

ATUALIZAÇÃO DOS ÚLTIMOS ANOS DO DIAGNÓSTICO DE DOENÇAS TROFOBLÁSTICAS GESTACIONAIS

UPDATE ON THE LAST YEARS OF THE DIAGNOSIS OF GESTATIONAL TROPHOBLASTIC DISEASE

SANTOS, Bruna Nayara Silva¹; MOTA, Gabriele Ravene Santos¹; MACHADO, Daisy²

¹ Discente do Curso de Biomedicina da Universidade São Francisco;

² Professora Doutora do Curso de Biomedicina da Universidade São Francisco.

daisy.machado@usf.edu.br
gabriele.mota@mail.usf.edu.br
bruna.nayara@mail.usf.edu.br

RESUMO. A Doença Trofoblástica Gestacional (DTG) corresponde a um grupo de complicações da gestação causadas por uma diferenciação incorreta do trofoblasto. Dentre tais patologias estão: Mola Hidatiforme Completa (MHC), Mola Hidatiforme Parcial (MHP), Mola Hidatiforme Invasiva (MI), Coriocarcinoma, Tumor trofoblástico em sítio placentário (TTSP), Tumor Trofoblástico Epitelioide (TTE). O diagnóstico da MH foi revolucionado pelo emprego da ultrassonografia (USG). Sem dúvida, a dosagem de gonadotrofina coriônica humana (hCG) mostra valores elevados, frequentemente maior que 100.000 mIU/mL, muitas vezes não compatível com a idade gestacional, auxiliando no diagnóstico. O objetivo deste artigo é fornecer uma visão atualizada dos últimos anos sobre o diagnóstico de doenças trofoblásticas gestacionais. A metodologia utilizada foi a revisão da literatura dos últimos 10 anos das bases de dados PubMed, Google Acadêmico e LILACS. Conclui-se que atualmente a USG e dosagem de hCG compõem o diagnóstico da DTG. O diagnóstico definitivo é dado pela análise histológica do material proveniente do esvaziamento uterino. O diagnóstico de NTG é feito pelo o acompanhamento da dosagem semanal de hCG após o esvaziamento uterino.

Palavras-chave: Doenças trofoblástica gestacional; Mola hidatiforme; Neoplasias trofoblásticas gestacionais.

ABSTRACT. Gestational Trophoblastic Disease (GTD) corresponds to a group of pregnancy complications caused by incorrect differentiation of the trophoblast. Among these pathologies are: Complete Hydatidiform Mole (MHC), Partial Hydatidiform Mole (MHP), Invasive Hydatidiform Mole (IM), Choriocarcinoma, Trophoblastic Tumor at Placental Site (TTSP), Epithelioid Trophoblastic Tumor (TTE). The diagnosis of MH was revolutionized by the use of ultrasonography (USG). Undoubtedly, the human chorionic gonadotropin (hCG) dosage shows high values, often greater than 100,000 mIU/mL, often not compatible with the gestational age, aiding in the diagnosis. The aim of this article is to provide an updated overview of the last years on the gestational trophoblastic disease diagnosis. The methodology used was a literature review from the last 10 years of the PubMed, Google Scholar and LILACS databases. It is concluded that USG and hCG measurement currently make up the diagnosis of GTD. The definitive diagnosis is given by histological analysis of the material from uterine evacuation. The diagnosis of GTN is made by monitoring the weekly hCG dosage after uterine evacuation.



Keywords: Gestational Trophoblastic Disease; Hydatidiform Mole; Gestational Trophoblastic Neoplasia.

INTRODUÇÃO

O desenvolvimento humano inicia-se na fecundação, quando um espermatozoide se une ao ócito para formar uma única célula, o zigoto. Essa célula altamente especializada, totipotente, ou seja, capaz de diferenciar-se em qualquer tipo celular, marca o início de cada um de nós como indivíduo singular. O zigoto, visível a olho nu, contém cromossomos e genes provenientes da mãe e do pai. Ele se divide muitas vezes e transforma-se, progressivamente, em um ser humano multicelular, por meio de divisão, migração, crescimento e diferenciação celulares (MOORE et al., 2021). No normal desenvolvimento embrionário o trofoblasto começa por ser a cobertura exterior do blastocisto e vai formar o córion – a porção fetal da placenta – estabelecendo a via de nutrição entre o endométrio materno e o embrião. O trofoblasto é formado por três componentes: citotrofoblasto, sinciotrofoblasto e trofoblasto intermediário (MARQUES e CUNHA, 2012).

