

Avaliação hormonal e de marcadores séricos em pacientes com abortamento

Hormonal and serum marker evaluation in patients with abortion

Eddie Fernando Candido Murta, Renata Almeida Pires
Marcelo Balabem Carloni, Elizabete Lilian Dair

RESUMO

Estudos têm demonstrado a utilização de glicoproteínas e hormônios para prognosticar a evolução de uma gravidez complicada por ameaça de abortamento. Entretanto, alguns resultados ainda são duvidosos. Portanto, o objetivo deste estudo foi avaliar as dosagens de CA-125, CA-19.9, CA-15.3, β -hCG, estradiol, progesterona, α -fetoproteína e antígeno cárcino-embriônico no sangue periférico de mulheres com abortamento inevitável (n=18) e com ameaça de abortamento que posteriormente evoluíram para o abortamento (n=6) no prazo de 1 a 26 dias. O grupo controle foi constituído de mulheres grávidas normais com idade gestacional semelhante (n=7). Todas as pacientes foram atendidas no Hospital Escola e/ou Ambulatório de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro. Os resultados demonstraram que as dosagens de CA-125 nos grupos controle, abortamento inevitável e ameaça de abortamento foram, respectivamente: $24,7 \pm 13,4$ UI/ml; $153,9 \pm 43,3$ UI/ml e $17,4 \pm 2,6$ UI/ml sendo estatisticamente significativa a diferença entre o grupo com abortamento inevitável em comparação com os outros grupos. A dosagem de CA-19.9 foi significativamente menor no grupo com abortamento inevitável em relação ao grupo com ameaça de abortamento ($6,6 \pm 1,4$ UI/ml versus $20,2 \pm 11,4$ UI/ml). A dosagem de estradiol foi significativamente menor no grupo com abortamento inevitável em comparação com o grupo controle (1.327 ± 1.015 ng/ml versus 10.774 ± 9.244 ng/ml). As pacientes com ameaça de abortamento e com abortamento inevitável apresentaram níveis mais baixos de progesterona que o grupo controle, respectivamente: $17,38 \pm 9,4$ ng/ml; $18,3 \pm 8,9$ ng/ml e $60,4 \pm 26,8$ ng/ml. Concluímos que as dosagens de progesterona, CA-19.9 e do β -hCG podem servir como prognóstico de evolução de uma gravidez inicial complicada com ameaça de abortamento.

PALAVRAS-CHAVE: Aborto. Marcadores. CA-125. CA-15.3. CA-19.9. α -Fetoproteína. Antígeno cárcino-embriônico. Estradiol. Gonadotrofina. Progesterona.

Disciplina de Ginecologia e Obstetrícia da
Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro.
Correspondência:
Prof. Dr. Eddie Fernando Candido Murta -
Disciplina de Ginecologia e Obstetrícia -
Rua Getúlio Guaritá, s/nº - Abadia - 38025-440
Uberaba-MG - FAX (034) 3338710 -
E-mail: eddiemurta@mednet.com.br

Introdução

O prognóstico de uma gravidez que até a 20ª semana de gestação apresentou um ou mais episódios de sangramento transvaginal, caracterizando uma ameaça de abortamento, é difícil de ser estabelecido. Para Azogui e cols.¹, quando uma gestação inicial é complicada com sangramento

uterino cerca de metade evolui para interrupção. Entretanto, quando ocorre sangramento, mas há presença de batimentos cardio-fetais, essa taxa diminui para 10 ou 20%. Portanto, a presença de batimentos cardíofetais durante o quadro de ameaça de abortamento é um fator de bom prognóstico⁴. Não obstante, mesmo após a demonstração dos batimentos cardíofetais, 20% dessas gestações evoluem para o abortamento¹. Estes dados clínicos, contudo, são insuficientes para a definição de um prognóstico. Muitos estudos utilizando fatores séricos maternos que sirvam como prognóstico da gravidez tem sido publicados. As dosagens de hormônios como a gonadotrofina coriônica humana fração β (β -hCG), estradiol (E_2), progesterona (P) e marcadores séricos como CA-125 e o α -fetoproteína (AFP) têm sido utilizadas com o objetivo de fornecer o prognóstico de uma gravidez com ameaça de abortamento^{2,6,8,10-12,14-16}. Entretanto, os dados da literatura ainda não são conclusivos. Portanto, o objetivo deste estudo foi de avaliar, prospectivamente, as dosagens de E_2 , P, CA-125, CA-15.3, CA-19.9, AFP, antígeno cárcino-embrionário (CEA) e β -hCG no sangue periférico de mulheres grávidas com quadro de abortamento inevitável e com ameaça de abortamento.

