

## RELATO DE CASO

## COMORBIDADES ASSOCIADAS A MOLA HIDATIFORME: COMO DIAGNOSTICAR E TRATAR

## COMORBIDITIES ASSOCIATED WITH HYDATIDIFORM MOLE: HOW TO DIAGNOSE AND TREAT

Isabela Borges Corrêa<sup>1</sup>, Mariana Rocha Machado de Carvalho<sup>1</sup>, Nayara Pettine Dias Soares<sup>2</sup>, Hanna Helena Lopes<sup>3</sup>, Luciana Zenóbio Quadra Vieira dos Santos<sup>4</sup>.

 ACESSO LIVRE

**Citação:** Corrêa IB, Carvalho MRM, Soares NPD, Lopes HH, Santos LZQV (2018) Comorbidades associadas a mola hidatiforme : como diagnosticar e tratar. Revista de Patologia do Tocantins, 5(3): 68-74.

**Instituição:** <sup>1</sup>Médica graduada pela Faculdade de Ciências Humanas, Econômicas e da Saúde de Araguaína (FAHESA), Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos (ITPAC). <sup>2</sup>Médica graduada pelo Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos de Porto Nacional. <sup>3</sup>Médica graduada pela Faculdade de Ciências Humanas, Econômicas e da Saúde de Araguaína (FAHESA), Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos (ITPAC) e Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela Universidade Federal do Tocantins (UFT). <sup>4</sup>Ginecologista/obstetra do Hospital e Maternidade Dom Orione e Professora de Obstetrícia e Coordenadora do Internato de Ginecologia e Obstetrícia do Curso de Medicina do Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos (ITPAC).

**Autor correspondente:** Isabela Borges Corrêa; isabelaborgesc91@gmail.com

**Editor:** Guedes V. R. Medicina, Universidade Federal do Tocantins, Brasil.

**Publicado:** 09 de setembro de 2018.

**Direitos Autorais:** © 2018 Corrêa et al. Este é um artigo de acesso aberto que permite o uso, a distribuição e a reprodução sem restrições em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

**Conflito de interesses:** os autores declararam que não existem conflitos de interesses.

## RESUMO

A mola hidatiforme é uma forma benigna da doença trofoblástica gestacional pouco frequente na gravidez e com potencial para evoluir para formas que necessitam de tratamento sistêmico e podem ameaçar a vida. As apresentações com molas de grande volume, com eliminação de vesículas e anemia, são cada vez menos frequentes devido ao uso sistemático de ultrassonografia gestacional no primeiro trimestre de gestação que permite o diagnóstico precoce. Ainda assim, raramente podem ocorrer certas complicações, como hemorragia, hipertireoidismo, pré-eclâmpsia, insuficiência respiratória e cistos ovarianos, que exigem conduta imediata e encaminhamento das pacientes para centro de referências que realizem aspiração uterina, preferencialmente, pela técnica de vácuo-aspiração, a fim de se evitar possíveis intercorrências, dentre as quais a perfuração uterina. Deve ser realizado seguimento rigoroso, sistemático e pontual para diagnóstico precoce de NTG e preservação da fertilidade das mulheres acometidas. Enfatizar os métodos de diagnóstico e tratamento das principais comorbidades associadas a mola hidatiforme é o objetivo deste estudo, que foi realizado através de uma revisão de literatura, utilizando artigos dos últimos 15 anos, nacionais e internacionais arquivados nos bancos de dados MEDLINE, BIREME, PUBMED, SciELO e Livros periódicos analisados nas biblioteca do Instituto Presidente Antônio Carlos.

**Palavras-chave:** Comorbidades associadas a gravidez molar. Mola hidatiforme – diagnóstico e tratamento. Neoplasia trofoblástica gestacional.

## ABSTRACT

A hydatidiform mole is a benign form of infrequent gestational trophoblastic disease in pregnancy and it has the potential to evolve into forms that require systemic treatment and can be life-threatening. Presentations with large amounts of moles, with elimination of vesicles and anemia, are becoming less frequent due to the systematic use of gestational ultrasound in the first trimester of pregnancy that allows early diagnosis. Still, it could rarely occur certain complications, such as bleeding, hyperthyroidism, preeclampsia, respiratory failure and ovarian cysts, requiring immediate management and referral to the center of reference to perform a uterine aspiration, preferably by vacuum aspiration technique, in order to avoid possible complications, among them uterine perforation. It should be rigorous systematic and timely followed, for early diagnosis of NTG and preservation of affected women's fertility. This paper aims to emphasize the methods of diagnosis and treatment of major comorbidities associated with hydatidiform mole. This course conclusion work was done through a literature review, using articles from the last 15 years, national and international, using the databases MEDLINE, BIREME, PUBMED, SciELO and periodicals Books analyzed in the library of the Instituto Presidente Antonio Carlos.

**Keywords:** Comorbidities associated with molar pregnancy. Hydatidiform mole - Diagnosis and Treatment. Neoplasia gestational trophoblastic.

## INTRODUÇÃO

Doença trofoblástica gestacional (DTG) é o termo utilizado para nomear os tumores do trofoblasto viloso placentário, englobando o coriocarcinoma, o tumor trofoblástico do sítio placentário, a mola invasiva e as diversas formas da mola hidatiforme, que são ditas benignas<sup>1</sup>.

A mola hidatiforme abrange duas entidades distintas entre si, a mola hidatiforme parcial e a completa. Suas características comuns incluem o estado hidrópico das vilosidades, que consistem em graus variados de proliferação trofoblástica e edema do estroma viloso<sup>2</sup>.

