



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

A Gravidez Molar. E depois?

Mariana Raquel Santos Fernandes

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Doutor José Alberto Fonseca Moutinho
Coorientadora: Mariana Pais de Ramos Panaro

Covilhã, maio de 2018

Agradecimentos

Ao meu orientador, Professor Doutor José Alberto Fonseca Moutinho, pela disponibilidade, prontidão, criatividade e eficiência com que me guiou ao longo desta dissertação, auxiliando-me em cada adversidade encontrada pelo caminho.

À minha coorientadora, Dra. Mariana Pais de Ramos Panaro, pela simpatia e pelos conselhos com que me guiou nesta dissertação.

Aos profissionais do Gabinete de Investigação e Inovação, pela disponibilidade e prontidão em esclarecer todas as minhas dúvidas.

Aos meus pais, Conceição e Tomásio, por todo o apoio e incentivo que me deram ao longo de toda a minha vida e por me ensinarem a nunca desistir dos meus sonhos.

Ao meu irmão Rogério, pelo apoio e por ser uma inspiração do que um bom médico deve ser. E ao meu irmão Carlos, por me mostrar que a vida não é só trabalho e que temos de a aproveitar ao máximo.

Às minhas princesas, as minhas sobrinhas Sara e Laura, por me fazerem querer ser sempre melhor, de modo a ser digna da pessoa que sou aos vossos olhos.

À minha melhor amiga, Mónica, por me ter ajudado com a análise de dados e acima de tudo por estar sempre lá quando preciso.

Aos Covi Dot Friends (Alda, André, Carolina, Daniela, Diana, Bé, Maria, Nuno, Olímpia, Paulo, Rodrigo, Sofia e Susana) por serem a família que criei nesta bela cidade. Não podia ter pedido melhor!

Ao Trapiche, as melhores pessoas com quem poderia ter escolhido viver 6 anos desta minha vida académica. Obrigada por todos os momentos que partilhámos!

Às minhas colegas de casa deste último ano, Rita, Inês e Dina, pela paciência e compreensão que tiveram perante os meus momentos de maior ansiedade deste 6º ano.

A todos os contribuíram para a realização deste meu sonho de criança, de ser médica, o meu muito obrigada!

Resumo

Introdução: A Mola Hidatiforme é uma entidade patológica, relativamente infrequente, pertencente ao leque de doenças designadas por Doença Trofoblástica Gestacional, que resultam de uma anormal proliferação e diferenciação do tecido trofoblástico. A Mola Hidatiforme é uma condição não maligna, mas com potencial de progressão oncológica, podendo ser ameaçadora da vida. Pelas suas características epidemiológicas, citogenéticas, patológicas, história natural e apresentação clínica, é dividida em Mola Hidatiforme Completa e Mola Hidatiforme Parcial. A existência de uma Mola Hidatiforme prévia e os extremos de idade materna (<20 anos e >35 anos), são os fatores de risco mais aceites para a ocorrência da doença. Outros fatores de risco estão descritos, porém não são consensuais.

Objetivo: Analisar e discutir os dados relativos à incidência da Mola Hidatiforme, complicações e recidiva, como também verificar a existência posterior de aborto espontâneo ou gestação de termo sem intercorrências, nos casos ocorridos no Centro Hospitalar Cova da Beira, ao longo de 16 anos.

Materiais e Métodos: Estudo observacional retrospectivo através de consulta de dados processuais de mulheres com o diagnóstico clínico de Mola Hidatiforme no Centro Hospitalar Cova da Beira no período entre janeiro de 2000 e dezembro de 2016 (n=10), tendo sido excluídas as mulheres sem confirmação histológica, perfazendo uma amostra final de 6 mulheres. A análise descritiva dos dados foi feita com base no software IBM SPSS Statistics e foram utilizados métodos de análise descritiva, como resumo de casos, análise de frequências e análise descritivas de variáveis.

Resultados: No decorrer de 16 anos, foram diagnosticadas 6 mulheres com Mola Hidatiforme, confirmadas por relatório anatomopatológico, representando uma incidência de cerca de 0.55 por 1000 partos. A idade das mulheres diagnosticadas variou entre os 23 e 42 anos, sendo que apenas 1 (16,7%) dessas mulheres se encontrava no extremo de idade materna superior a 40 anos. Em 2 das pacientes (33,3%) o valor de BhCG manteve-se elevado após evacuação do conteúdo uterino, tendo sido diagnosticadas com Mola Invasiva. Após o diagnóstico e tratamento da Mola Hidatiforme, 2 das mulheres (33,3%) voltaram a engravidar, alcançando ambas gestações de termo. As restantes 4 (66,7%) não tiveram mais gestações no período de tempo analisado. Não se verificaram recorrências de mola hidatiforme em nenhuma das pacientes.

Discussão: Apesar do risco aumentado de recidiva, mulheres previamente diagnosticadas com mola hidatiforme podem esperar voltar a engravidar e alcançar uma gestação de termo, sendo, porém, recomendado um acompanhamento mais cuidadoso em todas as gestações futuras.

Palavras-chave

Gravidez Molar; Mola Hidatiforme (MH); Doença Trofoblástica Gestacional (DTG);
Complicações da Gravidez; Mola Invasiva.