A doença trofoblástica gestacional (DTG) corresponde a um grupo de complicações da gestação causadas por uma diferenciação incorreta do trofoblasto. Dentre tais patologias estão: mola hidatiforme completa (MHC), mola hidatiforme parcial (MHP), mola hidatiforme invasiva (MI), coriocarcinoma, tumor trofoblástico em sítio placentário (TTSP), tumor trofoblástico epitelióide (TTE). A MHC e a MHP são benignas, com potencial maligno, e as quatro últimas compõem as neoplasias trofoblásticas gestacionais (NTG), que na maioria das vezes têm sua origem na mola hidatiforme (MH) (HAHN et al., 2018).

A MH é decorrente de uma alteração na fertilização, provocando diferenciação incorreta do trofoblasto, ocasionando danos à evolução da gestação (SECKL et al., 2010; ALTIERI, 2003). A MHC decorre de uma fecundação com óvulo sem núcleo ativo, portanto, todos os genes são paternos. Quanto ao cariótipo, 90% dos casos apresentam cariótipo 46,XX e os demais são formados de 46,XY. A MHP decorre de uma fecundação de um óvulo normal por dois espermatozoides ou um espermatozoide diploide. Em relação ao cariótipo, há triploidia (69,XXY) na maioria das vezes e, em alguns casos, tetraploidia (92,XXXXY), com o conjunto de cromossomos extras de origem paterna (ZARAGOZA et al., 2000). A mola invasiva é pouco frequente e seu reconhecimento precoce é essencial. Define-se como uma proliferação do tecido embrionário que penetra a parede uterina, pode furá-la e produzir invasão e destruição local, pelo o que também se conhece como *Corioadenoma destruens* (CUNNINGHAM et al., 2019).

Existem amplas variações na incidência relatada de DTG, com frequências mais altas relatadas na Ásia, Oriente Médio, e África, que podem ser influenciadas pelas dificuldades em obter informações precisas (HANCOCK et al., 2015; SUGRUE et al., 2021). No Brasil, estima-se que ocorra um caso de gravidez molar em cada 200-400 gestações (FERRAZ et al., 2014). NTG é doença cuja incidência tem ampla variação entre países e mesmo dentro deles. Revela a literatura predomínio em grupos populacionais mais pobres, nos quais ocorre um caso em 82 nascimentos (NGAN e SECKL, 2007).



O diagnóstico da MH foi revolucionado pelo emprego da ultrassonografia (USG). A USG possui boa sensibilidade, devendo ser realizada sempre que suspeita de DTG (HAHN et al., 2018). Sem dúvida, a dosagem de gonadotrofina coriônica humana (hCG) mostra valores elevados, frequentemente maior que 100.00,00 mUI/mL, muitas vezes não compatível com a idade gestacional, auxiliando no diagnóstico (BRAGA et al., 2014).

Uma vez que o diagnóstico é feito no primeiro semestre com exame de ultrassom, complicações como hiperemese gravídica, pré-eclâmpsia e hipotireoidismo são menos comuns. Se houver a passagem vaginal do produto gestacional, vesículas podem ser vistas. A aparência típica de favo de mel de uma mola completa raramente é vista, especialmente no primeiro trimestre. Tipicamente, há uma ausência de partes fetais e aparência cística da placenta. Portanto, a gravidez molar deve ser diagnosticada por exame histológico depois de evacuação de um aborto espontâneo ou suspeita de gravidez molar (NGAN et al., 2021).

Em relação à NTG, a clínica é variável e depende da extensão da doença e do diagnóstico histopatológico. A maioria das pacientes são assintomáticas, e o diagnóstico se dá pelo aumento de β -hCG durante o seguimento após evacuação uterina (HAHN et al., 2018).

Na suspeita de metástases à distância, exames de imagem devem ser solicitados. Raramente, molas invasivas e metastáticas podem ser diagnosticadas por histerectomia ou biópsia de lesão metastática (NGAN et al., 2021).

Vácuo-aspiração e curetagem, idealmente realizados sob orientação ultrassonográfica, são o método preferido de evacuação de uma gravidez molar independente do tamanho uterino se a manutenção da fertilidade é desejada (NGAN et al., 2021). Recomenda-se o uso de vácuo-aspiração, uma vez que a curetagem concorre para maior chance de perfuração uterina, amolecidos e aumentados estão estes úteros (TIDY et al., 2020). O tratamento da NTG é quimioterápico e atinge índices de cura superiores a 90% mesmo em presença de doença metastática, além de proporcionar baixos índices de recorrência (LURAIN, 2010).

