

# ENFERMIDADES MATERNAS ASSOCIADAS À MOLA HIDATIFORME: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

*MATERNAL DISEASES ASSOCIATED WITH MOLE HIDATIFORME: A SYSTEMATIC REVIEW*

**Maria Vitória Evangelista Benevides Cavalcante<sup>1\*</sup>, Ives Ribeiro Ponte<sup>1</sup>, Maria Auxiliadora Silva Oliveira<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Acadêmica do curso de Medicina do Centro Universitário Inta - UNINTA, Sobral-CE; Membro ativo da Liga Acadêmica de Embriologia Integrada à Histologia – LAEH

<sup>2</sup>Docente do curso de Medicina do Centro Universitário Inta - UNINTA; Orientadora da Liga Acadêmica de Embriologia Integrada à Histologia – LAEH

\*Correspondência: mvtoriacavalcante@gmail.com

RECEBIMENTO: 29/05/20 - ACEITE: 08/09/20

## Resumo

O presente estudo tem por objetivo realizar pesquisa sobre enfermidades maternas associadas à mola hidatiforme. Trata-se de um estudo do tipo revisão sistemática. A busca foi feita nos bancos de dados bem como em livro Medicina Interna de Harrison. Mola hidatiforme (MH), seja completa, seja parcial, acarreta enfermidades maternas de modo a prejudicar a saúde da paciente a curto ou a longo prazo. Algumas dessas condições (cistos ovarianos, útero aumentado) são facilmente resolvidas e com baixa letalidade. Entretanto, outras condições, como a neoplasia trofoblástica gestacional, têm alto potencial letal e resoluções mais complicadas. Quanto à incidência, foi visto que mulheres que já tiveram MH são mais propensas a desenvolver a enfermidade quando comparado com mulheres as quais nunca passaram por esta enfermidade. MH e as condições maternas associadas ainda são temas pouco conhecidos, apesar de relevantes. Na última década, houve uma melhora no acompanhamento pré-natal, esse progresso auxiliou no diagnóstico precoce da MH e, por conseguinte, no tratamento e prevenção das enfermidades correlacionadas à MH que acometem as mães.

Palavras-chave: Mola hidatiforme. Complicações maternas. Diagnóstico.

## Abstract

The present study aims to conduct research on maternal diseases associated with hydatidiform mole. This is a systematic review. The search was done in the databases as well as in Harrison's Internal Medicine book. Hydatiform mole (HM), either complete or partial, entails maternal diseases in a way that impairs the patient's health in the short or long term. Some of these disorders (ovarian cysts, enlarged uterus) are easily resolved and has low lethality. However, others diseases as gestational trophoblastic neoplasia has high lethality and more complicated resolutions. Regarding the incidence, it was seen that women who already have had HM are more leaning to develop this disorder than women who have never been through this infirmity. HM and the correlated maternal diseases still are little known themes, although relevant. In the last decade, there was an improvement in prenatal care, this progress assisted in HM early diagnosis and, consequently, in the treatment and prevention of the HM related disorders that affects the mothers.

Keywords: Hydatiform mole. Maternal complications. Diagnosis.

## Introdução

A doença trofoblástica gestacional (DTG) compreende um grupo de afecções derivadas do crescimento anômalo do tecido trofoblástico. Sua frequência estimada para o Brasil é de 1:200-400 gestações. A DTG possui formas benignas e malignas. A mola hidatiforme (MH), que pode ser classificada pelos aspectos morfológicos (macroscópicos), histopatológicos e cariotípicos em completa e parcial, compreende a forma benigna da DTG. Já as formas com comportamento maligno são representadas pela neoplasia trofoblástica gestacional, o coriocarcinoma e o tumor trofoblástico de leito placentário, entre outras menos frequentes.<sup>1</sup>

A MH é um erro da fertilização. “A mola hidatiforme completa (MHC) origina-se da fecundação de um ovócito sem cromossomos maternos por um espermatozoide haploide com posterior duplicação do DNA paterno, originando um ovo com cariótipo diploide 46,XX de origem exclusivamente partenogênica.”<sup>2</sup>