A mola hidatiforme parcial (MHP) surge em casos de triploidia, que resulta de erro de fertilização por mecanismos diferentes, como dispermia, fertilização de um óvulo haploide por um espermatozoide diploide ou fertilização de um óvulo diploide por um espermatozoide haploide. Na MHP, feto, cordão e membrana amniótica estão frequentemente presentes. As vilosidades hidrópicas apresentam hiperplasia moderada, sem anaplasia celular<sup>1,3</sup>.

A mola hidatiforme completa (MHC) é a condição mais frequente do grupo das DTGs e resulta de erro de fertilização, em que um óvulo perde sua carga genética haploide, sendo fecundado por espermatozoide aparentemente normal. Ocorre, a seguir, duplicação dos cromossomos paternos sem a concomitante divisão celular, proporcionando zigoto com o número normal de cromossomos. Na MHC, feto, cordão e membrana estão sempre ausentes; o trofoblasto mostra acentuada e sistemática hiperplasia com anaplasia celular. Macroscopicamente, caracteriza-se por uma massa composta de vesículas de parede delicada e conteúdo líquido claro, ligadas entre si por troncos vilosos delgados<sup>1,3</sup>.

Os fatores de risco associados a gestação molar incluem a idade materna acima de 40 anos, multiparidade, baixo nível socioeconômico, desnutrição, gestação molar prévia, gemelaridade, história familiar e raça asiática. A incidência da doença é expressa em relação ao total de gestações em uma comunidade. É estimada em 1:10 000 a 1:70 000 gestações nos países do ocidente e 1:250 a 1:6 000 na Ásia, mas a verdadeira variação geográfica é desconhecida<sup>2</sup>.

Um dos aspectos importantes da doença trofoblástica é a mudança da forma de apresentação clínica nas últimas décadas. Assim, quadros clínicos com molas de grande volume, anemia e eliminação de vesículas são cada vez menos frequentes, principalmente devido a evolução tecnológica dos aparelhos de ultrassonografia (US) que permite o reconhecimento de pacientes assintomáticas. O sangramento vaginal ainda permanece como sintoma mais relevante, apresentando-se, na maioria dos casos, entre a quarta e a décima-sexta semana de amenorreia<sup>4</sup>.

A mola hidatiforme completa pode cursar com complicações clínicas como pré-eclâmpsia precoce, hipertireoidismo, anemia e hiperêmese gravídica, que podem acarretar em um maior risco de progressão para neoplasia trofoblástica gestacional. Quando presentes, as pacientes devem ser encaminhadas a centros de referência para realização de aspiração uterina, preferencialmente, pela técnica de vácuo-aspiração. Seguimento rigoroso e sistemático

é fundamental a fim de garantir a cura e a preservação da fertilidade das mulheres acometidas por tal moléstia<sup>4</sup>.

O objetivo desta revisão é explicar sobre as principais complicações da gravidez molar, expor as principais comorbidades associadas à mola hidatiforme, abordar os métodos diagnósticos e propostas terapêuticas de tais complicações e elucidar a importância do diagnóstico precoce na identificação de pacientes assintomáticas evitando futuras complicações.

## METODOLOGIA

Este estudo consiste em uma revisão bibliográfica referente ao diagnóstico e tratamento das comorbidades associadas à mola hidatiforme, que foi realizado a partir de pesquisa utilizando os bancos de dados MEDLINE, BIREME, PUBMED e SciELO. A pesquisa bibliográfica também incluiu livros e periódicos analisados na biblioteca do Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos (ITPAC).

Foram selecionados artigos, monografias, teses, dissertações e documentos eletrônicos, publicados nos últimos quinze anos, encontrados nas bases de dados citadas acima e no acervo da biblioteca do ITPAC. Os termos utilizados para a pesquisa foram: mola hidatiforme; neoplasia trofoblástica gestacional; comorbidades associadas a gravidez molar; diagnóstico e tratamento da mola hidatiforme.

## REVISÃO DE LITERATURA E DISCUSSÃO

### COMORBIDADES ASSOCIADAS À MOLA HIDATIFORME

O sinal clínico mais frequente na mola hidatiforme completa é o sangramento genital. No início, é semelhante ao do abortamento evitável, sendo mais comum entre o segundo e o terceiro mês da gestação. Com a utilização frequente do exame ultra-sonográfico na gravidez e dosagem quantitativa de Beta-HCG, tem-se constatado mola hidatiforme mesmo antes de ocorrer sangramento<sup>5</sup>.

A história clínica da doença revela amenorreia, ausência de movimentos fetais, hemorragias e sangramentos indolores, intercalados por corrimento branco ou amarelado, com cheiro forte, consequência da ruptura de uma ou mais vesículas. Os sinais clássicos da gravidez molar são representados por hemorragia genital, cistose ovariana, útero aumentado para idade gestacional e hiperêmese. A presença de toxemia precoce, exibindo hipertensão e proteinúria, antes da 24ª semana de gestação e acompanhada de perda sanguínea, deve levar a suspeição de MH<sup>3</sup>.

Os níveis séricos de hCG entre as portadoras de MHC são bastante elevados, e quase metade das pacientes têm níveis superiores a 100.000 mUI/mL, podendo ser observados valores superiores a 5.106 mUI/mL. Esses níveis, entretanto, são bem menores nos casos de MHP, e valores superiores a 100.000 mUI/mL são observados em apenas 10% dos casos<sup>3</sup>.