Material e métodos

As pacientes foram atendidas no Ambulatório e no Pronto Socorro de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital Escola da Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro entre fevereiro de 1996 e julho de 1997. Foi colhido sangue periférico de 31 mulheres no primeiro trimestre de gestação para dosagem de E_2 , P, CA-15.3, CA-125, CA-19.9, β -hCG, AFP e o CEA. Destas, 7 eram gestações normais, 6 apresentavam sangramento vaginal e evoluíram posteriormente para abortamento e 18 pacientes apresentavam quadro de abortamento em curso.

As pacientes do grupo controle (n=7) foram seguidas até a 24^a semana e não apresentaram nenhuma intercorrência. As dosagens dos fatores séricos deste grupo foram realizados na primeira consulta pré-natal. Nas pacientes com ameaça de abortamento (n=6), o tempo entre a queixa de sangramento e a curetagem variou de 7 a 26 dias ($\bar{x} = 13 \pm 6,5$ dias). O tempo entre a coleta de sangue e o abortamento variou de 1 a 26 dias ($\bar{x} = 8,8 \pm 9,2$ dias). No exame clínico nenhuma paciente apresentava dilatação do colo uterino e referiam apenas sangramento transvaginal sem dor. Três pacientes deste grupo foram submetidas a estudo

ultra-sonográfico no período no qual apresentavam sangramento transvaginal. Em uma a ultra-sonografia era compatível com a idade gestacional baseada na data da última menstruação (DUM), não apresentava anormalidades e o abortamento ocorreu depois de 16 dias. Outra apresentava idade gestacional compatível com a DUM. Entretanto, apresentava área de decolamento placentário, feto de $\pm 2,5$ cm e batimentos cardíofetais presente evoluindo para o abortamento foi em 24 horas. A última apresentava idade gestacional compatível com a DUM, feto de 1,7 cm e ausência de batimentos cardíofetais. A evolução para o aborto ocorreu 24 horas após o exame ultra-sonográfico.

Nas pacientes que chegaram com quadro clínico de abortamento inevitável (n=18), o sangue era colhido até 24 horas após a curetagem. Todos estes abortamentos tiveram comprovação anatomo-patológico.

Na análise estatística utilizou-se o teste de Mann-Whitney.

Resultados

Os dados analisados são apresentados nas Tabelas 1 e 2. Observa-se na Tabela 1 que a idade gestacional nos três grupos estudados eram semelhantes. A dosagem sérica do CA-125 está aumentado no grupo com abortamento inevitável em relação aos grupos controle e com ameaça de abortamento. O nível sérico de CA-19.9 demonstrou ser significativamente mais elevado no grupo com ameaça de abortamento em relação aos demais. O β -hCG mostrou-se diminuído no grupo com ameaça de abortamento em relação ao grupo controle. Na Tabela 2 verifica-se que a dosagem de P é menor no grupo com ameaça de abortamento e abortamento inevitável em comparação com o grupo controle ($p < 0,05$). O nível de E_2 foi menor no grupo com abortamento inevitável em relação ao controle ($p < 0,02$).

Tabela 1 - Demonstração da média \pm erro padrão da média da idade gestacional e valores séricos dos marcadores tumorais CA-15.3, CA-125, CA-19.9 e do β -hCG dos grupo controle e com abortamento inevitável (AI) e com ameaça de aborto que evoluiu para o abortamento (AA).

	Controle (n=7)	AI (N=18)	AA (N=6)
Idade gestacional (sem)	13,6 \pm 1,6	11 \pm 0,7	13,5 \pm 1,7
CA-15.3 (UI/ml)	32,6 \pm 8,8	26,8 \pm 10,3	19,8 \pm 2,2
CA-125 (UI/ml)	24,7 \pm 13,4*	153,9 \pm 43,3*,**	17,4 \pm 2,6**
CA 19.9 (UI/ml)	3,8 \pm 1,3 #	6,6 \pm 1,4	20,2 \pm 11,4 #
β -hCG (mUI/ml)	27862 \pm 12599 ##	23562 \pm 11016	6725 \pm 3502 ##

*,** $p < 0,02$; #, ## $p < 0,05$ (Teste de Mann-Whitney)

Tabela 2 - Demonstração dos valores séricos (média \pm erro padrão da média) dos marcadores tumorais α -fetoproteína, CEA, E2 e P4 em ng/ml dos grupos controle, com abortamento inevitável (AI) e com ameaça de aborto que evoluiu para o abortamento (AA).

