

Espessura Endometrial como Fator Orientador do Tratamento Clínico da Gravidez Tubária Íntegra

Endometrial Thickness as an Orienting Factor for the Clinical Treatment of Unruptured Tubal Pregnancy

Roberto da Costa Soares, Júlio Elito Junior, Kyung Koo Han, Luiz Camano

RESUMO

Objetivos: *avaliar a contribuição da medida da espessura endometrial como fator orientador do tratamento clínico da gravidez tubária íntegra.*

Métodos: *estudo observacional longitudinal, no qual se avaliou a maior medida da espessura endometrial em milímetros, no eixo longitudinal uterino, por meio da ultra-sonografia transvaginal, parâmetro que foi correlacionado com a evolução dos casos. Foram incluídas no estudo 181 pacientes que respeitaram os critérios de utilização para o tratamento clínico (expectante ou medicamentoso com metotrexato). Por meio do teste t de Student avaliamos a diferença entre a média da espessura endometrial dos casos que evoluíram com sucesso da terapêutica e a dos casos com fracasso do tratamento.*

Resultados: *a média dos valores da espessura endometrial das pacientes que evoluíram com sucesso do tratamento medicamentoso (31 casos) foi 6,4 mm, ao passo que a média entre as que evoluíram com falha do tratamento foi de 11,5 mm. A diferença entre os valores foi significativa. Já a média da espessura do grupo com sucesso da conduta expectante (128 casos) foi 9,0 mm, ao passo que a média entre as pacientes para as quais houve fracasso foi 9,6 mm. A análise estatística destes valores mostra que não há diferença significativa.*

Conclusões: *a maior medida da espessura endometrial no eixo longitudinal uterino por meio da ultra-sonografia transvaginal mostrou validade como novo fator orientador do tratamento medicamentoso nas pacientes com diagnóstico de gravidez tubária íntegra, podendo se tornar ferramenta útil e auxiliar na indicação do uso do metotrexato. No entanto, a espessura não mostrou validade como fator orientador do estabelecimento da conduta expectante.*

PALAVRAS-CHAVE: *Gravidez ectópica. Espessura endometrial. Gravidez ectópica: tratamento clínico.*

Introdução

Apesar da grande evolução dos métodos diagnósticos por meio da ultra-sonografia (US) transvaginal e dosagem da fração beta do hormônio gonadotrópico coriônico (β -hCG), a gravidez ectópica (GE) continua sendo uma das mais graves afecções da mulher durante sua vida reprodutiva. Nos últimos anos, atingiu a proporção de 1 em cada 100

gravidezes normais nos Estados Unidos da América¹, com taxa de mortalidade de 3,8 para 10.000 casos no ano de 1989^{2,3}.

O desenvolvimento da US transvaginal e o aperfeiçoamento das titulações do β -hCG permitem hoje em dia o diagnóstico mais precoce da GE, propiciando condutas conservadoras que preservam a tuba comprometida⁴⁻⁶. Com essa evolução, a ênfase da terapia da GE passou de cirurgia de emergência com retirada da tuba para controlar a hemorragia, a tratamento que permite preservar a tuba e a função reprodutiva das pacientes antes que ocorra a rotura tubária.

A cirurgia conservadora laparoscópica ou laparotômica, tratamento medicamentoso (metotrexato (MTX), glicose hipertônica, KCl,

Departamento de Obstetrícia da Universidade Federal de São Paulo-UNIFESP
Correspondência:
Roberto da Costa Soares
Secretaria do Departamento de Obstetrícia da UNIFESP-EPM
Rua Napoleão de Barros, 715, 8º andar - Vila Clementino
04024-002 - São Paulo - SP
e-mail: mychelyroberto@uol.com.br

actinomicina D) e a conduta expectante são formas de tratamento com resultados bastante positivos, quando respeitados seus critérios de utilização⁶⁻⁸.

