FÁBIO ROBERTO CABAR

**Estudo da invasão trofoblástica na parede tubária em
gestações ampulares: parâmetros associados e predição
da profundidade**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Mestre em Ciências

Área de concentração: Obstetrícia e Ginecologia
Orientador: Dr. Pedro Paulo Pereira

**SÃO PAULO
2006**

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Cabar, Fábio Roberto

**Estudo da invasão trofoblástica na parede tubária em gestações ampulares :
parâmetros associados e predição da profundidade** / Fábio Roberto Cabar. --
São Paulo, 2006.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Obstetrícia e Ginecologia.

Área de concentração: Obstetrícia e Ginecologia.

Orientador: Pedro Paulo Pereira.

Descritores: 1.GRAVIDEZ ECTÓPICA 2.GRAVIDEZ TUBÁRIA
3.TROFOBLASTOS 4.GONADOTROPINA CORIÔNICA HUMANA
SUBUNIDADE BETA/uso diagnóstico 5.VAGINA/ultrasonografia

USP/FM/SBD-082/06

Esta dissertação é dedicada:

A **Roberto e Ester**, pessoas íntegras que tudo me proporcionaram, a começar pela Vida, e que são os verdadeiros responsáveis pelo ser humano que hoje sou. A eles devo cada passo dessa minha caminhada; meu sincero agradecimento por sempre me incentivarem, a mim mostrando que o Conhecimento é o Bem maior a que um indivíduo pode almejar.

A minha avó **Laura**, mãe com açúcar, exemplo de bondade e de amor. Com ela aprendi a importância e beleza do Perdão.

A meu irmão **Daniel**, amigo maior, ser humano único, possuidor de virtudes e caráter que, um dia, espero alcançar.

A minha esposa **Roberta**, a mais querida entre as mulheres. Sua companhia enche de Vida a minha existência; inteligência única, beleza rara. Amiga e amante, desde sempre, para sempre. ***“TOTUS TUUS EGO SUM”***

A minha querida filha **Camila**, obra-prima de minha produção, única certeza da (minha) eternidade.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Ao **Prof. Dr. Marcelo Zugaib**, digníssimo professor titular de Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, exemplo de Mestre, médico e cientista. A ele agradeço a oportunidade de participar da vida acadêmica e conviver com verdadeiros ícones da Obstetrícia brasileira.

Ao **Dr. Pedro Paulo Pereira**, pela confiança ao me eleger seu primeiro orientando e pelo suporte acadêmico durante a realização deste estudo.

***"Aquele que não temer a minha obscuridade,
encontrará sobre os meus ciprestes,
sendas de rosas".***

(Friedrich Nietzsche)

AGRADECIMENTOS

A **Dra. Regina Schultz**, pelo auxílio fundamental para a realização desse estudo. Sua disponibilidade e paciência jamais serão esquecidas.

A **Prof. Dra. Roseli Mieko Yamamoto Nomura**, pela amizade, apoio e incentivo constantes; minha sincera admiração pela competência ímpar e dedicação à vida acadêmica.

Ao **Prof. Dr. Seizo Miyadahira**, pelos ensinamentos e sugestões que muito auxiliaram no aprimoramento desse estudo.

Ao **Prof. Dr. Roberto Eduardo Bittar**, pela confiança e oportunidade de aprimorar a didática no convívio diário com os alunos.

Ao **Dr. Néelson Antunes Jr., Dr. Jonathas Borges Soares, Dr. Élvio Tognotti e Dr. Newton Eduardo Busso**, por acreditarem nas minhas qualidades como médico e pessoa, valorizando meus conceitos de responsabilidade, ética, justiça e postura profissional.

A **Dra. Luciana Carla Longo e Pereira e Dr. Antônio Gomes de Amorim Filho**, pela leitura atenta do texto e observações importantes que muito ajudaram em sua redação final.

A **Dra. Vera Lúcia Hanna**, que mais que ensinar a expressar-me na Língua-Pátria, mostrou-me que o Saber é a mais rica propriedade dos homens, única que jamais lhes será destituída.

A **Sra. Soraia Cristina Ferreira da Silva e Srta. Márcia Aparecida Batista**, secretárias da Clínica Obstétrica do HCFMUSP, pela convivência e valioso auxílio administrativo.

A **Ricardo Silva Tavares, Alan Garcia da Silva e Leandro Bertanha**, amigos do setor de informática desta Clínica, pelos ensinamentos e auxílio na elaboração dos diversos arquivos.

A **todos os demais funcionários da Clínica Obstétrica, equipe de Enfermagem, médicos assistentes, médicos residentes e alunos de pós-graduação**, pela companhia e estímulo em todos os momentos.

“Para ser grande, sê inteiro: nada

Teu exagera ou exclui.

Sê todo em cada coisa. Põe quanto és

No mínimo que fazes.

Assim em cada lago a lua toda

Brilha, porque alta vive.”

R. Reis (F. Pessoa)

Esta dissertação está de acordo com:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver)*

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2004.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas, símbolos e siglas

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO.....	01
2. OBJETIVOS.....	10
3. REVISÃO DA LITERATURA.....	12
3.1 Presença de invasão trofoblástica.....	13
3.2 Marcadores da invasão trofoblástica.....	16
3.2.1 β -hCG.....	16
3.2.2 Ultra-sonografia.....	19
4. MÉTODOS.....	22
4.1 Tipo de estudo.....	23
4.2 Critérios de inclusão.....	24
4.2.1 Dados epidemiológicos.....	25
4.3 Tamanho amostral.....	26
4.4 Variáveis estudadas.....	26
4.4.1 Idade gestacional.....	26
4.4.2 Concentração sérica de β -hCG.....	27
4.4.3 Características ultra-sonográficas da gestação tubária.....	27
4.4.4 Dimensão da imagem da massa ectópica.....	31
4.4.5 Classificação histopatológica quanto à profundidade da invasão trofoblástica nas tubas uterinas.....	32
4.5 Análise estatística.....	36
4.5.1 Análise descritiva.....	36
4.5.2 Grupos.....	36
4.5.3 Variáveis analisadas para comparação dos três grupos....	37
4.5.4 Análise comparativa entre os grupos.....	37
4.6 Termo de consentimento.....	40

5. RESULTADOS.....	41
5.1 Descrição da amostra.....	42
5.2 Resultados analíticos.....	43
5.2.1 Análise univariada.....	43
5.2.2 Análise multivariada (regressão logística).....	46
5.2.3 Curva <i>ROC</i>	49
6. DISCUSSÃO.....	52
7. CONCLUSÕES.....	63
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	65
APÊNDICES.....	

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

β -hCG	fração beta da gonadotrofina coriônica humana
BC	batimentos cardíacos
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
dp	desvio-padrão
et al.	e outros; e colaboradores
GE	gestação ectópica ou gestações ectópicas
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HE	hematoxilina-eosina
IC	intervalo de confiança
MTX	metotrexato
mUI/mL	miliunidades internacionais por mililitro
OR	“Odds ratio” (razão de chances)
PMSP	Prefeitura Municipal de São Paulo
ROC	receiver operator characteristic curve
SG	saco gestacional
UI/L	unidades internacionais por litro
χ^2	qui-quadrado

RESUMO

Cabar FR. Estudo da invasão trofoblástica na parede tubária em gestações ampulares: parâmetros associados e predição da profundidade [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2006.

INTRODUÇÃO: A definição de fatores preditivos de lesão morfológica e funcional da tuba uterina poderia colaborar na escolha do tratamento de pacientes com gestação ectópica. O objetivo deste estudo foi verificar o comportamento do tecido trofoblástico em relação à sua penetração na parede da tuba uterina em gestações ampulares, relacionar a profundidade dessa penetração com idade gestacional, concentração de β -hCG, tipo de imagem ultra-sonográfica e dimensão da massa ectópica à ultra-sonografia e avaliar a possibilidade de predição dessa invasão pelos parâmetros estudados. **MÉTODOS:** realizou-se estudo retrospectivo, entre 1º de janeiro de 2000 a 31 de março de 2004, com 105 pacientes com gestação tubária ampular submetidas à salpingectomia. As imagens ectópicas foram classificadas pelo aspecto ultra-sonográfico em anel tubário, massa complexa e embrião com atividade cardíaca e sua dimensão foi obtida pela medida do maior eixo. Histologicamente a invasão trofoblástica na parede tubária foi classificada em grau I: quando limitada à mucosa da tuba uterina; grau II: até a camada muscular; grau III: invasão de toda a espessura da tuba uterina. **RESULTADOS:** 29 pacientes tiveram infiltração tubária grau I, 30 pacientes infiltração grau II e 46 pacientes infiltração grau III. Os graus de invasão trofoblástica não estiveram associados à idade gestacional ($p= 0,53$) nem ao maior diâmetro da imagem à ultra-sonografia ($p= 0,43$). Os diferentes graus de invasão trofoblástica apresentaram diferença significativa da β -hCG ($p< 0,001$). O grau I apresentou valores menores que os graus II e III ($p< 0,05$) e o grau II valores menores que o grau III ($p<0,05$). Houve associação entre o grau de invasão trofoblástica e a descrição do tipo de imagem identificada à ultra-sonografia ($p = 0,001$). Embrião com atividade cardíaca foi mais prevalente nos casos de invasão grau III. O valor de 2 400 mUI/ml apresentou sensibilidade de 82,8%, especificidade de 85,5%, valor preditivo positivo de 68,6% e valor preditivo negativo de 92,7% (acurácia de 84,8%) para determinar invasão trofoblástica grau I. β -hCG de 5 990 mUI/ml foi o melhor ponto de corte para predição de invasão trofoblástica grau III: sensibilidade de 82,6%, especificidade de 74,6%, valor preditivo positivo de 71,7% e valor preditivo negativo de 84,6% (acurácia de 78,1%). **CONCLUSÕES:** Em gestações ampulares, o tecido trofoblástico se desenvolve a partir de sua penetração na parede tubária, a profundidade da penetração do trofoblasto na tuba uterina relaciona-se às concentrações séricas de β -hCG e ao tipo de imagem ultra-sonográfica, sendo que a concentração sérica da β -hCG é a melhor preditora da profundidade da invasão na tuba uterina. **Descritores:** gravidez ectópica; gravidez tubária; trofoblastos; gonadotropina coriônica humana subunidade beta / uso diagnóstico; vagina / ultrasonografia.

SUMMARY

Cabar FR. Study of trophoblastic invasion into the tubal wall in ampular pregnancies: associated parameters and its prediction [Thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2006.

INTRODUCTION: The definition of predictive factors of morphologic and functional damage to the Fallopian tube may help in the choice of treatment for patients with ectopic pregnancy. The objective of the present study was to verify the presence of trophoblastic invasion into the tubal wall in ampular pregnancies, correlate the depth of penetration of trophoblastic tissue into the tubal wall with gestational age, β -hCG concentration, type of ultrasonographic image and dimension of the ectopic mass upon ultrasound, and to evaluate the possible prediction of this invasion based on the parameters studied. **METHODS:** A retrospective study was conducted on 105 patients with ampular pregnancy submitted to salpingectomy between January 1, 2000 and March 31, 2004. Ectopic images were classified based on ultrasonographic findings in tubal ring, complex mass and embryonic heart activity. The dimension of the mass was determined by measuring the major axis. Histologically, trophoblastic invasion into the tubal wall was classified as grade I when limited to the tubal mucosa, grade II when reaching the muscle layer, and grade III when comprising the full thickness of the Fallopian tube. **RESULTS:** Twenty-nine patients had tubal infiltration grade I, 30 had grade II and 46 had grade III. The level of trophoblastic invasion was associated neither with gestational age ($p= 0.53$) nor with a greater diameter of the ultrasound image ($p= 0.43$). The different levels of trophoblastic invasion were significantly associated with β -hCG concentration ($p< 0.001$), with lower concentrations being observed for grade I compared to grades II and III ($p<0.05$) and for grade II compared to grade III ($p< 0.05$). There was an association between the level of trophoblastic invasion and the type of ultrasonographic image ($p= 0.001$). Embryos with heart activity were more prevalent in cases of grade III invasion. β -hCG levels of 2 400 mIU/ml showed 82.8% sensitivity, 85.5% specificity, a positive predictive value of 68.6% and a negative predictive value of 92.7% (84.8% accuracy) for the diagnosis of grade I trophoblastic invasion. A β -hCG titer of 5990 mIU/ml was the best cut-off for the prediction of grade III trophoblastic invasion: 82.6% sensitivity, 74.6% specificity, positive predictive value of 71.7% and negative predictive value of 84.6% (78.1% accuracy). **CONCLUSIONS:** trophoblastic tissue penetrate tubal wall in ampular pregnancies, the depth of penetration of trophoblastic tissue is correlated with β -hCG concentration and type of ultrasonographic image and β -hCG titer is the best predictor of the depth of penetration into tubal wall.