A apresentação clínica da MH é um aspecto muito importante, ao menos para a sua forma mais frequente (MHC), e vem sendo muito investigada nas últimas décadas, principalmente, devido à evolução tecnológica dos aparelhos de ultrassonografia (US) e ao início precoce do acompanhamento pré-natal. Mesmo assim, entre os casos sintomáticos a queixa mais comum persiste sendo o sangramento. Todavia, o diagnóstico no primeiro trimestre gestacional proporcionou o reconhecimento de pacientes assintomáticas, reduzindo a incidência de complicações clínicas como pré-eclâmpsia precoce, hipertireoidismo e insuficiência respiratória.<sup>1,3,4</sup>

O diagnóstico precoce é o responsável por amenizar os sinais e sintomas que, anteriormente, levavam a desfechos desastrosos no acometimento pela DTG. Deve-se destacar, no entanto, que apesar do diagnóstico precoce, os elementos clínicos da gravidez molar persistem e a frequência da doença mesmo entre estes casos permanece a mesma.<sup>1,4</sup>

Sabe-se que as complicações clínicas, como pré-eclâmpsia precoce, hipertireoidismo, anemia e hiperemese gravídica, são mais presentes nos casos de mola hidatiforme completa. O risco de progressão para Neoplasia Trofoblástica Gestacional (NTG) é perceptivelmente maior, uma vez que essa grande quantidade de sintomas reflete hiperplasia trofoblástica marcante. Esses casos são caracterizados pelo aumento exagerado do volume uterino, pelas dosagens elevadas do hormônio gonadotrofina coriônica humana (hCG) e pela presença de cistos tecaluteínicos.<sup>3,5</sup>

Esse tema sem dúvidas é de extrema relevância, uma vez que essas complicações clínicas agravam os indicadores de morbiletalidade das pacientes com gravidez molar e ainda é um tema pouco conhecido por aqueles que não militam no tratamento da DTG. Esse estudo tem como objetivo apresentar as principais complicações clínicas que ocorrem em casos de gravidez molar e as orientações para o tratamento das mesmas a partir de uma revisão sistemática.

## Método

Utilizou-se como método a revisão sistemática da literatura. Os critérios de inclusão foram artigos de revisão sistemática, relatos de caso e artigos originais publicados nos últimos 15 anos, nas línguas portuguesa e inglesa. Foram excluídos artigos repetidos e aqueles não disponíveis na íntegra.

A busca foi feita nos bancos de dados SciELO (*Scientific Eletronic Library Online*), PubMed e LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), durante os meses maio, junho e julho do ano de 2018. Também foi utilizado como fonte bibliográfica o livro Medicina Interna de Harrison, a fim de trazer classificações e explicações completas sobre cada tópico.

## Resultados

Foram encontrados um total de 33 artigos acerca do tema, dos quais foram utilizados 19 para esta revisão.

Estão apresentados abaixo resultados encontrados para os objetivos do presente trabalho. Na Tabela 1, estão expostos os sintomas que estão correlacionados à presença de molas hidatiformes, apontados por alguns pesquisadores.

Autor(es)/Ano	Sintoma relacionado à MH
Lima et al. <sup>2</sup> (2016)	Cistos ovarianos.
Moraes et al. <sup>3</sup> (2014)	Útero aumentado em relação a idade gestacional, Cistos ovarianos.
Maestá et al. <sup>6</sup> (2003) <sup>7</sup>	Pré-eclâmpsia grave precoce.
Almeida et al. <sup>7</sup> (2011)	Hipertireoidismo, Crise tireotóxica.
Biscaro et al. <sup>8</sup> (2015)	Neoplasia trofoblástica gestacional.

Tabela 1 - Sintomas correlacionados a presença de molas hidatiformes (MD) encontrados por pesquisadores

A Tabela 2 apresenta as formas de diagnóstico da mola hidatiforme indicadas pela literatura investigada.

