |
|----------------------------------|--------------|--------------------------------|-------------------------------------|----------------------------|----------------------------------|------------------------------|------------------------|
| <i>Título e resumo</i> | 1 | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| <i>Introdução</i> | | | | | | | |
| <i>Fundamentação e Objetivos</i> | 2 | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| <i>Objetivos</i> | 3 | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| <i>Métodos</i> | | | | | | | |
| <i>Desenho do estudo</i> | 4 | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| <i>Contexto</i> | 5 | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| <i>Participantes</i> | 6 | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| <i>Variáveis</i> | 7 | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| <i>Fonte de dados/Mensuração</i> | 8 | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| <i>Viés</i> | 9 | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| <i>Tamanho do estudo</i> | 10 | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| <i>Variáveis quantitativas</i> | 11 | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| <i>Métodos estatísticos</i> | 12 | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| <i>Resultados</i> | | | | | | | |
| <i>Participantes</i> | 13 | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| <i>Dados descritivos</i> | 14 | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| <i>Dados do desfecho</i> | 15 | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| <i>Principais resultados</i> | 16 | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| <i>Outras análises</i> | 17 | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| <i>Discussão</i> | | | | | | | |
| <i>Resultados principais</i> | 18 | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| <i>Limitações</i> | 19 | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| <i>Interpretação</i> | 20 | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| <i>Generalização</i> | 21 | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| <i>Outras informações</i> | | | | | | | |
| <i>Financiamento</i> | 22 | ● | ● | ● | ● | ● | ● |

- Item integralmente atendido pelo artigo
- Item parcialmente atendido pelo artigo
- Não ficou claro o cumprimento do item pelo artigo

Figura 3. Avaliação da qualidade dos estudos selecionados, com base nos itens da iniciativa STROBE.

| Tópicos | Itens | Parashi et al (2014) | Li et al (2014) | A. Karaer et al (2006) | R. I. Anorlu et al (2005) | Bouyer et al (2003) |
|---------------------------|--------------|-----------------------------|------------------------|-------------------------------|----------------------------------|----------------------------|
| Título e resumo | 1 | ● | ● | ● | ● | ● |
| Introdução | | | | | | |
| Fundamentação e Objetivos | 2 | ● | ● | ● | ● | ● |
| Objetivos | 3 | ● | ● | ● | ● | ● |
| Métodos | | | | | | |
| Desenho do estudo | 4 | ● | ● | ● | ● | ● |
| Contexto | 5 | ● | ● | ● | ● | ● |
| Participantes | 6 | ● | ● | ● | ● | ● |
| Variáveis | 7 | ● | ● | ● | ● | ● |
| Fonte de dados/Mensuração | 8 | ● | ● | ● | ● | ● |
| Viés | 9 | ● | ● | ● | ● | ● |
| Tamanho do estudo | 10 | ● | ● | ● | ● | ● |
| Variáveis quantitativas | 11 | ● | ● | ● | ● | ● |
| Métodos estatísticos | 12 | ● | ● | ● | ● | ● |
| Resultados | | | | | | |
| Participantes | 13 | ● | ● | ● | ● | ● |
| Dados descritivos | 14 | ● | ● | ● | ● | ● |
| Dados do desfecho | 15 | ● | ● | ● | ● | ● |
| Principais resultados | 16 | ● | ● | ● | ● | ● |
| Outras análises | 17 | ● | ● | ● | ● | ● |
| Discussão | | | | | | |
| Resultados principais | 18 | ● | ● | ● | ● | ● |
| Limitações | 19 | ● | ● | ● | ● | ● |
| Interpretação | 20 | ● | ● | ● | ● | ● |
| Generalização | 21 | ● | ● | ● | ● | ● |
| Outras informações | | | | | | |
| Financiamento | 22 | ● | ● | ● | ● | ● |

- Item integralmente atendido pelo artigo
- Item parcialmente atendido pelo artigo
- Não ficou claro o cumprimento do item pelo artigo

Fonte consultada: Ferramenta STROBE

Quanto à qualidade dos estudos selecionados, os estudos de Zhang J. *et al.* (2015), Li *et al.* (2015) e Li *et al.* (2014) atingiram os melhores desempenhos, preenchendo todos os itens

propostos pelo STROBE: vinte e dois itens atendidos integralmente (fugas 2 e 3). Bouyer *et al.* (2003) cumpriu vinte e um itens integralmente, enquanto Assouni Mindjah *et al.* (2018) preencheu vinte itens integralmente e dois itens parcialmente. Ambos A. Karaer *et al.* (2016) e Parashi *et al.* (2014) pontuaram vinte e um itens, o primeiro preencheu dezenove integralmente e dois parcialmente, enquanto o segundo atendeu vinte itens de forma integral e um de forma parcial. Já R. I. Anorlu *et al.* (2005) pontuou vinte itens, dos quais dezoito foram cumpridos integralmente e dois parcialmente. Asah-Opoku *et al.* (2019) cumpriu dezoito itens de forma integral e três itens de forma parcial. M. Kashanian *et al.* (2016) preencheu vinte itens, sendo dezessete integralmente e três parcialmente. Por fim, Shurie *et al.* (2018) cumpriu quinze itens integralmente e cinco itens parcialmente.

5.2 Características dos estudos selecionados

As principais características gerais, populacionais e metodológicas dos estudos incluídos na revisão sistemática estão retratadas, respectivamente, nas tabelas 1 a 7. Foram incluídos 11 estudos observacionais analíticos do tipo caso controle^{3,13,25,15,18-24}.

Tabela 1. Características gerais dos estudos selecionados, ordenados por ano de publicação.

| Autor | País, Ano | Desenho de estudo | Tamanho da amostra |
|------------------------------|------------------------------|------------------------------------|--|
| <i>Asah-Opoku et al</i> | Gana, 2019 | Estudo observacional caso controle | Caso: 104 Controle: 208 312 |
| <i>Assouni Mindjah et al</i> | República dos Camarões, 2018 | Estudo observacional caso controle | Caso: 88 Controle: 176 264 |
| <i>Shurie et al</i> | Kenia, 2018 | Estudo observacional caso controle | Caso: 79 Controle: 237 316 |
| <i>M. kashanian et al</i> | Irã, 2016 | Estudo observacional caso controle | Caso: 308 Controle: 616 924 |
| <i>Zhang J. et al</i> | China, 2015 | Estudo observacional caso controle | Caso: 2.411 Controle: 4.835 7246 |
| <i>Li et al</i> | China, 2015 | Estudo observacional caso controle | Caso: 2411 Controle: 2416 4827 |
| <i>Parashi et al</i> | Irã, 2014 | Estudo observacional caso controle | Caso: 150 Controle: 300 450 |
| <i>Cheng li et al</i> | China, 2014 | Estudo observacional caso controle | Caso: 2.411 Controle: 4.835 7246 |
| <i>A. Karear et al</i> | Turquia, 2006 | Estudo observacional caso controle | Caso: 225 Controle: 375 600 |
| <i>R. I. Anorlu et al</i> | Nigéria, 2005 | Estudo observacional caso controle | Caso: 100 Controle: 280 380 |
| <i>Bouyer et al</i> | França, 2003 | Estudo observacional caso controle | Caso: 803 Controle: 1683 2486 |

Fonte consultada: o próprio autor

Tabela 2. Características das amostras populacionais estudadas

| Autor / Ano | 30-34 anos | | ≥ 40 anos | | Estado civil: solteira | |
|------------------------------|------------|----------|-----------|----------|------------------------|----------|
| | Caso | Controle | Caso | Controle | Caso | controle |
| <i>Asah-Opoku et al</i> | NI | NI | NI | NI | 40 | 20 |
| <i>Assouni Mindjah et al</i> | NI | NI | NI | NI | 26 | 45 |
| <i>Shurie et al</i> | NI | NI | NI | NI | 24 | 62 |
| <i>M. kashanian et al</i> | 59 | 100 | 16 | 14 | NI | NI |
| <i>Zhang J. et al</i> | 793 | 755 | 146 | 137 | 342 | 328 |
| <i>Li et al</i> | 793 | 755 | 146 | 137 | 342 | 328 |
| <i>Parashi et al</i> | NI | NI | NI | NI | NI | NI |
| <i>Li et al</i> | 793 | 755 | 146 | 137 | 342 | 328 |
| <i>A. Karear et al</i> | 59 | 43 | 12 | 5 | 10 | 1 |
| <i>R. I. Anorlu et al</i> | NI | NI | NI | NI | 27 | 84 |
| <i>Bouyer et al</i> | 273 | 487 | 40 | 19 | NI | NI |

NI: não informado no artigo.

