

Doença trofoblástica gestacional – Correlação β hCG sérico quantitativo, ultrassonografia e anatomopatologia em serviço de obstetrícia do Ceará

Gestational trophoblastic disease – β hCG quantitative serum correlation, ultrasonography and pathology in obstetrics service in Ceará

Descritores

Mola hidatiforme; Trofoblasto; Gonadotrofina coriônica; Gravidez; Maternidade

Keywords

Hydatidiform mole; Trophoblast; Chorionic gonadotropin; Pregnancy; Maternity

Amanda Glória Carvalho Machado¹; Eveline Valeriano Moura Linhares¹; Ianna Débora Rego Guedes Alcoforado¹; Isabelle de Sousa Fonteles¹; Rosila Mourão Soares Martins¹; Thais Soares Viana¹

Submetido

16/01/2019

Aceito

03/06/2019

1. Centro Universitário UNINTA, Sobral, CE, Brasil.

Conflitos de interesse:

Nada a declarar.

Autor correspondente:

Eveline Valeriano Moura Linhares
Rua Antônio Rodrigues
Magalhães, 359, 62050-100,
Sobral, CE, Brasil.
evelmoura@hotmail.com

RESUMO

Doença trofoblástica gestacional (DTG) é uma anomalia que engloba formas clínicas benignas (mola hidatiforme completa e parcial) e malignas (mola invasora, coriocarcinoma, tumor trofoblástico do sítio placentário e tumor trofoblástico epitelioide). O objetivo deste estudo é realizar levantamento epidemiológico retrospectivo de prontuários de 40 pacientes internadas entre abril de 2014 e fevereiro de 2016 com hipótese diagnóstica de DTG atendidas no Hospital Regional Norte/Centro de Apoio à Saúde Reprodutiva da Mulher em Sobral, no Ceará, traçando o perfil de cada paciente (idade, paridade), além de fazer correlação dos parâmetros clínicos, laboratoriais e anatomopatológico. Entre as pacientes que obtiveram o diagnóstico de DTG, observou-se que em torno de 93,33% possuíam exame ultrassonográfico evidenciando possível mola hidatiforme; o anatomopatológico confirmou doença trofoblástica em aproximadamente 52,5% da população estudada. Este estudo é inédito, por ser o primeiro a realizar um levantamento de dados em pacientes com DTG na cidade de Sobral.

ABSTRACT

Gestational trophoblastic disease (GTD) is an anomaly that encompasses benign clinical forms (complete and partial hydatidiform mole) and malignant (invasive mole, choriocarcinoma, placental site trophoblastic tumor and epithelioid trophoblastic tumor). The objective of this study was to carry out a retrospective epidemiological survey of medical records of 40 hospitalized patients between April 2014 and February 2016 with diagnostic hypothesis of GTD attended at the Regional Hospital Norte/Center for Support to Women's Reproductive Health in Sobral, Ceará, drawing the profile

of each patient (age, parity), in addition to correlating the clinical, laboratory and anatomopathological parameters. Among the patients who had the diagnosis of GTD, it was observed that about 93.33% had ultrasonographic examination evidencing a possible hydatidiform mole; the anatomopathological confirmed trophoblastic disease in about 52.5% of the study population. This study is unprecedented because it is the first to perform a data collection in patients with GTD in the city of Sobral.

INTRODUÇÃO

A doença trofoblástica gestacional (DTG) é caracterizada por uma proliferação anormal de diferentes tipos de epitélio do trofoblasto (trofoblasto, sinciotrofoblasto e trofoblasto intermediário). A mola hidatiforme (MH) está incluída num grupo mais amplo conhecido como DTGs e que compreende, além da MHs, as formas com comportamento maligno, conhecidas como neoplasia trofoblástica gestacional (NTG), que incluem a mola invasora, o coriocarcinoma, o tumor trofoblástico do sítio placentário e o tumor trofoblástico epitelióide. São conhecidos dois tipos de MH: mola hidatiforme completa (MHC) e mola hidatiforme parcial ou incompleta (MHP). Entre elas, há diferenças quanto aos aspectos morfológicos (macroscópicos), histopatologia e cariótipo.⁽¹⁾