Autor (es)	Exame de diagnóstico
Morgan e Lurian <sup>9</sup> (2008)	Ultrassonografia transvaginal
Chelli et al. <sup>10</sup> 2008	Ultrassonografia, $\beta$ -hCG
Lima et al. <sup>11</sup> (2016)	Ressonância magnética

Tabela 2 - Forma(s) de diagnóstico da mola hidatiforme Registradas pelos pesquisadores

## Discussão

Em relação ao aumento do útero, os autores citam que boa parte das pacientes que tiveram MH, tinham o útero aumentado em relação à idade gestacional, esse fato também auxilia no diagnóstico da MH. Quando o volume uterino atinge quatro centímetros acima do tamanho esperado para a idade gestacional, configura-se fator de risco no seguimento pós-molar,<sup>3</sup> pois o trofoblasto remanescente no útero se prolifera, fazendo com que este aumente de tamanho, dando o efeito chamado de “útero sanfona”.<sup>12</sup>

Em relação a ocorrência de pré-eclâmpsia em gravidez precoce, segundo a Comissão de Terminologia do Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas, pré-eclâmpsia é o desenvolvimento de hipertensão, com proteinúria e/ou edema de mãos ou face, caracterizada por ser induzida pela gestação, acometendo classicamente a primigesta, após a 20ª semana de gestação. Antes de 24 semanas, deve levar à suspeita de MHC ou parcial e, em casos mais raros, triploidia de origem não molar. A pré-eclâmpsia em gravidez precoce é uma complicação grave, ocasionada por hiper-plasia trofoblástica acentuada de ocorrência rara, atualmente. A pré-eclâmpsia em gravidez precoce é mais comumente presente na mola parcial do que associada com eclâmpsia.<sup>6,13</sup>

A ocorrência do hipertireoidismo associado à MH deve-se aos altos níveis de hCG encontrados nas DTG, que podem induzir um quadro de hipertireoidismo secundário, devido à similitude entre as estruturas da subunidade alfa do hCG e do hormônio estimulante da tireoide (TSH), ocasionando o estímulo dos receptores deste pelo hCG. O hipertireoidismo clínico está presente em 5% dos casos de MH e, eventualmente, a crise tireotóxica se desenvolve com quadro clínico exuberante e pode ser evitada com o emprego de betabloqueadores antes da indução da anestesia. A incidência do hipertireoidismo assintomático foi reduzida para 1% através do seu diagnóstico precoce.<sup>14</sup> O tratamento farmacológico consiste na

utilização de medicamento básico para o hipertireoidismo como o metimazol e a propiltiouracila. O metimazol cruza a placenta em maior quantidade que a propiltiouracila e é associado à aplasia cutânea fetal. Contudo, a propiltiouracila pode ser associada à insuficiência hepática. Devido a isso, é recomendado o uso de propiltiouracila no primeiro trimestre e o de metimazol no tempo restante da gestação. De forma alguma o iodo radioativo deve ser usado durante a gravidez. O tratamento adicional com betabloqueadores pode ser necessário em situações de emergência. O hipertireoidismo é mais facilmente controlado no terceiro trimestre de gravidez que no primeiro trimestre.<sup>1,7,15</sup>

Neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) é o termo que descreve o conjunto de anomalias malignas da placenta, incluindo a mola invasora, coriocarcinoma, tumor trofoblástico do sítio placentário e tumor trofoblástico epitelióide.<sup>8</sup> A tomografia computadorizada (TC) é exame fundamental para investigação dos sítios de metástase nos casos de NTG, com exceção da vagina e do cérebro.<sup>9</sup>

Pacientes que já tiveram mola hidatiforme, seja parcial, seja completa, são mais propensas a desenvolver esta condição maligna do que pessoas que nunca geraram nenhuma forma de MH. As metástases da NTG ocorrem nos pulmões (80 %), na vagina (30 %), no cérebro (10 %) e no fígado (10 %).<sup>16</sup> Sabe-se que o risco de NTG após a normalização de hCG é ínfimo e, quando ela ocorre, dificilmente a vigilância hormonal habitual de seis meses será capaz de diagnosticá-la.<sup>17</sup>