Fonte consultada: o próprio autor

Tabela 3. Características das amostras populacionais estudadas

| Autor / Ano | Tabagismo | | Número de parceiros sexuais > 1 | | Aborto espontâneo prévio | |
|------------------------------|-----------|----------|---------------------------------|----------|--------------------------|----------|
| | Caso | Controle | Caso | Controle | Caso | Controle |
| <i>Asah-Opoku et al</i> | NI | NI | 84 | 137 | 26 | 54 |
| <i>Assouni Mindjah et al</i> | 21 | 18 | NI | NI | 32 | 51 |
| <i>Shurie et al</i> | NI | NI | NI | NI | 21 | 57 |
| <i>M. kashanian et al</i> | 33 | 13 | NI | NI | 71 | 89 |
| <i>Zhang J. et al</i> | 113 | 91 | NI | NI | 1494 | 1486 |
| <i>Li et al</i> | 113 | 91 | NI | NI | 1494 | 1486 |
| <i>Parashi et al</i> | NI | NI | NI | NI | 84 | 43 |
| <i>Li et al</i> | 113 | 91 | NI | NI | 1494 | 1486 |
| <i>A. Karear et al</i> | 88 | 55 | 21 | 5 | 45 | 37 |
| <i>R. I. Anorlu et al</i> | NI | NI | 68 | 118 | 41 | 48 |
| <i>Bouyer et al</i> | 389 | 508 | 547 | 1148 | 237 | 318 |

NI: não informado no artigo.

Fonte consultada: o próprio autor

Tabela 4. Características das amostras populacionais estudadas

| Autor / Ano | Aborto induzido prévio | | GE prévia | | DIP prévia | |
|------------------------------|------------------------|----------|-----------|----------|------------|----------|
| | Caso | Controle | Caso | Controle | Caso | Controle |
| <i>Asah-Opoku et al</i> | 59 | 73 | 5 | 0 | NI | NI |
| <i>Assouni Mindjah et al</i> | 38 | 47 | 6 | 2 | 50 | 44 |
| <i>Shurie et al</i> | NI | NI | NI | NI | NI | NI |
| <i>M. kashanian et al</i> | NI | NI | 26 | 3 | NI | NI |
| <i>Zhang J. et al</i> | NI | NI | 318 | 53 | 736 | 245 |
| <i>Li et al</i> | NI | NI | 318 | 53 | 736 | 245 |
| <i>Parashi et al</i> | NI | NI | 33 | 1 | NI | NI |
| <i>Li et al</i> | NI | NI | 318 | 53 | 736 | 245 |
| <i>A. Karear et al</i> | 73 | 50 | 20 | 3 | 30 | 4 |
| <i>R. I. Anorlu et al</i> | 91 | 118 | 4 | 6 | 68 | 95 |
| <i>Bouyer et al</i> | 143 | 220 | 127 | 20 | NI | NI |

NI: não informado no artigo; DIP: Doença Inflamatória Pélvica; GE: Gravidez Ectópica.

Fonte consultada: o próprio autor

Tabela 5. Características das amostras populacionais estudadas

| Autor / Ano | História de infertilidade | | Cirurgias abdominal/pélvica | | Ligadura tubária | |
|------------------------------|---------------------------|----------|-----------------------------|----------|------------------|----------|
| | Caso | Controle | Caso | Controle | Caso | Controle |
| <i>Asah-Opoku et al</i> | 9 | 4 | 37 | 26 | NI | NI |
| <i>Assouni Mindjah et al</i> | 32 | 32 | 5 | 1 | NI | NI |
| <i>Shurie et al</i> | NI | NI | NI | NI | NI | NI |
| <i>M. kashanian et al</i> | 45 | 47 | 78 | 71 | NI | NI |
| <i>Zhang J. et al</i> | 403 | 104 | 426 | 92 | NI | NI |
| <i>Li et al</i> | 403 | 104 | 426 | 92 | NI | NI |
| <i>Parashi et al</i> | 14 | 7 | 49 | 8 | 12 | 5 |
| <i>Li et al</i> | 403 | 104 | 426 | 92 | 14 | 2 |
| <i>A. Karear et al</i> | 56 | 19 | 5 | 1 | 4 | 1 |
| <i>R. I. Anorlu et al</i> | NI | NI | 34 | 23 | NI | NI |
| <i>Bouyer et al</i> | 242 | 182 | 190 | 57 | NI | NI |

NI: não informado no artigo.

Fonte consultada: o próprio autor

Tabela 6. Características das amostras populacionais estudadas

| Autor / Ano | Uso de preservativo | | ACO prévio | | Uso de DIU prévio | |
|------------------------------|---------------------|----------|------------|----------|-------------------|----------|
| | Caso | Controle | Caso | Controle | Caso | Controle |
| <i>Asah-Opoku et al</i> | 17 | 14 | NI | NI | NI | NI |
| <i>Assouni Mindjah et al</i> | NI | NI | NI | NI | 2 | 4 |
| <i>Shurie et al</i> | NI | NI | NI | NI | NI | NI |
| <i>M. kashanian et al</i> | NI | NI | NI | NI | 32 | 18 |
| <i>Zhang J. et al</i> | NI | NI | 132 | 107 | 387 | 280 |
| <i>Li et al</i> | NI | NI | 132 | 107 | 387 | 280 |
| <i>Parashi et al</i> | NI | NI | 8 | 24 | 34 | 14 |
| <i>Li et al</i> | 1723 | 1747 | 132 | 107 | 387 | 280 |
| <i>A. Karear et al</i> | 13 | 23 | 4 | 5 | 55 | 4 |
| <i>R. I. Anorlu et al</i> | 12 | 76 | NI | NI | 38 | 39 |
| <i>Bouyer et al</i> | NI | NI | 581 | 1377 | 215 | 153 |

NI: não informado no artigo; ACO: anticoncepcional oral; DIU: dispositivo intrauterino.

Fonte consultada: o próprio autor

Tabela 7. Características das amostras populacionais estudadas

| Autor / Ano | Uso prévio de contracepção de emergência | |
|------------------------------|--|----------|
| | Caso | Controle |
| <i>Asah-Opoku et al</i> | NI | NI |
| <i>Assouni Mindjah et al</i> | 22 | 31 |
| <i>Shurie et al</i> | 26 | 17 |
| <i>M. kashanian et al</i> | NI | NI |
| <i>Zhang J. et al</i> | 1112 | 1084 |
| <i>Li et al</i> | 1112 | 1084 |
| <i>Parashi et al</i> | NI | NI |
| <i>Li et al</i> | 1112 | 1084 |
| <i>A. Karear et al</i> | NI | NI |
| <i>R. I. Anorlu et al</i> | NI | NI |
| <i>Bouyer et al</i> | NI | NI |

NI: não informado no artigo.

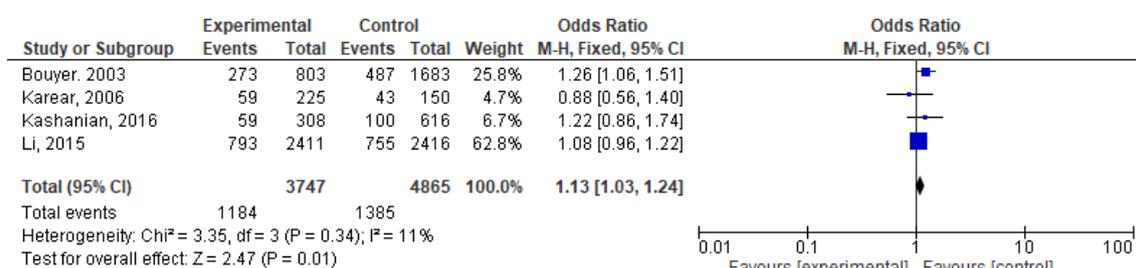
Fonte consultada: o próprio autor

As amostras variam de 264 a 7.246 participantes, que somando todos os estudos, totalizam 25.051 participantes, dos quais 9.090 são do grupo caso e 15.961 do grupo controle. Essa amostra populacional foi integrada por mulheres com GE no grupo caso, e por mulheres com gravidez intrauterina no grupo controle^{3,11,13,18,20,22-24}. Apenas dois estudos trouxeram dois grupos controles, integrados -separadamente- por mulheres não gestantes e com gravidez intrauterina^{21,25}. Por fim, somente um artigo trouxe três grupos controles, formados, de forma combinada, por mulheres não gestantes, gestantes que se submeteram a um aborto e mulheres com gravidez intrauterina¹⁵. A média de idade das participantes variou entre 26 e 28 anos no

grupo caso e entre 26 e 29 anos no grupo controle. Seis estudos não apresentaram a média de idade da amostra^{3,15,21,24-26}. Os estudos incluídos foram conduzidos em Gana, República dos Camarões, Kenia, Irã, China, Turquia, Nigéria e França (tabela 1).