Abstract

Introduction: The Hydatidiform Mole is a relatively uncommon pathologic entity that belongs to the range of diseases called Gestational Trophoblastic Disease, that arises from an abnormal proliferation and differentiation of trophoblastic tissue. The hydatidiform mole is a non-malignant condition, but with potential for oncological progression, and can be life threatening. Due to its epidemiological, cytogenetic, pathological, natural history and clinical presentation characteristics, it is divided into Complete Hydatidiform Mole and Partial Hydatidiform Mole. The existence of a previous hydatidiform mole and the extremes of maternal age (<20 years and >35 years) are the most established risk factors for the occurrence of the disease. Other risk factors are described, but they are not consensual.

Objective: To analyse and discuss the data on the incidence of hydatidiform mole, complications and relapse, as well as to verify the existence of spontaneous abortion or term gestation without complications, in the cases occurred in the Cova da Beira Hospital Centre, for 16 years.

Materials and Methods: Retrospective observational study, through consultation of procedural data of all women with a clinical diagnosis of Hydatidiform Mole at the Cova da Beira Hospital Centre between January 2000 and December 2016 (n = 10), with women without histological confirmation being excluded, making up a final sample of 6 women. The descriptive analysis of the data was made based on the IBM SPSS Statistics software and descriptive analysis methods were used, such as case summary, frequency analysis and descriptive analysis of variables.

Results: In 16 years, 6 women were diagnosed with Hydatidiform Mole, confirmed by anatomopathological report, representing an incidence of about 0.55 per 1000 births. The age of the diagnosed women ranged from 23 to 42 years of age, and only 1 (16.7%) of these women were in the extreme maternal age of over 40 years. In 2 of the patients (33.3%) the value of BhCG remained elevated after evacuation of the uterine contents, having been diagnosed with Invasive Mole. After diagnosis and treatment of the Hydatidiform Mole, 2 of the women (33.3%) re-conceived, reaching both term pregnancies. The remaining 4 (66.7%) did not have more pregnancies in the analysed period of time. There were no recurrences of hydatidiform mole in any of the patients.

Discussion: Despite the increased risk of recurrence, women previously diagnosed with hydatidiform mole may expect to conceive again and achieve full term gestation, but more careful follow-up is recommended in all future pregnancies.

Keywords

Molar pregnancy; Hydatidiform Mole (HM); Gestational Trophoblastic Disease (GTD); Pregnancy Complications; Invasive Mole.

Índice

Lista de Gráficos	viii
Lista de Tabelas	ix
Lista de Acrónimos.....	x
1. Introdução	1
1.1. Revisão da Literatura	1
1.2. Objetivo do estudo	5
2. Materiais e Métodos	6
2.1. Tipo de estudo	6
2.2. Amostra.....	6
2.3. Recolha de dados	6
2.4. Variáveis.....	6
2.5. Análise dos dados	7
3. Resultados	8
3.1. Amostra.....	8
3.2. Grupos Etários.....	8
3.3. Doseamento da BhCG	9
3.4. Prognóstico da doença.....	10
3.5. Complicações.....	10
3.6. Influência sobre a fertilidade.....	10
4. Discussão	12
5. Conclusões	15
5.1. Forças e limitações	15
5.2. Sugestões e perspectivas futuras.....	15
6. Bibliografia	16
Anexos	18
A1 - Autorização do estudo pelo Conselho de Administração do CHCB	18

Lista de Gráficos

Gráfico 1 - Distribuição da idade materna	9
Gráfico 2 - Características da gestação seguinte após a mola hidatiforme	11

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Resultados da análise anatomopatológica ao conteúdo intra-uterino	8
Tabela 2 - Variação da idade materna	8
Tabela 3 - Dosagem de BhCG à admissão.....	9
Tabela 4 - Persistência de valores de BhCG elevados após evacuação uterina	10
Tabela 5 - Complicações da mola hidatiforme	10

Lista de Acrónimos

CHCB	Centro Hospitalar Cova da Beira
CO	Contraceptivos Orais
DTG	Doença Trofoblástica Gestacional
MH	Mola Hidatiforme
MHC	Mola Hidatiforme Completa
MHP	Mola Hidatiforme Parcial
MHR	Mola Hidatiforme Recorrente
n	Número
NTG	Neoplasia Trofoblástica Gestacional
UBI	Universidade da Beira Interior

1. Introdução

1.1. Revisão da Literatura

A Mola Hidatiforme (MH), também conhecida como Gravidez Molar, é uma gravidez aberrante com desenvolvimento embrionário ausente ou anormal, que resulta de um crescimento atípico de células trofoblásticas, que numa situação normal, dariam origem à placenta.(1-4)

Esta patologia insere-se num leque de doenças mais amplo, designado de Doenças Trofoblásticas Gestacionais (DTG). A MH é a responsável por cerca de 80% das situações de DTG. Apesar de ser a única condição não maligna deste leque de patologias, tem, no entanto, potencial para persistir, ganhando a capacidade de invasão de tecidos, ou seja, tornando-se maligna e podendo levar a metastização.(5)

Para além da MH, as DTG abrangem múltiplas doenças malignas, denominadas de Neoplasias Trofoblásticas Gestacionais (NTG), que incluem: a Mola Invasiva, o Coriocarcinoma, o Tumor Trofoblástico de localização Placentária e o Tumor Trofoblástico Epitelioide, sendo este último o mais raro.(5-7)

A MH está classificada em 2 subtipos distintos, a Mola Hidatiforme Completa (MHC) e a Mola Hidatiforme Parcial (MHP). Esta distinção tem como base a sua epidemiologia, citogenética, patologia, história natural e apresentação clínica.(5)