Keywords: ectopic pregnancy; tubal pregnancy; trophoblasts; human chorionic gonadotropin beta subunit / diagnostic use; vagina / ultrasonography.

INTRODUÇÃO

1

A gestação ectópica (GE) pode ser definida como a implantação e o desenvolvimento do ovo fora da cavidade corporal do útero (Stock, 1993; Cunningham et al., 2005; Neme, 2005). Por outro lado, Rezende (2005) conceitua a GE como a implantação do ovo fora do útero, reservando denominação diversa para situações em que a nidadação ocorre nos cornos ou na cérvix do útero.

Em virtude de sua elevada incidência, morbidade e mortalidade, o estudo da GE representa importante tema dentro da Obstetrícia moderna. Em países desenvolvidos, essa intercorrência obstétrica é encarada como verdadeiro problema de Saúde Pública. Nos Estados Unidos, o número de pacientes com GE aumentou de 17 800 / ano no início da década de 70 para mais de 108 000 casos / ano no início dos anos 90 do século passado, com sua prevalência chegando a 2% de todas as gestações (Marchbanks et al., 1988; Centers for Disease Control and Prevention, 1995). No Reino Unido são diagnosticados cerca de 11 000 casos de GE por ano (incidência de 11,5 por mil gestações), representando a quarta causa de morte materna nesse país (Crowhurst e Plaat, 1999; Lewis e Drife, 2004).

O aumento da incidência de GE nos últimos anos tem sido atribuído ao crescimento de alguns fatores de risco - grande prevalência de doenças sexualmente transmissíveis, aumento da prática de esterilização tubária e posterior tentativa de reversão, uso mais freqüente de tecnologias de reprodução assistida, primiparidade tardia - e ao aprimoramento dos

métodos propedêuticos: ultra-sonografia transvaginal e dosagem sérica da fração beta da gonadotrofina coriônica humana (β -hCG), que possibilita o diagnóstico de GE em regressão espontânea que, no passado, era despercebida (Zugaib et al., 1984; Chow et al., 1987; Marchbanks et al., 1988; Coste et al., 1991; Fernandez et al., 1991; Job-Spira et al., 1993; Mol et al., 1995; Coste et al., 1996; Egger et al., 1998; Bouyer et al., 2003).

Esta melhoria nos métodos propedêuticos possibilitou, também, diminuição na mortalidade materna, na medida em que os casos de GE são diagnosticados mais precocemente (80% das vezes antes da ruptura). Em 1970, a mortalidade nos EUA era de 35,5 mortes para cada 10 000 casos de GE, chegando a 2,6 para cada 10 000 casos em 1992; no Reino Unido, a mortalidade passou de 16 para 3 mortes a cada 10 000 gestações entre 1973 e 1993 (NCHS, 1994; RCOG, 2001). Mesmo assim, a GE continua sendo a principal causa de morte materna no primeiro trimestre da gravidez (três quartos dos casos), respondendo por 9% a 13% de todas as mortes ocorridas no ciclo gravídico-puerperal em países desenvolvidos (NCHS, 1994; RCOG, 2001; Turner et al., 2002). A GE foi responsável por 1,8% dos casos de mortalidade materna no município de São Paulo no período entre 1995 e 1999 (11 de um total de 609 notificações), sendo a terceira causa de morte no primeiro trimestre de gestação, apenas atrás de causas relacionadas aos abortamentos (PRO-AIM - Comitê Central de Mortalidade Materna – PMSP, 2001).

A tuba uterina é estrutura anatômica bilateral, com 10 cm a 12 cm de comprimento, podendo ser subdividida em quatro segmentos de limites imprecisos: infundíbulo, ampola, istmo e porção intersticial. O segmento mais lateral, chamado infundíbulo, tem cerca de um centímetro de comprimento e contém fímbrias na sua extremidade, cuja função principal é a captura do óvulo na cavidade peritoneal. A região ampular, segmento medial ao infundíbulo, é a porção mais longa, onde, na maioria das vezes, ocorre a fertilização do óvulo. O istmo está localizado medialmente à porção ampular e é o segmento que apresenta o lúmen mais estreito de todo o órgão. A porção chamada intramural ou intersticial corresponde à região de implantação tubária no miométrio dos cornos uterinos (Gasser e Peppler, 1986). Cerca de 97% a 99% das GE são tubárias e, dessas, quase 75% ocorrem na porção ampular da tuba uterina (Bouyer et al., 2002).

Histologicamente, a tuba uterina é estrutura seromuscular cuja parede é composta por três camadas distintas: túnica serosa, camada muscular e mucosa. A túnica serosa, mais externa, é constituída por fibroblastos, adipócitos, macrófagos e mastócitos, entremeados por fibras elásticas e de colágeno. A camada muscular é composta por fibras musculares lisas dispostas longitudinalmente e em feixes circulares, sendo que, nas regiões intramural e ístmica, essas fibras são mais delgadas. A mucosa é formada por lâmina própria de tecido conectivo altamente vascularizado e de epitélio colunar simples constituído por tipos celulares distintos: ciliadas, secretoras,

indiferenciadas e as células intercaladas (*peg-cells*) (Peppler e Thompson, 1993).

As tubas uterinas não representam apenas um canal por onde migra o óvulo após sua liberação pelo ovário. Além de recolhê-lo, os cílios de seu epitélio colunar favorecem o contato com os espermatozóides que vêm impulsionados na direção contrária. É ainda nas tubas onde há a capacitação espermática, a fecundação, ocorrendo depois o transporte do ovo até a cavidade uterina. O transporte do óvulo e do zigoto pela tuba uterina é resultado da combinação de fatores que envolvem a motilidade ciliar e o peristaltismo muscular (Pulkkinen e Talo, 1987). Nos segmentos laterais da tuba, o transporte depende principalmente da ação ciliar, enquanto nas porções mediais (ístmica e intramural) a contratilidade muscular desempenha papel principal. A observação de que pacientes com total inatividade ciliar congênita (*Síndrome de Kartagener*) são capazes de ter gestações tópicas indica que a atividade peristáltica da tuba representa o mecanismo principal no transporte do zigoto até a cavidade uterina (Cartwright, 1993).

Tubas acometidas por GE freqüentemente exibem alterações morfológicas e funcionais, como focos persistentes de transformação decidual, divertículos ou alterações pós-inflamatórias. Quando as GE são tratadas conservadoramente, estas anormalidades podem permanecer, a despeito do tratamento ser instituído de forma adequada. Além disso, a

implantação do tecido trofoblástico na parede tubária pode acarretar prejuízo na função do oviduto, seja por conta da alteração do epitélio ciliar ou, principalmente, pelo desarranjo arquitetural da musculatura da parede do órgão causado pela reação inflamatória. Este desarranjo muscular pode deixar o órgão hipoplásico, sujeito a discinesias (hipocinesia e espasmos tubários), aumentando o risco de ocorrência de novo episódio de GE. Dessa forma, acredita-se que o comprometimento da função da tuba uterina é dependente do grau de invasão do trofoblasto na parede tubária (Green e Kott, 1989).

Não há consenso na literatura médica sobre o desenvolvimento do trofoblasto no que se refere à invasão da parede da tuba uterina. Alguns pesquisadores relatam que a invasão profunda de tecido trofoblástico na parede tubária é evento comum (Budowick et al., 1980; Dietl et al., 1988). No entanto, outros relatam o crescimento exclusivo para a luz da tuba uterina, não havendo penetração desse tecido profundamente na parede da estrutura tubária (Stock, 1985; Pauerstein et al., 1986; Senterman et al., 1988; Stock 1991).

Não existem, ainda, critérios adequados para predição da profundidade de invasão do tecido trofoblástico na parede da tuba uterina. A viabilidade do tecido trofoblástico indica sua habilidade de implantação e infiltração na parede da tuba uterina.

O tempo da gestação (idade gestacional) é proporcional ao tempo de exposição da tuba uterina ao fenômeno erosivo do tecido trofoblástico; poder-se-ia esperar que, quanto maior a idade gestacional, maior o tempo em que o tecido trofoblástico ficaria em contato com a parede tubária e mais profunda seria a sua invasão (Natale et al., 2003).

A medida da concentração da β -hCG é marcador de precisão da viabilidade do trofoblasto e, por isso, é usada freqüentemente no diagnóstico e seguimento de pacientes com GE (Stovall et al., 1989; Klein et al., 1995a; Kiss et al., 1997). A partir desse conhecimento, alguns autores tentaram correlacionar o grau de invasão do trofoblasto na parede da tuba uterina com os títulos séricos da β -hCG (Oktay et al., 1994; Klein et al., 1995b; Natale et al., 2003; Latchaw et al., 2005).

A ultra-sonografia transvaginal é excelente método auxiliar para o diagnóstico e seguimento das gestações tubárias. Vários trabalhos demonstram que o diagnóstico de GE pode ser feito no primeiro exame ultra-sonográfico em mais de 75% das pacientes que são atendidas em serviços de emergência (Kaplan et al., 1997; Barnhart et al., 2000; Mertz e Yalcinkaya, 2001; Condous et al., 2005) minimizando a necessidade de métodos diagnósticos invasivos. A ultra-sonografia, além de fornecer informações acerca da localização e tamanho da massa ectópica, detecta a presença de líquido livre na cavidade abdominal; dessa forma, permite orientar o tratamento, identificar os prováveis casos de rotura tubária e, nos

casos pertinentes, possibilita o acompanhamento daqueles tratados de maneira conservadora (Stovall et al., 1989; Cacciatore, 1990; Menard et al., 1990; Thorsen et al., 1990; Brown et al., 1991; Rezende Filho e Montenegro, 1994; Natale et al., 2003).

O diagnóstico precoce da GE permite diversas alternativas terapêuticas. Atualmente, podem ser oferecidas opções de tratamento conservador, em casos selecionados, objetivando-se preservar o futuro reprodutivo dessas pacientes. Entende-se por tratamento conservador as técnicas cirúrgicas realizadas por via laparoscópica ou laparotômica (salpingostomia, salpingotomia, ressecção e reanastomose tubária), o tratamento clínico medicamentoso, em especial com o metotrexato (MTX) e a conduta expectante.

A definição de fatores indicadores do grau de lesão morfológica e funcional da tuba uterina acometida por GE irá colaborar na escolha do tratamento para pacientes com desejo reprodutivo futuro. Dessa forma, será possível evitar a exérese de estruturas pouco comprometidas, melhorando o prognóstico reprodutivo. Por outro lado, evitar-se-á a tentativa de preservação de tubas uterinas extensamente danificadas, que, além de retardar uma nova gestação, aumenta sobremaneira a morbidade caso ocorra um novo episódio de GE.

Por ser estrutura anatômica com diferenças histológicas entre seus diversos segmentos, principalmente no que se concerne à espessura da camada muscular, acredita-se que a possível invasão do tecido trofoblástico na intimidade de sua parede ocorra de maneira distinta em cada um desses segmentos (intersticial, ístmico, ampular e fimbrias). Optamos, portanto, em estudar a invasão do trofoblasto exclusivamente nas gestações ampulares por representarem mais de 70% das GE tubárias.

OBJETIVOS

2

Os objetivos deste estudo foram:

1) Verificar a ocorrência da invasão do tecido trofoblástico na parede da tuba uterina em gestações ampulares.

2) Relacionar a invasão do tecido trofoblástico na parede tubária acometida por gestação ampular com os seguintes parâmetros:

I. Idade gestacional;

II. Concentração sérica da β -hCG;

III. Tipo de imagem ultra-sonográfica de gestação tubária;

IV. Dimensão da massa ectópica à ultra-sonografia transvaginal.

3) Avaliar a possibilidade de predição da profundidade da invasão do tecido trofoblástico na parede tubária acometida por gestação ampular pelos parâmetros estudados.

REVISÃO DA LITERATURA

3

A literatura médica é escassa em relação a estudos que investiguem a profundidade da invasão do tecido trofoblástico e os fatores que poderiam estar relacionados a esse evento. A seguir, será apresentada revisão das informações disponíveis na literatura médica acerca desses aspectos.

3.1 PRESENÇA DE INVASÃO TROFOBLÁSTICA

Existe divergência entre diversos autores da literatura quanto ao comportamento do tecido trofoblástico na tuba uterina. Alguns enfatizam que, por encontrar condições adversas de implantação e desenvolvimento, o tecido trofoblástico se desenvolveria exclusivamente na luz do órgão; outros defendem que, justamente pelas características anômalas do território de implantação, onde há deficiência da reação decidual e ausência de proteção do miométrio, o trofoblasto encontraria mais facilidade de invasão do tecido adjacente a ele.