Na ultrassonografia, a mola hidatiforme completa caracteriza-se pelo útero grande para a idade gestacional, exibindo na cavidade numerosos ecos amorfos, aos quais se misturam formações arredondadas, anecóicas, de tamanho variado, indicativas das vesículas. É chamada de imagem em "flocos de neve". A mola hidatiforme parcial apresenta placenta extensamente aumentada; espaços císticos em seu

interior; cavidade amniótica que tanto pode estar vazia como pode conter ecos fetais ou então concepto vivo, porém com crescimento restrito<sup>3</sup>.

No momento do diagnóstico, um hemograma completo deve ser solicitado, visto que pode haver a instalação de anemia devido aos sangramentos vaginais frequentes; o coagulograma ajuda a excluir possível coagulopatia que possa trazer complicação ao procedimento cirúrgico futuro e a dosagem das enzimas hepáticas, da ureia e creatinina séricas, do ionograma e de TSH, T3 e T4 livre também devem ser solicitadas para avaliação e correção de distúrbios hidroeletrólíticos e da função tireoidiana antes do procedimento cirúrgico. São recomendadas para todos os casos a radiografia de tórax e a coleta de sangue para dosagem quantitativa da subunidade beta-hCG<sup>3</sup>.

A presença de complicações é fator prognóstico da MHC de alto grau, com maior risco de evoluir para um tumor trofoblástico gestacional, uma vez que uma sintomatologia exuberante reflete hiperplasia trofoblástica marcante, caracterizada pelo aumento exagerado do volume uterino, pela presença de cistos tecaluteínicos e pelas dosagens elevadas de gonadotrofina coriônica humana<sup>3</sup>.

O conteúdo da cavidade uterina deve ser esvaziado, evitando-se o uso de drogas que provoquem contrações uterinas, pois a indução dessas contrações antes do esvaziamento da MH aumenta o risco de evolução para doença persistente e de embolização trofoblástica para os vasos pulmonares<sup>3</sup>.

É recomendada a vacuoaspiração, devendo ser evitada a curetagem no início do procedimento, devido ao alto risco de perfuração. O procedimento deve ser completado com a curetagem das paredes uterinas para confirmar a remoção completa do material molar. A paciente deve ser submetida, antes do esvaziamento da cavidade uterina, a avaliação clínica com destaque para o diagnóstico de eventuais complicações, que devem ser corrigidas antes do procedimento.

Após a realização do procedimento, o nível da hCG constitui o parâmetro mais importante para o acompanhamento de pacientes. É marcador biológico do tumor trofoblástico gestacional (TTG) e detecta a persistência de trofoblasto ativo nas paredes do útero, ou em outros locais, fornecendo dados para a intervenção terapêutica precoce<sup>3</sup>.

As recomendações atuais para o seguimento preveem a dosagem semanal de hCG até que haja três dosagens consecutivas negativas. As dosagens em seguida podem ser mensais por 6 a 12 meses. É importante a adesão da paciente a um método contraceptivo eficiente, sendo preferidos os contraceptivos orais e os injetáveis<sup>3</sup>.

Complicações clínicas graves ocorrem em mais de 25% das pacientes com gravidez molar avançada mas são raras entre 10-12 semanas de gestação<sup>15</sup>. Dentre essas complicações, podemos destacar: o hipertireoidismo, a hemorragia, a mola invasora, complicações pulmonares, a pré-eclâmpsia e a cistose ovariana<sup>3,4</sup>.

#### HIPERTIREOIDISMO

O hipertireoidismo clínico está presente em 5% dos casos de MH e, ocasionalmente, a crise tireotóxica se

desenvolve com quadro clínico exuberante. A crise se expressa com taquicardia, hipertensão arterial, tremores finos, intolerância ao calor, fraqueza muscular, sudorese, miopatia tireotóxica, reflexos hiperativos, perda de peso e irritabilidade, podendo ocorrer também o aumento difuso da glândula tireóide, que se torna lobulada e de consistência firme<sup>4</sup>. A incidência do hipertireoidismo assintomático reduziu para 1% com o diagnóstico precoce<sup>6</sup>.

A gonadotrofina coriônica humana é um hormônio glicoproteico, de alto peso molecular, produzida pelo tecido trofoblástico normal e tumoral. Sua estrutura química é formada por duas cadeias de polipeptídeos, alfa e beta, ligadas por carboidratos. A subunidade alfa é semelhante à dos outros hormônios glicoproteicos e funciona como um agonista pouco potente do TSH; entretanto, durante a gravidez molar, em que seus níveis são superiores a 100.000 mUI/mL, sua atividade tireotrópica torna-se notável. Ocorre diminuição da secreção hipofisária de TSH e aumento T3 e T4 circulantes<sup>3</sup>.

Concentrações séricas acima de 200.000 mUI.mL demonstraram suprimir o TSH em 67% dos casos e níveis superiores a 400.000 mUI.L promoveram supressão em 100% dos casos. A produção trofoblástica de HCG não sofre inibição (feedback negativo) pelo aumento dos hormônios tireoidianos<sup>7</sup>.

Ocorre elevação da fração livre de T4 e consequente redução dos níveis de circulantes de TSH. Essas alterações da função tireoidiana podem chegar a ultrapassar os limites da normalidade, confundindo o diagnóstico com doença de Graves. Para se fazer o diagnóstico diferencial, o quadro clínico de hipertireoidismo gestacional transitório está mais relacionado a sinais e sintomas de hiperêmese gravídica do que ao quadro hiperdinâmico típico da doença de Graves. Além disso, a ausência de anticorpos antitireoidianos e a tendência à normalização dos níveis de TSH, concomitante com queda fisiológica dos níveis de beta-hCG, sugerem tratar-se de hipertireoidismo transitório gestacional<sup>7</sup>.