Feita a opção pelo tratamento clínico (expectante ou MTX) respeitando seus critérios de inclusão, ele se mostra vantajoso por ser econômico⁹, evitando os riscos da cirurgia e da anestesia. Na falha do tratamento clínico, contudo, colocamos a paciente diante de risco relevante, já que nesses casos o diagnóstico inicial teria sido realizado num momento oportuno para a cirurgia conservadora. A tentativa da conduta medicamentosa leva a gasto de tempo, período no qual a GE pode evoluir para a rotura, necessitando de cirurgia de emergência que acarreta maiores riscos e maior morbimortalidade, incluindo a lesão da tuba pelo avanço do processo, tornando obrigatória na maior parte das vezes a realização da salpingectomia.

O ponto inicial para que o tratamento clínico se torne mais seguro é a rigorosa escolha das pacientes por meio dos critérios de seleção. A literatura já avaliou vários parâmetros orientadores visando a adequada escolha das pacientes para o tratamento com metotrexato. Elito Junior et al.⁶ descreveram o índice orientador para o uso do MTX, empregando quatro variáveis: valor inicial do β -hCG, tamanho da massa anexial, aspecto da imagem e a dopplerfluxometria da massa. Empregando-se critérios de seleção rigorosos diminuíram os casos de fracasso do tratamento medicamentoso, porém continuamos ainda a constatar falhas do tratamento. Portanto, resolvemos avaliar a contribuição da maior mensuração da espessura endometrial por meio do US transvaginal, como novo parâmetro orientador para o estabelecimento da terapêutica clínica (expectante ou uso do MTX), tentando reduzir o insucesso do tratamento.

Pacientes e Métodos

Foi realizado estudo observacional longitudinal envolvendo 181 pacientes com diagnóstico de gravidez tubária íntegra, atendidas no Departamento de Obstetrícia da Universidade Federal de São Paulo-UNIFESP. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética desta instituição e desenvolvido no período de abril de 1994 a novembro de 2000.

Confirmado o diagnóstico de GE, as pacientes que apresentavam massa anexial com diâmetro menor ou igual a 5 cm, avaliadas pela US transvaginal e com estabilidade hemodinâmica, foram submetidas a duas dosagens de β -hCG quantitativo num intervalo de 24/48 horas. A titulação quantitativa do β -hCG realizou-se pelo método

imunoenzimométrico (AIA-PACK β -hCG, Tosoh Medic, Inc.), segundo o Terceiro Padrão Internacional. Rotineiramente solicitamos também hemograma, grupo sanguíneo e fator Rh.

A US transvaginal foi realizada pelo autor do estudo e por dois outros médicos do Setor de Gravidez Ectópica do Departamento de Obstetrícia da UNIFESP. O equipamento ultra-sonográfico utilizado foi o modelo Synerg da General Electric, com sonda transvaginal de 7,5 MHz.

A US em escala de cinza era empregada inicialmente para descartar gravidez tópica. Em seguida o endométrio era rigorosamente avaliado da mesma forma como realizado por Spandorfer e Banhart¹⁰ e Dart et al.¹¹, isto é, a espessura endometrial foi medida levando em consideração a sua maior mensuração no plano longitudinal uterino, avaliada em milímetros. Posteriormente avaliamos o útero, ovários à procura do corpo lúteo e fizemos o rastreamento de massas pélvicas e sua caracterização.

Após as duas dosagens de β -hCG, as pacientes foram submetidas ao seguinte protocolo: ocorrendo declínio dos valores do β -hCG em 24/48 horas optou-se pela conduta expectante, confirmando-se como opção terapêutica de primeira escolha. As pacientes então receberam alta hospitalar, formando nosso primeiro grupo de estudo. Outro grupo incluiu os casos nos quais se observou elevação ou manutenção do β -hCG. Para estas pacientes foi indicado tratamento medicamentoso com dose única de metotrexato (50 mg/m² intramuscular). O β -hCG foi dosado no dia do emprego do MTX e no 4º e 7º dia após. Quando havia diminuição dos valores entre o 4º e 7º dia, o caso era qualificado como de boa evolução e as pacientes após a alta eram acompanhadas com dosagens semanais do β -hCG até os títulos ficarem negativos. No entanto, se os títulos se elevassem neste intervalo, indicava-se nova dose de MTX ou tratamento cirúrgico.