Stock, em 1985, estudando 128 tubas uterinas produtos de salpingectomia após episódio de GE, refere não encontrar sinal algum de invasão muscular do trofoblasto. O mesmo autor, por meio de outro estudo histopatológico de 110 casos de gestação tubária, confirma sua observação prévia, não encontrando nenhuma evidência de desenvolvimento da gestação na direção da parede do órgão (Stock, 1991). O autor afirma que a

massa tubária identificada clinicamente é secundária à distensão luminal e que a rotura da parede ocorre devido à sua progressiva distensão e à necrose hemorrágica focal. A persistência do trofoblasto após cirurgia conservadora seria conseqüente à aspiração incompleta do tecido gestacional.

Pauerstein et al., em 1986, analisam 25 peças histológicas obtidas por salpingectomia por GE e verificam que o trofoblasto se desenvolve predominantemente na porção intraluminal da tuba uterina em 76% dos casos; as gestações tubárias que apresentam proliferação celular extraluminal correspondem àquelas com rotura da parede do órgão. Discutem que a hemorragia intratubária acarreta destruição do epitélio ciliar e que a ressecção segmentar das áreas acometidas pode representar adequada opção terapêutica.

Senterman et al. (1988) realizam análise histopatológica de 84 gestações ampulares e sete gestações ístmicas e encontram crescimento do tecido trofoblástico exclusivamente no lúmen da tuba uterina em 52,2% dos casos de GE ampular. Desses, a camada muscular está preservada em 85,1% das vezes. Nas gestações ístmicas, o crescimento do trofoblasto ocorre exclusivamente no espaço extraluminal na maioria dos casos e a rotura da tuba uterina é encontrada mais freqüentemente nessas gestações, sugerindo que, nesses casos, a invasão do trofoblasto na parede tubária ocorra mais precocemente. Defendem que a salpingostomia linear possa ser

realizada em casos de GE ampulares, sem comprometimento da integridade do órgão.

Em desacordo com esses relatos, Budowick et al. (1980), após avaliação histológica 242 gestações tubárias, defendem que após a implantação do blastocisto na mucosa tubária, a inexistência da reação decidual possibilita ao tecido trofoblástico invadir a lâmina própria, a camada muscular e atingir a subserosa da estrutura.

Randall et al. (1987) estudam a implantação e a placentação em 105 gestações tubárias e concluem que estes processos ocorrem de maneira semelhante ao verificado no útero. O trofoblasto invade o espaço intersticial e os vasos tubários, sendo comum o desenvolvimento da placenta na subserosa ou serosa tubária. Eles afirmam, ainda, que a habilidade de implantação do blastocisto na tuba uterina indica que o processo de placentação depende exclusivamente do potencial de invasão do tecido trofoblástico e que os tecidos maternos desempenham papel passivo nesses processos.

Também Dietl et al. (1988), após revisão de 12 tubas retiradas cirurgicamente, publicam estudo afirmando que o blastocisto penetra as lâminas própria e muscular da tuba uterina logo após sua nidação; para eles, esse comportamento seria comparável à invasão do trofoblasto das placentas acretas. Esse fato explicaria a maior probabilidade de persistência

do tecido trofoblástico após cirurgia conservadora (Budowick et al., 1980; Dietl et al., 1988).

Green e Kott (1989), analisando retrospectivamente 129 tubas uterinas acometidas por GE, encontram órgãos freqüentemente acometidos por salpingite crônica (88%) e salpingite ístmica nodosa (43%); eles também observam invasão trofoblástica na parede do órgão em 46% dos casos e descrevem a presença de vilos na parede e nos vasos sangüíneos das tubas, salientando que a simples aspiração do tecido ectópico de dentro da tuba uterina não é sempre curativa.

3.2 “MARCADORES” DA INVASÃO TROFOBLÁSTICA

3.2.1 β -hCG

Oktay et al. (1994) são os primeiros que relacionam o grau de invasão do tecido trofoblástico na musculatura da tuba uterina com os títulos séricos da β -hCG. Os autores estudam 27 tubas uterinas removidas por estarem acometidas por GE ampulares. Em nove casos notam invasão da camada muscular da tuba e, nesse grupo, as concentrações séricas da β -hCG dosadas nas últimas 24 horas prévias à cirurgia estão significativamente

maiores que no grupo no qual não ocorre a invasão muscular ($13\ 665 \pm 2\ 986$ mUI/mL e $2\ 169 \pm 870$ mUI/mL, respectivamente, $p= 0,0001$). Afirmam que o valor sérico de β -hCG igual ou superior a 5 400 mUI/mL apresenta 89% de valor preditivo positivo para determinação da invasão da camada muscular da tuba uterina. Por outro lado, dos 18 casos estudados sem invasão muscular, 17 apresentam títulos séricos da β -hCG inferiores a 5 400 mUI/mL (valor preditivo negativo de 94%). Os autores discutem que a invasão da camada muscular pode dificultar a remoção completa do tecido trofoblástico numa abordagem terapêutica conservadora; a ausência dessa invasão representa fator determinante de sucesso desses tratamentos.

Klein et al. (1995b) estudam a relação entre a profundidade da invasão trofoblástica e a dosagem da β -hCG sérica nas gestações tubárias, comparando as concentrações desse hormônio com a histopatologia das peças cirúrgicas provenientes de salpingectomia ou ressecção segmentar da tuba uterina acometida por GE. As pacientes com concentrações séricas pré-operatórias abaixo de 2 500 UI/L (grupo I, 13 casos) apresentam tecido trofoblástico restrito ao lúmen da tuba em 84,6% dos casos, proporção significativamente maior que a observada naquelas com títulos maiores que esse valor (grupo II, 18 casos); no grupo II a penetração da camada muscular é mais freqüente ($p= 0,0045$), sendo que em apenas três dos 18 casos (16,7%) não se observa a invasão. Os autores sugerem que títulos séricos elevados de β -hCG poderiam estar associados à destruição da parede tubária, inviabilizando o tratamento conservador.

Natale et al. (2003) realizam estudo prospectivo envolvendo 32 pacientes com diagnóstico de GE submetidas à salpingectomia laparoscópica. Os autores avaliam as tubas por meio de exame anatomopatológico e correlacionam a extensão da invasão do tecido trofoblástico na parede tubária com os títulos séricos de β -hCG no dia da cirurgia. A concentração sérica de β -hCG é proporcional ao grau de invasão da tuba uterina com diferença estatisticamente significativa entre os grupos estudados ($p= 0,004$). Todas as pacientes com concentração sérica desse hormônio superior a 6 000 mUI/mL apresentam invasão trofoblástica até, pelo menos, a camada muscular da tuba uterina. Por outro lado, apenas 35% das pacientes com invasão tecidual até subserosa da tuba têm concentração de β -hCG inferior a 1 500 mUI/mL. Os autores ressaltam que os tratamentos conservadores apresentam maior risco de persistência do tecido trofoblástico e de recorrência de GE e que o prognóstico reprodutivo após gestação tubária estaria relacionado ao estado da tuba remanescente. O título de β -hCG parece indicar o grau de invasão do trofoblasto na tuba uterina e justifica-se a realização de salpingectomia principalmente para casos em que as concentrações séricas deste hormônio se encontrem acima de 6 000 mUI/mL.

Estudo de Latchaw et al. (2005) analisa os fatores de risco associados à rotura tubária. Os autores estudam 738 casos de gestação tubária durante sete anos e encontram associação entre concentração sérica de β -hCG e rotura tubária. Quando os títulos séricos desse hormônio estão acima de 5000 mUI/mL, existe 1,9 vezes mais risco de rotura da tuba uterina acometida (OR 1,9; IC 95% 1,1 – 3,1).

3.2.2 ULTRA-SONOGRAFIA

Cacciatore (1990) apresenta evidências que sugerem a possibilidade do aspecto ultra-sonográfico da massa ectópica poder predizer o estado de integridade tubária. Ele publica estudo no qual 120 pacientes com GE são avaliadas por meio de ultra-sonografia transvaginal; 95% das pacientes apresentam GE íntegra. A presença de anel tubário está associada à integridade tubária, ao passo que a identificação de massa anexial heterogênea e hiperecótica relaciona-se à rotura tubária em 22% dos casos. O autor ressalta que a presença de líquido livre na cavidade pélvica (hemoperitônio) apenas aponta para o diagnóstico de GE, sem, entretanto, estar relacionada à rotura da tuba uterina. Em 65 casos, o autor relaciona, ainda, a medida da massa ectópica à ultra-sonografia àquela obtida no momento da cirurgia. Ele observa que existe correlação significativa entre as duas medidas, com discrepância nunca superior a um centímetro ($p < 0,001$).

Fleischer et al. (1990), estudando 47 pacientes com diagnóstico de gestação tubária, das quais 72% apresentavam-se íntegras, associam a identificação do anel tubário pela ultra-sonografia à integridade da tuba uterina, com sensibilidade de 68%.

Thorsen et al. (1990) associam o tipo de imagem identificada à ultra-sonografia transvaginal em pacientes portadoras de GE com os respectivos títulos séricos da β -hCG. No grupo de pacientes nas quais identifica-se saco gestacional extra-uterino contendo embrião com atividade cardíaca (17 casos), observa-se média dos títulos de β -hCG de 30 031 mUI/mL (variação de 3 950 mUI/mL a 81 300 mUI/mL). Em outro grupo (6 casos), no qual o embrião, localizado em região anexial, não apresentava batimentos cardíacos, verifica-se que a média da β -hCG é de 2 404 mUI/mL (variando de 353 mUI/mL a 5 070 mUI/mL). Os autores concluem que, em GE tubárias com embrião apresentando atividade cardíaca à ultra-sonografia transvaginal, os títulos séricos da β -hCG encontram-se mais elevados.

No estudo de Cacciatore (1990), o autor observa ainda que, no grupo de pacientes com anel tubário à ultra-sonografia, a média dos títulos séricos de β -hCG é 5 710 UI/L (variação de 281 UI/L a 32 910 UI/L), valor estatisticamente superior quando comparado ao grupo com massa anexial complexa (média de 1 411 UI/L, variação de 38 UI/L a 11 550 UI/L) ($p < 0,01$). Ressalta que pacientes com GE identificada como massa complexa à ultra-sonografia têm menor probabilidade de apresentar tecido

trofoblástico viável. O autor sugere que, nesses casos, a conduta expectante pode ser adotada, desde que a paciente esteja clinicamente estável.

O estudo realizado por Natale et al. (2003) também relaciona a presença de atividade cardíaca do produto conceptual ao grau de invasão do tecido trofoblástico na parede da tuba uterina, bem como aos títulos da β -hCG. Quando a invasão é superficial, restrita à mucosa tubária, não se observa nenhum caso com atividade cardíaca do embrião. Nos casos de invasão da camada muscular tubária, essa imagem está presente em 28,6% dos casos e, na invasão trofoblástica profunda, em 12,5%. Os títulos séricos da β -hCG estão significativamente mais elevados em pacientes com imagem mostrando atividade cardíaca fetal (mediana 16 600 mUI/mL, variação de 5450 mUI/mL a 21 531 mUI/mL) que naquelas sem atividade cardíaca (mediana 4 130 mUI/mL, variação de 113 mUI/mL a 25 230 mUI/mL), sinalizando que a identificação de atividade cardíaca fetal à ultra-sonografia representa viabilidade do tecido trofoblástico, confirmada por maiores títulos da β -hCG e maior probabilidade de invasão desse tecido embrionário.

MÉTODOS

4

4.1 TIPO DE ESTUDO

Realizou-se estudo retrospectivo envolvendo pacientes com diagnóstico de gestação tubária em região ampular, que foram submetidas à salpingectomia, no período compreendido entre 1º de janeiro de 2000 a 31 de março de 2004, na Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

As pacientes atendidas no Setor de Obstetrícia de Emergência da Clínica Obstétrica do HCFMUSP com quadro clínico sugestivo de GE foram submetidas ao algoritmo preconizado para diagnóstico de GE (Apêndice A). Após confirmação do diagnóstico de GE, as pacientes foram encaminhadas para tratamento conservador (clínico ou cirúrgico) ou radical, conforme seu estado hemodinâmico, desejo de preservação do potencial reprodutivo, concentração e evolução da β -hCG sérica, quantidade de líquido livre na pelve e tamanho da massa ectópica, avaliados pela ultra-sonografia, seguindo o protocolo estabelecido pelo Setor de Emergência da Clínica Obstétrica do HCFMUSP (Pereira, 2003).