	Controle (n=7)	AI (n=18)	AA (n=6)
α -fetoproteína (ng/ml)	10,9 \pm 3,6	27,9 \pm 12,1	25,3 \pm 11,5
CEA (ng/ml)	0,65 \pm 0,1	0,53 \pm 0,09	0,71 \pm 0,1
E ₂ (ng/ml)	10.774 \pm 9.244*	1.327 \pm 1.015*	27.145 \pm 26.174
P4 (ng/ml)	60,4 \pm 26,8**,#	18,3 \pm 8,9**	17,38 \pm 9,4#

* p < 0,02; **, # p < 0,05 (Teste de Mann-Whitney)

Discussão

Verificamos pelos dados da Tabela 1 que a idade gestacional foi semelhante nos três grupos estudados. Esta observação é importante, pois, alguns dos fatores séricos tem seus níveis alterados com o evoluir de gravidez, como exemplo o CA-125⁵, e a inclusão de pacientes com idades gestacionais diferentes entre os grupos poderia interferir na análise dos resultados. Observamos que as mulheres com abortamento inevitável apresentam um aumento do nível sérico deste marcador. No entanto, isto não foi observado no grupo com ameaça de abortamento. Pelos nossos resultados, portanto o CA-125 não indicou um prognóstico para evolução da gestação. Este resultado difere do de Azogui e cols.¹, pelo qual a dosagem de CA-125 foi significativamente maior no grupo com ameaça de abortamento e que posteriormente abortou em comparação com o grupo com gestações normais e com ameaça de abortamento e que não evoluíram para o abortamento. Com este resultado, os autores sugerem que o CA-125 pode servir como prognóstico nos casos de uma ameaça de abortamento. No entanto, estes autores não definiram exatamente o tempo em que as pacientes com ameaça de abortamento evoluíram para o abortamento, tempo este que no nosso trabalho foi em média de 8,8 dias. Isto é importante, pois é sabido que a dequitação aumenta o nível de CA-125⁵ e estes autores não utilizaram um grupo com abortamento inevitável na análise comparativa como nós utilizamos.

Os valores de CA-19.9 no nosso trabalho se mostraram significativamente aumentados no grupo com ameaça de abortamento. Kohayashi e cols.⁵ estudando os níveis séricos de CA-125 e CA-19.9 durante o período gestacional normal, encontraram dois picos de CA-125: um na gestação inicial em torno de 10^a semana e o segundo após o

parto, ao passo que a dosagem de CA-19.9 não se alterou durante a gravidez. Entretanto, estudos anteriores realizados pelos mesmos autores⁶, haviam demonstrado que as dosagens de CA-125 e do CA-19.9 no líquido amniótico diferiam em relação as dosagens dos níveis séricos durante o evoluir da gestação. No líquido amniótico, as dosagens de CA-125 são mais altas no 1^o trimestre de gestação e mais baixas ao termo, ao passo que as dosagens do CA-19.9 aumentam durante toda a gravidez com o pico máximo ao termo. Em adição, estes autores observaram altas concentrações de CA-125 na fração citossólica das células decíduais. Com estes resultados, sugerem que o CA-125 seria produzido pelas células do âmnio e da decídua, enquanto que a produção do CA-19.9 se daria somente pelas células do âmnio. Entretanto, observa-se que no sangue materno o CA-125 está aumentado no início da gravidez e após a dequitação. Isto implica que o CA-125 no sangue materno deriva somente das células decíduais, o que explica os dois picos que ocorrem durante a gestação, o primeiro na gestação inicial quando as vilosidades coriônicas invadem as células decíduais e o outro após a dequitação, quando ocorre destruição das células decíduais. Estes fatos podem explicar o aumento de CA-125 no sangue materno quando há o abortamento inevitável como achado em nosso trabalho. Não obstante, sua elevação ocorre provavelmente próxima a dequitação e parece não ser útil para prognosticar a evolução de uma gravidez com ameaça de abortamento. Os nossos achados de aumento de CA-19.9 no grupo com ameaça de abortamento e que posteriormente abortou pode indicar alterações nas células do âmnio e como a variação do tempo de sangramento e o abortamento foi em média de 8,8 dias, o aumento do CA-19.9 pode indicar uma má evolução da gravidez.