A incidência de DTG e, especialmente, de MH na população é baixa, mas são descritas algumas famílias portadoras de MH. Do ponto de vista individual, embora quase todas as portadoras de MH tenham um futuro reprodutivo normal, o risco aumenta, após a primeira gestação molar, em até cinco vezes. "Doença trofoblástica gestacional" é um termo amplo que engloba todas as formas patológicas de proliferação do tecido trofoblástico placentário, sendo elas benignas ou malignas, quando também são denominadas "neoplasias trofoblásticas gestacionais", sendo a mola invasora e o coriocarcinoma as mais frequentes. O estudo da MH é importante pela incidência de evolução maligna, de 18% a 28% nos Estados Unidos e de 7% a 25% no Brasil. Os tipos de molas, completa e parcial, devem ser distinguidos, porque sangramento transvaginal, complicações clínicas e desenvolvimento de NTG são mais frequentes na MC. Isso é explicado pela natureza androgenética da MHC. A superexpressão de genes paternos é associada com marcada hiperplasia trofoblástica, que aumenta o risco para NTG e metástases.⁽²⁻¹⁴⁾

Os tipos de DTG são:

- MHC – é geralmente diploide (80% têm cariótipo 46,XX), resultante da duplicação do genoma haploide de um espermatozoide que fecundou um óvulo sem cromossomos, e produz altos níveis de hCG. Não há tecido embrionário, mas um crescimento precoce e uniforme dos vilos placentários. Em torno de 15% a 20% evoluem para NTG;
- MHP – o cariótipo é triploide, resultante da fertilização de um oócito normal por

dois espermatozoides (dispermia) ou um espermatozoide diploide (falha na meiose durante a gametogênese). Caracteriza-se por edema focal de vilosidades coriônicas e presença de tecidos fetais. Produz níveis mais baixos de gonadotrofina coriônica humana (hCG) e menos de 5% evoluem para NTG;

- Mola invasora – representa a invasão miometrial de 10% a 17% das MHs. Seu diagnóstico é clínico-hormonal no seguimento ambulatorial da paciente com gestação molar. Seu tratamento é realizado com quimioterápicos e não depende do resultado anatomopatológico do material oriundo do esvaziamento uterino;
- Coriocarcinoma – resulta de qualquer evento gravídico (50% originam-se da MH, 25%, de abortamento ou gestação ectópica e 25%, de gestações normais). É uma doença maligna com hiperplasia e anaplasia trofoblástica anormal. Caracteriza-se por hemorragia e necrose, além de altos níveis de hCG. Há invasão direta do miométrio ou envio de metástases por via vascular, mais frequentes em pulmões, cérebro, fígado e vagina (PRO.OBS.010 Página 1/8).

Os fatores de risco mais bem estabelecidos para MH são extremos de idade materna e história prévia de DTG. Para coriocarcinoma, é MHC prévia e idade materna avançada.⁽⁹⁾

Os exames complementares a serem solicitados são:

- β hCG: é o marcador biológico hormonal da gravidez, produzido de forma excessiva pela MH e NTG, constituindo-se um marcador tumoral da DTG. Esse hormônio é facilmente medido quantitativamente na urina e no sangue, e seus níveis têm mostrado correlação com a gravidade da doença;
- Ultrassonografia: exerce papel fundamental no diagnóstico da gravidez molar. Mediante esse método biofísico, pode-se observar que a vilosidade coriônica da MHC apresenta edema hidrópico difuso, gerando um padrão vesicular ultrassonográfico característico, que consiste em múltiplos ecos anecogênicos dentro da massa da placenta. Há ausência de embrião/feto e de seus anexos. A ultrassonografia também pode facilitar o diagnóstico precoce de MHP, demonstrando

espaços císticos focais dentro da placenta, à semelhança de “queijo suíço”, além do aumento do diâmetro transversal do saco gestacional.⁽⁹⁾

O seguimento pós-molar é a fase mais importante do tratamento da MH e tem como objetivo diagnosticar precocemente os casos que evoluem para NTG. A dosagem seriada de hCG é o teste com maior sensibilidade para avaliar a evolução clínica da MH, seja para remissão espontânea ou evolução para NTG. Os títulos de hCG são mensurados semanal ou quinzenalmente até a normalização por três dosagens consecutivas, seguido de avaliação mensal durante seis meses. A contracepção é imprescindível durante o tempo de seguimento, porque uma nova gravidez dificulta sobremaneira a interpretação dos valores do hCG pós-molar.^(2,6)

OBJETIVOS

Caracterizar o perfil epidemiológico das pacientes com DTG atendidas no Hospital Regional Norte/Centro de Apoio à Saúde Reprodutiva da Mulher (HRN/CASRM), em Sobral, Ceará.