Os dados referentes ao atendimento de pacientes com diagnóstico de GE foram coletados em banco de dados específico elaborado para o Setor de Obstetrícia de Emergência da Clínica Obstétrica HCFMUSP (APÊNDICE B). Nele são armazenadas as informações tais como identificação, antecedentes pessoais e obstétricos (paridade, tipo de partos prévios, história prévia de abortamento ou GE), uso de método contraceptivo, hábitos e exame físico no momento da internação, bem como resultados de exames complementares, tipo de tratamento realizado, localização da GE (diagnóstico cirúrgico) e evolução clínica da paciente. Estes dados foram preenchidos no momento da alta hospitalar e posteriormente confirmados durante o retorno ambulatorial.

As informações dos casos selecionados foram obtidas a partir da consulta desse banco de dados e foram transcritas num instrumento de coleta de dados para posterior análise (APÊNDICE C).

4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

No período em questão, o diagnóstico de GE foi realizado em 194 pacientes. Dessas, 105 foram selecionadas para participar do estudo, pois atendiam aos critérios de inclusão propostos:

- Conhecimento da data da última menstruação;
- Diagnóstico de gestação tubária em região ampular;
- Realização de tratamento cirúrgico radical (salpingectomy);
- Resultado de dosagem sérica de β -hCG no dia da cirurgia;
- Descrição e mensuração da imagem da massa ectópica à ultrasonografia transvaginal;
- Disponibilidade do material histopatológico nos arquivos da Divisão de Anatomia Patológica do HCFMUSP.

Das oitenta e nove pacientes que não foram incluídas no estudo, nove foram submetidas a salpingostomia e 34 a tratamento clínico: conduta expectante indicada em 26 casos e conduta medicamentosa nos outros oito.

4.2.1 DADOS EPIDEMIOLÓGICOS

A idade das pacientes variou de 18 anos a 46 anos, com média de 29,5 anos e desvio-padrão de 6,6 anos. A idade gestacional média da população estudada foi de 7,53 semanas (dp 2,31 semanas). Quanto à distribuição racial, 52 pacientes (49,5%) eram da raça branca e 53 (50,5%) eram da não-branca. Em relação aos antecedentes obstétricos, 33 pacientes (31,6%) eram nulíparas e em sete casos (6,7%) havia história prévia de GE na tuba uterina contralateral.

4.3 TAMANHO AMOSTRAL

O cálculo do tamanho amostral baseou-se na população total atendida no período proposto. A amostra foi selecionada entre as 194 pacientes com diagnóstico de GE atendidas no Setor de Obstetrícia de Emergência da Clínica Obstétrica HCFMUSP no período de 1º de janeiro de 2000 a 31 de março de 2004. Destas, 189 apresentavam gestação tubária e apenas 105 pacientes atendiam aos critérios de inclusão que foram propostos, constituindo a amostra do estudo.

4.4 VARIÁVEIS ESTUDADAS

4.4.1 IDADE GESTACIONAL

A idade gestacional foi calculada a partir do primeiro dia da última menstruação, em semanas.

4.4.2 CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE β -hCG

Consideraram-se os valores de β -hCG sérica (mUI/mL) obtidos no dia do procedimento cirúrgico. A quantificação sérica de β -hCG foi realizada por meio de ensaio imunofluorimétrico de dois sítios, com base na técnica denominada “sanduíche” direto (1235 AutoDELFIA immunoassay system, AutoDELFIA hCG, PerkinElmer, Finlândia). Coeficientes de variação interensaio e intra-ensaio eram, respectivamente, 5,1 e 3,9.

4.4.3 CARACTERÍSTICAS ULTRA-SONOGRÁFICAS DA GESTAÇÃO TUBÁRIA

A sala de atendimento do Pronto Socorro de Obstetrícia é equipada com aparelho de ultra-sonografia onde são realizados os exames ultra-sonográficos por médico da equipe obstétrica.

Em situações de emergência, especialmente no período noturno, fins-de-semana e feriados, o exame ultra-sonográfico é realizado por médico radiologista, uma vez que o Pronto Socorro do HCFMUSP dispõe de equipe de médicos radiologistas em regime de plantão por 24 horas durante todos os dias da semana.

Todos os exames ultra-sonográficos realizados no período diurno foram feitos por médico da Clínica Obstétrica HCFMUSP; no período noturno, nos fins-de-semana e feriados, os exames foram realizados por médico radiologista do HCFMUSP. Todas as pacientes incluídas no presente estudo foram submetidas a exame ultra-sonográfico por via transvaginal.

Classificaram-se as massas ectópicas pelo aspecto descrito nos laudos de exames ultra-sonográficos realizados por via transvaginal em:

- a) Anel tubário: formação para-ovariana semelhante a saco gestacional, sem embrião vivo em seu interior. Composta por formação anecóica com halo hiperecogênico periférico. Chamou-se, também, de anel tubário o saco gestacional ectópico vazio, ou com embrião sem atividade cardíaca, ou com vesícula vitelina no seu interior (Figuras 1; 2; 3).

Figura 1 – Imagem de anel tubário à ultra-sonografia transvaginal

Figura 2 – Imagem de saco gestacional sem embrião à ultra-sonografia transvaginal

Figura 3 – Imagem de embrião sem batimentos cardíacos à ultra-sonografia transvaginal

- b) Imagem sólida ou complexa: descrição de imagem para-ovariana sugestiva de hematossalpinge ou hematoma pélvico, com áreas hiperecóticas e/ou hipoeecóticas irregulares de permeio (Figura 4).

Figura 4 – Imagem de massa complexa à ultra-sonografia transvaginal

- c) Saco gestacional ectópico contendo embrião com atividade cardíaca (Figura 5).

Figura 5 – Imagem de embrião com atividade cardíaca à ultrasonografia transvaginal

4.4.4 DIMENSÃO DA IMAGEM DA MASSA ECTÓPICA

A dimensão da imagem da massa anexial foi obtida pela medida do maior eixo (em milímetros) identificado pela ultra-sonografia transvaginal.

4.4.5 CLASSIFICAÇÃO HISTOPATOLÓGICA QUANTO À PROFUNDIDADE DA INVASÃO TROFOBLÁSTICA NAS TUBAS UTERINAS

Habitualmente, as tubas uterinas retiradas são enviadas à Divisão de Anatomia Patológica do HCFMUSP onde são rotineiramente analisadas. O exame macroscópico consiste na mensuração das peças e realização de cortes representativos de todo o órgão, com particular atenção ao local de maior dilatação das tubas uterinas. Esse material é então fixado em parafina, sendo realizados cortes histológicos corados com Hematoxilina-Eosina (HE). Após análise histológica, as lâminas permanecem arquivadas na Divisão de Anatomia Patológica do HCFMUSP.

Solicitou-se o material arquivado na Divisão de Anatomia Patológica referente aos casos selecionados. As lâminas foram reexaminadas por uma única médica patologista que, acompanhada pelo médico pesquisador, classificou histologicamente a profundidade da invasão trofoblástica na parede tubária (porção ampular), adotando o seguinte critério (Natale, 2003):

- Grau I: infiltração trofoblástica limitada à mucosa da tuba uterina (Figura 6);

Figura 6 – Imagem histopatológica de tuba uterina acometida por GE: Invasão trofoblástica limitada à mucosa tubária à microscopia óptica – coloração HE – aumento 50X

- Grau II: infiltração trofoblástica até a camada muscular da tuba uterina (Figura 7);

Figura 7 – Imagem histopatológica de tuba uterina acometida por GE: Invasão trofoblástica limitada à camada muscular tubária à microscopia óptica – coloração HE – aumento 50X

- Grau III: infiltração trofoblástica envolvendo toda a espessura da tuba uterina, com ou sem rotura de serosa (Figura 8).

Figura 8 – Imagem histopatológica de tuba uterina acometida por GE: Invasão trofoblástica envolvendo toda a espessura da parede tubária à microscopia óptica – coloração HE – aumento 100X

A médica patologista, no momento da revisão histológica, desconhecia a história clínico-cirúrgica e os resultados dos exames subsidiários das pacientes.

4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

4.5.1 ANÁLISE DESCRITIVA

As variáveis foram analisadas descritivamente e apresentadas como valores mínimos e máximos, médias e desvios-padrões para as variáveis quantitativas, frequências absolutas e relativas para as variáveis qualitativas.

4.5.2 GRUPOS

Os casos foram divididos em três grupos de acordo com a classificação histológica:

Grau I: infiltração trofoblástica limitada à mucosa da tuba uterina.

Grau II: infiltração trofoblástica até a camada muscular da tuba uterina.

Grau III: infiltração trofoblástica envolvendo toda a espessura da tuba uterina.

4.5.3 VARIÁVEIS ANALISADAS PARA COMPARAÇÃO DOS TRÊS GRUPOS

Os três grupos foram comparados quanto a:

- I – idade gestacional;
- II - concentrações séricas de β -hCG;
- III – tipo de imagem ultra-sonográfica (anel tubário, massa complexa e embrião com atividade cardíaca);
- IV – tamanho da imagem à ultra-sonografia transvaginal.

4.5.4 ANÁLISE COMPARATIVA ENTRE OS GRUPOS

A hipótese de igualdade entre os grupos foi testada por meio de análise de variância a um fator; a análise univariada permitiu avaliar a influência isolada de cada variável, desconsiderando o efeito das demais. Nesse tipo de análise, para cada variável foi realizado um teste de significância que indicou se a variável em questão se relacionava com a invasão do trofoblasto na parede da tuba uterina.

Quando a suposição de normalidade dos dados foi rejeitada, a variável foi transformada por meio de função logarítmica (Rosner, 1986). As comparações múltiplas foram realizadas por meio do teste de Bonferroni. Para a comparação entre as proporções foi utilizado o teste do Qui-quadrado de Pearson (Vieira, 1991); este teste baseia-se nas diferenças entre valores observados e esperados, permitindo avaliar se as proporções, em cada grupo, podem ser consideradas semelhantes ou não.

A interpretação da análise univariada é limitada, pois, ao se avaliar o efeito de um fator, desconsidera-se a influência das demais variáveis. Para se obter análise global, foi realizada a técnica de regressão logística, que permite avaliar, ao mesmo tempo, os efeitos de diversas variáveis. A vantagem da regressão logística é a análise do efeito (ou importância) de cada variável considerando a influência das outras. Dessa forma, essa técnica possibilitou a escolha do melhor preditor do grau de invasão trofoblástica na parede da tuba (Armitage et al., 2001; Hosmer Jr. e Lemeshow S, 2001). Foram incluídas, na regressão, as variáveis que se mostraram estatisticamente significantes na análise univariada. Foi utilizado o processo de seleção passo a passo (*“stepwise”*), que excluiu do modelo as variáveis sem significância estatística.

A curva *ROC* (curva de operação característica) é uma representação gráfica da sensibilidade e complementar da especificidade (falso-positivos) para diversos pontos de corte. Segundo Fletcher et al. (1996), os testes de bom poder discriminatório concentram-se no canto superior esquerdo da curva *ROC*; para eles, à medida que a sensibilidade aumenta (diminuição do ponto de corte), há pouca ou nenhuma perda na especificidade, até que níveis altos de sensibilidade sejam alcançados. Testes de menor poder discriminatório têm curvas mais próximas à diagonal que vai da esquerda inferior à direita superior. A curva *ROC* pode ser utilizada para auxiliar na escolha do melhor ponto de corte. Em geral, o melhor ponto de corte fica no “ombro” da curva ou próximo dele. O programa estatístico elege automaticamente este ponto, apontando os valores referentes a variável em questão e os valores de sensibilidade e especificidade. Para esta análise, a β -hCG foi a variável independente, sendo obtidos pontos de corte para os diferentes graus de invasão.

O nível de significância utilizado para os testes foi de 5%.

4.6 TERMO DE CONSENTIMENTO

Por envolver a análise retrospectiva de banco de dados e de material armazenado (lâminas), não caracterizando nenhum risco adicional aos sujeitos da pesquisa, e pela dificuldade de obtenção do termo de consentimento livre e esclarecido, optou-se por prescindir deste documento. O pesquisador se comprometeu em convocar a paciente para fornecer esclarecimentos e sugerir novas propostas terapêuticas se novos diagnósticos tivessem sido caracterizados durante a pesquisa.

O projeto de pesquisa foi aprovado nas seguintes estâncias:

- Comitê de Ética do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
- Conselho de Departamento da mesma instituição.
- Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP (CAPPesq) sob número 419/04. (APÊNDICE D).

RESULTADOS

5

5.1 DESCRIÇÃO DA AMOSTRA

A amostra analisada neste estudo é composta por 105 pacientes que atendiam aos critérios de inclusão propostos e, portanto, foram selecionadas para a pesquisa.

Na avaliação histológica, 29, 30 e 46 pacientes apresentaram, respectivamente, infiltração grau I, II e III (Gráfico 1).