A MHC resulta da fertilização de um oócito vazio, ou seja, desprovido de material genético materno. Isto tanto pode ocorrer numa situação de fertilização por um único espermatozoide, havendo duplicação do seu genoma, ou por dois espermatozoides, manifestando assim um caso de dispermia.(8)

O cariótipo mais frequentemente observado na MHC é 46,XX, homozigótico (80-90% dos casos), com informação genética totalmente paterna. Os cariótipos 46,XX e 46,XY, heterozigóticos, também podem existir em cerca de 10 a 20% dos casos.(9)

MHC provém das vilosidades coriônicas e caracteriza-se por hiperplasia trofoblástica, vilosidades com aparência hidrópica (hidropização das vilosidades coriônicas) e com vascularização anormal.(5)

A MHP em cerca de 90% dos casos resulta da fertilização de um oócito normal por 2 espermatozoides, ou, em menos de 10% das situações, por um espermatozoide diploide,

A Gravidez Molar. E depois?

resultando num zigoto triploide, mais frequentemente, 69XXY (70%), com genoma materno e paterno presentes.(6,8-10)

Na mola parcial, a hiperplasia trofoblástica e as exuberâncias hidrópicas das vilosidades são tipicamente irregulares e focais.(5)

A MHC apresenta-se classicamente com hemorragia vaginal (86% dos casos), níveis de gonadotrofinas coriônicas β hCG muito elevados, superiores a 100 000 mUI/mL em cerca de 50% dos casos, um útero com tamanho superior ao esperado para a idade gestacional (50% das situações) e apresentando a cavidade uterina preenchida por múltiplos espaços quísticos, dando a aparência típica de “tempestade de neve” ou “cacho de uvas”, sem presença de feto.(5,10-14)

Por outro lado, a MHP apresenta-se com características mais subtis, nomeadamente uma β hCG não tão elevada ou mesmo dentro dos parâmetros normais, com valores superiores a 100 000 mUI/mL em menos de 10% dos casos e com alterações quísticas menos proeminentes, podendo conter um feto anormal.(5,10,13)

Os dados epidemiológicos recentes são escassos e os dados reportados sobre a incidência de MH são muito variáveis, devido principalmente a problemas de precisão de diagnóstico, critérios de inclusão nos estudos cohort, recolha de dados e interpretação na literatura mundial.(2,9)

Porém, nas últimas 3 décadas, registou-se um declínio significativo na incidência das DTG. Pensa-se que isto tenha acontecido em parte graças às melhores condições socioeconómicas e mudanças na dieta e aos avanços na monitorização médica.(5,8)

A incidência das DTG está normalmente relatada em relação com o número total de gestações ou partos registados num estudo cohort, em vez de comparadas com a população geral.(2)

A mola hidatiforme é uma condição relativamente rara, tendo uma taxa de incidência de cerca de 0.6 a 1.1 para 1000 gestações na Europa e Estados Unidos, sendo esta taxa superior na América Latina, África, Médio Oriente e nos países orientais podendo chegar a 2.0 por cada 1000 gestações.(2,9,13)

Alguns fatores de risco para o aparecimento da mola hidatiforme foram estabelecidos, tais como extremos de idade materna (<20 anos e >35 anos) e ocorrência prévia de mola hidatiforme.(2,15)

Mulheres com <20 anos apresentam um risco de 1,5 a 2 vezes maior de mola hidatiforme, mulheres com >35 anos apresentam risco 2,5 vezes superior e mulheres com >40

A Gravidez Molar. E depois?

anos apresentam um risco 5 a 7.5 vezes maior, quando comparadas com mulheres entre 20 e 35 anos.(2,13)

Outros fatores de risco, como o déficit de vitamina A e/ou folatos, o uso de contraceptivos orais (CO), tabaco, número de gestações, paridade, idade paterna, exposições a herbicidas, infecções virais e tipo sanguíneo da gestante também têm também sido referidos, porém não são amplamente aceites.(2,15)

A ocorrência de uma mola hidatiforme aumenta o risco em 1-2% de ocorrência de nova mola, e após duas molas hidatiformes, esse risco aumenta em 15-20%, quando comparadas com a população geral.(6,9,16,17) Este risco não diminui com a mudança de parceiro sexual.(8,16)

A história de aborto espontâneo também está descrita como fator de risco para a ocorrência de mola, tanto completa como parcial, representando um risco 2 a 3 vezes aumentado quando comparado com mulheres sem história de abortamentos.(13)

A Mola Hidatiforme Recorrente (MHR) é definida como a ocorrência de pelo menos duas gravidezes molares na mesma paciente.(1)

As molas recorrentes são ocorrências raras, indicando uma predisposição genética.(8)

Até ao momento foram identificados dois genes responsáveis pela MHR, o NLRP7, identificado em 48-80% dos pacientes com pelo menos 2 molas, e o KHDC3L, encontrado em 10-14% dos pacientes sem a mutação NLRP7.(1)

A possibilidade de mola hidatiforme pode ser suspeitada quando a dosagem de BhCG se apresenta muito mais elevada que o esperado para o tempo de amenorria.(4)

A Ecografia é o exame mais utilizado para avaliação da hemorragia no primeiro trimestre e é um método não invasivo preferencial para diagnóstico de mola hidatiforme.(4,12,14)

A realização de ecografias cada vez mais precoces na gestação leva a que os padrões imagiológicos típicos de “flocos de neve” ou “cachos de uva” se tornem não tão facilmente reconhecíveis.(5,18)

No início da gestação, é provável que a ecografia mostre uma massa endometrial ecogénica, tanto para a MHC como para a MHP, podendo apresentar tecido fetal no caso da MHP.(4)

A Gravidez Molar. E depois?