Nas últimas décadas ocorreu melhora no prognóstico da doença, com a criação de centros de referência, avanços nas técnicas de esvaziamento uterino, dosagem precisa de hCG e do tratamento quimioterápico, que permitiram a cura sistemática das pacientes acometidas por essa grave moléstia da gravidez (HOEKSTRA et al., 2008).

Por conseguinte, o objetivo deste trabalho é fornecer uma visão atualizada sobre formas de diagnóstico das doenças trofoblásticas gestacionais nos últimos 10 anos.

METODOLOGIA

O presente trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica. Realizou-se levantamento de publicações em bases de dados nacionais e internacionais como SCIELO (Scientific Eletronic Library Online), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), Google Acadêmico e PUBMED. A busca foi realizada por meio de palavras-chave que incluem “doença trofoblástica gestacional”, “mola hidatiforme”, “diagnóstico DTG” e



“neoplasia trofoblástica gestacional”. Como fatores de inclusão foram utilizados artigos científicos publicados entre 2013 e 2023, sendo excluídos aqueles que não tratavam sobre o diagnóstico da DTG.

RESULTADOS

Para obtenção dos resultados e realização da discussão foram utilizados 10 artigos dos últimos 10 anos, os quais estão dispostos no quadro abaixo.

QUADRO 1 – ARTIGOS CIENTÍFICOS CONSULTADOS SOBRE DTG

TÍTULO	AUTORES	ANO DE PUBLICAÇÃO	FORMAS DE DIAGNÓSTICO DA DTG
Doença trofoblástica gestacional - atualização	BRAGA Antônio; OBEICA Bruna; MORAES Valéria; DA SILVA Evelise P.; JUNIOR Joffre Amim; FILHO Jorge Rezende.	2014	Dosagem de hCG, análise histopatológica, ultrassonografia.
Doença trofoblástica gestacional	JIMÉNEZ Priyanka Khanna.	2016	Dosagem de hCG, ultrassonografia.
Doença trofoblástica gestacional: como diagnosticar e tratar?	FERRAZ Leda; LOPES Patrícia de Fátima; RAMOS Catharina Albiero Bueno; BOECHAT Suelen Gonçalves; FONSECA Isabela Pereira; BRAGA Antônio.	2017	Ultrassonografia, análise histopatológica, dosagem de hCG.
Doença trofoblástica gestacional: diagnóstico e tratamento	HAHN Luisa; SFAIR Luísa Lenz; PICCININI Vitória Lucietto; SOARES José Antônio Perrone; FILHO Edson Vieira da Cunha.	2018	Ultrassonografia, dosagem de hCG, análise histopatológica, imunohistoquímica.
Doença trofoblástica gestacional	GONZÁLEZ Rodrigo Durón; MORERA Pamela Bolños.	2018	Dosagem de hCG, ultrassonografia.
Diagnóstico e gerenciamento de doenças trofoblásticas gestacionais: atualização de 2021	NGAN Hextan Y. S.; SECKL Michael J.; BERKOWITZ Ross S.; XIANG Yang; GOLFIER François; SHEKHARAN Paradan K.; LURAIN John R.; MASSUGER Leon.	2021	Ultrassonografia, análise histopatológica, dosagem de hCG.

Mola hidatiforme manifestações clínicas e critérios diagnósticos por imagem	RAMOS Bruna Vasconcelos; GUIMARÃES Ana Flávia Bereta Coelho; DOS SANTOS Maria Flávia Guimarães Corrêa; DORNELES Amanda Rocha; FONSECA Laura de Oliveira Regis; GONTIJO Marcela Cristina Caetano; SENE Isadora; CALCAGNO Amanda Braga.	2021	Dosagem de hCG, ultrassonografia.
Avanços no diagnóstico e manejo inicial de doenças trofoblásticas gestacionais	JOYCE Caroline M.; FITZGERALD Brendan; MCCARTHY Tommie V.; COULTER John; O'DONOGUE Keelin.	2022	Ultrassonografia, imunohistoquímica, dosagem de hCG.
O papel da ultrassonografia na doença trofoblástica gestacional	BRITO Letícia Martins ; RIBEIRO Andrey Filipi Thomaz; COSTA Ana Luisa Torres Guimarães; POLI Juliana; BRAGA Antônio.	2022	Dosagem de hCG, ultrassonografia.
Avanços no diagnóstico e manejo de doenças trofoblásticas gestacionais	LUKINOVIC Nusa; MALOVRH Eva Pavla; TAKAC Iztok; SOBOCAN Monika; KNEZ Jure.	2022	Ultrassonografia, análise histopatológica, dosagem de hCG.