Gráfico 1 - Distribuição percentual das pacientes com GE de acordo com a classificação histológica da invasão trofoblástica na parede tubária – HCFMUSP – jan 2000 a mar 2004

O tipo de imagem ultra-sonográfica mais frequentemente encontrada foi o de massa complexa, conforme pode ser observado no gráfico 2.

Gráfico 2 - Distribuição das pacientes com GE de acordo com a descrição dos achados ultra-sonográficos – HCFMUSP – jan 2000 a mar 2004

5.2 RESULTADOS ANALÍTICOS

5.2.1 ANÁLISE UNIVARIADA

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os três grupos histológicos quanto à idade gestacional, como pode ser observado na tabela 1.

Tabela 1 – Idade gestacional e grau de invasão do tecido trofoblástico – HCFMUSP – jan 2000 a mar 2004

Grau de invasão trofoblástica	Número de pacientes	Idade gestacional (semanas) média $\pm$ dp *
I	29	7,22 $\pm$ 2,50
II	30	7,41 $\pm$ 2,17
III	46	7,81 $\pm$ 2,30

*p= 0,53
Análise de variância a um fator

Os títulos séricos de β -hCG no dia da cirurgia variaram de 325 mUI/mL a 90 050 mUI/mL, com média de 11 438 mUI/mL e dp de 16 651 mUI/mL. Por meio de análise de variância a um fator, observou-se que os diferentes graus de invasão trofoblástica apresentaram diferença estatisticamente significativa nos títulos de β -hCG ($p < 0,001$). O grau I apresentou valores significativamente menores que os graus II e III (Teste de Bonferroni, $p < 0,05$) e o grau II, valores significativamente menores que o grau III (Teste de Bonferroni, $p < 0,05$) (Tabela 2).

Tabela 2 - Títulos de β -hCG e grau de invasão do tecido trofoblástico – HCFMUSP – jan 2000 a mar 2004

Grau de invasão trofoblástica	Número de pacientes	β -hCG mUI / ml
		média $\pm$ dp *
I	29	1 757 $\pm$ 1 333
II	30	7 444 $\pm$ 7 666
III	46	20 147 $\pm$ 21 289

* $p < 0,001$

Análise de variância a um fator

Houve associação entre o grau de invasão trofoblástica na parede da tuba uterina e a descrição do tipo de imagem identificada à ultra-sonografia (teste do Qui-quadrado, $p < 0,001$). Não foi identificado embrião com batimentos cardíacos em nenhuma paciente com invasão grau I, enquanto a imagem mais encontrada nesse grupo foi a de massa complexa (86,2%) (Tabela 3). A imagem ultra-sonográfica de embrião com atividade cardíaca

foi mais freqüente nos casos de invasão grau III em comparação com os casos dos outros grupos (gráfico 3).

Tabela 3 - Tipo de imagem à ultra-sonografia e grau de invasão do tecido trofoblástico – HCFMUSP – jan 2000 a mar 2004

Grau de invasão trofoblástica (n)	Anel tubário n (%)	Embrião com atividade cardíaca n (%)	Massa Complexa n (%)
Grau I (29)	4 (13,8)	0	25 (86,2)
Grau II (30)	11 (36,7)	4 (13,3)	15 (50,0)
Grau III (46)	9 (19,6)	18 (39,1)	19 (41,3)

$p < 0,001$

Teste qui-quadrado

Gráfico 3 - Tipo de imagem ultra-sonográfica e grau de invasão trofoblástica – HCFMUSP – jan 2000 a mar 2004

O diâmetro máximo da imagem ectópica à ultra-sonografia variou de 9 mm a 149 mm. Por meio de análise de variância a um fator, observou-se que os diferentes graus de invasão trofoblástica não se associaram ao tamanho da imagem ecográfica ($p = 0,43$) (Tabela 4).

Tabela 4 - Diâmetro máximo à ultra-sonografia e grau de invasão do tecido trofoblástico – HCFMUSP – jan 2000 a mar 2004

Grau de invasão trofoblástica	Número de pacientes	Diâmetro máximo em mm média $\pm$ dp*
I	29	42,5 $\pm$ 21,9
II	30	42,3 $\pm$ 21,5
III	46	51,5 $\pm$ 30,0

*p=0,43

Análise de variância a um fator

5.2.2 ANÁLISE MULTIVARIADA (REGRESSÃO LOGÍSTICA)

Realizou-se análise multivariada com modelo de regressão logística com as duas variáveis que, na análise anterior, apresentaram correlação estatística com o grau de invasão trofoblástica, a saber: título sérico de β -hCG e tipo de imagem ultra-sonográfica. Observou-se que o título de β -hCG foi o preditor mais importante da invasão trofoblástica na parede tubária (TABELAS 5, 6, 7, 8, 9, 10).

Tabela 5 – Resultados da regressão logística título de β -hCG x anel tubário x invasão trofoblástica grau I – HCFMUSP – jan 2000 a mar 2004

Variável	Parâmetro estimado	Erro padrão	Wald – X^2	p
β -hCG	-0,00071	0,000183	15,0542	0,0001
Anel tubário	-0,4191	0,7873	0,2833	0,5945

Tabela 6 – Resultados da regressão logística título de β -hCG x massa complexa x invasão trofoblástica grau I – HCFMUSP – jan 2000 a mar 2004

Variável	Parâmetro estimado	Erro padrão	Wald – X^2	p
β -hCG	-0,0007	0,000186	14,3419	0,0002
Massa complexa	0,4725	0,7791	0,3677	0,5442

Tabela 7 – Resultados da regressão logística título de β -hCG x embrião com BC x invasão trofoblástica grau I – HCFMUSP – jan 2000 a mar 2004

Variável	Parâmetro estimado	Erro padrão	Wald – X^2	p
β -hCG	-0,0007	0,000187	14,0046	0,0002
Embrião BC	-8,3625	191,3	0,0019	0,9651

Tabela 8 – Resultados da regressão logística título de β -hCG x anel tubário x invasão trofoblástica grau III – HCFMUSP – jan 2000 a mar 2004

Variável	Parâmetro estimado	Erro padrão	Wald – X^2	p
β -hCG	0,000158	0,000039	16,4043	0,0001
Anel tubário	-0,6349	0,5811	1,1940	0,2745

Tabela 9 – Resultados da regressão logística título de β -hCG x massa complexa x invasão trofoblástica grau III – HCFMUSP – jan 2000 a mar 2004

Variável	Parâmetro estimado	Erro padrão	Wald – X^2	p
β -hCG	0,000159	0,000042	14,1546	0,0002
Massa complexa	0,2373	0,5373	0,1950	0,6588

Tabela 10 – Resultados da regressão logística título de β -hCG x embrião com BC x invasão trofoblástica grau III – HCFMUSP – jan 2000 a mar 2004

Variável	Parâmetro estimado	Erro padrão	Wald – X^2	p
β -hCG	0,000137	0,00004	11,9879	0,0005
Embrião BC	0,6128	0,7277	0,7092	0,3997

5.2.3 CURVA ROC

Calculou-se por meio de curva *ROC* um ponto de corte (título de β -hCG) para os graus I e III (Gráficos 4 e 5).

Gráfico 4 – Curva *ROC* para invasão trofoblástica grau I – HCFMUSP – jan 2000 a mar 2004

Encontrou-se ponto de corte de valor de β -hCG sérica para predição de grau I de invasão trofoblástica de 2 400 mUI/mL. Esse ponto de corte fornece sensibilidade de 82,8%, especificidade de 85,5%, valor preditivo positivo de 68,6% e valor preditivo negativo de 92,7% (acurácia de 84,8%).

Observou-se que os casos com títulos séricos de β -hCG inferiores a 2 400 mUI/mL apresentaram 28,4 vezes maior probabilidade de estarem classificados como grau I de invasão com relação aos demais casos selecionados (IC 95% 8,9 – 90,1).

Da mesma forma, título sérico de β -hCG de 5 990 mUI/mL foi o melhor ponto de corte para predição de grau III de invasão trofoblástica. Esse ponto de corte forneceu sensibilidade de 82,6%, especificidade, de 74,6%, valor preditivo positivo, de 71,7% e valor preditivo negativo, de 84,6% (acurácia 78,1%).

Verificou-se que os casos com valores de β -hCG acima de 5 990 mUI/mL exibiam 13,9 vezes maior probabilidade de estarem classificados como grau III de invasão que os demais casos selecionados (IC 95% 5,3 – 36,4).

Gráfico 4 – Curva ROC para invasão trofoblástica grau III – HCFMUSP – jan 2000 a mar 2004

A distribuição da população segundo classificação histológica, definida a partir dos pontos de corte obtidos por meio de curva ROC, está demonstrada na tabela 11.

Tabela 11 – Distribuição da população segundo classificação histológica e títulos de β -hCG – HCFMUSP – jan 2000 a mar 2004

Grau de invasão trofoblástica	Títulos de β -hCG (mUI/mL)		
	< 2 400	2 400 a 5 990	> 5 990
I	24 (82,8%)	4 (13,8%)	1 (3,4%)
II	9 (30,0%)	7 (23,3%)	14 (46,7%)
III	2 (4,3%)	7 (15,3%)	37 (80,4%)

DISCUSSÃO

6

Os avanços da tecnologia ecográfica e dos recursos laboratoriais, principalmente a utilização de técnicas imunoenzimáticas, radioimunológicas e imunoenzimométricas que empregam anticorpos monoclonais e aumentam a sensibilidade e a especificidade na detecção das dosagens de β -hCG, possibilitam o diagnóstico cada vez mais precoce de GE. O enfoque da abordagem terapêutica da GE sofreu substancial mudança nas últimas décadas. Se, anteriormente, o objetivo do tratamento era retirar o produto conceptual implantado inadequadamente e preservar a vida da paciente com a realização de tratamento cirúrgico radical, atualmente, em função do desenvolvimento propedêutico observado nos últimos tempos, além da função precípua de outrora, pode-se, em casos selecionados, realizar terapêuticas mais conservadoras.

Os tratamentos conservadores, clínicos ou cirúrgicos, visam, principalmente, à manutenção do potencial reprodutivo dessas mulheres. Com essa premissa, a Sociedade de Ginecologia e Obstetrícia do Canadá defende que a tuba uterina deva ser sempre preservada, independentemente da integridade do oviduto ou do estado da tuba contralateral (Maternal Fetal Medicine Committee, 1987).

Estudos mostram que o tratamento clínico da GE, pela utilização do MTX ou pela conduta expectante, permite preservar a permeabilidade da tuba uterina após episódio de gestação tubária. Tanaka et al. (1982) são os primeiros a utilizar o MTX para o tratamento de paciente com GE intersticial

e demonstram, por meio de histerossalpingografia, manutenção da permeabilidade tubária bilateral. Posteriormente, utilizando a mesma droga por via intramuscular, outros pesquisadores observam permeabilidade tubária ipsilateral em 52,6% a 88% das pacientes com gestação tubária tratadas conservadoramente (Ichinoe et al., 1987; Sauer et al., 1987; Stovall et al., 1991; Stovall e Ling 1993; Elito Jr., 1995; Debby et al. 2000). Resultados semelhantes são descritos por Feichtinger e Kemeter (1987), Pansky et al. (1989), Tulandi et al. (1992), Vauntraub et al. (1993), Pereira (1996), com a utilização de MTX local, injetado diretamente no saco gestacional implantado na tuba uterina.

Os resultados quanto à permeabilidade tubária em pacientes com GE submetidas à conduta expectante são semelhantes aos encontrados após tratamento medicamentoso com MTX. Pansky et al. (1991), Shalev et al. (1995a), Trio et al. (1995), Rantala e Makinen (1997), Elito Jr. et al. (2005), entre outros, estudam a permeabilidade tubária por meio de histerossalpingografia e/ou laparoscopia e descrevem que as tubas uterinas ipsilaterais permanecem patentes em 78% a 93% dos casos. Já o tratamento cirúrgico conservador (salpingostomia / salpingotomia) possibilita manutenção da permeabilidade tubária ipsilateral em 72% a 94% das pacientes (Vermesh et al., 1989; Tolaymat et al., 1999; Fujishita et al., 2004).