Outra enfermidade associada é a crise tireotóxica a qual é uma emergência endocrinológica. Esta condição tem alto potencial de fatalidade se não tratada e diagnosticada precocemente. Uma das suas formas de tratamento é reverter fatores que desencadearam esta condição, como é o caso da MH. Em menos de 10% dos casos pode haver hipertireoidismo clínico. Os sintomas são: taquicardia, hipertensão, tremores, hipertensão arterial, taquipneia, emagrecimento, intolerância ao calor, fraqueza muscular, diarreia, nervosismo e reflexos hiper-reativos.<sup>7</sup> Com a introdução de ultrassonografias durante pré-natal, o diagnóstico precoce da DGT foi facilitado, de forma que condições associadas também fossem tratadas e prevenidas, sendo cada vez menos frequentes.

Em relação aos cistos ovarianos, a hiper-reação luteínica que ocorre na gravidez molar tem como causa a hiperestimulação ovariana pelos altos níveis de gonadotrofinas circulantes e geralmente regride em alguns meses, na medida em que ocorre a normalização dos níveis da subunidade beta da gonadotrofina coriônica humana beta-hCG ( $\beta$ -hCG),

não necessitando de tratamento. Nesses casos os ovários são, bilateralmente, multiloculares e com líquido claro no seu interior.<sup>2,3</sup>

Os cistos tecaluteínicos podem estar associados a até 25% dos casos de gravidez molar e 10% de coriocarcinoma.<sup>18</sup> Seu tamanho varia de acordo com a atividade gonadotrófica da massa trofoblástica, sendo possível visualizar os cistos tecaluteínicos com diâmetro maior que seis centímetros em mais de 40% dos casos. A presença de cistos tecaluteínicos, a altura uterina maior que a esperada para a idade gestacional, o volume uterino estimado pela ultrassonografia e a dosagem sérica elevada de  $\beta$ HCG, mostram relação com o risco de surgimento de doença trofoblástica gestacional persistente (DTGP).<sup>2,11</sup>

Com relação ao diagnóstico da MH, a ultrassonografia (US) é o exame inicial utilizado para seu diagnóstico, associada à dosagem sérica do  $\beta$ -hCG.<sup>10</sup>

O exame por acesso vaginal fornece o estudo pormenorizado das lesões uterinas (morfologia e grau de invasão) devido à resolução espacial superior e à proximidade anatômica com a área estudada.<sup>9</sup> Mesmo com a superioridade diagnóstica da ultrassonografia transvaginal, em mulheres em tratamento pré-quiomioterápico, esse método não é utilizado devido à possibilidade de metástase vaginal, tendo, assim, potencial risco de sangramento.<sup>9</sup> Na mola hidatiforme completa (MHC) não há presença do feto e de quaisquer partes fetais, exceto em gravidez gemelar, na qual coexistem a mola e o feto com seus anexos. Já a mola hidatiforme parcial (MHP), está associada com saco gestacional ou feto malformado, podendo este apresentar características como hidrocefalia, sindactilia, lábio leporino ou restrição de crescimento.<sup>19</sup>

Na ressonância magnética, o diagnóstico é mais facilmente feito no segundo trimestre. Pois, durante o primeiro trimestre, são vistas poucas ou nenhuma anormalidade, as quais são mais bem visualizadas durante o segundo trimestre; além de ter papel importante na avaliação metastática.<sup>2</sup>

### Conclusão

O surgimento de métodos de diagnóstico clínico mais modernos, como a ultrassonografia, permite a detecção da gravidez molar precocemente. Sinais clínicos como útero aumentado em relação a idade gestacional, cistos ovarianos, pré-eclâmpsia grave precoce, hipertireoidismo, crise tireotóxica e neoplasia trofoblástica gestacional, são sugestivos de gravidez molar. Em casos como esses, as pacientes devem receber o tratamento adequado, com o objetivo de prevenir complicações.