A dosagem do CA-15.3 não demonstrou diferença entre os grupos e não há dados na literatura sobre o uso deste fator como prognóstico de gravidez.

Joupilla e cols.⁴, demonstraram que baixos níveis de β -hCG correlacionam-se com o insucesso da gravidez. Nossos resultados demonstraram que o grupo com ameaça de abortamento apresentava níveis mais baixos de β -hCG que os demais grupos. O β -hCG é de origem trofoblástica e os níveis séricos diminuídos no grupo com ameaça de abortamento em comparação com o controle e abortamento inevitável pode significar que alterações neste tecido podem ocorrer antes de um abortamento inevitável. Entretanto, não há dados na literatura para confirmar esta hipótese.

Em relação à AFP, nossos resultados como as de outros autores⁷, demonstraram que sua

dosagem não é útil para prognóstico de uma gravidez com ameaça de abortamento. O mesmo acontece com a dosagem do CEA que não apresentou diferenças entre os grupos.

Observamos que o grupo com abortamento inevitável apresenta média das dosagens de E_2 menor que o grupo controle. Este resultado também foi encontrado por outros autores nos grupos de abortamento por eles estudados^{1, 13}. O E_2 aumenta continuamente na gravidez e seus níveis baixos, principalmente quando abaixo de 200 pg/ml, está relacionado com a má evolução da gravidez em 92% dos casos⁷. Entretanto, outros autores não confirmaram estes resultados¹³. Não obstante, nossos resultados não confirmaram que os níveis de E_2 possam ser usados como fator prognóstico para evolução de uma gravidez.

Os níveis de progesterona no grupo com ameaça de abortamento foi inferior ao do grupo controle. Este resultado também foi relatado por outros autores¹³. A progesterona devido sua pequena variação no sangue materno e o seu rápido clearance (< 10 minutos) poderia ser utilizada como marcador de prognóstico de uma gravidez inicial. Baixos níveis de P pode prognosticar um abortamento com sensibilidade de 80% (< 10 ng/ml)⁹ e 65% quando <15 ng/ml³. Em nossos resultados, 83,3 % dos casos de ameaça de abortamento apresentavam níveis de P inferiores a 15,3 ng/ml.

Concluimos portanto que a progesterona, o CA-19.9 e o β -hCG podem ser úteis como fatores de prognóstico de uma gravidez inicial complicada por sangramento. A análise seria melhorada se fosse incluído no estudo um grupo de pacientes com ameaça de abortamento e que não tivessem abortado posteriormente. Admitimos que, o tamanho da população de nosso estudo é pequeno. No entanto, pela consistência de alguns resultados acreditamos que estudos futuros devem esclarecer as nossas observações.

SUMMARY

Predicting pregnancy outcome from one or more maternal serum factors has been the subject of numerous investigations with controversial results. The aim of this study was to evaluate the serum levels of CA-125, CA-19.9, CA-15.3, β -hCG, estradiol, progesterone, α -fetoprotein and CEA in women with abortion (n=18) and with pregnancy complicated by bleeding (n=6), in comparison to the serum levels of the control group (n=7). The results showed that the serum levels of CA-125 were significantly increased in the abortion group (153.9 ± 43.3 IU/ml), but no difference was detected in pregnancy complicated by bleeding (17.4 ± 2.6 IU/ml), as compared to control (24.7 ± 13.4 IU/ml). However, high serum levels of

CA-19.9 were found in the group with pregnancy complicated by bleeding in comparison with the abortion group (20.2 ± 11.4 IU/ml versus 6.6 ± 1.4 IU/ml, respectively). In relation to hormone serum levels, both, the abortion (17.38 ± 9.4 ng/ml) and bleeding (18.3 ± 8.9 ng/ml) groups showed lower serum levels of progesterone, as compared to control (60.4 ± 26.8 ng/ml). Besides, women with abortion had additional low estradiol serum levels, when compared to controls ($1,327 \pm 1,015$ ng/ml versus $10,774 \pm 9,244$ ng/ml). It was concluded that the serum levels of progesterone, CA-19.9 and β -hCG seem to add valuable information to the evaluation of a pregnancy complicated by bleeding.