Fonte: Próprio autor.

No quadro abaixo, encontram-se reunidas as diferentes formas de diagnóstico que podem ser utilizadas para cada tipo de doença trofoblástica gestacional, de acordo com os artigos selecionados.

Quadro 2 – TIPOS DE DIAGNÓSTICOS UTILIZADOS PARA AS DIFERENTES FORMAS DE DTG

DOENÇA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL	DIAGNÓSTICO
Mola hidatiforme parcial	Dosagem de hCG, ultrassonografia, análise histológica, imunohistoquímica.
Mola hidatiforme completa	Dosagem de hCG, ultrassonografia, análise histológica, imunohistoquímica.
Mola invasiva	Dosagem de hCG, ultrassonografia, análise histopatológica.
Coriocarcinoma	Dosagem de hCG, ultrassonografia, análise histopatológica.
Tumor trofoblástico epitelioide	Dosagem de hCG, ultrassonografia, análise histopatológica.



Fonte: Próprio autor.

Nas figuras abaixo é possível observar a aparência típica de um exame de ultrassonografia de MH. Consoante a Brito et al. (2022), na MHC (figura 1) não se identifica a presença de embrião/feto ou anexos, exceto em raros casos, de gravidez molar gemelar. No segundo trimestre, essas vesículas hidatiformes tornam-se cada vez maiores em número e tamanho. Enquanto na MHP (figura 2), é possível identificar anexos embriofetais (tais como cordão umbilical, membrana amniótica e vesícula vitelina).

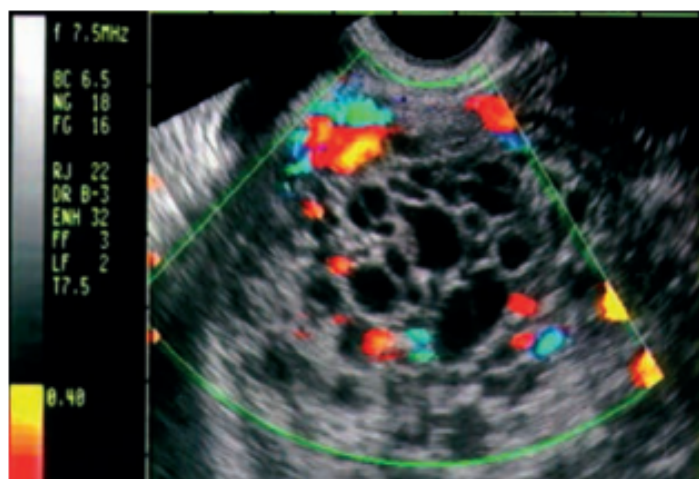


Figura 1. US de mola hidatiforme completa

Fonte: BRITO et al., 2022.



Figura 2. US de mola hidatiforme parcial

Fonte: BRITO et al., 2022.

Pode-se observar malformação grave fetal associada à MHP, como relatado por Brito et al. (2022).

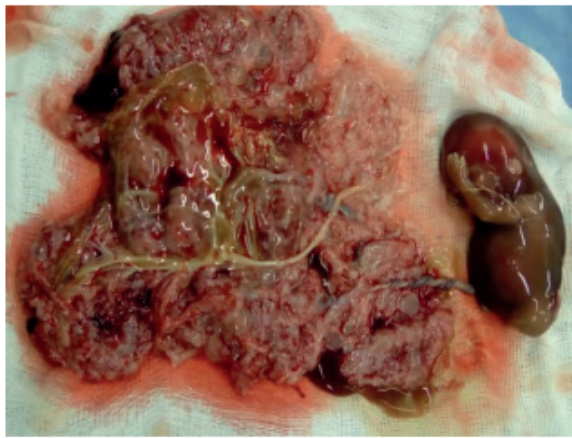


Figura 3. Mola hidatiforme parcial

Fonte: BRITO et al., 2022.

DISCUSSÃO

Todos os artigos abordam a USG e dosagem de hCG como forma de diagnóstico da doença trofoblástica gestacional. Cinco dos 10 artigos mencionam análise histológica como diagnóstico definitivo. Dois artigos mencionam técnicas de imuno-histoquímica como forma de diferenciar a MHC da MHP.