MÉTODOS

Trata-se de estudo epidemiológico, retrospectivo, de prontuários médicos de 40 pacientes internadas no período de abril de 2014 a fevereiro de 2016, com hipótese diagnóstica de DTG, atendidas no HRN/CASRM, em Sobral, Ceará. Participaram desta pesquisa as pacientes admitidas no HRN/CASRM, de acordo com os critérios estabelecidos, no período de abril de 2014 a fevereiro de 2016. Foram excluídas da pesquisa as pacientes em que, na ultrassonografia após a admissão, se descartou DTG ou que se evadiram durante internamento, não sendo possível concluir a propedêutica. O HRN/CASRM, em Sobral, atende pacientes com DTG da macrorregião norte do estado do Ceará, abrangendo cerca de 55 municípios, sendo referência na região dos casos suspeitos de DTG.

Neste estudo, foram utilizados como fonte de pesquisa artigos das bases de dados eletrônicas SciELO e PubMed, obtidos no período de janeiro a março de 2017. Os descritores utilizados na busca foram: “mola hidatiforme”, “trofoblasto” e “gravidez”. Com base nesse levantamento, foram realizados seleção, ordenamento e análise bibliográfica. Para a coleta de dados, foi realizada pesquisa em prontuário das pacientes que estiveram internadas no HRN entre abril de 2014 e fevereiro de 2016 por diagnóstico de DTG, e as informações pertinentes foram anotadas pelas próprias pesquisadoras.

As pacientes foram identificadas de acordo com a hipótese diagnóstica, e o registro do prontuário foi avaliado após a alta hospitalar. Foi assegurado o sigilo de suas informações, garantido pela não identificação pessoal das participantes. Todos os dados provenientes do prontuário foram expressos como média \pm erro-pa-

drão da média - EPM. Para a análise dos dados, meios, desvio-padrão e intervalo de confiança foram calculados para cada grupo (classe). A ferramenta estatística ANOVA unidirecional foi utilizada para testar as diferenças entre os grupos nos diferentes domínios. O pacote estatístico Epi-Info para Windows foi usado para todas as análises. Em todas as situações, foi adotado o nível de significância $p < 0,05$.

Este trabalho orientou-se pela Resolução nº 466/2012, do Conselho Nacional de Saúde (CNS), ligado ao Ministério da Saúde, que define diretrizes e normas que regulamentam as pesquisas envolvendo seres humanos, protegendo os cidadãos participantes da pesquisa em sua integridade física, psíquica e moral. Foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos com o parecer nº 2.697.240, em 2018.

RESULTADOS

Entre as pacientes que obtiveram o diagnóstico de DTG, observou-se que a média de idade foi de 28 anos (± 9); dessas, 60% possuíam menos de 25 anos de idade, 20%, entre 25 e 30 anos, 6,66%, entre 30 e 40 anos e 13,33%, mais de 40 anos de idade. Quanto à paridade, a média observada foi de três gestações (± 2): 40% das pacientes estavam na primeira gestação, 20% na segunda gestação, 20% na terceira gestação e 20% possuíam quatro ou mais gestações.

Quanto aos níveis de β hCG quantitativo sérico, foi possível observar uma queda de 155.489 ($p > 0,05$), valor que corresponde a uma redução de 14,5% do total, entre os valores colhidos na admissão, o qual possui uma média de 181.905, e 48 horas após o procedimento, sendo o valor médio de 26.416. Em relação ao ultrassom, em torno de 93,33% das pacientes possuíam exame ultrassonográfico evidenciando possível MH e apenas um prontuário não detinha o laudo do exame. Dessa forma, confirmou-se doença trofoblástica em cerca de 52,5% da população estudada; 37,5% apresentavam quadro de abortamento; em 5% das pacientes não foi possível diferenciar entre MH e abortamento e 5% não realizaram o acompanhamento médico necessário. Fazendo o levantamento dos laudos anatomopatológicos; 9,52% das pacientes foram diagnosticadas com MH invasora ($p > 0,05$); em 19,04%, evidenciou-se MHP ($p > 0,05$); 42,85% das pacientes tiveram MHC ($p > 0,05$); em 28,59% das pacientes, o diagnóstico evidenciado foi de MH, sem especificação entre completa ou parcial ($p > 0,05$) (Tabela 1).