A utilização de substâncias com iodo pode levar ao desenvolvimento de crise tireotóxica. Além de fármacos, o uso de desinfetantes, antissépticos e contraste iodado podem ser fatores desencadeantes. A amiodarona é o fármaco mais correlacionado à estimulação tireoidiana<sup>8</sup>.

O hipertireoidismo descompensado causa complicações para o concepto e para a gestante. As medicações utilizadas podem apresentar malefício, pois atravessam a barreira placentária e podem desencadear bloqueio da glândula fetal e consequente hipotireoidismo com ou sem bócio. O tratamento deve ser cuidadoso e equilibrado. Deve ser utilizada terapêutica mínima, visando à condição eutireoidiana<sup>8</sup>.

Drogas antitireoidianas são o tratamento de escolha durante a gestação. Utilizam-se o propiltiouracil (PTU) e o metimazol (MMI), que pertencem à classe das tiouréias<sup>8</sup>.

O mecanismo de ação dessas drogas é similar. Ambas inibem a organificação do iodo pela tireóide e têm efeito máximo após aproximadamente 15 dias do início do tratamento. Atribuem-se ainda ao PTU papel inibitório na deiodação do T4 livre em T3 livre, forma ativa do hormônio, e ação na imunidade local tireoidiana.<sup>[8]</sup>

O metimazol apresenta vantagens em relação ao propiltiouracil por causar menores taxas de reações adversas gastrointestinais devido à melhor posologia, o que facilita a aderência ao tratamento. Durante a gravidez, deve ser utilizada a menor dose possível para se obter o controle clínico, mantendo os níveis de T4 livre no limite superior de normalidade ou discretamente acima desse limite. O PTU pode ser a droga de escolha na gravidez e lactação devido a menor passagem placentária e aos menores níveis no leite materno. Deve ser a droga de escolha também em casos mais graves, como tempestade tireotóxica, pois além dos efeitos inibitórios na liberação do hormônio tireoidiano, inibe periféricamente sua conversão<sup>8</sup>.

O propiltiouracil é usado na dose de 100 a 450 mg/dia, dividida em três ou quatro tomadas. O metimazol é administrado nas doses de 10 a 40 mg/dia, em uma ou duas doses diárias. Doses superiores a essas podem apresentar maior passagem para o feto e maiores efeitos adversos. Quando a necessidade da droga é crescente e supera o limite referido, duas possibilidades serão consideradas: não aderência e refratariedade ao tratamento clínico<sup>7</sup>.

Efeitos colaterais atribuídos às tiouréias ocorrem em 3 a 5% das pacientes e incluem prurido e rash cutâneo, poliartrite migratória lúpus like, hepatite medicamentosa (1%) e agranulocitose. Esse evento grave exige suspensão imediata da droga<sup>7</sup>.

As tiouréias levam de 7 a 15 dias para atingir seu melhor efeito, o que obriga a utilização de drogas coadjuvantes que controlem os sintomas de hiperdinamismo em pacientes descompensadas ou que bloqueiem de imediato a secreção dos hormônios tireodianos<sup>7</sup>.

O principal medicamento para controlar o estado hiperdinâmico do hipertireoidismo descompensado é o propranolol. Esse medicamento é um betabloqueador e deve ser utilizado nas doses de 40 a 240mg/dia, divididos em 3 a 4 doses, principalmente em gestantes com frequência cardíaca superior a 100 batimentos por minuto. Sendo droga coadjuvante, é de uso restrito ao início do tratamento, devendo ser suspenso quando as tiouréias se efetivarem. Se houver suspeita de hipertireoidismo antes da indução de anestesia para evacuação molar, deve-se administrar bloqueadores beta-adrenérgicos, pois a realização da cirurgia ou da anestesia podem precipitar uma crise tireotóxica<sup>9</sup>. Os principais efeitos fetais de uso prolongado em altas doses do propranolol são hipoglicemia neonatal e restrição do crescimento fetal<sup>7</sup>.

Drogas que bloqueiam a liberação do hormônio (iodeto de potássio e dexametasona) são utilizadas, sobretudo, em situações emergenciais<sup>7</sup>.

O controle laboratorial é realizado por meio da dosagem sérica de T4 livre a cada duas semanas nos casos mal controlados e a cada 3 a 4 semanas nos bem controlados<sup>7</sup>.

**HEMORRAGIA**

A hemorragia genital indolor é o sintoma mais prevalente na ocasião do diagnóstico, ocorrendo em, aproximadamente, 80-90% dos casos. Esse sinal apresenta-se entre a quarta e a décima sexta semana de amenorrea e, mesmo quando a doença é descoberta precocemente, o sangramento continua tendo prevalência elevada nos casos de

MH. Ainda assim, apenas 5% das pacientes vão apresentar anemia significativa (hemoglobina<9mg/dl)<sup>4</sup>.

	Tireotoxicose gestacional	Doença de Graves
Sintomas pré-gravidez	Ausentes	Presentes
Sintomas na gestação	-/+	+ a +++
Náuseas/vômitos	+++	-/+
Bócio/oftalmopatia	Ausente	Presente
Anticorpo anti-TPO	Ausente	Presente
TRAb	Ausente	Presente

-/+ : ausente ou pouco intensos; + a +++: pouco intensos a muito intensos.