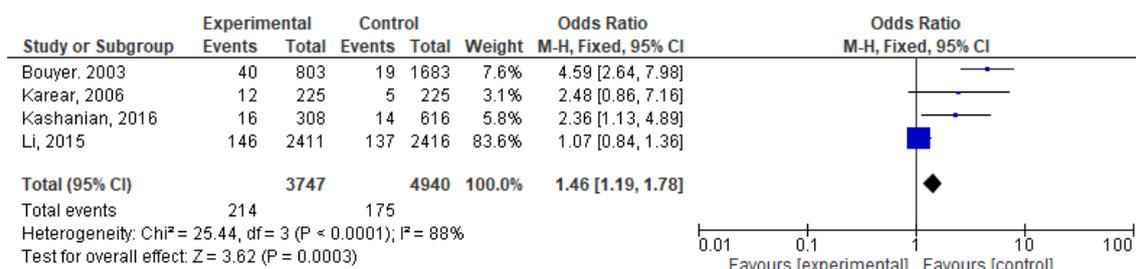
O diagnóstico de GE foi confirmado nos estudos através de um ou mais dos seguintes métodos: exame físico^{13,18,21,22,25}, achados ultrassonográficos^{3,11,13,18,21,22,25}, cirurgia^{3,11,20-23,25}, exame histopatológico^{15,20}, níveis séricos de Beta-HCG^{3,11,13,21,22,25}, história menstrual¹³.

Figura 4. Metanálise da faixa etária entre 30 e 34 anos.



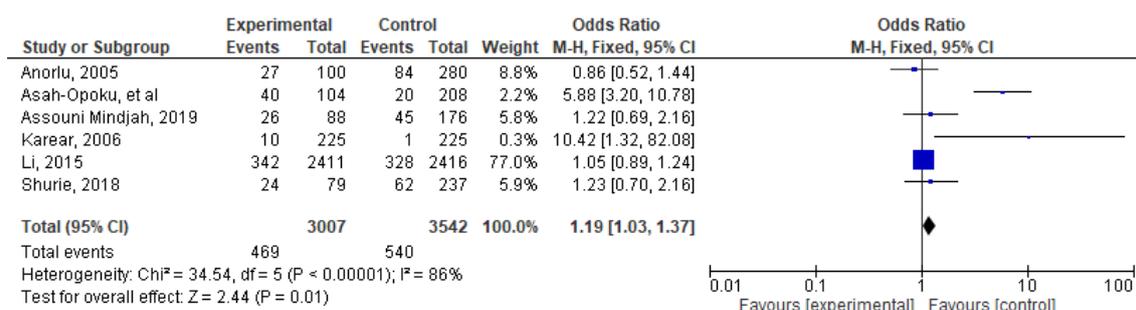
Fonte consultada: próprio autor.

Figura 5. Metanálise da faixa etária maior ou igual a 40 anos.



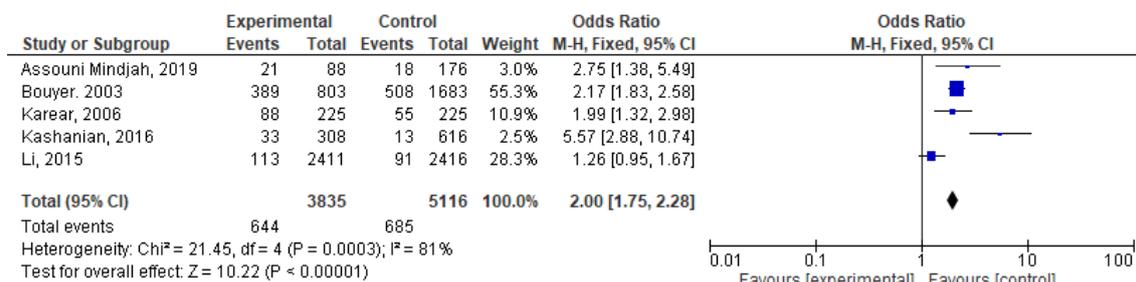
Fonte consultada: próprio autor.

Figura 6. Metanálise do estado civil (solteira).



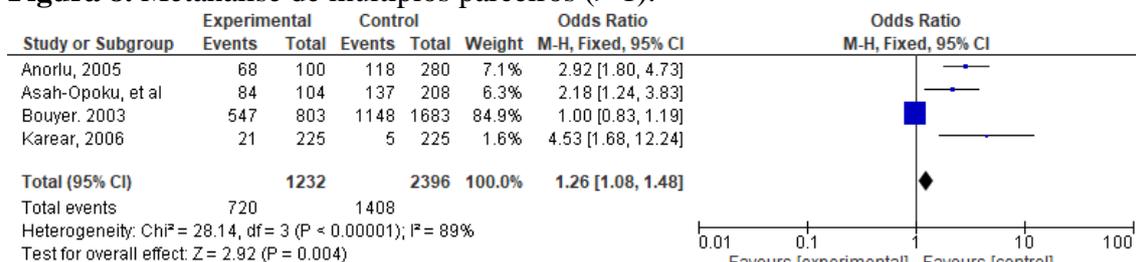
Fonte consultada: próprio autor.

Figura 7. Metanálise do tabagismo.



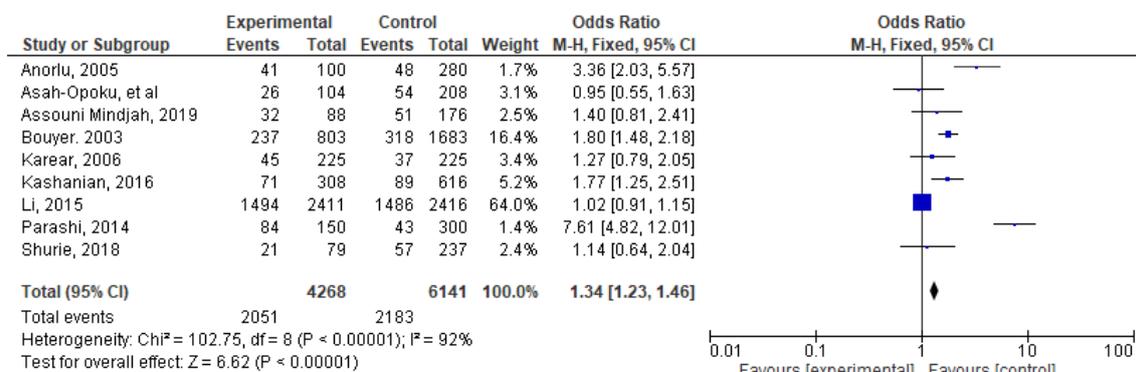
Fonte consultada: próprio autor.

Figura 8. Metanálise de múltiplos parceiros (> 1).



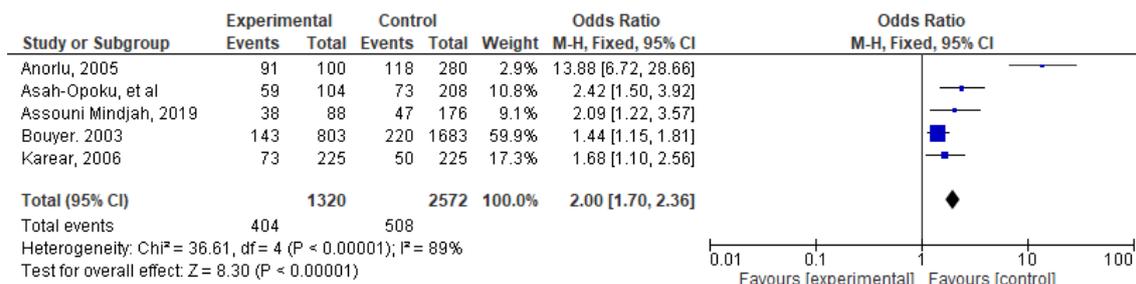
Fonte consultada: próprio autor.

Figura 9. Metanálise do aborto espontâneo prévio.

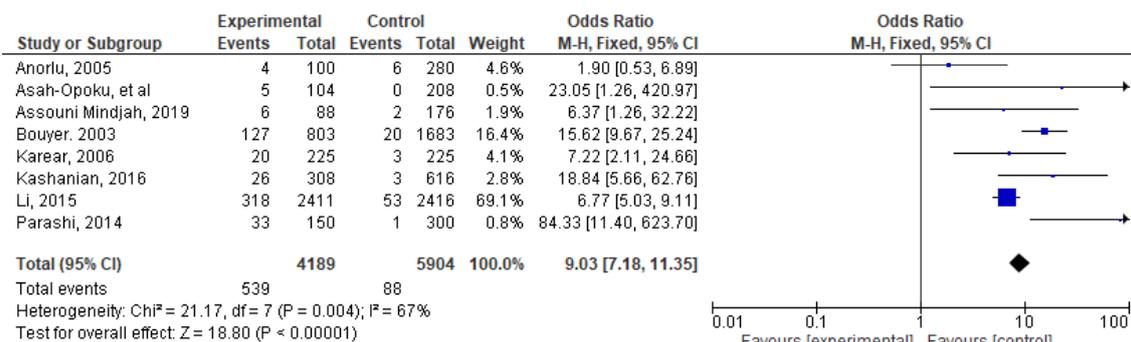


Fonte consultada: próprio autor.