Entre as 21 pacientes com diagnóstico final de DTG, apenas duas pacientes, o que corresponde a 9,52%, realizaram transferência para a Maternidade Escola Assis Chateaubriand (MEAC), em Fortaleza, hospital de referência para doença trofoblástica no estado do Ceará; enquanto 19 pacientes, o que corresponde a 90,47%, foram conduzidas ao HRN/CASRM, em Sobral. Apenas uma das pacientes avaliadas apresentou dificuldade no

Tabela 1. Diagnóstico e anatomopatológico das pacientes

Diagnóstico de todas as pacientes internadas por suspeita de DTG				
	Doença trofoblástica	Abortamento	Indiferenciado	Sem seguimento
Porcentagem	52,5%	37,5%	5%	5%
Absoluto	21	15	2	2
Estatística	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Anatomopatológico das pacientes com doença trofoblástica gestacional				
	Invasora	Parcial	Completa	MH sem diferenciação
Porcentagem	9,52%	19,04%	42,85%	28,59%
Absoluto	2	4	9	6

cuidado por questões sociais (solicitava alta contraindicação médica, tinha prole constituída e não aceitou encaminhamento para centro de referência onde fizesse tratamento quimioterápico, além de manifestar desejo em realizar histerectomia). Dessa forma, para evitar um dano maior, como a evasão sem tratamento, optou-se, após esclarecimento dos riscos, em realizar histerectomia (Figura 1).

DISCUSSÃO

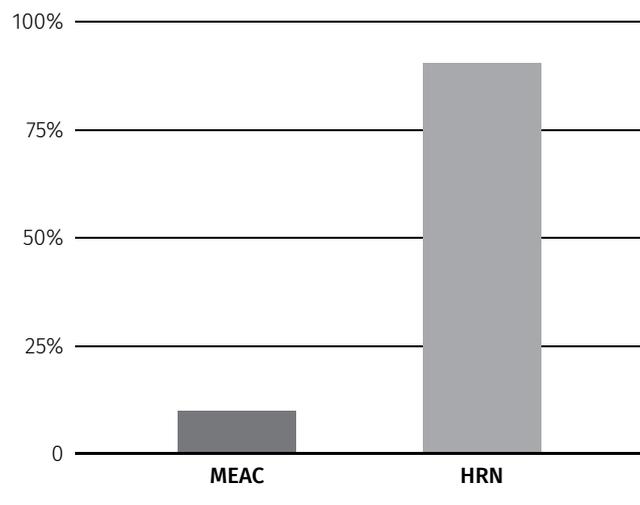
Neste estudo, 80% das pacientes com diagnóstico de DTG possuíam menos de 30 anos de idade, fato que vai ao encontro do estudo de Belfort e Braga,⁽²⁾ o qual afirmou que, devido ao maior número de gravidezes em mulheres jovens, a maior parte das MHs ocorre em gestantes entre 20 e 30 anos. Ainda é possível notar significativa dominância de primíparas; neste estudo, observa-se que 40% das pacientes admitidas estavam na primeira gestação; traduzindo, provavelmente, pela tendência atual de famílias pouco numerosas, dado

que também foi observado no estudo de Belfort e Braga.⁽²⁾ Segundo Braga *et al.*,⁽³⁾ os valores de referência da hCG demonstravam uma dosagem bastante elevada, frequentemente acima de 100.000 mUI/mL; esse dado também foi observado em nosso estudo, que demonstrou 181.905 mUI/mL como média do β hCG na admissão das pacientes.