As características ecográficas, ao serem mais subtis no início da gravidez, facilmente são confundidas com abortos espontâneos.^{15,18} Assim, torna-se importante enviar todos os produtos para avaliação histopatológica, pois é crucial na identificação do tipo de mola presente.⁽⁴⁾

Cerca de 15% das MHC e 70% das MHP apenas são diagnosticadas após avaliação histopatológica do material obtido na curetagem.⁽¹⁰⁾

A avaliação genética deste material também pode ser importante na distinção do tipo de mola.⁽⁴⁾

Após o diagnóstico de MH por ecografia, o conteúdo uterino deve ser evacuado.^(4,10,11)

Antes do esvaziamento uterino, a paciente deve ser submetida a avaliação clínica, sendo importante diagnosticar eventuais complicações, tais como anemia, indícios de insuficiência respiratória, pré-eclampsia e hipertireoidismo, que devem ser corrigidas antes do procedimento. Está recomendada a realização de raio-x de tórax e colheita de sangue para doseamento quantitativo da BhCG, em todos os casos.^(3,10,13,19)

A técnica mais vulgarmente realizada para a remoção da mola é a dilatação com vácuo-aspiração e curetagem, com o auxílio da ultrassonografia, sendo preferível, em primeiro lugar, a realização da aspiração uterina, em detrimento da curetagem, por apresentar menor risco de perfuração.^(4-6,10,12)

A utilização de agentes indutores do parto não é recomendada, pois as contrações uterinas podem levar a embolismo trofoblástico, e aumentar o risco de evolução para doença persistente.^(4,6,10)

Uma outra abordagem terapêutica é a histerectomia, aconselhada a pacientes que não queiram ter mais filhos, ou mulheres com mais de 40 anos com maior risco de doença invasora. Este procedimento elimina o risco de doença invasora, não eliminando, contudo, o risco de doença metastática.^(4,10,12)

O uso de quimioterapia profilática no momento da evacuação da mola, mostrou uma diminuição no risco de evolução para neoplasia trofoblástica gestacional, no entanto, ainda é controverso que se deva expor mulheres, que poderiam não vir a desenvolver a doença, a toxicidades potencialmente desnecessárias.^(4,10)

Após a evacuação uterina, é importante monitorizar os níveis de BhCG, de modo a confirmar que todo o tecido trofoblástico foi removido e avaliar o potencial desenvolvimento de malignidade.^(4,19)

A Gravidez Molar. E depois?

O doseamento da hormona deve ser realizado semanalmente até os seus níveis se tornarem indetetáveis (<5mIU/mL) por 3 semanas consecutivas. A partir daí, a medição passa a ser feita mensalmente até a hormona continuar indetetável por 6 a 12 meses. (4,5,19)

Cerca de 84% das mulheres com gravidez molar apresentaram regressão completa dos níveis de BhCG após 12 a 14 semanas. (4)

A paciente deve evitar a gravidez durante todo o período de follow-up, de modo a não influenciar a produção hormonal e permitir uma conclusão diagnóstica. Para tal, aconselha-se o uso de contraceção durante 1 ano, sendo de evitar o uso de DIU, uma vez que pode provocar perfuração uterina. (6)

A probabilidade de desenvolvimento de doença persistente após uma mola aumenta com a evidência de crescimento marcado do trofoblasto, tais como níveis de BhCG pré evacuação superiores a 100000 mUI/mL, crescimento uterino excessivo (superior ao esperado na 20ª semana de gestação) e quistos tecaluteínicos com diâmetro superior a 6 cm. Pacientes que exibam 1 ou mais destes sinais, apresentam uma incidência de NTG pós-molar de 40%, comparado com os 4% de incidência em mulheres sem nenhum destes sinais. (13,14)

Em 2002, a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO), estabeleceu novos critérios para o diagnóstico de doença persistente após uma gravidez molar. Estes critérios incluem a manutenção de níveis elevados de BhCG após evacuação uterina, a evidência de metástases e o diagnóstico patológico de coriocarcinoma, sendo que a presença de qualquer um deles pode determinar o diagnóstico de doença persistente. (5,19)

Aproximadamente 10-17% das molas hidatiformes resultam em mola invasiva, sendo que cerca de 15% destas metastizam para os pulmões ou vagina.¹⁶ A quimioterapia é o tratamento de escolha para o tratamento das molas invasivas e do coriocarcinoma. (19)

1.2. Objetivo do estudo

Este estudo teve como objetivos:

1. Conhecer as características clínicas das mulheres com o diagnóstico histológico de Mola Hidatiforme tratadas no CHCB, no período de Janeiro de 2000 a Dezembro de 2016, assim como a forma de apresentação, métodos de diagnóstico e prognóstico da doença.
2. Aprofundar os conhecimentos sobre a clínica da Mola Hidatiforme.

2. Materiais e Métodos

2.1. Tipo de estudo

O presente estudo integrou uma avaliação retrospectiva relativa ao período entre janeiro de 2000 e dezembro de 2016, de dados processuais de mulheres diagnosticadas com mola hidatiforme (n=10) no CHCB.

Esta investigação obteve aprovação de acesso a processos clínicos por parte do Departamento de Saúde da Criança e da Mulher, do Gabinete de Investigação e Inovação e do Conselho de Administração do CHCB.