**Tabela 1:** Diagnóstico diferencial entre a tireotoxicose gestacional e a doença de Graves. Fonte: Moraes, 2014<sup>4</sup>.

Entre um episódio hemorrágico e outro, elimina-se secreção serosa clara, de odor sanioso, decorrente da liquefação de coágulos intrauterinos<sup>6</sup>.

Geralmente, o sangramento cessa espontaneamente<sup>10</sup>. Por vezes, deparamo-nos com situações graves e emergenciais, que resultam em choque hipovolêmico devido a gravidez molar, determinando risco a vida materna se não forem diagnosticados e abordados de forma agressiva. Em um passado remoto, o sangramento costumava ser a principal complicação por conta da mola hidatiforme, devido a infiltração miometrial (mola invasora) ou a malignização (coriocarcinoma)<sup>4</sup>.

Nas mulheres com sangramento uterino, o hemograma completo identifica anemia assim como indica o grau de perda sanguínea. Nas perdas crônicas, os índices eritrocitários refletirão a presença de anemia microcítica e hipocrômica com redução do volume corpuscular médio, hemoglobina corpuscular média e concentrações de hemoglobina corpuscular média. Além disso, nas pacientes com anemia ferropriva clássica causada por perda crônica de sangue, é possível que haja elevação na contagem de plaquetas<sup>12</sup>.

Especialistas do Reino Unido adotam a quimioterapia com o objetivo de cessar o sangramento nos casos que evoluem com hemorragia vaginal de difícil controle, mesmo com dosagem de hCG em declínio. Também deve-se usar drogas uterotônicas, tamponamento uterino, embolização arterial, balão interarterial e a ligadura de artérias ilíacas internas. Recurso extremo é a histerectomia, reservada aos casos refratários e que apresentem risco à vida materna<sup>4</sup>.

Os agentes uterotônicos incluem a ocitocina, os derivados do ergot e as prostaglandinas. A ocitocina é o tratamento de primeira linha, age estimulando o útero a contrair-se ritmicamente, constringindo as artérias espiraladas. A metelergotavina é um medicamento de 2ª linha e determina a contração uterina generalizada, sendo contra-indicada em mulheres hipertensas e tendo como efeitos adversos as náuseas e os vômitos. O misoprostol é um agente uterotônico prostaglandínico que, embora eficiente, tem seu uso limitado devido a seus efeitos colaterais (calafrios, febre e diarreia)<sup>1</sup>.

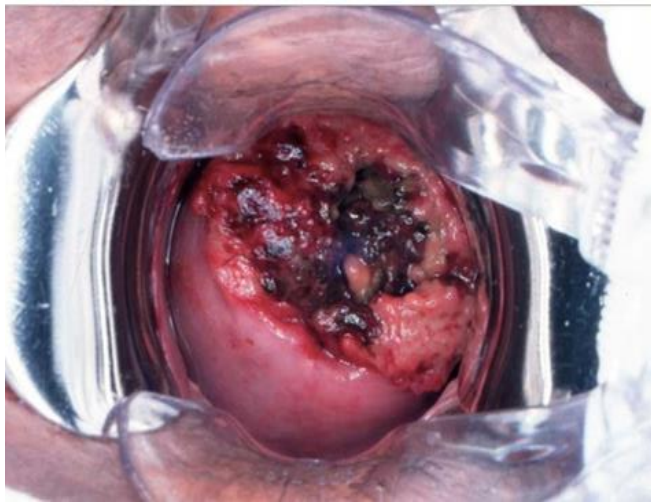
**MOLA INVASORA**

A mola invasora, também denominada *coriadenoma destruens*, é doença confinada ao útero caracterizada pela

presença de vilosidades coriônicas hidrópicas, com proliferação trofoblástica que invadem diretamente o miométrio. É sempre seqüela da mola hidatiforme<sup>1</sup>, podendo ocasionar perfuração uterina, hemorragia e infecção. Raramente pode emitir metástases para pulmões e pelve<sup>7</sup>.

Pacientes com mola invasora podem apresentar resolução espontânea em 40% dos casos. O diagnóstico habitualmente é clínico (NTG não metastática) e não histológico. A ultrassonografia fornece subsídios de valor ao mapear pelo doppler-colorido a invasão miométrica do trofoblasto. A dilatação e a curetagem diagnóstica deve ser evitada pela possibilidade de perfuração uterina<sup>1</sup>.

A quimioterapia é o tratamento de escolha para pacientes com mola invasora. A cirurgia fica reservada para os casos de perfuração uterina e resistência a quimioterapia, sem evidência de metástase. A cirurgia padrão é a histerectomia, contudo, se houver interesse reprodutivo e o tumor for pequeno, pode-se efetuar a ressecção tumoral com preservação do útero<sup>4</sup>.



**Figura 1:** Exame especular mostrando lesão cervical extensa, simulando carcinoma de colo. Fonte: Andrade, 2009<sup>13</sup>.

#### COMPLICAÇÕES PULMONARES

Cerca de 1% das mulheres morrem por complicações pulmonares durante ou logo após o esvaziamento uterino molar. No intercurso da vácuo-aspiração é preciso atenção e cuidado na administração de líquidos, pois a sobrecarga congestiva do coração esquerdo pode levar a graves complicações pulmonares<sup>4</sup>.