Os critérios de inclusão para a conduta expectante foram: estabilidade hemodinâmica, declínio dos valores do β -hCG no intervalo de 24/48 horas, diâmetro transversal da massa menor ou igual a 5 cm, ausência de embrião vivo, desejo de gravidez futura e o consentimento para participar do estudo por documento firmado e aprovado pelo Comitê de Ética Médica da UNIFESP. No tratamento medicamentoso com MTX os critérios de inclusão foram: estabilidade hemodinâmica, manutenção ou elevação dos valores do β -hCG no intervalo de 24/48 horas, diâmetro transversal da massa menor ou igual a 5 cm, desejo de gravidez futura e consentimento para participar do estudo.

Foram excluídas do estudo pacientes com necessidade de hemotransfusão, clinicamente

instáveis com repercussões hemodinâmicas e, no caso da intenção de utilização do MTX, foram também excluídas as pacientes com sensibilidade prévia ao quimioterápico e as portadoras de discrasias sanguíneas, doenças hepáticas e renais.

As pacientes foram acompanhadas semanalmente no ambulatório de gravidez ectópica do nosso Departamento, para avaliação clínica e nova dosagem do β -hCG, o qual era quantificado semanalmente até sua queda a valores pré-gravídicos. A reinternação foi indicada nos casos de dor abdominal importante e para as pacientes nas quais se observou elevação ou manutenção das concentrações do β -hCG.

Consideramos a não-realização de procedimento cirúrgico durante o período completo da terapêutica como critério de sucesso do tratamento clínico (expectante ou medicamentoso) e, conseqüentemente, critério de sucesso deste estudo.

Procuramos então averiguar se houve diferença estatística entre a média da espessura endometrial dos casos que evoluíram com sucesso do tratamento clínico (expectante ou medicamentoso com MTX) e a média nos casos de fracasso destes esquemas terapêuticos.

Para a análise dos resultados, utilizamos o teste paramétrico *t* de Student para duas amostras independentes, a fim de comparar os valores das medidas da espessura endometrial entre os grupos de sucesso e fracasso.

Fixou-se em $p \leq 0,05$ ($\alpha = 5\%$) o nível de significância estatística, para rejeição da hipótese de nulidade.

Resultados

Em nosso estudo, incluímos 181 pacientes com diagnóstico de gravidez tubária íntegra com indicação para o tratamento clínico. A conduta expectante foi indicada para 137 pacientes que apresentaram declínio dos valores do β -hCG num intervalo de 24/48 horas. O tratamento medicamentoso (MTX) foi empregado em 44 pacientes que demonstraram a elevação ou manutenção dos valores do β -hCG em 24/48 horas, formando nosso grupo de estudo.

O sucesso da conduta expectante ocorreu em 128 casos, isto é, em 93,4%, ao passo que houve fracasso da terapêutica em 9 pacientes (6,6%).

Quanto ao tratamento medicamentoso houve sucesso (cura completa sem necessidade de cirurgia) em 31 casos (70,5%) e falha em 13 pacientes (29,5%).

Na Tabela 1, mostramos o cálculo da média

da espessura endometrial dos 128 casos de sucesso da conduta expectante e a média das 9 pacientes que evoluíram com falha da terapêutica, obtendo como resultado 9,0 e 9,6 mm, respectivamente. Posteriormente, avaliamos a média da espessura endometrial dos 31 casos de sucesso do tratamento medicamentoso com MTX e a média das 13 pacientes que evoluíram com fracasso, obtendo como resultado 6,4 mm de média no grupo com sucesso e 11,5 mm no grupo com fracasso (Tabela 1).