Entretanto, dois fatos devem ser ressaltados para a avaliação desses resultados; primeiramente, a literatura médica não é concordante quanto à importância do tipo de tratamento instituído para o prognóstico reprodutivo da paciente com episódio prévio de GE. Aparentemente, a idade da paciente, o estado da tuba contralateral e o antecedente pessoal de infertilidade são os fatores mais importantes para que se estabeleça a chance de gestação intra-uterina futura. Parece que o tipo de abordagem terapêutica realizada, independentemente da preservação da tuba uterina acometida, desempenha papel secundário nessa questão (Tuomivaara e Kauppila, 1988; Dubuisson et al., 1990; Pouly et al., 1991; Ory, 1993; Gruft et al., 1994; Dela Cruz e Cumming, 1997; Hajenius et al., 1997; Fernandez et al., 1998; Mol et al., 1998; Bouyer et al., 2000; Hajenius et al., 2000; Ego et al., 2001; Cabar et al., 2004; Gervaise et al., 2004). Em segundo lugar, a manutenção da permeabilidade tubária não garante preservação de sua função, visto que a tuba uterina não é estrutura rígida que exerce papel passivo no mecanismo reprodutivo. Mais do que simplesmente permitir o encontro dos gametas, as tubas mantidas após episódio de GE têm que exibir a capacidade de participar do transporte do embrião à cavidade uterina. Do contrário, a manutenção de estrutura anatômica não funcionando apenas aumenta o risco de novo episódio de GE (Pansky et al., 1993; Marana et al., 1995; Rantala e Makinen, 1997; Yao e Tulandi, 1997; Tay et al., 2000).

Green e Kott (1989) demonstram, por meio de análise histopatológica, que tubas uterinas tratadas conservadoramente após episódio de GE podem exibir lesões estruturais (focos persistentes de transformação decidual, divertículos ou alterações pós-inflamatórias) capazes de prejudicar o futuro reprodutivo dessas pacientes. Portanto, a pesquisa de fatores que possam permitir a seleção de casos em que a lesão tubária seja mínima a ponto de não comprometer sua função é de grande interesse assistencial.

No presente estudo, realizou-se investigação da invasão do tecido trofoblástico implantado na tuba uterina; observou-se que o trofoblasto atingiu pelo menos a camada muscular em 72,4% dos casos; esse achado é concordante com a maioria dos artigos publicados (Budowick et al., 1980; Randall et al., 1987; Dietl et al., 1988; Green e Kott, 1989; Natale et al., 2003) que também relata que o tecido trofoblástico é freqüentemente encontrado além da camada mucosa da tuba uterina. Outros pesquisadores acreditam que, por existirem condições adversas para a implantação tecidual, o trofoblasto tende a se desenvolver no lúmen da tuba uterina. Nestes estudos, apesar da invasão da tuba pelas células trofoblásticas ter sido descrita como evento menos comum, ainda assim se observa presença do trofoblasto na intimidade da parede da estrutura (Pauerstein et al., 1986; Senterman et al., 1988). Somente Stock (1985, 1991) afirma que, após analisar mais de 230 tubas uterinas, não evidencia invasão da parede tubária pelo tecido trofoblástico em nenhum caso de GE. Para esse autor, o trofoblasto se desenvolve exclusivamente na luz da estrutura, justificando

que a rotura observada em algumas situações é conseqüente à necrose tecidual causada por sua distensão.

Após análise dos resultados do presente estudo e dos dados disponíveis na literatura, pode-se inferir que o trofoblasto freqüentemente invade o espaço intersticial e os vasos tubários, sendo comum o desenvolvimento do tecido trofoblástico em camadas mais profundas da tuba uterina, provavelmente pela ausência da reação decidual, própria do endométrio.

A partir dessa constatação, o presente trabalho procurou, também, relacionar alguns fatores utilizados para o diagnóstico e seguimento de GE com a invasão na parede da tuba uterina.

Verificou-se que, quanto maior a profundidade da invasão do tecido trofoblástico, maiores eram os títulos séricos da β -hCG, com diferença estatisticamente significativa entre as médias dos três grupos estudados; Oktay et al. (1994), Klein et al. (1995b) e Natale et al. (2003) relacionam as concentrações séricas de β -hCG com a profundidade de invasão do trofoblasto na parede de tubas uterinas acometidas por gestações ampulares e observam que títulos mais elevados da β -hCG relacionam-se com maior profundidade de penetração do trofoblasto. Outrossim, esses dados estão de acordo com observações prévias de que a completa erradicação do tecido trofoblástico em GE tratadas conservadoramente, por

salpingostomia, é mais difícil em pacientes que apresentam maiores concentrações de β -hCG, sendo encontradas maiores taxas de GE persistente nessas mulheres (Lundorff et al., 1991; Hagstrom et al., 1994a; Hagstrom et al., 1994b; Milad et al., 1998).

Da mesma maneira, a literatura concernente mostra que a chance de sucesso do tratamento conservador com MTX é maior nos casos que apresentam menores concentrações da β -hCG, inclusive com maior probabilidade de manutenção da permeabilidade tubária após resolução da GE (Kooi e Kock, 1992; Shalev et al., 1995b; Corsan et al., 1995; Pereira, 1996; Stika et al., 1996; Saraj et al., 1998; Elito Jr. et al., 1999; Lipscomb et al., 1999; Elito Jr. et al., 2005). A maioria desses estudos mostra que o sucesso do tratamento com MTX é superior a 90% no grupo de pacientes em que a concentração sérica da β -hCG é inferior a 5 000 mUI/mL. Lipscomb et al. (1999), acompanhando 350 pacientes tratadas com dose única de MTX, demonstram que a taxa de sucesso é superior a 98% sempre que os títulos hormonais são inferiores a 1 000 mUI/mL. Latchaw et al. (2005) observam que concentrações séricas acima de 5 000 mUI/mL exibem maior chance de rotura da tuba acometida por GE (OR 1,9; IC 95% 1,1 – 3,1). No que tange à permeabilidade tubária, Elito Jr. et al. (2005) relatam que pacientes tratadas com MTX com títulos de β -hCG acima desse valor apresentam 11,8 vezes mais chance de evoluírem com obstrução da tuba uterina após o tratamento (IC 95% 2,3 – 61,3).

O tipo de imagem de GE identificada à ultra-sonografia também esteve relacionado ao grau de invasão do trofoblasto na parede da tuba uterina. Neste estudo, não foi identificada imagem de embrião com batimentos cardíacos em nenhum caso com invasão trofoblástica superficial (Grau I); entretanto, esse foi o tipo de imagem ultra-sonográfica mais freqüente nos casos de invasão grau III. Esse achado esteve em concordância com publicação de Natale et al. (2003); os pesquisadores relatam que, quando a invasão trofoblástica é superficial, restrita à mucosa tubária, não se observa nenhum caso de embrião com atividade cardíaca, ao passo que esta imagem ultra-sonográfica é mais prevalente nos casos de invasão trofoblástica mais profunda.

Alguns pesquisadores relacionam o tipo de imagem ultra-sonográfica de GE com os títulos séricos da β -hCG (DiMarchi et al., 1989; Thorsen et al., 1990; Natale et al., 2003). Relatam que sempre que existe imagem de saco gestacional ectópico com embrião com atividade cardíaca, os títulos de β -hCG são muito superiores àqueles do grupo de pacientes no qual o embrião não apresenta batimentos cardíacos. Esse dado sugere que a identificação ecográfica de GE com presença de atividade cardíaca do produto conceptual representaria maior viabilidade do tecido trofoblástico (confirmada por maiores títulos da β -hCG) e sinalizaria existência de suporte vascular suficiente para a progressão da gestação até estágios mais avançados, indicando, ainda, maior probabilidade de invasão do trofoblasto.

Semelhante aos resultados obtidos por Natale (2003), o presente estudo evidenciou que os diferentes graus de invasão trofoblástica não se associaram à idade gestacional, nem ao tamanho da imagem ecográfica. Em casos de GE, a idade gestacional só pode ser aferida a partir da data da última menstruação, já que não é possível sua confirmação por meio de ultra-sonografia. O desconhecimento da data precisa, bem como a ocorrência de irregularidades menstruais, dificultam, muitas vezes, o cálculo da idade gestacional exata. Por outro lado, a duração do atraso menstrual no momento do diagnóstico não reflete, necessariamente, o período em que o trofoblasto ectópico permaneceu viável e com potencial de invasão.

Nem sempre a massa ectópica consegue ser perfeitamente diferenciada, pela ultra-sonografia transvaginal, dos coágulos sangüíneos adjacentes. Essa imprecisão nas medidas pode explicar a ausência de relação entre o diâmetro da massa ectópica e a profundidade da invasão na parede da tuba uterina. Além do mais, o tamanho da massa não representa a viabilidade de tecido trofoblástico, nem seu suprimento sangüíneo.

A concentração da β -hCG mostrou ser a melhor preditora da profundidade de invasão do trofoblasto na tuba uterina; observou-se que, nesta população, as pacientes com título sérico de β -hCG inferior a 2 400 mUI/mL apresentaram 28,4 vezes maior probabilidade de estarem classificadas como grau I de invasão com relação aos demais casos estudados (IC 95% 8,9 – 90,1). Da mesma forma, os casos com

concentrações séricas de β -hCG superiores a 5 990 mUI/mL exibiram 13,9 vezes maior probabilidade de estarem classificados como grau III de invasão (IC 95% 5,3 – 36,4).

Outros pesquisadores encontraram valores de β -hCG muito semelhantes para a predição da profundidade da invasão do trofoblasto. Oktay et al., em estudo publicado em 1994, afirmam que o valor de β -hCG sérica de 5 400 mUI/mL apresenta 89% de valor preditivo positivo e 94% de valor preditivo negativo para determinação da invasão do trofoblasto na camada muscular da tuba uterina. Natale et al., em estudo de 2003, observam que todas as pacientes com concentração sérica desse hormônio superior a 6 000 mUI/mL apresentam invasão trofoblástica até, pelo menos, a camada muscular da tuba uterina. Por outro lado, apenas 35% das pacientes com invasão tecidual até subserosa da tuba têm concentração de β -hCG inferior a 1 500 mUI/mL.

A realização de tratamento conservador após GE só se justifica nas situações em que a manutenção da tuba uterina não representa risco adicional para a paciente com desejo reprodutivo futuro. Os resultados apresentados neste estudo sugerem que o tratamento conservador é boa opção terapêutica para pacientes que apresentam títulos séricos de β -hCG menores que 2 400 mUI/mL; nessas situações, com a utilização da conduta clínica (medicamentosa ou expectante), evitar-se-iam os riscos cirúrgico e

anestésico, possibilitando a preservação de tuba uterina com menor grau de invasão trofoblástica e, portanto, mais sadia.

Por outro lado, baseado nos dados apresentados por este estudo e pelos demais, que mostram piores resultados nos casos tratados conservadoramente, nos quais as concentrações séricas da β -hCG são maiores que 5 000 mUI/mL, acredito que a realização de tratamento cirúrgico radical (salpingectomia) estaria indicada quando a concentração sérica de β -hCG fosse maior que 5 990 mUI/mL; nessas situações, possivelmente a invasão do trofoblasto envolveu toda a espessura da parede tubária, indicando maior chance de comprometimento de função da tuba uterina. A preservação dessa estrutura anatômica, ainda que permeável, mas funcionalmente deficiente, apenas aumentaria o risco de GE persistente, bem como de recidiva dessa grave intercorrência obstétrica.

CONCLUSÕES

7

O presente estudo permitiu concluir que:

1) Em gestações ampulares, o tecido trofoblástico se desenvolve a partir de sua invasão na parede tubária.

2) A profundidade da invasão do tecido trofoblástico na parede tubária acometida por gestação ectópica se relaciona com a concentração sérica da β -hCG e com o tipo de imagem identificada à ultra-sonografia transvaginal.

3) A concentração sérica da β -hCG é a melhor preditora da profundidade da invasão do tecido trofoblasto na parede tubária acometida por gestação ectópica.

REFERÊNCIAS

8

- Armitage PB. Regression and Correlation. In: Armitage PB, Berry G, Matthews JNS. Statistical methods in medical research. 4th ed. Oxford: Blackwell; 2001.
- Barnhart KT, Simhan H, Kamelle SA. Diagnostic accuracy of ultrasound above and below the beta-hCG discriminatory zone. *Obstet Gynecol.* 1999; 94: 583-7.
- Barnhart KT, Gosman G, Ashby R, Sammel M. The medical management of ectopic pregnancy: a meta-analysis comparing "single dose" and "multidose" regimens. *Obstet Gynecol.* 2003; 101:778-84.
- Bouyer J, Job-Spira N, Pouly JL, Coste J, Germain E, Fernandez H. Fertility following radical, conservative-surgical or medical treatment for tubal pregnancy: a population-based study. *BJOG.* 2000; 107:714-21.
- Bouyer J, Coste J, Fernandez H, Pouly JL, Job-Spira N. Sites of ectopic pregnancy: a 10 year population-based study of 1800 cases. *Hum Reprod.* 2002; 17:3224–30.
- Bouyer J, Coste J, Shojaei T, Pouly JL, Fernandez H, Gerbaud L, Job-Spira N. Risk factors for ectopic pregnancy: a comprehensive analysis based on a large case-control, population-based study in France. *Am J Epidemiol.* 2003; 157:185-94.
- Brown DL, Felker RE, Stovall TG, Emerson DS, Ling FW. Serial endovaginal sonography of ectopic pregnancies treated with methotrexate. *Obstet Gynecol.* 1991; 77:406-9.