Hankins et al. demonstraram complicações pulmonares agudas em 10% das mulheres com MH. Esse número aumenta para 25–30% quando estamos diante de úteros volumosos com outros fatores associados, como: anemia, pré-eclâmpsia, hipertireoidismo, hiper-hidratação, associados a deportação trofoblástica<sup>4</sup>.

A embolia trofoblástica ocorre porque a vilosidade corial penetra nos canais venosos do miométrio, deixa os limites da pelve, e é levado pelas veias uterinas à veia cava inferior, coração e pulmões. Normalmente é diagnosticada em pacientes com aumento excessivo do útero e níveis muito altos de beta-hCG, que podem apresentar dor torácica, dispnéia, taquipnéia<sup>9</sup>, taquicardia e angústia respiratória intensa. O quadro é grave e pode ser confundido com insuficiência cardíaca ou embolia pulmonar. Alguns autores

acreditam que a indução prévia do esvaziamento uterino da gravidez molar possa aumentar o risco de embolização trofoblástica. Há, ainda, o maior risco de ocorrência de NTG entre aquelas pacientes que cursaram com essas complicações pulmonares<sup>4</sup>.

O tratamento ideal inclui suporte ventilatório, monitorização central e o esvaziamento uterino imediato. A literatura nacional e internacional demonstram, claramente, que os casos com desfecho fatal tiveram origem quando o esvaziamento molar foi postergado<sup>4</sup>.

#### PRÉ-ECLÂMPSIA

O diagnóstico de pré-eclâmpsia em gravidez precoce, antes de 24 semanas, deve sugerir a ocorrência de mola hidatiforme<sup>4</sup>.

A pré-eclâmpsia e a eclâmpsia constituem complicações graves, sendo causadas pela acentuada hiperplasia trofoblástica, caracterizada pelo tamanho exagerado do útero volumoso, efeito da gonadotrofina sobre os ovários (cistos luteínicos) e níveis séricos elevados do beta-hCG total<sup>3</sup>.

Na avaliação do quadro clínico, alguns sinais e sintomas são comuns, como hipertensão, cefaleia intensa, proteinúria e convulsão tônico-clônica generalizada, variando de um a três episódios convulsivos, antecedendo ou seguindo o esvaziamento uterino. Sangramento genital, as alterações visuais, a obnubilação, a dificuldade respiratória, o edema e a hiperreflexia são observados em alguns casos<sup>14</sup>.

O tratamento clínico é o mesmo de uma paciente com pré-eclâmpsia grave, com uso de sulfato de magnésio a 50% para prevenir o quadro convulsivo e melhorar o prognóstico materno, além de anti-hipertensivos para controle da pressão arterial. O sulfato deve ser iniciado antes do procedimento cirúrgico, na dose de quatro gramas (dose de ataque), seguido de 1-2 gramas por hora por via endovenosa<sup>4</sup>.

A conduta obstétrica deve se proceder imediatamente ao esvaziamento uterino, utilizando-se da vácuo-aspiração, com menor tempo cirúrgico e menor risco de perfuração uterina. A seguir, o controle pressórico deve ser alcançado através do uso de anti-hipertensivos habituais, como hidralazina e nifedipina<sup>4</sup>.

É alta a incidência de malignização em casos de MHC e eclâmpsia concomitante. Embora se considere a eclâmpsia como fator de risco independente para TTG, observa-se associação de outros fatores em casos de MHC e eclâmpsia: idade gestacional média de 16 semanas, altura uterina igual ou superior a 20 centímetros, tamanho uterino maior que o esperado para idade gestacional, cistos de ovário e níveis elevados de Beta-hCG. O seguimento pós-molar deve ser rigoroso a fim de diagnosticar uma possível malignidade em estágio precoce e assintomático<sup>14</sup>.

#### CISTOSE OVARIANA

A hiperreação luteínica presente entre as pacientes com gravidez molar, deve-se ao estímulo exagerado de hCG, além de maior sensibilidade ovariana a esse hormônio. Nesses casos, os ovários apresentam-se com grandes e múltiplos cistos, bilaterais e multiloculados com líquido claro no seu interior<sup>4</sup>.

Trata-se de situação benigna associada a 25% dos

casos de mola hidatiforme completa. Seu tamanho é proporcional à atividade gonadotrófica da massa trofoblástica, sua avaliação volumétrica (>6 cm) é dado relevante no estabelecimento do fator prognóstico, podendo ser responsável pela lenta queda do hCG no seguimento pós-molar e maior risco de progressão para a NTG<sup>4</sup>.

A prevalência da cistose ovariana também vem demonstrando queda. Devido ao diagnóstico da gravidez molar ser feito predominantemente pelos préstimos da US, foi possível o reconhecimento da comorbidade que antes não era realizado. Em geral, a conduta clínica a ser adotada é de vigilância estrita, pois a regressão dos cistos dá-se espontaneamente em torno de 6 a 8 semanas, após o esvaziamento uterino, com a normalização do hCG<sup>4</sup>.

Sabe-se que 3% das pacientes com gravidez molar e cistos tecaluteínicos de volume exagerado podem evoluir para complicações, necessitando de abordagem cirúrgica. Casos de abdome agudo podem ser originados por torção anexial, ou até mesmo rotura dos cistos volumosos, tornando imperiosa a exploração cirúrgica por laparotomia ou laparoscopia. Por pensar sempre na possibilidade de preservação dos ovários, o cirurgião precisa verificar a presença de sinais de necrose, que podem ser indicadores da necessidade de uma cirurgia mutiladora da fertilidade<sup>4</sup>.