Tabela 1 - Média da espessura endometrial (em mm) dos casos e o resultado das condutas: expectante e tratamento clínico com metotrexato (sucesso ou fracasso) para casos de gravidez tubária íntegra.

	Resultado da conduta expectante*		Resultado do tratamento com MTX#	
	Sucesso	Fracasso	Sucesso	Fracasso
	n = 128	n = 9	n = 31	n = 13
Média	9,0	9,7	6,4	11,5
Desvio-padrão	3,9	5,1	3,1	3,9

*Teste *t* para duas amostras independentes: $p=0,72$

#Teste *t* para duas amostras independentes: $p=0,0006$

A análise estatística pelo teste *t* de Student mostra que para o grupo mantido em tratamento expectante a diferença entre as médias de espessura do endométrio não foi significativa. No entanto, no grupo tratado com MTX o valor de *p* para a diferença entre as espessuras foi significativa ($p=0,0006$) e, desta forma, as médias observadas entre as pacientes que evoluíram com sucesso ou com falha podem ser definidas como diferentes sob o ponto de vista estatístico.

Discussão

A criteriosa seleção das pacientes para o tratamento clínico (expectante ou medicamentoso com MTX) tem por objetivo diminuir os casos de fracasso, reduzir as cirurgias de urgência e melhorar a morbimortalidade materna nos casos de GE. O estudo da medida da espessura endometrial representa uma tentativa de encontrar mais um fator para a seleção das pacientes para a utilização da terapêutica clínica.

Diante de caso de GE a avaliação ultrasonográfica rotineira da paciente sempre inclui a observação do útero, ovários, massas anexiais e a presença de líquido livre na cavidade peritoneal. A averiguação da espessura endometrial já faz parte da avaliação da cavidade uterina e qualquer

aparelho com escala de cinza pode realizar tal mensuração com boa acurácia.

O endométrio na paciente com GE está submetido às mesmas ações hormonais que o da paciente com gestação tópica, na qual ainda não ocorreu a implantação. Na US transvaginal, o estímulo hormonal gestacional que promove o desenvolvimento endometrial (reação decidual), o qual ocorre independentemente do local de implantação do tecido trofoblástico, se caracteriza por endométrio com reforço acústico posterior, condicionado pelo edema endometrial¹².

Segundo Jones e Brewer,¹³ a decídua uterina permanece íntegra enquanto a gestação evolui normalmente. Quando ocorre descolamento ovular ou morte do embrião, temos queda dos títulos hormonais, seguindo-se perda sangüínea, com eliminação parcial de fragmentos necrosados da decídua. Cunningham et al.¹⁴ também descreveram a mesma situação nos casos de GE, isto é, logo após a morte do embrião ectópico ocorre degeneração da decídua com sangramento vaginal de intensidade variável.

Desta forma, podemos inferir que, ao mesmo tempo em que ocorre a diminuição da concentração hormonal, e conseqüentemente a degeneração e sangramento da mucosa uterina, deve provavelmente estar acontecendo a diminuição da espessura daquela decídua.

A partir dessas considerações, que demonstram a influência hormonal sobre a manutenção do endométrio modificado pelo estado gravídico no início da gestação, podemos interpretar, segundo nossa avaliação, alguns aspectos. Devido a proliferação, hipertrofia e edema, aos quais as células endometriais estão submetidas durante a gestação inicial, o endométrio deve se apresentar mais espessado. Assim, enquanto a gravidez estiver evoluindo adequadamente, a produção hormonal é mantida e, conseqüentemente, as alterações endometriais gestacionais persistem. Portanto, conclui-se que no caso de uma GE em evolução, na qual ocorre aumento da produção hormonal, as modificações hipertróficas e proliferativas endometriais persistem e se acentuam, mantendo o endométrio espesso.