2.2. Amostra

No período entre janeiro de 2000 e dezembro de 2016, 10 mulheres foram diagnosticadas com Mola Hidatiforme, sendo que apenas 6 (60%) obtiveram confirmação no relatório anatomopatológico, constituindo estas a amostra analisada.

2.3. Recolha de dados

Após autorização, foi cedida pelo Gabinete de Estatística, Planeamento e Informação, uma lista de episódios codificados como Mola Hidatiforme no intervalo de tempo pretendido.

A recolha de dados foi efetuada entre dezembro de 2017 e março de 2018, através da plataforma SCLinic e de processos físicos das pacientes, após parecer favorável do Conselho de Administração do CHCB

2.4. Variáveis

Neste período foram registados os seguintes dados:

- Idade da mulher à data do diagnóstico
- Estudo anatomopatológico do material de aspiração/curetagem
- Doseamento de BhCG à data do esvaziamento uterino
- Doseamentos de BhCG de seguimento após o esvaziamento uterino
- Complicações da Mola Hidatiforme

A Gravidez Molar. E depois?

- Prognóstico da Mola Hidatiforme
- Fertilidade após a Mola Hidatiforme

2.5. Análise dos dados

A análise descritiva dos dados foi feita com base no software IBM SPSS Statistics, Versão 24.0 para o Windows 10.

Foram utilizados métodos de análise descritiva, tais como resumo de casos, análise de frequências e análise descritivas de variáveis.

3. Resultados

3.1. Amostra

De acordo com a lista fornecida pelo Gabinete de Estatística, Planeamento e Informação, entre janeiro de 2000 e dezembro de 2016, 10 mulheres foram codificadas com o diagnóstico de Mola Hidatiforme, sendo que apenas 6 (60%) obtiveram confirmação no relatório anatomopatológico, constituindo estas a amostra analisada.

Tabela 1 - Resultados da análise anatomopatológica ao conteúdo intra-uterino

		Frequência	Percentagem	Percentagem válida	Percentagem cumulativa
Válido	Sem dados	1	10,0	10,0	10,0
	Confirma mola	6	60,0	60,0	70,0
	Não confirma mola	3	30,0	30,0	100,0
	Total	10	100,0	100,0	

No mesmo período de tempo, foram registados 10904 partos, perfazendo uma incidência de mola hidatiforme no CHCB de cerca de 0.55 a cada 1000 partos.

3.2. Grupos Etários

Tabela 2 - Variação da idade materna

	N	Mínimo	Máximo	Média	Desvio Padrão
Idade	6	23	42	30,83	6,616
N válido (listwise)	6				

A Gravidez Molar. E depois?

A idade das mulheres diagnosticadas com MH variou entre os 23 e os 42 anos de idade, com uma média de idades de 30,83 anos e com uma distribuição de idades ilustrada pelo histograma seguinte.

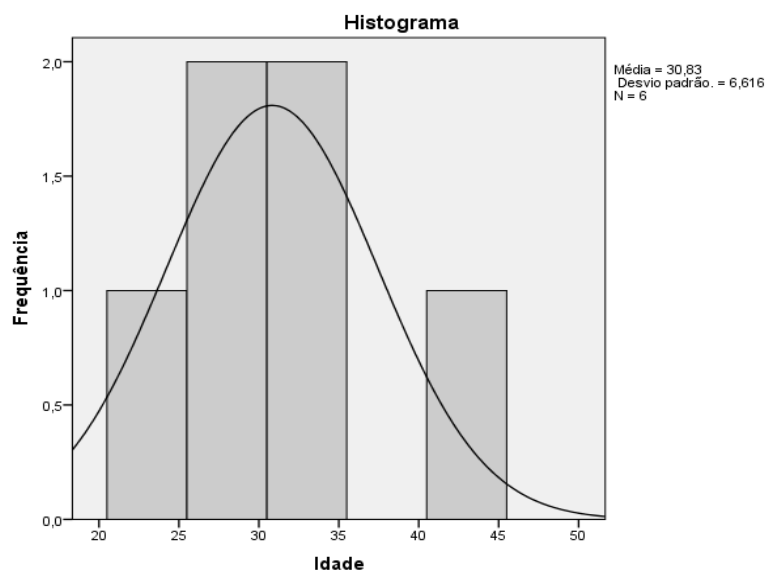


Gráfico 1 - Distribuição da idade materna

3.3. Doseamento da BhCG

As mulheres diagnosticadas com MH apresentaram uma BhCG à altura da sua admissão no CHCB representada pela tabela seguinte, com uma variação entre 49259 e 272800 mUI/mL, e uma média de 190745,667 mUI/mL.

Tabela 3 - Dosagem de BhCG à admissão

		Frequência	Percentagem	Percentagem válida	Percentagem cumulativa
Válido	49259,0	1	16,7	16,7	16,7
	200000,0	3	50,0	50,0	66,7
	222415,0	1	16,7	16,7	83,3
	272800,0	1	16,7	16,7	100,0
Total		6	100,0	100,0	

3.4. Prognóstico da doença

Dos 6 casos que constituem a amostra deste estudo, os valores de BhCG sofreram plateau após cerca de uma semana da evacuação do conteúdo uterino, tendo apresentado nova elevação dos níveis, após cerca de duas semanas, em 2 das pacientes.