Andrade⁽¹⁾ observou que a taxa de acertos da ultrasonografia é baixa, permitindo o diagnóstico em apenas 40% a 60% dos casos; neste estudo, constatou-se que 52,5% da população teve o diagnóstico confirmado após suspeita ao ultrassom. Em relação ao anatomopatológico, observou-se que 9,09% das pacientes foram diagnosticadas com MH invasora; em 13,63%, evidenciou-se MHP; 27,72% das pacientes tiveram MHC; em 54,55% das pacientes, o diagnóstico evidenciado foi de MH, sem especificação entre completa ou parcial. Essa distribuição segue os mesmos padrões observados no artigo de Ferraz *et al.*⁽⁸⁾

CONCLUSÃO

A DTG possui como um de seus principais diagnósticos diferenciais o abortamento, pois ambos apresentam semelhança em relação à imagem ultrassonográfica, à morfologia e à histologia. É demasiadamente importante destacar que a identificação de massa amorfa intrauterina associada a aspecto vesicular do endométrio à ultrasonografia não define a doença, assim como a visualização de vesículas à macroscopia também não; o exame histopatológico do material intrauterino, retirado após o esvaziamento uterino, feito preferentemente por aspiração, é o único exame com capacidade de confirmar a suspeita diagnóstica. Além disso, tendo este estudo como referência, outros pesquisadores podem aprofundar o perfil das pacientes suspeitas de doença trofoblástica, dado que prescinde de melhor conhecimento na confirmação diagnóstica do anatomopatológico, além de trazer subsídios para a conduta e seguimento clínico necessários nessa comorbidade obstétrica. Pretende-se prosseguir na pes-

**Figura 1.** Local de seguimento das pacientes com DTG.

quisa, aumentando a amostragem e também avaliando o percentual de pacientes admitidas com hipótese diagnóstica de abortamento, cujo anatomopatológico revelou tratar-se de DTG e que, por esse motivo, deveriam receber a mesma terapêutica.

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. Belfort P, Braga A. Mudanças na apresentação clínica da gravidez molar. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2004;26(6):483-8. doi: 10.1590/S0100-72032004000600010
3. Braga A, Obeica B, Moraes V, Silva EP, Amim Júnior J, Rezende-Filho J. Doença trofoblástica gestacional – atualização. *Rev HUPE.* 2014;13(3):55-61. doi: 10.12957/rhupe.2014.12124
4. Moraes VP, Marcolino LA, Sâ RAM, Silva EP, Amim Júnior J, Rezende Filho JF, et al. Complicações clínicas da gravidez molar. *Femina.* 2014;42(5):229-34.
5. Fisher RA. Genetics. In: Hancock BW, Seckl MJ, Berkowitz RS, Cole LA, editors. *Gestational trophoblastic disease.* Orange: International Society for the Study of Trophoblastic Diseases; 2009. p. 6-48.
6. Garner EL, Goldstein DP, Feltmate CM, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *Clin Obstet Gynecol.* 2007;50(1):112-22. doi: 10.1097/GRF.0b013e31802f17fc
7. Hoffner L, Surti U. The genetics of gestational trophoblastic disease: a rare complication of pregnancy. *Cancer Genet.* 2012;205(3):63-77. doi: 10.1016/j.cancergen.2012.01.004
8. Ferraz L, Lopes PF, Amim Júnior J, Rezende Filho J, Montenegro CAB, Braga A. Atualização no diagnóstico e tratamento da gravidez molar. *J Bras Med.* 2015;103(2):6-12.
9. 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(6):531-9. doi: 10.1016/j.ajog.2010.06.073
10. Lurain JR. Gestational trophoblastic disease II: classification and management of gestational trophoblastic neoplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(1):11-8. doi: 10.1016/j.ajog.2010.06.072
11. Montenegro CA, Rezende Filho J. *Rezende: obstetria fundamental.* 12ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2011. Doença trofoblástica gestacional; p. 285-97.
12. Soares MKP, Oliveira JFB, Oliveira MA. Incidência de doença trofoblástica gestacional nos anos de 2007 a 2011 em um hospital público na região do Cariri. *Cad ESP.* 2015;9(1):35-41.
13. Uberti EM, Diestel MC, Guimarães FE, Goloubkova T, Rosa MW, De Nápoli G. Gestational trophoblastic disease: one more risk in adolescent pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002;81(4):356-63. doi: 10.1034/j.1600-0412.2002.810415.x
14. Matsui H, Iitsuka Y, Suzula K, Seki K, Sekiya S. Subsequent pregnancy outcome in patients with spontaneous resolution of HCG after evacuation of hydatidiform mole: comparison between complete and partial mole. *Hum Reprod.* 2001;16(6):1274-7. doi: 10.1093/humrep/16.6.1274