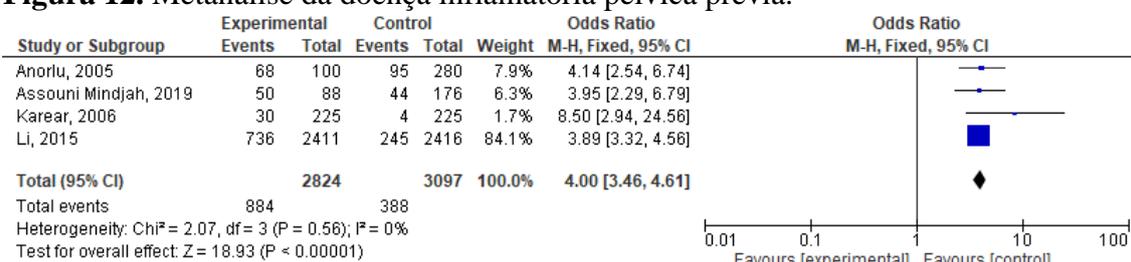
Figura 10. Metanálise do aborto induzido prévio.



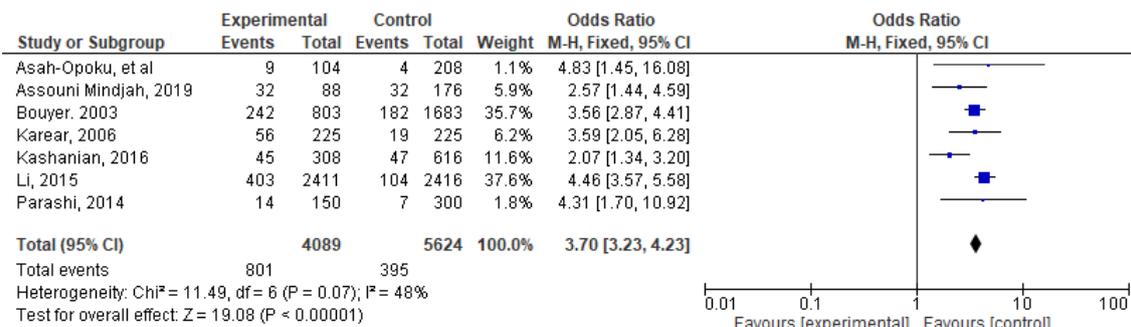
Fonte consultada: próprio autor.

Figura 11. Metanálise da gravidez ectópica prévia.

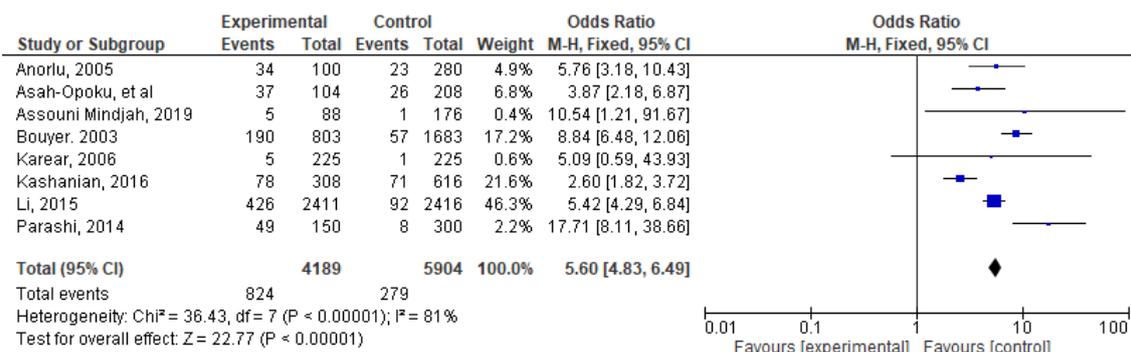
Fonte consultada: próprio autor.

Figura 12. Metanálise da doença inflamatória pélvica prévia.

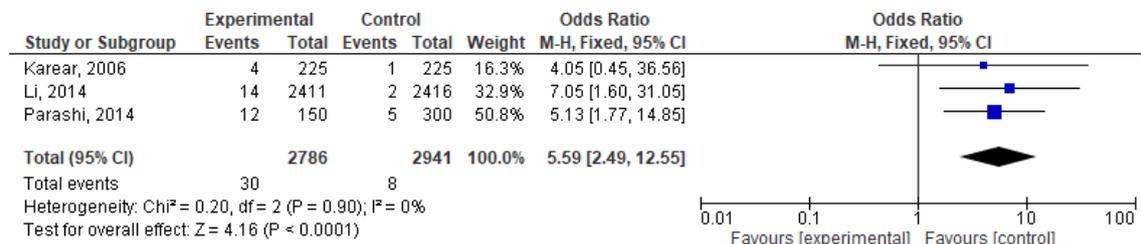
Fonte consultada: próprio autor.

Figura 13. Metanálise da história de infertilidade.

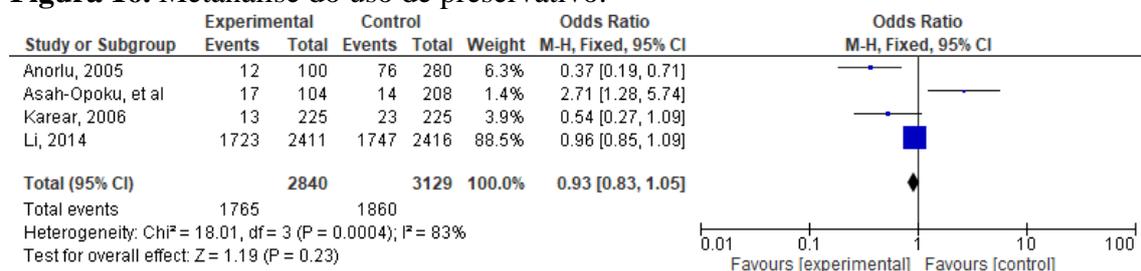
Fonte consultada: próprio autor.

Figura 14. Metanálise de cirurgias abdominais e pélvicas.

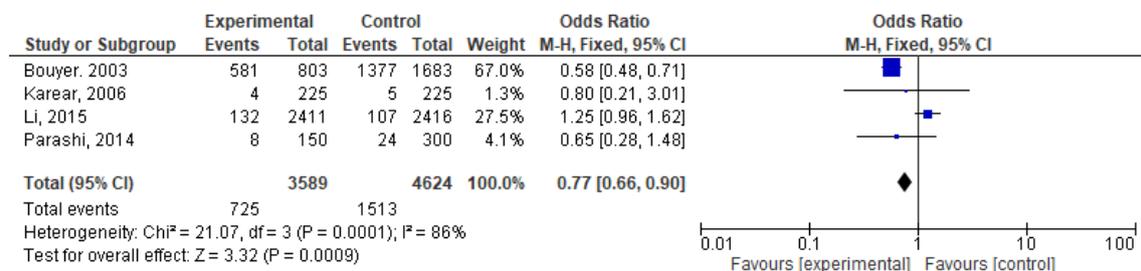
Fonte consultada: próprio autor.

Figura 15. Metanálise da ligadura tubária.

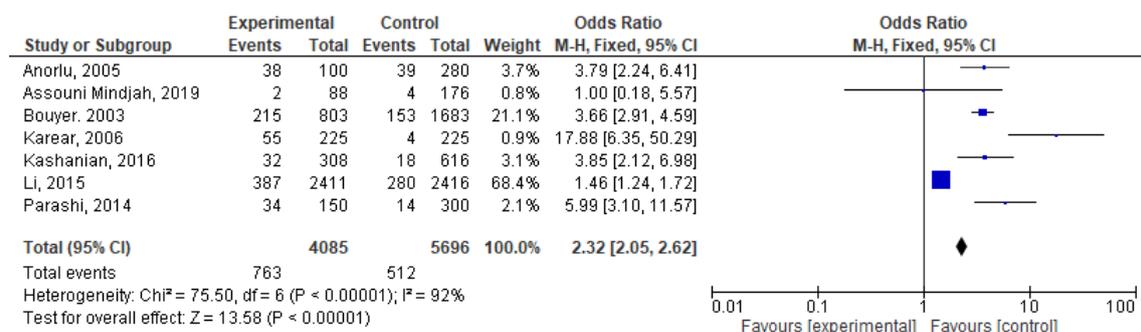
Fonte consultada: próprio autor.