KEYWORDS: Abortion. CA-125. CA-15.3. CA-19.9. α -Fetoprotein. CEA. Estradiol. Progesterone.

Referências bibliográficas

1. Azogui G, Yaronovski A, Zohar S, Ben-Shlomo I. Ca-125 is elevated in viable pregnancies destined to be miscarried: a prospective longitudinal study. **Fertil Steril** 1996; **65**:1059-61.
2. Braunstein GD, Karow WG, Gentry WC, Rasor J, Wadle MC. First-trimester chorionic gonadotropin measurements as an aid in the diagnosis of early pregnancy disorders. **Am J Obstet Gynecol** 1978; **131**:25-8.
3. Hubinont CJ, Thomas C, Schwers JF. Luteal function in ectopic pregnancy. **Am J Obstet Gynecol** 1987; **156**: 669-72.
4. Joupilla P, Huhtaniemi I, Tapanainen J. Early pregnancy failure: Study by ultrasonic and hormonal methods. **Obstet Gynecol** 1980; **55**: 42-7.
5. Kobayashi F, Sagawa N, Nakamura K, Nonogaki M, Ban C, Fujii S, Mori T. Mechanism and clinical significance of elevated CA-125 levels in the sera of pregnant women. **Am J Obstet Gynecol** 1989; **160**: 563-66.
6. Kobayashi F, Sagawa N, Nambu Y. Immunohistochemical and biochemical localizations of tumor associated glycoproteins CA 125, CA 130-22 and CA 19-9 in decidua, fetal membranes and amniotic fluid at various gestational ages. In: Klopper, A. Tomada, Y. (eds) Placental and endometrial proteins: basic and clinical aspects. Utrecht, Netherlands: VNU Science 1988; 251- 254.
7. Kunz J, Keller PJ. HCG, HPL, estradiol, progesterone and AFP in serum in patients with threatened abortion. **Br J Obstet Gynecol** 1976; **83**: 640-4.
8. Manganiello PD, Nazian SJ, Ellegood JO, McDonough PG, Mahesh VB. Serum progesterone, 17 α -hydroxyprogesterone, human chorionic gonadotropin, and prolactin in early pregnancy and case of spontaneous abortion. **Fertil Steril** 1981;

36: 55-9.

9. Nygren K-G, Johansson EDB, Wide L: Evaluation of the prognosis of threatened abortion from the peripheral plasma levels of progesterone, estradiol, and human chorionic gonadotropin. **Am J Obstet Gynecol 1973; 116:916-20.**
10. Ocer F, Bse T, Saridogen E, Aydinli K, Atasu T. The prognostic significance of maternal serum CA-125 measurement in threatened abortion. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1992; 46: 137-42.**
11. Szlachter BN, Quagliarello J, Jewelewicz R, Osathanondh R, Spallacy WN, Weiss G. Relaxin in normal and pathogenic pregnancies. **Obstet Gynecol 1982; 59: 167-70.**
12. Tulchinsky S, Hobel CJ. Plasma human chorionic gonadotropin, estrone, estradiol, estriol, progesterone and 17 α -hydroxyprogesterone in human pregnancy. **Am J Obstet Gynecol 1973; 117: 884-8.**
13. Witt Br, Wolf GC, Wainwright CJ, Johnston PD, Thorneycroft IH. Relaxin, Ca-125, progesterone, estradiol, Schwangerschaft protein, and human chorionic gonadotropin as predictors of outcome in threatened and nonthreatened pregnancies. **Fertil Steril 1990; 53:1029-36.**
14. Yamane Y, Takahashi K, Yoshino K, Shibukawa T, Shirai T, Nishigaki A, Kitao M. Prognostic potential of serum CA 125 levels in patients with threatened abortion. **Acta Obstet Gynaecol Jpn (Eng) 1986; 38: 1781-4.**
15. Yeko TR, Gorril MJ, Hughes LH, Rodi IA, Buster JE, Sauer MV. Timely diagnosis of early ectopic pregnancy using a single blood progesterone measurement. **Fertil Steril 1987; 48:1048-51.**
16. Ylikorkala TS, Jouppila PR. Human placental lactogen (HPL) in serum in complicated early pregnancy. **J Obstet Gynaecol Br Commonw 1973; 80: 1040-3.**