- Budowick M, Johnson TR Jr, Genadry R, Parmley TH, Woodruff JD. The histopathology of the developing tubal ectopic pregnancy. *Fertil Steril*. 1980; 34:169-71.
- Cabar FR, Pereira PP, Zugaib M. Prognóstico reprodutivo após episódio de gestação tubária. *Femina*. 2004; 32:381-6.
- Cacciatore B. Can the status of tubal pregnancy be predicted with transvaginal sonography? A prospective comparison of sonographic, surgical and serum hCG findings. *Radiology*. 1990; 177:481-4.
- Cartwright PS. Incidence, epidemiology, risk factors and etiology. In: Stovall TG, Ling FW (eds). *Extrauterine pregnancy: clinical diagnosis and management*. Nova Iorque: McGraw-Hill; 1993; p.27-63.
- Centers for Disease Control and Prevention. Ectopic Pregnancy – United States, 1990-1992. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1995; 44: 46-8.
- Chow WH, Daling JR, Cates W, Greenberg RS. Epidemiology of ectopic pregnancy. *Epidemiol Rev*. 1987; 9: 70-94.
- Condous G, Okaro E, Khalid A, Lu C, Van Huffel S, Timmerman D, Bourne T. The accuracy of transvaginal ultrasonography for the diagnosis of ectopic pregnancy prior to surgery. *Hum Reprod*. 2005; 20: 1404–9.
- Corsan GH, Karacan M, Qasim S, Bohrer MK, Ransom MX, Kemmann E. Identification of hormonal parameters for successful

systemic single-dose methotrexate therapy in ectopic pregnancy.

Hum Reprod. 1995; 10:2719-22.

- Coste J, Job-Spira N, Fernandez H, Papiernik E, Spira A. Risk factors for ectopic pregnancy: a case-control study in France, with special focus on infectious factors. Am J Epidemiol. 1991; 133: 839-49.
- Coste J, Bouyer J, Job-Spira N. Epidemiology of ectopic pregnancy: incidence and risk factors. Fertile Contraception Sexualite. 1996; 24:135-9.
- Crowhurst JA, Plaat F. Why mothers die - report on confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom 1994-96. Anaesthesia. 1999; 54:207-9.
- Cunningham G, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap LC, Wenstrom KD. Williams Obstetrics. 22nd ed. Nova Iorque: McGraw-Hill; 2005. Cap 10, Ectopic pregnancy.
- Debby A, Golan A, Sadan O, Zakut H, Glezerman M. Fertility outcome following combined methotrexate treatment of unruptured extrauterine pregnancy. BJOG. 2000; 107: 626-30.
- Dela Cruz A, Cumming D. Factors determining fertility after conservative or radical surgical treatment for ectopic pregnancy. Fertil Steril. 1997; 68:871-4.
- Dietl J, Buchholz F, Kindler PA. Histopathology of tubal pregnancy. Int J Gynecol Obstet. 1988; 27:385-8.

- DiMarchi JM, Kosasa TS, Hale RW. What is the significance of the human chorionic gonadotropin value in ectopic pregnancy? *Obstet Gynecol.* 1989; 74:851-5.
- Dubuisson JB, Aubriot FX, Foulot H, Bruel D, Bouquet de Joliniere J, Mandelbrot L. Reproductive outcome after laparoscopic salpingectomy for tubal pregnancy. *Fertil Steril.* 1990; 53:1004-7.
- Egger M, Low N, Smith GD, Lindblom B, Herrmann B. Screening for chlamydial infections and the risk of ectopic pregnancy in a county in Sweden: ecological analysis. *BMJ.* 1998; 316:1776-80.
- Ego A, Subtil D, Cosson M, Legoueff F, Houfflin-Debarge V, Querleu D. Survival analysis of fertility after ectopic pregnancy. *Fertil Steril.* 2001; 75:560-6.
- Elito Júnior J. O metotrexate no tratamento sistêmico da prenhez ectópica íntegra incipiente [dissertação]. São Paulo: Escola Paulista de Medicina, UNIFESP; 1995.
- Elito Júnior 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.
- Elito Júnior J, Han KK, Camano L. Values of β -human chorionic gonadotropin as a risk factor for tubal obstruction after tubal pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2005; 84:864-7.

- Feichtinger W, Kemeter P. Conservative treatment of ectopic pregnancy by transvaginal aspiration under sonographic control and MTX injection. *Lancet*. 1987; 1:381-92.
- Fernandez H, Coste J, Job-Spira N. Controlled ovarian hyperstimulation as a risk factor for ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1991; 78: 656-9.
- Fernandez H, Bourget P. Les traitements médicaux de la GEU. *Contracept Fertil Sex*. 1992; 20:511-9.
- Fernandez H, Marchal L, Vincent Y. Fertility after radical surgery for tubal pregnancy. *Fertil Steril*. 1998; 70:680-6.
- Fleischer AC, Pennell RG, McKee MS, Worrell JA, Keefe B, Herbert CM, Hill GA, Cartwright PS, Kepple DM. Ectopic pregnancy: features at transvaginal sonography. *Radiology*. 1990; 174:375-8.
- Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. *Epidemiologia clínica: elementos essenciais*. 3ª ed. Porto Alegre: Artes Médicas Sul / Biomed; 1996.
- Fujishita A, Masuzaki H, Khan KN, Kitajima M, Hiraki K, Ishimaru T. Laparoscopic salpingotomy for tubal pregnancy: comparison of linear salpingotomy with and without suturing. *Hum Reprod*. 2004; 19:1195-200.
- Gasser RF, Peppler RD. Anatomy, histology and embryology of the fallopian tubes. In: Langer A, Iffy L, editores. *Extrauterine pregnancy*. Littleton: PSG Publishing; 1986.

- Gervaise A, Masson L, de Tayrac R, Frydman R, Fernandez H. Reproductive outcome after methotrexate treatment of tubal pregnancies. *Fertil Steril*. 2004; 82:304-8.
- Green LK, Kott ML. Histopathologic findings in ectopic tubal pregnancy. *Int J Gynecol Pathol*. 1989; 8:255-62.
- Gruft L, Bertola E, Luchini L, Azzilonna C, Bigatti G, Parazzini F. Determinants of reproductive prognosis after ectopic pregnancy. *Hum Reprod*. 1994; 9:1333-6.
- Hagstrom HG, Hahlin M, Bennegard-Eden B, Sjoblom P, Thorburn J, Lindblom B. Prediction of persistent ectopic pregnancy after laparoscopic salpingostomy. *Obstet Gynecol*. 1994; 84:798-802.
- Hagstrom HG, Hahlin M, Sjoblom P, Lindblom B. Prediction of persistent trophoblastic activity after local prostaglandin F2 alpha injection for ectopic pregnancy. *Hum Reprod*. 1994; 9:1170-4.
- Hajenius PJ, Engelsbel S, Mol BW, Van der Veen F, Ankum WM, Bossuyt PM, Hemrika DJ, Lammes FB. Randomised trial of systemic methotrexate versus laparoscopic salpingostomy in tubal pregnancy. *Lancet*. 1997; 350:774-9.
- Hajenius PJ, Mol BW, Bossuyt PM, Ankum WM, Van der Veen F. Interventions for tubal ectopic pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; (1):CD00324.
- Han KK. A histerossalpingografia após a gravidez tubária [tese]. São Paulo: Escola Paulista de Medicina, UNIFESP; 2002.

- Hosmer Jr. DW, Lemeshow S. Applied Logistic Regression, Textbook and Solutions Manual. 2nd ed. Nova Iorque: Wiley Publishers; 2001.
- Ichinoe K, Wake N, Shinkai N, Shiina Y, Miyazaki Y, Tanaka T. Nonsurgical therapy to preserve oviduct function in patients with tubal pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 1987;156:484-7.
- Job-Spira, Collet P, Coste J, Brémont A, Lauman B. Risk factors for ectopic pregnancy. Results of a case-control study in the Rhone-Alpes region. *Contracept Fertil Sex*. 1993; 21: 307-12.
- Kaplan BC, Dart RG, Moskos M, Kuligowska E, Chun B, Adel Hamid M, Northern K, Schmidt J, Kharwadkar A. Ectopic pregnancy: prospective study with improved diagnostic accuracy. *Ann Emerg Med*. 1996; 28:10-7.
- Kiss H, Klein M, Egarter C, Graf AH, Hacker G, Hutter W, Czerwenka K, Husslein P. Proliferative cell activity in correlation to human chorionic gonadotrophin release of trophoblast tissue of tubal pregnancy. *Hum Reprod*. 1997; 12:383-6.
- Klein M, Graf AH, Hutter W, Hacker GW, Beck A, Staudach A, Kiss H, Egarter C, Husslein P. Proliferative activity in ectopic trophoblastic tissue. *Hum Reprod*. 1995a; 10:2441-4.
- Klein M, Graf A, Kiss H, Czerwenka K, Beck A, Egarter C, Husslein P. The relation between depth of trophoblastic invasion and beta-hCG levels in tubal pregnancies. *Arch Gynecol Obstet*. 1995b; 256:85-8.

- Kooi S, Kock HC. A review of the literature on nonsurgical treatment in tubal pregnancies. *Obstet Gynecol Surv.* 1992; 47:739-49.
- Latchaw G, Takacs P, Gaitan L, Geren S, Burzawa J. Risk Factors Associated with the rupture of tubal ectopic pregnancy. *Gynecol Obstet Invest.* 2005; 60:177-80.
- Lewis G and Drife J (eds). "Why Mothers Die", Triennial Report 2000-2002. In: *The Sixth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom.* RCOG Press; (November) 2004.
- Lipscomb GH, Bran D, McCord ML, Portera JC, Ling FW. Analysis of three hundred fifteen ectopic pregnancies treated with single-dose methotrexate. *Am J Obstet Gynecol.* 1998; 178:1354-8.
- Lipscomb GH, McCord ML, Stovall TG, Huff G, Portera SG, Ling FW. Predictors of success of methotrexate treatment in women with tubal ectopic pregnancies. *N Engl J Med.* 1999; 341:1974-8.
- Lundorff P, Hahlin M, Sjoblom P, Lindblom B. Persistent trophoblast after conservative treatment of tubal pregnancy: prediction and detection. *Obstet Gynecol.* 1991; 77:129-33.
- Marana R, Muzii L, Rizzi M, dell'Acqua S, Mancuso S. Prognostic role of laparoscopic salpingoscopy of the only remaining tube after contralateral ectopic pregnancy. *Fertil Steril.* 1995; 63:303-6.
- Marchbanks PA, Annegers JF, Coulam CB, Strathy JH, Kurland LT. Risk factors for ectopic pregnancy. A population-based study. *JAMA.* 1988; 259:1823-7.

- Maternal Fetal Medicine Committee of The Society of Obstetrician and Gynecologists of Canada. Ectopic Pregnancy. Bull Soc Obstet Gynecol Can. 1987; Jan-Feb: 7-13.
- Menard A, Crequat J, Mandelbrot L, Hauuy JP, Madelenat P. Treatment of unruptured tubal pregnancy by local injection of methotrexate under transvaginal sonographic control. Fertil Steril. 1990; 54:47-50.
- Mertz HL, Yalcinkaya TM. Early diagnosis of ectopic pregnancy. Does use of strict algorithm decrease the incidence of tubal rupture? J Reprod Med. 2001; 46: 29-33.
- Milad MP, Klein E, Kazer RR. Preoperative serum hCG level and intraoperative failure of laparoscopic linear salpingostomy for ectopic pregnancy. Obstet Gynecol. 1998; 92:373-6.
- Mol BW, Ankum WM, Bossuyt PM, van der Veen F. Contraception and the risk of ectopic pregnancy: a meta-analysis. Contraception. 1995; 52:337-41.
- Mol BW, Matthijsse HC, Tinga DJ, Huynh T, Hajenius PJ, Ankum WM, Bossuyt PM, van der Veen F. Fertility after conservative and radical surgery for tubal pregnancy. Hum Reprod. 1998; 13:1804-9.
- Natale A, Candiani M, Merlo D, Izzo S, Gruft L, Busacca M. Human chorionic gonadotropin level as a predictor of trophoblastic infiltration into the tubal wall in ectopic pregnancy: a blinded study. Fertil Steril. 2003; 79:981-6.