Figura 16. Metanálise do uso de preservativo.

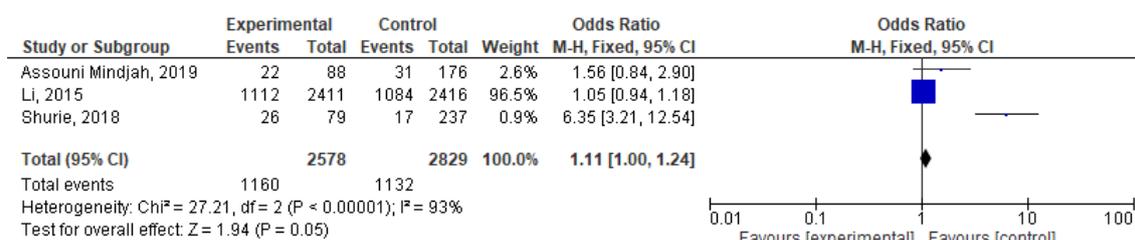
Fonte consultada: próprio autor.

Figura 17. Metanálise do uso de anticoncepcional oral.

Fonte consultada: próprio autor.

Figura 18. Metanálise do uso de dispositivo intrauterino.

Fonte consultada: próprio autor.

Figura 19. Metanálise do uso de contracepção de emergência.

Fonte consultada: próprio autor.

A metanálise foi realizada em dezesseis possíveis fatores de risco. Os resultados mostraram que o uso de preservativo (OR 0.93; CI 95% 0.83 – 1.05; I² = 83%) foi a única variável que não foi estatisticamente significativa para ocorrência de GE. Idade (30-34 anos e ≥ 40 anos), estado civil e número de parceiros demonstraram risco pequeno para o desenvolvimento de gravidez ectópica, mas que não deve se traduzir na realidade por conta da grande heterogeneidade entre os estudos; assim como uso prévio de contracepção de emergência e de DIU, e abortos espontâneos e induzidos prévios. As figuras 11 a 15 evidenciam importantes fatores de risco para o desenvolvimento de GE: gravidez ectópica prévia, doença inflamatória pélvica prévia, história de infertilidade, cirurgias abdominais e pélvicas prévias e ligadura tubária. Ademais, a única característica que demonstrou proteção foi o uso de anticoncepcional oral, visto que exibiu um risco de 0.77 (CI 95% 0.66 – 0.90; I² = 86%).

Observou-se uma razão de risco de 1.13 (CI 95% 1.03 - 1.24; I² = 11%) de desenvolvimento de GE na faixa etária de 30 a 34 anos. Apesar da heterogenicidade, a hipótese de que a idade influencia no risco de desenvolvimento da condição se fortalece ao observar que o risco é ainda maior na faixa etária com 40 anos ou mais, com uma razão de chance de 1.46 (CI 95% 1.19 - 1.78; I² = 88%).

A metanálise do estado civil demonstrou um risco de 1.19 (IC 95% 1.03 - 1.37; I² = 88%), enquanto tabagismo e múltiplos parceiros mostram uma razão de risco de 2.00 (CI 95% 1.75 - 2.28; I² = 81%) e 1.26 (CI 95% 1.08 – 1.48; I² = 89%), respectivamente. Seguindo a mesma linha, observou-se que as variáveis abortos espontâneos e induzidos prévios expressaram uma relação de risco pequena com GE, porém quando levado em consideração a grande heterogenicidade entre os estudos, essas variáveis perdem força. A primeira variável revelou uma razão de risco de 1.34 (CI 95% 1.23 – 1.46; I² = 92%) e a segunda de 2.00 (CI

95% 1.70 – 2.36; $I^2 = 89\%$). Consoante a isso, o uso prévio de contracepção de emergência (OR 1.11; CI 95% 1.00 – 1.24; $I^2 = 93\%$) e de DIU (OR 2.32; CI 95% 2.05 - 2.62; $I^2 = 92\%$) também sugerem pouco risco, mas a grande heterogenicidade entre os estudos mantém uma hipótese fraca.

Dentre as variáveis consideradas importantes fatores de risco para o desenvolvimento de GE, estão: gravidez ectópica prévia (OR 9.03; CI 95% 7.18 – 11.35; $I^2 = 67\%$), doença inflamatória pélvica prévia (OR 4.00; CI 95% 3.46 – 4.61; $I^2 = 0\%$), história de infertilidade (OR 3.70; CI 95% 3.23 – 4.23; $I^2 = 48\%$), cirurgias abdominais e pélvicas prévias (OR 5.60; CI 95% 4.83 – 6.49; $I^2 = 81\%$) e ligadura tubária (OR 5.59; CI 95% 2.49 – 12.55; $I^2 = 0\%$).

6 DISCUSSÃO

Considerando os estudos avaliados neste trabalho, a história de GE prévia foi considerada o principal e mais forte fator de risco para um novo episódio de GE. Tal achado se mostrou consistente com a observação feita por Rangi *et al.*, os quais atestaram uma chance semelhante (OR 8.129), e por diversos outros estudos^{1,9,10,12,25-27}. Essa forte associação foi ratificada também por Butts *et al.*, afirmaram que entre as mulheres com história de GE anterior, o risco de recorrência varia de 10-27%, o que significa um aumento de cinco a dez vezes em relação ao risco da população geral²⁸. Nessa perspectiva, uma outra análise conduzida por Barnhart *et al.*, que incluía mais de 2.000 mulheres, também apontou que a probabilidade de desenvolver GE aumenta com o número de eventos anteriores (1 evento anterior: OR 2,98; ≥ 2 eventos anteriores: OR 16,04²⁹). Isso pode ser explicado pelo fato de GE implicar, na maioria das vezes, em tratamento cirúrgico e em possível infertilidade futura, que são outros dois fatores de risco apontados como fortes pelo presente estudo. Assim, tais achados reforçam que GE recorrentes provavelmente refletem persistência na patologia tubária e disfunção tubária²⁹.

Ratificando os achados desta metanálise, Muzaffar *et al.* constataram que 22,6% das GE tinham história de infertilidade primária em comparação com 2,9% do grupo controle; e consoante a este autor, Malak M *et al.* apontaram um OR de 3.99 de desenvolver GE naquelas pacientes com infertilidade tubária, risco esse equivalente ao encontrado nesta metanálise^{30,31}. Além disso, a infertilidade traz consigo também um outro risco adicional, as técnicas de reprodução assistida, assim como mostrou um estudo coorte, em que a incidência de GE pós fertilização in vitro foi de 4,9%³¹.

Sobre DIP prévia e GE, a forte associação pode ser confirmada por diversos outros estudos, tendo um OR que varia na literatura entre 2.0-10.1^{10,32-36}. Vale a pena destacar que, Barnhart *et al.*, embora também tenham observado uma associação positiva estatisticamente significativa, a força da associação foi considerada fraca (OR 1,5; IC 95%, 1,11-2,05)²⁹. É possível que esta associação tenha sido subestimada, pois o autor considera como história de DIP positiva apenas aquelas pacientes que apresentaram tratamento hospitalar prévio dessa enfermidade, desconsiderando as mulheres que realizaram o tratamento ambulatorial.

A contundente associação entre cirurgias abdominais e pélvicas e GE parece ser uma unanimidade na literatura ao longo dos anos. Em 1996, uma metanálise holandesa conduzida por Ankum *et al.* indicou que a cirurgia tubária levou a um grande aumento no risco de GE (OR=4.7)¹⁰; e mais de 20 anos depois, Jacob *et al.*, em um estudo com mais de 100.000 participantes, revelaram um risco semelhante à produção holandesa (OR=3.8)¹². Além disso, Marion and Meeks *et al.* mostraram que a escolha de terapia cirúrgica para GE modula os riscos gerais para um outro evento futuramente, uma vez que as taxas de GE recorrente após MTX em dose única, salpingectomia e salpingostomia linear são de aproximadamente 8%, 9,8% e 15,4%, respectivamente⁹. Vale destacar que o presente estudo considerou tanto as cirurgias tubárias quanto as não tubárias, porém não fez essa distinção nos seus resultados; logo, os seus respectivos impactos foram analisados em conjunto.

Esta metanálise observou que realização de ligadura tubária (LT) prévia está relacionada a chances aumentadas de desenvolver GE, o que pode acontecer por falha no procedimento^{9,37,38}. A incidência dessa falha é relativamente pequena, porém, caso ocorra, cerca de 20% dessas gestações, presumivelmente, serão ectópicas^{37,38}. Isso pode ser explicado pela recanalização ou formação de uma fístula tubo peritoneal, que permite a passagem dos espermatozoides, mas não do óvulo fertilizado, fazendo com que a nidação ocorra no segmento das tubas³⁷. Ademais, os estudos mostraram que essas mulheres experienciam atrasos no diagnóstico e diagnósticos incorretos, que certamente são estimulados pelo conhecimento da esterilização prévia. Esse cenário as expõem a maior morbimortalidade, assim como mostrou um relato indiano, onde cerca de 46% das pacientes com LT prévia apresentaram GE rota^{37,38}. Dessa forma, a investigação de GE deve ser considerado seriamente em todas as pacientes previamente esterilizadas que apresentam com sintomas de gravidez e/ou dor abdominal inferior⁹.