### Referências

1. Andrade JM. Mola hidatiforme e doença trofoblástica gestacional. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2009;31(2):94-101. DOI: 10.1590/S0100-72032009000200008
2. Lima LLA, Parente RCM, Maestá I, Amim Júnior J, Rezende Filho, JF, Montenegro CAB, et al. Correlações clinicoradiológicas em pacientes com doença trofoblástica gestacional. *Radiol Bras.* 2016;49(4):241-50. DOI: 10.1590/0100-3984.2015.0073
3. Moraes VP, Marcolino LA, Sa RAM, Silva EP, Amin Junior J, Rezende filho JF, Braga Neto AR. Complicações clínicas da gravidez molar. *Femina.* 2014;42:229-34.
4. Lurain JR. Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. *Am J Obstet Gynecol.* 2010; 203:531-9. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.06.073
5. Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *Lancet.* 2010;376(9742):717-29.
6. Maestá I, Peraçoli JC, Passos JR, Borges VTM, Pedrazzani CD, Rudge MVC. Mola hidatiforme completa e eclâmpsia: relato de caso. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2003;25(6):445-8. DOI: 10.1590/S0100-72032003000600010.
7. Almeida CED, Curi EF, Almeida CRD, Vieira DF. Crise tireotóxica associada à doença trofoblástica gestacional. *Rev Bras Anestesiologia.* 2011;61(5):607-9. DOI: 10.1590/S0034-70942011000500010.
8. Biscaro A, Braga A, Berkowitz RS. Diagnosis, classification and treatment of gestational trophoblastic neoplasia. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2015;37(1):42-51. DOI: 10.1590/SO100-720320140005198
9. Morgan JM, Lurain JR. Gestational trophoblastic neoplasia: an update. *Curr Oncol Rep.* 2008;10:497-504.
10. Chelli D, Dimassi K, Bouaziz M, Ghaffari C, Zouaoui B, Sfar E. Imaging of gestational trophoblastic disease. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2008;37:559-67. DOI:10.1148/rg.2017160140
11. Tiezzi DG, Andrade JM, Candido dos Reis FJ, Lombardi W, Marana HRC. Fatores de risco para doença trofoblástica gestacional persistente. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2005;27(6):331-9. DOI: 10.1590/S0100-72032005000600007.

12. Sasaki S. Clinical presentation and management of molar pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2003;17(6):885-92.
13. Barrón Rodríguez JL, Piña Saucedo F, Clorio Carmona J, Fraire González FJ, Soto Ruíz OA. Mola parcial y preeclampsia atípica: reporte de un caso y revisión de la bibliografía. *Ginecol Obstet Mex.* 2012; 80(12):783-7.
14. Erturk E, Bostan H, Geze S, Saracoglu S, Erciyes N, Eroglu A. Total intravenous anesthesia for evacuation of a hydatidiform mole and termination of pregnancy in a patient with thyrotoxicosis. *Inter J Obstet Anest.* 2007;16(4):363-6. DOI: 10.1016/j.ijoa.2006.12.004
15. Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J. *Medicina interna de Harrison.* 18ª ed. Porto Alegre: AMGH, 2013.
16. Hui P, Martel M, Parkash V. Gestational trophoblastic diseases: recent advances in histopathologic diagnosis and related genetic aspects. *Adv Anat Pathol.* 2005;12(3):116-25.
17. Matos M, Ferraz L, Lopes PF, Lozoya C, Amim Júnior J, Rezende Filho J, et al. Neoplasia trofoblástica gestacional após normalização espontânea da gonadotrofina coriônica humana em paciente com mola hidatiforme parcial. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.*, 2015; v.37, n. 7, p. 339-343. DOI: 10.1590/S0100-720320150005318.
18. Upadhyaya G, Goswami A, Babu S. Bilateral theca lutein cysts: a rare cause of acute abdomen in pregnancy. *Emerg Med Australas.* 2004;16(5-6):476-7. DOI: 101111/j.1742-723.2004.00654.x:
19. Berkowitz RS, Goldstein DP. Clinical practice. Molar pregnancy. *N Engl J Med.* 2009;360:1639-45. DOI: 10.1056/NEJMcp0900696