Tabela 4 - Persistência de valores de BhCG elevados após evacuação uterina

		Frequência	Percentagem	Percentagem válida	Percentagem cumulativa
Válido	Sim	2	33,3	33,3	33,3
	Não	4	66,7	66,7	100,0
	Total	6	100,0	100,0	

3.5. Complicações

As mesmas 2 mulheres que exibiram persistência de mola com manutenção do valor elevado de B-hCG, apresentaram uma evolução para Mola Invasiva. Não se registaram outras complicações.

Tabela 5 - Complicações da mola hidatiforme

		Frequência	Percentagem	Percentagem válida	Percentagem cumulativa
Válido	Sem complicações	4	66,7	66,7	66,7
	Mola Invasiva	2	33,3	33,3	100,0
	Total	6	100,0	100,0	

3.6. Influência sobre a fertilidade

Após o diagnóstico de Mola Hidatiforme, 2 das mulheres (33,3%) voltaram a engravidar, alcançando gestações de termo. As restantes 4 mulheres (66,7%) não voltaram a engravidar

A Gravidez Molar. E depois?

após a mola, no período de duração do estudo. É desconhecido se não desejaram gravidez subsequente ou ficaram inférteis.

Não se verificaram recorrências de mola hidatiforme em nenhuma das mulheres, no período de tempo estudado.

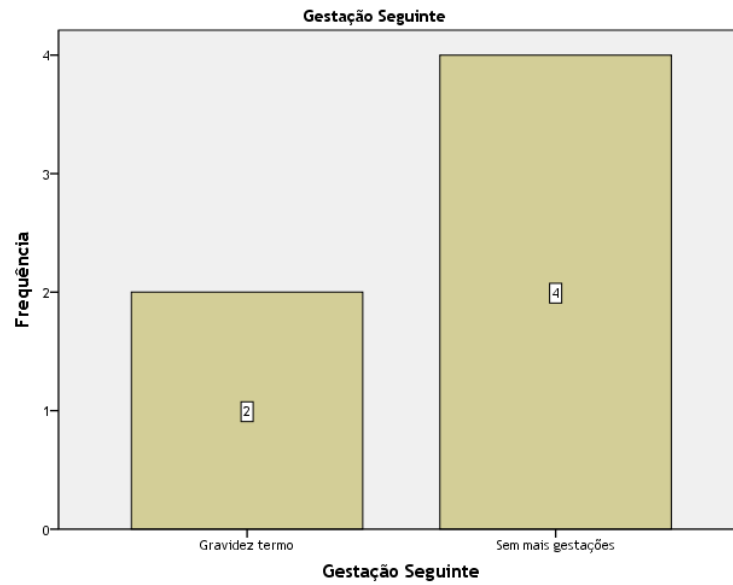


Gráfico 2 - Características da gestação seguinte após a mola hidatiforme

4. Discussão

A Mola Hidatiforme é uma aberração da gestação, com proliferação atípica de células trofoblásticas, com o potencial de afetar a vida reprodutiva futura de uma mulher, quer pela importância de uma gestação falhada, pelo tempo necessário ao seu seguimento, ou pelo seu potencial de malignidade.

Os dados epidemiológicos recentes desta patologia são escassos, em parte pela raridade da doença e em parte pelas dificuldades em caracterizar as populações estudadas. Segundo Lurain(13), estudos conduzidos nos Estados Unidos da América, Austrália, Nova Zelândia e Europa, apontam para uma incidência estimada de mola hidatiforme entre 0.57 a 1.1 por 1000 gestações, enquanto estudos no Japão e Sudeste Asiático, revelam uma incidência superior, de cerca de 2.0 por 1000 gestações.

No entanto, nos últimos 30 anos, tem se vindo a registar uma diminuição significativa da incidência de Doença Trofoblástica Gestacional.(5)

No decorrer de 16 anos, no Centro Hospitalar Cova da Beira, foram registados 10904 partos. No mesmo período de tempo, foram diagnosticadas 6 mulheres com confirmação anatomopatológica com Mola Hidatiforme, representando uma incidência de 0.55 a cada 1000 partos, o que vai de encontro ao esperado para a população em causa.

Apesar de os vários fatores de risco para esta patologia não estarem completamente aceites por toda a comunidade científica, a existência de uma mola prévia e os extremos de idade materna são dois fatores de risco já bem estabelecidos.(5,13)

No decorrer deste estudo, não foi encontrado a existência de mola prévia em nenhuma destas mulheres, sendo o risco de ocorrência de mola para estas mulheres o correspondente ao esperado para a população geral.

Os extremos de idade materna apresentam um risco acrescido de ocorrência de mola hidatiforme. Segundo Hui et al(2) o risco de mola é cerca de 2 vezes maior em mulheres abaixo dos 20 anos, quando comparado com mulheres entre os 20 e 35 anos, e é 2.5 vezes maior em mulheres com idade superior a 35 anos, chegando a ser 5.0 vezes maior em mulheres acima dos 40 anos.

Na análise que fizemos, apenas 1 das mulheres (16,7%) se encontrava na faixa etária superior a 40 anos na altura do diagnóstico. Estando as restantes 5 mulheres entre os 23 e os 33 anos de idade.

A Gravidez Molar. E depois?