Nas últimas décadas, os achados na literatura sobre a influência da idade materna avançada na ocorrência de GE foram conflitantes. Diversos estudos mostraram que a idade está significativamente associada ao risco de GE, dentre eles, Barnhart *et al.*, que, apesar de reconhecer que as mulheres com GE tendiam a ser mais velhas que o grupo controle, não achou nenhuma associação expressiva para mulheres com mais de 30 anos em suas análises. Em contraposição, inúmeros estudos estão em consonância com o presente trabalho^{9,12,30,32,39,40}. Dentre eles, Mioni *et al.* notaram que mulheres na faixa etária entre 33-38 anos e ≥ 39 anos tinham, respectivamente, uma chance 4,3 e 9 vezes maior de desenvolver GE em comparação as mulheres com idade ≤ 26 anos³². Alguns autores atribuem isso a um reflexo de fatores de risco cumulativos ao longo do tempo: possível cicatriz tubária por DIP, grandes epidemias gonocócicas e por clamídia e alterações na função tubária que perturbem a migração do conceito para a cavidade uterina, predispondo indiretamente, assim, as mulheres a uma gravidez extrauterina^{9,32,41-43}.

Assim como esta produção, inúmeros outros estudos relataram uma associação positiva entre o tabagismo e GE^{9,10,14,32,43,44}. Dentre eles, Ankum *et al.* e Muzaffar *et al.* expressaram um OR equivalente ao presente estudo: OR 2.3 e 2.45, respectivamente^{10,30}. Alguns autores atribuem esse vínculo a diversos mecanismos, como ovulação retardada, alteração da motilidade e microambiente tubário e uterino ou imunidade alterada^{9,32,40}.

Esta metanálise indicou uma associação ligeiramente aumentada entre o estado civil solteira e o desenvolvimento de GE (OR 1.19; IC 95% 1.03 - 1.37; $I^2 = 88\%$), porém quando analisada a grande heterogeneidade entre os estudos avaliados, essa variável se enfraquece. Ademais, há poucos dados sobre essa associação na literatura, e os estudos encontrados demonstraram que esta não é uma variável estatisticamente significativa para ocorrência de GE^{1,14,45}.

Num cenário semelhante, o risco ligeiramente aumentado encontrado entre múltiplos parceiros (> 1) e a ocorrência de GE (OR 1.26; CI 95% 1.08 - 1.48; $I^2 = 89\%$) também perde intensidade quando observada a heterogeneidade dos estudos avaliados. Apesar disso, tanto Ankum *et al.* quanto Marion and Meeks *et al.* constataram que o número de parceiros sexuais > 1 está associado a um risco moderadamente aumentado de GE, assim como esta metanálise^{9,10}. Tais autores, atribuem esse vínculo a um reforço no risco de contrair uma infecção pélvica.

A literatura mostra conclusões variadas quanto à associação de história de abortos induzidos e a ocorrência de GE^{10,14,29,32,34,35,46,47}. Em suas análises, Mioni *et al.* apontaram que a história de aborto induzido não é uma variável estaticamente significativa. Porém, este resultado discordante pode ser explicado pelo pequeno número de casos com história de aborto induzido no estudo, logo essa associação negativa pode não ser válida. Além disso, estudo caso-controle envolvendo mais de 700 pacientes mostrou um risco aumentado de GE em mulheres com história de um e dois ou mais abortos induzidos, com chances 1,5 e 1,8 vezes maiores, respectivamente⁴⁶. Estes dados são consoantes aos achados do presente trabalho.

No que diz respeito ao aborto espontâneo prévio e desenvolvimento de GE, este estudo e diversos outros mostraram uma associação com risco ligeiramente aumentado^{14,19,28,32,48}. Também foram encontrados alguns artigos que apontaram uma relação contrária^{10,29,47}. Um estudo americano atestou, no entanto, que o grupo caso está mais propenso a ter tido um aborto espontâneo e que essa chance aumenta com o número de abortos espontâneos prévios²⁸. As evidências disponíveis sugerem que a causa dessa associação positiva está relacionada a fatores imunológicos, possível infecção e desequilíbrio hormonal^{19,32,49}.

Assim como esta revisão e metanálise, a grande maioria da literatura aponta um risco aumentado de GE naquelas mulheres que fizeram uso prévio de contracepção de emergência⁵⁰⁻⁵⁵. Entretanto, um estudo multicêntrico que comparou a eficácia de dois contraceptivos de emergência, relatou a ocorrência de 42 gestações, das quais, nenhuma era ectópica⁵⁶. Contudo, o estudo apresenta um pequeno número de pacientes grávidas, o que pode ter sido insuficiente para exprimir um aumento na taxa de GE em relação a incidência esperada de 2% na população geral.

Quanto à associação do uso prévio de DIU e ocorrência de GE, as evidências não se mostram totalmente consistentes. Dados de uma produção americana e de um estudo multicêntrico conduzido pela Organização Mundial da Saúde não relataram aumento do risco de gravidez ectópica em ex-usuárias de DIU^{29,56}. Apesar disso, estudos de caso-controle encontraram um risco elevado de gravidez ectópica, com o OR variando de 1,4 a 4,5^{9,14,19,30,32,39,40,57,58}. Ademais, alguns estudos observaram haver um aumento no risco de acordo com a duração de uso do DIU, o que apoia ainda mais a hipótese de uma relação causal^{19,59}.

Validando os achados desta produção, diversos estudos revelaram que o uso de preservativo não aumenta o risco de GE e alguns estudos sugeriram um risco reduzido, o que pode ser explicado pelo método de barreira prevenir infecções sexualmente transmissíveis, como a DIP, e assim, reduzir o dano tubário^{30,45,60-62}.

Sobre o uso de anticoncepcional oral, há evidências de que esta variável reduz riscos de desenvolvimento de GE, dentre elas, Zhang *et al.* e Muzaffar *et al.* expuseram um OR de 0.21 e 0.26 respectivamente^{30,57,60,63-65}. Estas observações correspondem de forma semelhante às observações feitas neste trabalho.

Todos os estudos selecionados foram, em geral, de boa qualidade metodológica e tiveram seus achados classificados como evidência forte. Apesar disso, estes estudos foram conduzidos em diferentes países ao redor do mundo e, associado a isso, as metodologias utilizadas foram variadas. Isso implicou em alta heterogeneidade em algumas análises estatísticas, o que pode ter dificultado a interpretação dos resultados. Ademais, as variáveis analisadas não foram as mesmas em todos os estudos incluídos.

A despeito das limitações, esta é a primeira revisão sistemática com metanálise realizada sobre a identificação dos fatores de risco para a ocorrência de GE dentro dos últimos 25 anos. Deste então, muitos estudos foram publicados sobre o tema, logo havia uma carência na literatura de um estudo que reunisse evidência sumarizada com precisão e poder de análise. Dessa forma, a presente produção se estabelece como um instrumento de atualização acerca de uma patologia materna incidente e de alta morbimortalidade, chamando a atenção para melhor rastreio e tratamento precoce da GE, de modo a assegurar um melhor prognóstico para essas pacientes.

7 CONCLUSÃO

Esta revisão sistemática com metanálise demonstrou que história de GE, DIP, infertilidade, cirurgias abdominal e pélvica e ligadura tubária prévias estão fortemente associados à ocorrência de GE. O rastreamento de mulheres com esses fatores de risco para GE configura-se uma estratégia promissora para uma detecção precoce da enfermidade, permitindo, assim, um tratamento mais conservador, redução da morbimortalidade, preservação do futuro

reprodutor da mulher, menores custos relacionados à saúde e, em última análise, uma tomada de decisão clínica sistematizada.