**Figura 2:** Laparotomia exploradora demonstrando a rotura de volumosos cistos tecaluteínicos bilaterais com alguns pontos de hemorragia. Fonte: Moraes, 2014<sup>4</sup>.

#### TRATAMENTO MOLA HIDATIFORME

Após o diagnóstico de gravidez molar, deve-se pesquisar com cuidado a existência de complicações e, após a estabilização da paciente, deve-se escolher o método mais apropriado de evacuação. Na mola hidatiforme não sendo metastática, efetua-se o esvaziamento uterino, por vácuo-aspiração ou dilatação e curetagem; o material eliminado, principalmente o da curetagem, é encaminhado para exame histopatológico, podendo trazer subsídios importantes com relação ao prognóstico. A histerectomia e a quimioterapia profilática também são opções terapêuticas<sup>2</sup>.

A aspiração a vácuo é o método de eleição para o esvaziamento molar e cuidados devem ser redobrados em úteros grandes (14-16 semanas ou mais). O procedimento inclui a dilatação cervical e é realizado habitualmente sob anestesia geral. Ocitocina intravenosa deve ser infundida após

dilatação do colo pré-esvaziamento e mantida por muitas horas no pós-operatório. Antes da realização do esvaziamento molar, é recomendado a realização de alguns exames, como: hemograma completo, raio-X de tórax, grupo sanguíneo e fator Rh e determinação do nível de hCG. Pacientes Rh-negativo devem ser tratadas com a imunoglobulina anti-D após o esvaziamento, muito embora hemácias fetais não estejam presentes na mola completa<sup>1</sup>.

A histerectomia com a conservação dos anexos pode ser alternativa para aspiração a vácuo em mulheres que não querem ter mais filhos. A histerectomia reduz o risco de NTG pós-molar quando comparada ao esvaziamento por aspiração. Todavia, ainda há risco de NTG pós-molar em torno de 3-5%, e essas pacientes não estão isentas da monitoração com o hCG após a histerectomia<sup>1</sup>.

A quimioterapia profilática é proposta no sentido de reduzir o risco de malignização após o esvaziamento molar. É recomendada a adoção de quimioterapia profilática com uma dose de actinomicina-D (1,25 mg/m<sup>2</sup>) no momento do esvaziamento uterino, em pacientes com mola completa que preenchem os critérios de alto-risco para desenvolvimento de sequelas trofoblásticas. Todavia, em pacientes disciplinadas, a baixa morbidade e mortalidade conseguida pela monitoração seriada com hCG e a instituição da quimioterapia apenas naquelas com a NTG pós-molar superam o risco potencial e o pequeno benefício da quimioterapia profilática<sup>1</sup>.

#### SEGUIMENTO APÓS O TRATAMENTO DA MOLA HIDATIFORME

O objetivo mais importante do seguimento é detectar precocemente os casos que apresentem persistência da doença. Desta forma, a maioria das pacientes será classificado como de baixo risco, podendo ser tratados com monoquimioterapia, e apresentando prognóstico melhor. As recomendações atuais para o seguimento preveem a dosagem semanal de hCG até que haja três dosagens consecutivas negativas. O valor abaixo do qual o teste é considerado negativo varia, mas em geral é inferior a 5mUI/mL. Em seguida, as dosagens podem ser mensais por 6 a 12 meses, sendo o seguimento por um ano reservado para as pacientes tratadas com monoquimioterapia para doença persistente de baixo risco<sup>14</sup>.

Os valores obtidos devem ser comparados com os da semana anterior e, para os casos de evolução espontânea, há regressão constante dos níveis. É discutido também o emprego de curvas padrão para avaliação da regressão dos níveis de Beta-hCG. Já foi demonstrado que pacientes que apresentam dosagens que superam a linha padrão têm risco mais elevado de evolução para as formas malignas e, que este achado pode antecipar o diagnóstico<sup>14</sup>.

A dosagem de Beta-hCG não é, porém, o único componente do seguimento. As pacientes devem ser avaliadas clinicamente, mas não é recomendada a repetição dos exames ginecológicos nos retornos. Deve ser solicitada radiografia de tórax (a não ser que um exame negativo tenha sido obtido antes do esvaziamento) e, outros exames de imagem, como a ultrassonografia, não são necessários, a não ser que haja sangramento anormal ou para estadiamento no caso com elevação dos níveis de gonadotrofina. Queixas como sangramento devem ser valorizadas e a causa, investigada. É importante a adesão da paciente a um método contraceptivo

eficiente, sendo preferidos os contraceptivos orais e os injetáveis<sup>14</sup>.

Para os casos com evolução espontânea, o seguimento por seis meses após a negatização das dosagens de Beta-hCG é considerado adequado. Após a introdução das técnicas sensíveis para dosagem e o uso de avaliações quantitativas foi observado que o risco de recorrência após negatização dos níveis de Beta-hCG é muito baixo para os casos com MHC e MHP<sup>14</sup>.

Para cumprir o papel de marcador tumoral no seguimento de pacientes com MH, a hCG deve ser dosada com técnica de laboratório capaz de detectar todas as suas formas. O método deve apresentar sensibilidade e especificidade próximas a 100% e a decisão sobre qual material (soro ou urina) deve ser testado é também fundamental<sup>14</sup>.