Os valores elevados de β -hCG são um importante fator para a suspeita de gravidez molar, especialmente quando os títulos forem superiores ao valor esperado para a idade gestacional.(10)

Cerca de 50% das mulheres com MHC apresentam dosagens de β hCG superiores a 100000 mUI/mL, enquanto que, em pacientes com MHP, os valores são menos elevados, sendo superiores a 100000 mUI/mL em apenas 10% dos casos.(10,13)

Na amostra deste estudo, os valores de gonadotrofinas coriônicas variaram entre 49259 mUI/mL e 272800 mUI/mL, com uma média de 190745,667 mUI/mL. Apenas 1 dos valores (16,7%) se apresentou inferior a 100000 mUI/mL, estando as dosagens das restantes 5 pacientes superiores a 100000 mUI/mL.

De acordo com Lurain(13), pacientes com níveis de β hCG pré-evacuação superiores a 100000 mUI/mL, crescimento uterino excessivo e quistos tecaluteínicos grandes, revelam um risco acrescido de desenvolvimento de neoplasia trofoblástica gestacional, representado pela incidência de NTG cerca de 40%, em comparação com a incidência de 4% em mulheres sem estes sinais.

Neste estudo, 5 das pacientes (83,3%) apresentavam níveis de gonadotrofinas coriônicas superiores a 100000 mUI/mL, sendo que 2 delas (40%) tiveram manutenção de valores elevados, tendo sido diagnosticadas com neoplasia trofoblástica gestacional, mais especificamente mola invasiva, o que vai de encontro à incidência de NTG descrita por Lurain(13).

A paciente que apresentava valores inferiores a 100000 mUI/mL, juntamente com as restantes 3 mulheres com valores superiores a 100000 mUI/mL, mostraram uma diminuição dos níveis de β hCG após a evacuação uterina da mola hidatiforme, tendo negativado e mantendo-se negativo até ao final do follow-up. No tempo abrangido pelo estudo, nenhuma destas 4 mulheres apresentou complicações após a doença.

Uma vez que a gravidez molar representa uma gestação falhada, muitas das mulheres diagnosticadas com esta condição continuam a desejar uma gestação, daí que, estudos acerca das gestações subsequentes após uma mola hidatiforme sejam importantes, de modo a informar e aconselhar os casais sobre os potenciais riscos para gestações futuras.20

De acordo com Matsui(20), vários estudos concluíram que, no geral, as pacientes diagnosticadas com mola hidatiforme, seja por MHC ou MHP, podem esperar um futuro reprodutivo normal.

A Gravidez Molar. E depois?

Estudos mostram que 83% das pacientes foram capazes de conceber após a mola, mesmo tendo sido previamente submetidas a quimioterapia, e a maioria foi capaz de levar a gestação a termo com um nado vivo.(7)

J. Brown et al(7) descreve o risco de futura mola hidatiforme como cerca de 1% para mulheres previamente tratadas com sucesso para uma gravidez molar.

De um modo geral, após 6 meses sem recorrência, é aceitável as pacientes voltarem a tentar engravidar, estando, no entanto, recomendado uma maior vigilância em gestações futuras, uma vez que estas mulheres apresentam sempre maior risco de nova gravidez molar que a população geral.(7)

No presente estudo, 2 das mulheres (33,3%) voltaram a engravidar após o diagnóstico e tratamento de mola, alcançando gestações de termo, sem intercorrências. As restantes 4 pacientes não voltaram a engravidar no período de tempo estudado.

5. Conclusões

No CHCB a incidência da MH foi muito baixa, a acompanhar a diminuição da incidência da doença nas últimas décadas, e a esperança de nova gestação sem intercorrências tem aumentado graças a cada vez melhor monitorização, seguimento e tratamento das mulheres diagnosticadas com mola. Apenas 40% das doentes com MH no CHCB tiveram gravidez subsequente, não sendo conhecido se as restantes não o tivessem desejado.

Nas 2 mulheres que tiveram gravidez após uma MH, as gestações decorreram sem complicações e terminaram a termo com Recém-nascido vivo e sem malformações aparentes. Este resultado sugere, de acordo com a literatura, que uma gravidez após uma MH, apesar de merecer vigilância pré-natal mais apertada, em geral é bem tolerada, pelo que o médico deve demonstrar uma atitude positiva face a estas mulheres.

5.1. Forças e limitações

Este estudo tem como limitações o facto de ser uma investigação com carácter retrospectivo, o que implica estar dependente exclusivamente da informação presente nos processos clínicos, sendo importante realçar que a falta de registos nos processos clínicos pode condicionar alguns resultados.

Outra das limitações deste estudo, prende-se com o facto de a doença ser relativamente rara, associando-se à circunstância de se tratar de um hospital do interior de Portugal, resultando numa amostra bastante pequena, da qual não se podem tirar conclusões estatísticas fiáveis.

5.2. Sugestões e perspetivas futuras

Apesar de existir extensa bibliografia acerca deste tema ao longo dos anos, ainda se torna importante uma avaliação epidemiológica prospetiva com uma população de estudo bem caracterizada.

Assim, a criação de um registo nacional de Doenças Trofoblásticas Gestacionais seria uma mais valia para o seguimento e avaliação dos casos, tendo o potencial de esclarecer o impacto que estas patologias têm a nível nacional, de modo a melhor auxiliar e informar as mulheres que passam pela experiência de uma Gravidez Molar dos riscos a que estão sujeitas no seu futuro reprodutivo.