8 FINANCIAMENTO

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

REFERÊNCIAS

1. Ranji GG, Usha Rani G, Varshini S. Ectopic Pregnancy: Risk Factors, Clinical Presentation and Management. *J Obstet Gynecol India*. 2018;68(6):487–92.
2. Montenegro CAB, Rezende Filho J de. *Rezende Obstetrícia Fundamental*. 2018. 363–380 p.
3. Mindjah YAA, Essiben F, Foumane P, Dohbit JS, Mboudou ET. Risk factors for ectopic pregnancy in a population of Cameroonian women: A case-control study. *PLoS One*. 2018;13(12):1–12.
4. Urbanetz AA (coord. . *Ginecologia e Obstetrícia Febrasgo para o Médico Residente*. 2016. 887–906 p.
5. Eduardo FC, Sá MFS de, Mariani Neto C. *Febrasco - Tratado de Obstetrícia*. 2019. 164–177 p.
6. Jones P. Risk Factors for Ectopic Pregnancy. *JAMA J Am Med Assoc*. 1988;260(11):1554–5.
7. Voormolen DN, Devries JH, Evers IM, Mol BWJ, Franx A. Cme review article 32. 2013;68(11):571–81.
8. Selway J. The Challenge of Ectopic Pregnancy. *J Nurse Pract*. 2006;2(9):583–91.
9. Marion LL, Meeks GR. Ectopic pregnancy: History, incidence, epidemiology, and risk factors. *Clin Obstet Gynecol*. 2012;55(2):376–86.
10. Ankum WM, Mol BWJ, Van der Veen F, Bossuyt PMM. Risk factors for ectopic pregnancy: A meta-analysis. *Fertil Steril*. 1996;65(6):1093–9.
11. Bouyer J, Coste J, Shojaei T, Pouly JL, Fernandez H, Gerbaud L, et al. Risk factors for ectopic pregnancy: A comprehensive analysis based on a large case-control, population-based study in France. *Am J Epidemiol*. 2003;157(3):185–94.
12. Jacob L, Kalder M, Kostev K. Risk factors for ectopic pregnancy in Germany: A retrospective study of 100,197 patients. *GMS Ger Med Sci*. 2017;15:1–9.
13. Parashi S, Moukhah S, Ashrafi M. Main risk factors for ectopic pregnancy: A case-control study in a sample of Iranian women. *Int J Fertil Steril*. 2014;8(2):147–54.
14. Coste J, Job-Spira N, Fernandez H, Papiemik E, Spira A. *American Journal of Epidemiology*. Science (80-). 1991;133.

15. Karaer A, Avsar FA, Batioglu S. Risk factors for ectopic pregnancy: A case-control study. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol*. 2006;46(6):521–7.
16. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Altman D, Antes G, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7).
17. Malta M, Cardoso LO, Bastos FI, Magnanini MMF, da Silva CMFP. STROBE initiative: guidelines on reporting observational studies. *Rev Saude Publica*. 2010;44(3):559–65.
18. Asah-Opoku K, Oppong SA, Ameme DK, Nuamah MA, Mumuni K, Yeboah AO, et al. Risk factors for ectopic pregnancy among pregnant women attending a tertiary healthcare facility in Accra, Ghana. *Int J Gynecol Obstet*. 2019;147(1):120–5.
19. Bouyer J, Rachou E, Germain E, Fernandez H, Coste J, Pouly JL, et al. Risk factors for extrauterine pregnancy in women using an intrauterine device. *Fertil Steril*. 2000;74(5):899–908.
20. Kashanian M, Baradaran HR, Mousavi SS, Sheikhsari N, BararPour F. Risk factors in ectopic pregnancy and differences between adults and adolescents, is consanguinity important? *J Obstet Gynaecol (Lahore)*. 2016;36(7):935–9.
21. Li C, Zhao WH, Meng CX, Ping H, Qin GJ, Cao SJ, et al. Contraceptive use and the risk of ectopic pregnancy: A multi-center case-control study. *PLoS One*. 2014;9(12):1–17.
22. Li C, Zhao WH, Zhu Q, Cao SJ, Ping H, Xi X, et al. Risk factors for ectopic pregnancy: A multi-center case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015;15(1):1–9.
23. Rose I. A, Ayodeji O, Abudu OO, Sylvia Adebajo. Risk factors for ectopic pregnancy in Lagos, Nigeria. *Acta Obs Gynecol Scand*. 2005;84:184–8.
24. Shurie S, Were E, Orang’o O, Keter A. Levonorgestrel only emergency contraceptive use and risk of ectopic pregnancy in Eldoret Kenya: A case-control study. *Pan Afr Med J*. 2018;31:1–7.
25. Zhang J, Li C, Zhao WH, Xi X, Cao SJ, Ping H, et al. Association between levonorgestrel emergency contraception and the risk of ectopic pregnancy: A multicenter case-control study. *Sci Rep*. 2015;5:8487.
26. Kårhus LL, Egerup P, Skovlund CW, Lidegaard O. Long-term reproductive outcomes in women whose first pregnancy is ectopic: A national controlled follow-up study. *Hum Reprod*. 2013;28(1):241–6.
27. Kuroda K, Takeuchi H, Kitade M, Kikuchi I, Shimanuki H, Kumakiri J, et al. Assessment of tubal disorder as a risk factor for repeat ectopic pregnancy after laparoscopic surgery for tubal pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res*. 2009;35(3):520–4.

28. 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(6):1340–4.
29. Barnhart KT, Sammel MD, Gracia CR, Chittams J, Hummel AC, Shaunik A. Risk factors for ectopic pregnancy in women with symptomatic first-trimester pregnancies. *Fertil Steril*. 2006;86(1):36–43.
30. Ufaque Muzaffar, Sabahat Rasool KA and MR. Risk factors for ectopic pregnancy in women: A case control study. *Int J Clin Obstet Gynaecol*. 2020;4(3):153–7.
31. Malak M, Tawfeeq T, Holzer H, Tulandi T. Risk Factors for Ectopic Pregnancy After In Vitro Fertilization Treatment. *J Obstet Gynaecol Canada*. 2011;33(6):617–9.
32. Moini A, Hosseini R, Jahangiri N, Shiva M, Akhoond MR. Risk factors for ectopic pregnancy : A case – control study. 2014;(12):844–9.
33. M Maccato, R Estrada, H Hammill SF. Prevalence of active Chlamydia trachomatis infection at the time of exploratory laparotomy for ectopic pregnancy. *Dep Obstet Gynecol Baylor Coll Med Houston, Texas*. 1992;
34. Levin ANNA, Schoenbaum SC, Stubblefield PG, Zimicki S, Monson RR, Ryan KJ. Ectopic Pregnancy and Prior Induced Abortion. 1982;72(3):253–6.
35. Coste J, Bouyer J, Job-spira N. Construction of Composite Scales for Risk Assessment in Epidemiology : An Application to Ectopic Pregnancy. 1997;145(3):278–89.
36. Accuracy ID. Ectopic Pregnancy : Prospective Study With Improved Diagnostic Accuracy. 1996;(JULY):10–7.
37. Shah JP, Parulekar SV HI. Ectopic pregnancy after tubal sterilization. *J Postgr Med [serial online]*. 1991;37(1):17–20.
38. Chakravarti S, Shardlow J. Tubal Pregnancy After Sterilization. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 1975;82(1):58–60.
39. Archibong EI, Sobande AA. Ectopic pregnancy in Abha, Saudi Arabia: A continuing conundrum. *Saudi Med J*. 2000;21(4):330–4.
40. Vanitha N Sivalingam, W Colin Duncan, Emma Kirk, Lucy A Shephard and AWH. Diagnosis and management of ectopic pregnancy. *Eur PMC Funders Gr*. 2011;231–40.
41. Egger M, Low N, Davey Smith G, Lindblom B, Herrmann B. Screening for chlamydial infections and the risk of ectopic pregnancy in a county in Sweden: Ecological analysis. *Br Med J*. 1998;316(7147):1776–80.

42. Kamwendo F, Forslin L, Bodin L, Danielsson D. Epidemiology of ectopic pregnancy during a 28 year period and the role of pelvic inflammatory disease. *Sex Transm Infect.* 2000;76(1):28–32.
43. Zane SB, Kieke BA, Kendrick JS, Bruce C. Surveillance in a time of changing health care practices: estimating ectopic pregnancy incidence in the United States. *Matern Child Health J.* 2002;6(4):227–36.
44. Shaw JLV, Dey SK, Critchley HOD, Horne AW. Current knowledge of the aetiology of human tubal ectopic pregnancy. *Hum Reprod Update.* 2010;16(4):432–44.
45. Zhang D, Shi W, Li C, Yuan JJ, Xia W, Xue RH, et al. Risk factors for recurrent ectopic pregnancy: a case–control study. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2016;123:82–9.
46. Michalas S. Pelvic surgery , reproductive factors and risk of ectopic pregnancy : a case controlled study. 1992;101–5.
47. SKJELDESTAD F, GARGIULLO P, KENDRICK J. Induced abortion & ectopic pregnancy. *ACOG Clin Rev.* 1998;3(1):7–8.
48. Honore LH. A significant association between spontaneous abortion and tubal ectopic pregnancy. *Fertil Steril.* 1979;32(4):401–2.
49. Fernandez H, Bouyer J, Coste J, Job-Spira N. The hidden side of ectopic pregnancy: The hormonal factor. *Hum Reprod.* 1996;11(2):243–4.
50. Basu A, Candelier CK. Ectopic pregnancy with postcoital contraception - A case report. *Eur J Contracept Reprod Heal Care.* 2005;10(1):6–8.
51. Ghike S, Somalwar SA, Joshi SA, Kawthalkar AS, Jain SH, Gawande MS. LNG Emergency Contraceptive Pills: Risk Factor for Ectopic Pregnancy. *J South Asian Fed Obstet Gynaecol.* 2013;5(2):87–8.
52. Ghosh B, Dadhwal V, Deka D, Ramesan CK, Mittal S. Ectopic pregnancy following levonorgestrel emergency contraception: a case report. *Contraception.* 2009;79(2):155–7.
53. Leelakanok N, Methaneethorn J. A Systematic Review and Meta-analysis of the Adverse Effects of Levonorgestrel Emergency Oral Contraceptive. *Clin Drug Investig.* 2020;40(5):395–420.
54. Nielsen CL, Miller L. Ectopic gestation following emergency contraceptive pill administration. *Contraception.* 2000;62(5):275–6.
55. Sheffer-Mimouni G, Pauzner D, Maslovitch S, Lessing JB, Gamzu R. Ectopic pregnancies following emergency levonorgestrel contraception. *Contraception.*