Tabela II. Mola hidatiforme de alto risco
Concentração de hCG superior a 100.000 mUI/mL em urina de 24 horas ou acima de 40.000 mUI/mL no sangue
Útero grande para a idade gestacional
Cisto ovariano > 6 cm
Idade materna acima de 40 anos
Mola de repetição
Hipertireoidismo
Doença hipertensiva específica da gestação com início abaixo de 20 semanas
Embolização trofoblástica
Histologia: trofoblasto compacto, infiltração linfoplasmocitária e depósito de fibrinóide escasso ou ausente; classificação de Hertig e Mansell "potencialmente maligna"

Tabela 2: Mola hidatiforme de alto risco. ZUGAIB, 2008<sup>7</sup>.

## CONCLUSÃO

A mola hidatiforme é uma complicação pouco frequente na gravidez, mas com potencial para desenvolvimento de comorbidades que podem ameaçar a vida da gestante. São reconhecidos dois tipos de MH: completa e parcial, sendo a primeira mais comum. Entre elas, há diferenças quanto aos aspectos morfológicos, histopatológicos e cariótipo.

Complicações clínicas graves ocorrem em mais de 25% das pacientes com gravidez molar avançada, mas são raras antes de 10-12 semanas de gestação. A ultrassonografia deve ser realizada o mais precocemente possível, em todas as gestantes com sangramento vaginal com a finalidade de identificar desenvolvimento normal da gravidez ou intercrrência que requeira intervenção de urgência.

Os principais desafios no tratamento de pacientes com mola hidatiforme abrangem o diagnóstico precoce, esvaziamento uterino imediato (de preferência por vácuo-aspiração), controle das complicações clínicas e seguimento pós-molar regular com dosagem sérica de hCG e contracepção eficiente no período do seguimento.

As pacientes diagnosticadas com mola hidatiforme devem ser imediatamente encaminhadas para centro de referência. Entretanto, isso não é frequentemente possível no

Brasil, devido as grandes distâncias entre a residência da paciente e centros especializados. Além disso, o agendamento de ultrassonografia e dosagem do hCG nem sempre são disponibilizados em tempo hábil, antes do aparecimento das complicações.

## REFERÊNCIAS

- BELFORT, Paulo. Doença Trofoblástica Gestacional. In: REZENDE FILHO, Jorge de; MONTENEGRO, Carlos Antonio Barbosa. **Obstetrícia Fundamental**. 13 ed. Rio de Janeiro : Guanabara, 2014. Capítulo 21, p. 305-316.
- VIGGIANO, Mauricio Guilherme Campos. Moléstia Trofoblástica. In: BENZECRY, Roberto; OLIVEIRA, Hildoberto Carneiro de; LEMGRUBER, Ivan. **Tratado de Obstetrícia Febrasgo**. Rio de Janeiro : Revinter, 2011. Capítulo 45, p. 452-465
- ABREU, Erick Martins Faria de et al. Situações de emergência relacionadas à gravidez molar. **Rev Med Minas Gerais**. Minas Gerais, v.19, p. 18-22. 2009.
- MORAES, Valéria Pereira de et al. Complicações clínicas da gravidez molar. **Femina**. V.42, n.5, p. 229-234, Setembro-Outubro. 2014.
- FUSHIDA, Koji. Moléstia Trofoblástica Gestacional. In: NEME, Bussâmara. **Obstetrícia Básica** . 3 ed. São Paulo : Sarvier, 2006. Capítulo 44, p. 341-352.
- BELFORT, Paulo; BRAGA, Antônio. Mudanças na Apresentação Clínica da Gravidez Molar. **RBGO**. v.26 , n.6, p. 483-488. 2004.
- ZUGAIB, Marcelo. Doença Trofoblástica Gestacional. In: \_\_\_\_\_. **Zugaib Obstetrícia**. São Paulo : Manole Ltda. , 2008. Capítulo 31, p. 567-578.
- ALMEIDA, Carlos Eduardo David de et al. Crise Tireotóxica Associada à Doença Trofoblástica Gestacional. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v.61, n.5, p. 607-609, Setembro-Outubro. 2011.
- BERKOWITZ, Ross S. ;GOLDSTEIN, Donald P. Doença Trofoblástica Gestacional. In: BEREK, Jonathan S. **Tratado de Ginecologia**. 15 ed. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 2014. Capítulo 39. p. 1120-1134.
- BELFORT, Paulo et al. Doença Trofoblástica Gestacional Complicada por Hemorragia. **RBGO**, v.26 , n.7, p. 551-556. 2004.
- MACIEL, Léa Maria Zanini; MAGALHAES, Patrícia K. R.. Tireóide e Gravidez. **Arq Bras Endocrinol. Metab**. v.52, n.7, p. 1084-1095. 2008.
- HOFFMAN, Barbara L. et al. Doença Trofoblástica gestacional. In : \_\_\_\_\_. **Ginecologia de Willians**. 2ª edição. New York : Mc Graw Hill Education, 2012. Capítulo 37 , p.897-913.
- ANDRADE, Jurandyr Moreira de. Mola hidatiforme e doença trofoblástica gestacional. **Rev Bras Ginec e Obstet**. V.31, n.2, p. 94-101. 2009.
- MAESTÁ, Izildinha. Mola Hidatiforme Completa e Eclâmpsia: Relato de Caso. **RBGO**. v.25, n.6, p. 445-448. 2003.
- MAESTÁ, Izildinha; BRAGA, Antônio. Desafios do tratamento de pacientes com doença trofoblástica gestacional. **Rev Bras Ginec e Obstet**. v.34, n.4, p. 143-146. 2012.