- NCHS. Advanced report of final mortality statistics – 1992. Hyattsville: US Department of Health and Human Services, Public Health Services, CDC; 1994; 43.
- Neme B, Pereira PP, Zugaib M. Prenhez ectópica. In: Neme B. *Obstetrícia Básica*. 3ª ed. São Paulo: Sarvier. 2005; p. 372-94.
- Oktay K, Brzyski RG, Miller EB, Krugman D. Association of serum β -hCG levels with myosalpingeal invasion and viable trophoblast mass in tubal pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1994; 84:803-6.
- Ory SJ. Fertility after ectopic pregnancy. *Fertil Steril*. 1993; 60:231-35.
- Pansky M, Bukovsky J, Golan A, Weinraub R, Schneider D, Langer R, Arieli S, Caspi E. Tubal patency after local methotrexate injection for tubal pregnancy. *Lancet*. 1989; 2:967-73.
- Pansky M, Golan A, Bukovsky J, Caspi E. Nonsurgical management of tubal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1991; 164:888-95.
- Pansky M, Bukovsky J, Golan A, Avrech O, Langer R, Weinraub Z, Caspi E. Reproductive outcome after laparoscopic local methotrexate injection for tubal pregnancy. *Fertil Steril*. 1993; 60:85-7.
- Pauerstein CJ, Croxatto HB, Eddy CA, Ramzy I, Walters MD. Anatomy and pathology of tubal pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1986; 67:301-8.
- Peppler RD, Thompson CC. Anatomy, Embryology and Physiology of the Fallopian Tube. In: Stovall TG, Ling FW (eds). *Extrauterine*

pregnancy: clinical diagnosis and management. Nova Iorque: McGraw-Hill; 1993; p. 9-26.

- Pereira PP. Tratamento da gravidez tubária íntegra por injeção única de metotrexato no saco gestacional ectópico [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 1996.
- Pereira PP. Gravidez ectópica. In: Zugaib M, Bittar RE. Protocolos assistenciais da Clínica Obstétrica da Faculdade de Medicina da USP. 2ª ed. São Paulo: Atheneu; 2003. p. 261-5.
- Pouly JL, Chapron C, Manhes H, Canis M, Wattiez A, Bruhat MA. Multifactorial analysis of fertility after conservative laparoscopic treatment of ectopic pregnancy in a series of 223 patients. Fertil Steril. 1991; 56: 453-60.
- Programa de atenção à saúde da mulher: PRO-AIM. Comitê Central de Mortalidade Materna – Prefeitura Municipal de São Paulo [Internet]. Disponível em: <http://portal.prefeitura.sp.gov.br/secretarias/saude/mortalidade/0001>.
- Pulkkinen MO, Talo A. Tubal physiologic consideration in ectopic pregnancy. Clin Obstet Gynecol. 1987; 30:164-9.
- Randall S, Buckley CH, Fox H. Placentation in the fallopian tube. Int J Gynecol Pathol. 1987; 6:132-9.
- Rantala M, Makinen J. Tubal patency and fertility outcome after expectant management of ectopic pregnancy. Fertil Steril. 1997; 68:1043-6.

- RCOG. Why mothers die 1997-1999: the fifth report of the confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom 1997-1999. London: RCOG Press, 2001.
- Rezende J. Prenhez ectópica. In: Rezende J. Obstetrícia. 10^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005. p. 776-808.
- Rezende Filho J, Montenegro CAB. Prenhez ectópica. Contribuição da ultra-sonografia e do doppler colorido vaginal. FEMINA. 1994; 22: 336-8.
- Rosner B. Fundamentals of Biostatistics. 2nd ed. Boston: PWS Publishers; 1986.
- Saraj AJ, Wilcox JG, Najmabadi S, Stein SM, Johnson MB, Paulson RJ. Resolution of hormonal markers of ectopic gestation: a randomized trial comparing single dose methotrexate with salpingostomy. Obstet Gynecol. 1998; 92:989-94.
- Sauer MV, Gorrill MJ, Rodi IA, Yeko TR, Greenberg LH, Bustillo M, Gunning JE, Buster JE. Nonsurgical management of unruptured ectopic pregnancy: an extended clinical trial. Fertil Steril. 1987; 48:752-5.
- Senterman M, Jibodh R, Tulandi T. Histopathologic study of ampullary and isthmic tubal ectopic pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1988; 159:939-41.
- Shalev E, Romano S, Peleg D, Bustan M, Tsabari A. Spontaneous resolution of ectopic pregnancy: natural history. Fertil Steril. 1995a; 63:15-9.

- Shalev E, Peleg D, Bustan M, Romano S, Tsabari A. Limited role for intratubal methotrexate treatment of ectopic pregnancy. *Fertil Steril*. 1995b; 63:20-4.
- Stika CS, Anderson L, Frederiksen MC. Single-dose methotrexate for the treatment of ectopic pregnancy: Northwestern Memorial Hospital three-year experience. *Am J Obstet Gynecol*. 1996; 174:1840-6.
- Stock RJ. Histopathologic changes in tubal pregnancy. *J Reprod Med*. 1985; 30:923-8.
- Stock RJ. Tubal pregnancy: associated histopathology. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1991; 18:73-94.
- Stovall TG, Ling FW, Buster JF. Outpatient chemotherapy of unruptured ectopic pregnancy. *Fertil Steril*. 1989; 51:435-8.
- Stovall TG, Ling FW, Gray LA, Carson SA, Buster JE. Methotrexate treatment of unruptured ectopic pregnancy: a report of 100 cases. *Obstet Gynecol*. 1991; 77:749-53.
- Stovall TG, Ling FW. Single-dose methotrexate: an expanded clinical trial. *Am J Obstet Gynecol*. 1993; 168:1759-62.
- Stock RJ. Gross Pathology and microscopic histopathology. In: Stovall TG, Ling FW (eds). *Extrauterine pregnancy: clinical diagnosis and management*. Nova Iorque: McGraw-Hill; 1993; p. 65-96.

- Tanaka T, Hayashi H, Kutsuzawa T, Fujimoto S, Ichinoe K. Treatment of interstitial ectopic pregnancy with methotrexate: report of a successful case. *Fertil Steril*. 1982; 37:851-5.
- Tay JI, Moore J, Walker JJ. Ectopic pregnancy. *BMJ*. 2000; 320:916-9.
- Thorsen MK, Lawson TL, Aiman EJ, Miller DP, McAsey ME, Erickson SJ, Quiroz F, Perret RS. Diagnosis of ectopic pregnancy: endovaginal vs. transabdominal sonography. *AJR*. 1990; 155:307-10.
- Tolaymat LL, Brown TL, Maher JE, Horan CA, Green BA, Ripps BA. Reproductive potential after methotrexate treatment of ectopic gestation in a community hospital. *J Reprod Med*. 1999; 44:335-8.
- Trio D, Lapinski RH, Strobelt N, Ghidini A, Picciolo C. Prognostic factors for successful expectant management of ectopic pregnancy. *Fertil Steril*. 1995; 63:469-72.
- Tulandi T, Atri M, Bret P, Falcone T, Khalife S. transvaginal intratubal methotrexate treatment of ectopic pregnancy. *Fertil Steril*. 1992; 58:98-100.
- Tuomivaara L, Kauppila A. Radical or conservative surgery for ectopic pregnancy? A follow-up study of fertility of 323 patients. *Fertil Steril*. 1988; 50:580-3.
- Turner LA, Cyr M, Kinch RA, Liston R, Kramer MS, Fair M, Heaman M; Maternal Mortality and Morbidity Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. Under-reporting of maternal mortality

in Canada: a question of definition. *Chronic Dis Can.* 2002; 23:22-30.

- Vauntraub MT, Lima RSBC, Peterson HN, Almeida Júnior WJ, Silva HMS, Caetano JPJ. Tratamento da gravidez tubária íntegra com metotraxate intra-amniótica por controle ultra-sonográfico – relato de um caso. *J Bras Ginec.* 1993; 103:89-91.
- Vermesh M, Silva PD, Rosen GF, Stein AL, Fossum GT, Sauer MV. Management of unruptured ectopic gestation by linear salpingostomy: a prospective, randomized clinical trial of laparoscopy versus laparotomy. *Obstet Gynecol.* 1989; 73:400-4.
- Vieira S. Introdução à Bioestatística. São Paulo: Campus; 1991.
- Yao M, Tulandi T. Current status of surgical and nonsurgical management of ectopic pregnancy. *Fertil Steril.* 1997; 67:421-33.
- Zugaib M, Barros ACSD, Cha SC, Kogima Jr T, Neme B. Prenhez ectópica recorrente. *Rev Paul Med.* 1984; 102: 197-200.

APÊNDICES

ALGORITMO PARA DIAGNÓSTICO DE GE

* Sensibilidade 25mUI/mL

** Terceiro Padrão Internacional – Organização Mundial da Saúde

SETOR DE OBSTETRÍCIA DE EMERGÊNCIA
CLÍNICA OBSTÉTRICA – HCFMUSP
Gestação ectópica

Nome: _____ Idade: _____

Cor: _____

Est.civil: _____ Escolaridade: _____ Profissão: _____

End: _____ Cidade: _____ Tel: _____

RGHC: _____ Data: ____/____/____ Alta: ____/____/____

HPMA: _____

Antecedentes: Menarca: ____ anos 1ª relação: ____ anos

Nº de parceiros: _____

DST: sim não Corrimento: sim não

Fumante: sim (nº de cigarros/dia:) não

GE prévia: sim não Lado: direito esquerdo ambos

Cirurgia pélvica prévia: sim (_____) não

Endometriose: sim não

Anticoncepção: sim (Método: _____ tempo: ____ anos) não

Gestação: ____ Paridade: ____ Abortos: ____ CTG: sim não

Gravidez atual

DUM: ____/____/____/ IG: ____

Fertilização assistida: sim (Método _____) não

Indução de ovulação: sim (Método _____) não

Falha de anticoncepção: sim (Método _____) não

PA: ____/____ Pulso: ____ Temp: ____ Hb: ____ Ht: ____

Progesterona: ____ beta-hCG: ____

Dor: cólica pontada peso queimação lancinante

Lado: direito esquerdo generalizada

Escapulalgia: sim não **Sangramento vaginal:** sim (leve moderado acentuado) não

Colo uterino: amolecido (sim não)

Fundo-de-saco posterior: doloroso (sim não) abaulado (sim não)

USG abdominal: Imagem: ausente, embrião com BCF, embrião sem BCF, saco gestacional com vesícula vitelina, anel tubário, imagem complexa, líquido livre ausente, líquido livre restrito ao FSP, líquido livre envolvendo útero até anexos, líquido livre em goteira parieto-cólica ou espaço de Morrison.

USG vaginal: Imagem: ausente, embrião com BCF, embrião sem BCF, saco gestacional com vesícula vitelina, anel tubário, imagem complexa.

Tamanho da imagem: ____/____/____ cm

GE: Íntegra Rota

Conduta

Cirurgia dia: ____/____/____ – Laparoscopia – laparotomia

Salpingectomia, salpingostomia, ressecção parcial da tuba

Lado da GE:(direto, esquerdo, ambos)

Local(ampola, ístmico,fímbria,interstício,ovário, colo, abdômen)

expectante, MTX (local, sistêmico), outras:

Complicações: Transfusão, deiscência, abscesso, septicemia, UTI, óbito.

Data								
Hb								
Ht								
Leuco								
Plaq								
Prog								
β-hCG								

GESTAÇÃO ECTÓPICA

- **NOME:**
- **IDADE:**
- **COR:**
- **ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS:** **G** **P** **Ab**
- **GESTAÇÃO ECTÓPICA PRÉVIA?** **SIM** **NÃO**
- **DUM:** **IG:**
- **β-Hcg (dia da cirurgia):**
- **USG/TV: DIMENSÕES:** **x** **x**
- **DESCRIÇÃO DA IMAGEM:**
ANEL TUBÁRIO **MASSA COMPLEXA** **EMBRIÃO COM BCF**
- **REVISÃO ANATOMOPATOLÓGICA:**
ESTÁGIO I **ESTÁGIO II** **ESTÁGIO III**

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
RUA VARGEM GRANDE, 190 - JARDIM SÃO JOÃO DO PINHEIRO - SÃO PAULO - SP

Apêndice D

DIRETORIA CLÍNICA

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 16.06.04, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº 419/04, intitulado: "Predição da invasão trofoblástica na parede tubária em gestações ectópicas" apresentado pelo Departamento de OBSTETRÍCIA E GINECOLOGIA.

Pesquisador(a) Responsável: Dr. Pedro Paulo Pereira

Pesquisador(a) Executante: Dr. Fábio Roberto Cabar

CAPPesq, 16 de Junho de 2004.

PROF. DR. CLAUDIO LEONE

Vice-Presidente da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

OBSERVAÇÃO: Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX.2, letra "c")