- 2003;67(4):267–9.
56. Grimes D, Von Hertzen H, Piaggio G, Van Look PFA. Randomised controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception. *Lancet*. 1998;352(9126):428–33.
 57. Parazzini F, Ferraroni M, Tozzi L, Benzi G, Rossi G, La Vecchia C. Past contraceptive method use and risk of ectopic pregnancy. *Contraception*. 1995;52(2):93–8.
 58. Studies C, Xiong X, Buekens P, Wollast E. IUD Use and the Risk of Ectopic. 1995;7824(95).
 59. Rossing MA, Daling JR, Weiss NS, Voigt LF, Stergachis AS, Wang SP, et al. Past use of an intrauterine device and risk of tubal pregnancy. *Epidemiology*. 1993 May;4(3):245–51.
 60. Zhuomin Z, Liju W, Zhiyan Z, Xunxun J, Xiaoping J, Liying Z, et al. An epidemiological study on the relationship of ectopic pregnancy and the use of contraceptives in Beijing—the incidence of ectopic pregnancy in the Beijing area. *Contraception*. 1994;50(3):253–62.
 61. Karki RCL, Pradhan B, Duwa S. Annual Analysis of Ectopic Pregnancy in Tertiary Care Hospital. 2011;11(1):5–8.
 62. Steiner MJ, Ph D, Cates W. Condoms and Sexually-Transmitted Infections. 2006;2642–3.
 63. Tzonou A, Hsieh -c. C, Trichopoulos D, Aravandinos D, Kalandidi A, Margaris D, et al. Induced abortions, miscarriages, and tobacco smoking as risk factors for secondary infertility. *J Epidemiol Community Health*. 1993;47(1):36–9.
 64. Li DK, Daling JR, Stergachis AS, Chu J, Weiss NS. Prior condom use and the risk of tubal pregnancy. *Am J Public Health*. 1990;80(8):964–6.
 65. Franks AL, Beral V, Cates W, Hogue CJR. Contraception and ectopic pregnancy risk. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;163(4 PART 1):1120–3.

ANEXO A - Metodologia Prisma

| Seção/tópico | N. Item do <i>checklist</i> | Relatado na página n° |
|-----------------------------------|-----------------------------|---|
| TÍTULO | | |
| Título | 1 | Identifique o artigo como uma revisão sistemática, meta-análise, ou ambos. |
| RESUMO | | |
| Resumo estruturado | 2 | Apresente um resumo estruturado incluindo, se aplicável: referencial teórico; objetivos; fonte de dados; critérios de elegibilidade; participantes e intervenções; avaliação do estudo e síntese dos métodos; resultados; limitações; conclusões e implicações dos achados principais; número de registro da revisão sistemática. |
| INTRODUÇÃO | | |
| Racional | 3 | Descreva a justificativa da revisão no contexto do que já é conhecido. |
| Objetivos | 4 | Apresente uma afirmação explícita sobre as questões abordadas com referência a participantes, intervenções, comparações, resultados e delineamento dos estudos (PICOS). |
| MÉTODOS | | |
| Protocolo e registro | 5 | Indique se existe um protocolo de revisão, se e onde pode ser acessado (ex. endereço eletrônico), e, se disponível, forneça informações sobre o registro da revisão, incluindo o número de registro. |
| Crítérios de elegibilidade | 6 | Especifique características do estudo (ex.: PICOS, extensão do seguimento) e características dos relatos (ex. anos considerados, idioma, a situação da publicação) usadas como critérios de elegibilidade, apresentando justificativa. |
| Fontes de informação | 7 | Descreva todas as fontes de informação na busca (ex.: base de dados com datas de cobertura, contato com autores para identificação de estudos adicionais) e data da última busca. |
| Busca | 8 | Apresente a estratégia completa de busca eletrônica para pelo menos uma base de dados, incluindo os limites utilizados, de forma que possa ser repetida. |
| Seleção dos estudos | 9 | Apresente o processo de seleção dos estudos (isto é, rastreados, elegíveis, incluídos na revisão sistemática, e, se aplicável, incluídos na meta-análise). |
| Processo de coleta de dados | 10 | Descreva o método de extração de dados dos artigos (ex.: formulários piloto, de forma independente, em duplicata) e todos os processos para obtenção e confirmação de dados dos pesquisadores. |
| Lista dos dados | 11 | Liste e defina todas as variáveis obtidas dos dados (ex.: PICOS, fontes de financiamento) e quaisquer suposições ou simplificações realizadas. |
| Risco de viés em cada estudo | 12 | Descreva os métodos usados para avaliar o risco de viés em cada estudo (incluindo a especificação se foi feito no nível dos estudos ou dos resultados), e como esta informação foi usada na análise de dados. |
| Medidas de sumarização | 13 | Defina as principais medidas de sumarização dos resultados (ex.: risco relativo, diferença média). |
| Síntese dos resultados | 14 | Descreva os métodos de análise dos dados e combinação de resultados dos estudos, se realizados, incluindo medidas de consistência (por exemplo, I ²) para cada meta-análise. |
| Risco de viés entre estudos | 15 | Especifique qualquer avaliação do risco de viés que possa influenciar a evidência cumulativa (ex.: viés de publicação, relato seletivo nos estudos). |
| Análises adicionais | 16 | Descreva métodos de análise adicional (ex.: análise de sensibilidade ou análise de subgrupos, metarregressão), se realizados, indicando quais foram pré-especificados. |
| RESULTADOS | | |
| Seleção de estudos | 17 | Apresente números dos estudos rastreados, avaliados para elegibilidade e incluídos na revisão, razões para exclusão em cada estágio, preferencialmente por meio de gráfico de fluxo. |
| Características dos estudos | 18 | Para cada estudo, apresente características para extração dos dados (ex.: tamanho do estudo, PICOS, período de acompanhamento) e apresente as citações. |
| Risco de viés em cada estudo | 19 | Apresente dados sobre o risco de viés em cada estudo e, se disponível, alguma avaliação em resultados (ver item 12). |
| Resultados de estudos individuais | 20 | Para todos os desfechos considerados (benefícios ou riscos), apresente para cada estudo: (a) sumário simples de dados para cada grupo de intervenção e (b) efeitos estimados e intervalos de confiança, preferencialmente por meio de gráficos de floresta. |
| Síntese dos resultados | 21 | Apresente resultados para cada meta-análise feita, incluindo intervalos de confiança e medidas de consistência. |
| Risco de viés entre estudos | 22 | Apresente resultados da avaliação de risco de viés entre os estudos (ver item 15). |
| Análises adicionais | 23 | Apresente resultados de análises adicionais, se realizadas (ex.: análise de sensibilidade ou subgrupos, metarregressão [ver item 16]). |
| DISCUSSÃO | | |
| Sumário da evidência | 24 | Sumarize os resultados principais, incluindo a força de evidência para cada resultado; considere sua relevância para grupos-chave (ex.: profissionais da saúde, usuários e formuladores de políticas). |
| Limitações | 25 | Discuta limitações no nível dos estudos e dos desfechos (ex.: risco de viés) e no nível da revisão (ex.: obtenção incompleta de pesquisas identificadas, viés de relato). |
| Conclusões | 26 | Apresente a interpretação geral dos resultados no contexto de outras evidências e implicações para futuras pesquisas. |
| FINANCIAMENTO | | |
| Financiamento | 27 | Descreva fontes de financiamento para a revisão sistemática e outros suportes (ex.: suprimento de dados); papel dos financiadores na revisão sistemática. |