Nos casos de GE em que ocorre óbito do embrião temos a progressiva e contínua diminuição das concentrações hormonais e, conseqüentemente, a fragmentação e degeneração da mucosa decidual, que se expressa pelo sangramento vaginal. Podemos inferir que nos casos de GE sem embrião ou com embrião morto, que estão em involução espontânea e desta forma com queda da produção hormonal, a decídua também estará se fragmentando e, portanto, haveria redução de sua espessura.

O fato de não observarmos diferença entre as médias da espessura endometrial entre as pacientes com sucesso da conduta expectante, em comparação com as que apresentaram falha, pode ser explicado da forma descrita adiante. A opção pela conduta expectante para um caso de gravidez tubária íntegra é feita após duas dosagens de β -hCG num intervalo de 24/48 horas que mostram declínio dos títulos (critério de utilização dessa conduta). Estes dados indicam que estamos diante de gestação em processo de involução, isto é, a produção hormonal associada à gravidez, a atividade do tecido trofoblástico e o β -hCG estão em regressão. Devemos recordar que tal fato está ocorrendo tanto quando se obtém sucesso da terapêutica, como nas situações em que há falha da mesma. A avaliação da espessura endometrial das pacientes com sucesso e falha da terapêutica não mostrou diferença, provavelmente pelo fato de que nestes dois grupos o tecido trofoblástico já estava em processo de regressão.

De forma contrária, observamos diferença significativa entre a média da espessura endometrial nas pacientes do grupo do tratamento medicamentoso com MTX que apresentaram sucesso, quando comparadas às que apresentaram falha. Tais fatos podem ser explicados da seguinte maneira: nos casos de sucesso do tratamento a influência hormonal sobre a decídua deve ser menos intensa (menor atividade do trofoblasto e menor espessura endometrial), situação que propicia melhor resposta ao MTX. Por outro lado, nos casos de fracasso o estímulo hormonal deve ser mais intenso, provocando aumento da espessura endometrial e pior resposta terapêutica.

É reconhecido na literatura^{15,16} que quanto maior o nível inicial do β -hCG, pior é a resposta ao tratamento com o MTX, portanto, o sucesso da terapêutica está associado a baixas concentrações do β -hCG, que levam a reduzido estímulo hormonal gestacional e menor atividade trofoblástica. Desta forma, acreditamos que tal constatação confirma nossa linha de pensamento. Entre as pacientes que evoluíram com sucesso do tratamento medicamentoso o endométrio deve estar sendo submetido a estímulo hormonal de menor intensidade. Tal fato é representado de forma indireta à US como um endométrio mais fino. Por outro lado, os casos de fracasso, submetidos a estímulo hormonal mais intenso, mostram à US endométrio mais espesso.

Podemos então inferir duas conclusões: a avaliação da espessura por meio da US transvaginal pode ser empregada como mais um fator orientador para o estabelecimento do tratamento medicamentoso com MTX (50 mg/m²), nos casos de gravidez tubária íntegra, permitindo melhor

seleção destas pacientes, diminuindo os casos de fracasso e conseqüentemente o número de cirurgias de emergência e a morbimortalidade materna. Por outro lado, a avaliação da espessura endometrial não tem significância ou representatividade como fator orientador para o estabelecimento da conduta clínica expectante, nos casos de gravidez tubária íntegra.

ABSTRACT

Purpose: *to evaluate the importance of endometrial thickness measurement as an orienting factor for the clinical treatment of unruptured tubal pregnancy.*

Method: *longitudinal observational study, in which the greatest measure of the endometrial thickness was evaluated in millimeters, in the uterine longitudinal axis, through transvaginal ultrasonography. Our study group included 181 patients, all of them respecting the utilization criteria for the clinical treatment (expectant or medicated with methotrexate). Through Student's t test we evaluated the difference between the average thickness of the cases who presented successful results with the treatment and the average of those who failed.*