Em seu artigo de revisão, Brito et al. (2022) informa sobre a importância da anamnese e do exame físico para despistar a DTG, e que a dosagem de hCG associada a US são de extrema importância para um diagnóstico precoce. Além disso, conclui que na progressão maligna, a US é essencial para o estadiamento, bem como recurso de valia para sugerir o desfecho da doença.

Como foi brevemente citado, notou-se que os valores de hCG se mostram elevados, acima de 100.000 UI/L, quase sempre sem condizer com a idade gestacional, isso porquê a hCG se trata de um marcador biológico da gestação e em casos de MH e NTG ele é produzido excessivamente pelo organismo (BRAGA et al, 2014).

A USG tornou possível um diagnóstico precoce da doença, na fase ainda assintomática da enfermidade. Devido a isso, sintomas clássicos como o sangramento vaginal são observados com menos frequência (JIMÉNEZ, 2016).

O diagnóstico da forma clínica maligna da doença é feito através da dosagem semanal de hCG após o esvaziamento uterino, pois os valores deste hormônio seguem continuamente aumentados, confirmando uma neoplasia (GONZÁLEZ e MORERA, 2018).

Já o exame histopatológico é considerado por alguns autores como sendo de caráter absoluto, tendo em vista, que há coleta de uma amostra do material para biópsia, deste modo o especialista estuda as células do tecido e consegue identificar se o mesmo se trata da mola hidatiforme ou de uma neoplasia trofoblástica gestacional (RAMOS et al, 2021).

De acordo com a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO), pode-se diagnosticar uma NTG após o exame histopatológico para confirmação de coriocarcinoma, ou após a medição do hCG por três semanas, ou mais, apresentarem níveis aumentados ou relatarem um platô consecutivos (GONZÁLEZ e MORERA, 2018).

A FIGO ainda classifica a doença em quatro estágios, sendo o estágio I quando a doença ocorre somente no útero; estágio II, quando ela se estende a estruturas anexas aos útero como a vagina, por exemplo; estágio III, a NTG alcança o pulmão; estágio IV, ela atinge outros locais metastáticos (GONZÁLEZ e MORERA, 2018).

Uma vez que seja confirmada a NTG, inicia-se um processo de estadiamento da mesma para que se saiba o quanto ela se disseminou para que se possa escolher a forma correta para o tratamento do estágio da doença. Para que isso seja possível a FIGO aconselha que sejam realizados hemogramas, que as amostras histopatológicas anteriormente coletadas sejam revistas, que sejam realizados exames para avaliação das funções renais e hepáticas da paciente, realização de US para avaliar a extensão da doença, realizar ressonância magnética do cérebro, tomografia computadorizada abdomino-pélvico e radiografia do tórax para identificação de possíveis metástases (GONZÁLEZ e MORERA, 2018).

CONCLUSÃO

As doenças trofoblásticas gestacionais são doenças graves, no entanto raras, e devido a isso são pouco conhecidas pela população brasileira. Através dos artigos analisados, é possível concluir que a USG e dosagem de hCG compõem o diagnóstico da doença trofoblástica gestacional, enquanto o diagnóstico definitivo é dado pela análise histológica do material proveniente do esvaziamento uterino. A NTG é diagnosticada através da dosagem semanal de hCG após o esvaziamento uterino. A técnica de imuno-histoquímica auxilia na diferenciação entre a MHP e a MHC.

A forma de diagnóstico de tais enfermidades mudou nos últimos anos, beneficiando indivíduos afetados pela doença, uma vez que tornou-se possível obter um diagnóstico na fase ainda assintomática e dar início ao tratamento, diminuindo o aparecimento de complicações e agravamento para um quadro clínico maligno, além da possibilidade da manutenção da preservação da fertilidade, para aquelas que possuem desejo de uma gestação futura, contribuindo assim para uma melhoria de qualidade de vida e diminuição de gastos no sistema de saúde.