6. Bibliografia

1. Nguyen NMP, Slim R. Genetics and Epigenetics of Recurrent Hydatidiform Moles: Basic Science and Genetic Counselling. *Curr Obstet Gynecol Rep* [Internet]. 2014;3(1):55-64. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s13669-013-0076-1>
2. Hui P, Buza N, Murphy KM, Ronnett BM. Hydatidiform Moles: Genetic Basis and Precision Diagnosis. *Annu Rev Pathol Mech Dis* [Internet]. 2017 Jan 24;12(1):449-85. Disponível em: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-pathol-052016-100237>
3. Ghassemzadeh S, Kang M. Hydatidiform Mole [Internet]. *StatPearls*. 2018. p. 19-21. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29083593>
4. Monchek R, Wiedaseck S. Gestational Trophoblastic Disease: An Overview. *J Midwifery Womens Health* [Internet]. 2012;57(3):255-9. Disponível em: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=jlh&AN=104568846&site=ehost-live>
5. Shanbhogue AKP, Lalwani N, Menias CO. Gestational trophoblastic disease. *Radiol Clin North Am* [Internet]. 2013 Nov;51(6):1023-34. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcl.2013.07.011>
6. Stevens FT, Katzorke N, Tempfer C, Kreimer U, Bizjak GI, Fleisch MC, et al. Gestational Trophoblastic Disorders: An Update in 2015. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2015;75(10):1043-50.
7. Brown J, Naumann RW, Seckl MJ, Schink J. 15 years of progress in gestational trophoblastic disease: Scoring, standardization, and salvage. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2017;144(1):200-7. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.08.330>
8. Candelier J-J. The hydatidiform mole. *Cell Adh Migr* [Internet]. 2016;10(1-2):226-35. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/19336918.2015.1093275>
9. Carey L, Nash BM, Wright DC. Molecular genetic studies of complete hydatidiform moles. *Transl Pediatr* [Internet]. 2015;4(2):181-188. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26835372><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4729092>
10. de Andrade JM. Mola hidatiforme e doença trofoblástica gestacional. *Rev Bras Ginecol Obs* [Internet]. 2009;31(2):94-101. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19407915><http://www.scielo.br/pdf/rbgo/v31n2/08.pdf>

11. Lima L de LA, Parente RCM, Maestá I, Amim Junior J, de Rezende Filho JF, Montenegro CAB, et al. Clinical and radiological correlations in patients with gestational trophoblastic disease. *Radiol Bras* [Internet]. 2016;49(4):241-250. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27777478>
12. Shaaban AM, Rezvani M, Haroun RR, Kennedy AM, Elsayes KM, Olpin JD, et al. Gestational Trophoblastic Disease: Clinical and Imaging Features. *RadioGraphics* [Internet]. 2017;37(2):681-700. Disponível em: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/rg.2017160140>
13. Lurain JR. Gestational trophoblastic disease I: Epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. Vol. 203, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2010. p. 531-539.
14. Bruce S, Sorosky J. Gestational Trophoblastic Disease [Internet]. *StatPearls*. 2018. p. 1-4. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470267/>
15. Williams D, Hodgetts V, Gupta J. Recurrent hydatidiform moles. Vol. 150, *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*. 2010. p. 3-7.
16. Froeling FEM, Seckl MJ. Gestational Trophoblastic Tumours: An Update for 2014. *Curr Oncol Rep*. 2014;16(11).
17. Gadducci A, Lanfredini N, Cosio S. Reproductive outcomes after hydatiform mole and gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Endocrinol*. 2015;31(9):673-8.
18. Fonseca EKUN, Rodrigues MAS, Yamauchi FI, Baroni RH. “Bunch of grapes” in complete hydatidiform mole. *Abdom Radiol*. 2017;42(5):1606-7.
19. Berkowitz RS, Goldstein DP. Molar Pregnancy. *N Engl J Med* [Internet]. 2009;360(16):1639-45. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMcp0900696>
20. Matsui H, Iitsuka Y, Suzuka 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.

Anexos

A1 - Autorização do estudo pelo Conselho de Administração do CHCB

28.07.2017
Autorizado
20.07.2017

REPÚBLICA PORTUGUESA SAÚDE

SNS SERVIÇO NACIONAL DE SAÚDE

Centro Hospitalar Cova da Beira, EPE

Assunto: Projecto de Investigação n.º 57/2017 - "A gravidez molar. E depois?"	
Para: Exmo. Sr. Presidente do Conselho de Administração	Nº: 64/2017
De: Gabinete de Investigação e Inovação	Data: 20-07-2017

Em relação ao assunto em epígrafe, junto envio o pedido de autorização de Mariana Raquel Santos Fernandes, mestranda em Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde - Universidade da Beira Interior, para a realização de um estudo subordinado ao tema "A gravidez molar. E depois?", a realizar no Serviço de Obstetria e Ginecologia deste Centro Hospitalar.


Informo que se encontram reunidos todos os requisitos necessários de acordo com o Regulamento e Procedimentos do Centro de Investigação Clínica.

Informo, ainda, que o estudo não foi submetido ao parecer da Comissão de Ética de acordo com a tomada de decisão desta Comissão, constante na Ata nº 2, da reunião de 22 de Janeiro de 2009: "A Comissão de Ética decidiu ainda: -----"

Que o parecer da Comissão de Ética será dispensável sempre que não haja contacto direto com os doentes, como é o caso de consulta de processos clínicos e desde que o investigador se comprometa a manter a confidencialidade;...".

Com os melhores cumprimentos,

A Coordenadora do Gabinete de Investigação e Inovação,


(Dr.ª Rosa Saraiva)

Despacho:	Parecer:
-----------	----------

CHCB.IMP.CHCB.197

Ed.1

Rev.1

Gabinete de Inovação
31 JUL 2017