Results: *the average endometrial thickness of the patients who presented successful results with the medical treatment (31 cases) was 6.4 mm, while the average in the cases of failure was 11.5 mm. These results were significantly different. The average thickness of the successful group with expectant management (128 cases) was 9.0 mm, while the average of those who failed was 9.6 mm. These values were not statistically different.*

Conclusions: *the greatest measure of the endometrial thickness of the uterine longitudinal axis through transvaginal ultrasonography proved to be valuable as a new orienting factor for the medical treatment of patients with a diagnosis of unruptured tubal pregnancy. It may become a useful and auxiliary tool for the recommendation of the use of methotrexate. On the other hand, thickness did not show to be useful as an orienting factor for establishing expectant management.*

KEY WORDS: *Ectopic pregnancy. Endometrial thickness. Ectopic pregnancy: clinical treatment.*

Referências

- Centers for Disease Control and Prevention. Ectopic pregnancy - United States 1990 - 1992; MMWR 1995; 44: 46-8.
- Nederlof KP, Lawson HW, Saftalas AF, Atrash HK, Finch EI. Ectopic pregnancy surveillance, United States 1970 - 1987. MMWR 1990; 39:9-12.
- Goldner TE, Lawson HW, Xia Z, Atrash HK. Surveillance for ectopic pregnancy, United States 1970 - 1989. MMWR 1993; 46:73-85.
- Ankum WM, Mol BWJ, Van Der Veen F, Bossuyt PMM. Risk factors for ectopic pregnancy: A meta-analysis. Fertil Steril 1996; 65:1.093-9.
- Pereira PP, Francisco RPV, Kahhale S, Zugaib M. Diagnóstico precoce da prenhez ectópica. Rev Ginecol Obstet 1996; 7:98-101.
- Elito Junior J, 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.
- Han KK - Conduta expectante na gravidez tubária íntegra [tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 1998.
- Olofsson JI, Poromaa IS, Ottander U, Kjellberg L, Damber M. Clinical and pregnancy outcome following ectopic pregnancy; a prospective study comparing expectancy, surgery and systemic methotrexate treatment. Acta Obstet Gynecol Scand 2001; 80:744-9.
- Sowter MC, Farquhar CM, Gudex G. An economic evaluation of single dose systemic methotrexate and laparoscopic surgery for the treatment of unruptured ectopic pregnancy. B J O G 2001; 108:204-12.
- Spandorfer SD, Barnhart KT. Endometrial stripe thickness as a predictor of ectopic pregnancy. Fertil Steril 1996; 66:474-7.
- Dart RG, Dart L, Mitchell P, Berty C. The predictive value of endometrial stripe thickness in patients with suspected ectopic pregnancy who have an empty uterus at ultrasonography. Acad Emerg Med 1999; 6:602-8.
- Fleisher AC, Cartwright PS, Pennell RG, Sacks GA. Sonography of ectopic pregnancy with transabdominal and transvaginal scanning. In: Pendagast E, editor. The principles and practice of ultrasonography in Obstetrics and Gynecology. 4^a ed. New York: Prentice Hall; 1991. p. 39-76.
- Jones HO, Brewer JI. Arterial phenomena associated with uterine bleeding in tubal pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1939; 38:839.
- Cunningham FG, Macdonald PC, Gant NF, et al. Ectopic Pregnancy. In: Licht J, editor. Williams Obstetrics. 20th ed. Connecticut: Prentice-Hall International Inc; 1997. p. 607-34.
- Fernandez H, Baton C, Lelaider C, Frydman R. Conservative management of ectopic pregnancy: prospective randomized clinical trial of MTX versus PGS by combined transvaginal and systemic administration. Fertil Steril 1991; 55:746-53.
- Glock JL, Johnson JV, Brusmted JR. Efficacy and safety of single-dose systemic methotrexate in the treatment of ectopic pregnancy. Fertil Steril 1994; 62:716-21.

Recebido em: 5/3/2002

Aceito com modificações em: 5/6/2002