REFERÊNCIAS

1. MOORE, K. M.; PERSAUDE, T. V. N.; TORCHIA, M. **Embriologia Clínica**. 11 ed. Guanabara Koogan. Rio de Janeiro. 2021. 452 p.
2. MARQUES, V.; CUNHA, T. M. Doença Trofoblástica Gestacional. **Acta Radiológica Portuguesa**, Vol.XXIV, no 93, pág. 35-40, Jan.-Mar., 2012.
3. HAHN, L.; SFAIR, L. L.; PICCINI, V. L.; SOARES, J. A. P.; FILHO, E. V. C. Doença trofoblástica gestacional: diagnóstico e tratamento. **ACTA MEDICA**, Porto Alegre, VOL. 39, N. 2, p. 138. 2018.
4. NGAN, S.; SECKL, M. J. Gestational trophoblastic neoplasia management: an update. **Curr Opin Oncol** [Internet]. 2007;19(5):486–91.
5. SECKL, M.J.; SEBIRE, N.J.; BERKOWITZ, R.S. Gestational trophoblastic disease. **Lancet** [Internet]. 2010;376(9742):717–29.
6. ALTIERI, A.; FRANCESCHI, S.; FERLAY, J.; SMITH, J.; VECCHIA, C. L. Epidemiology and Etiology of Gestational Trophoblastic Diseases. **Lancet Oncol**. 2003;4(11):670–8.
7. ZARAGOZA, M. V.; SURTI, U.; REDLINE, R. W.; MILLIE, E.; CHAKRAVARTI, A.; HASSOLD, T.J. Parental Origin and Phenotype of Triploidy in Spontaneous Abortions: Predominance of Diandry and Association with the Partial Hydatidiform Mole. **Am J Hum Genet**. 2000;66(6):1807–20.
8. CUNNINGHAM, G. F.; KENNETH, J. L.; STEVEN, L.B.; JODI, S.D.; HOFFMAN B.L., et al. Enfermedad trofoblástica gestacional. En: **Williams Obstetrics**. 25ed. New York: McGraw-Hill Education. p:257-65. 2019.
9. HANCOCK, B.W.; SECKL, M.J.; BERKOWITZ, R.S. eds. **Gestational Trophoblastic Disease**. 5 ed. Disponível em: <<https://isstd.org/gtd-book.html>>. Acesso em 1/11/2023.
10. SUGRUE, R.; FOLEY, O.; ELIAS, K.M. et al. Outcomes of minimally invasive versus open abdominal hysterectomy in patients with gestational trophoblastic disease. **Gynecol Oncol**. 2021;160:445-449.
11. BRAGA, A.; OBEICA, B.; MORAES, V.; SILVA, E. P.; AMIM-JUNIOR, J.; REZENDE-FILHO, J. Doença trofoblástica gestacional – atualização. **Revista HUPE**, Rio de Janeiro, 2014;13(3):54-60.
12. FERRAZ, L.; BURLÁ, M.; LOPES, P.; BRAGA, A. Impacto da ingestão dietética e do estresse oxidativo em pacientes com doença trofoblástica gestacional. **Femina**. 2014;42(3):153.
13. NGAN, H. Y. S.; SECKL, M. J.; BERKOWITZ, R. S.; XIANG, Y.; GOLFIER, F.; SEKHARAN, P. K.; LURAIN, J. R.; MASSUGER, L. Diagnosis and management of gestational trophoblastic disease: 2021 update. **FIGO CANCER REPORT 2021**. 2021.
14. TIDY, J.; SECKL, M.; HANCOCK, B. W. The management of gestational trophoblastic disease. **Green-top Guideline** No. 38. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. 2020.



15. 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.
16. HOEKSTRA, A.V. et al. — Gestational trophoblastic neoplasia: Treatment outcomes. **Obstet. Gynecol.**, 112(2, Pt 1): 251-8, 2008.
17. BRITO, L. M.; RIBEIRO, A. F. T.; COSTA, A. L. T. G.; POLI, J.; BRAGA, A. O papel da ultrassonografia na doença trofoblástica gestacional. **Femina.** 2022;50(10):624-30.
18. JIMÉNEZ, P. K. Enfermedad Trofoblástica Gestacional. **Revista Medica de Costa Rica y Centroamerica.** LXXIII (618). p. 173-178. 2016.
19. GONZÁLES, R. D.; MORERA, P. B. Enfermedad Trofoblástica Gestacional. **Medicina Legal de Costa Rica**, Vol. 35. 2018.
20. RAMOS, B. V.; GUIMARÃES, A. F. B. C.; SANTOS, M. F. G. C.; DORNELES, A. R.; FONSECA, L. O. R.; GONTIJO, M. C. C.; SENE, I.; CALCAGNO, A. B. Mola hidatiforme: manifestações clínicas e critérios diagnósticos por imagem. **Brazilian Journal of Health Review**, v.4, n.1, p.3607-3616. 2021.

