

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Marcos Montanha Ramos

**Preditores clínicos de hipertireoidismo em mulheres com mola
hidatiforme completa**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para a obtenção do título de Doutor – Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia.

**Orientadora: Profa. Associada. Izildinha Maestá
Coorientador: Prof. Dr. Ross S. Berkowitz
Coorientador: Prof. Dr. Roberto Antônio de Araújo Costa**

**Botucatu
2021**

Marcos Montanha Ramos

**Preditores clínicos de hipertireoidismo em mulheres com mola
hidatiforme completa**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de
Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para a
obtenção do título de Doutor – Programa de
Pós-Graduação em Tocoginecologia.

Orientadora: Profa. Associada. Izildinha Maestá
Coorientador: Prof. Dr. Ross S. Berkowitz
Coorientador: Prof. Dr. Roberto Antônio de Araújo Costa

Botucatu
2021

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÊC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Ramos, Marcos Montanha.

Preditores clínicos de hipertireoidismo em mulheres com mola hidatiforme completa / Marcos Montanha Ramos. - Botucatu, 2021

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Izildinha Maestá

Coorientador: Ross Stuart Berkowitz

Coorientador: Roberto Antônio de Araújo Costa

Capes: 40101150

1. Hipertireoidismo. 2. Gonadotropina coriônica. 3. Doença trofoblástica gestacional. 4. Hormônios tireoidianos. 5. Mola hidatiforme.

Palavras-chave: Doença trofoblástica gestacional; Gonadotropina coriônica humana; Hipertireoidismo; Hormônios tireoidianos; Mola hidatiforme.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho:

Aos meus pais, Maria Aparecida e Idnei, pelo amor e apoio incondicional e por me guiarem sempre pelos caminhos da honestidade e do respeito. Amo vocês.

Aos meus irmãos, sobrinhos e cunhados por representarem o melhor significado da palavra Família.

À Camila Fernandes Pollo pelo amor, carinho e paciência com que alimenta nossa parceria dia após dia.

Aos grandes amigos que a vida me deu (e continua me dando) de presente, por aliviarem minhas angústias sempre que necessário e compartilharem a alegria das vitórias.

A todos os mestres que passaram por minha vida. Obrigado por compartilharem seus conhecimentos na difícil tarefa de educar, formar e orientar.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, por sempre iluminar meus caminhos e guiar-me em todas as minhas escolhas.

A todos os pacientes do Hospital das Clínicas de Botucatu, em especial àquelas atendidas pelo Centro de Doenças Trofoblásticas de Botucatu - UNESP;

À professora doutora Izildinha Maestá, orientadora deste estudo, por sua incansável dedicação, paciência e amizade. Por todos os finais de tarde no laboratório, onde resultados de hCG e discussões sobre as pacientes começaram a dar origem a este projeto, mesmo sem imaginarmos. Por seu amor, e não há outra palavra mais adequada, ao seu trabalho e pacientes;

Aos coorientadores deste trabalho, professores doutores Ross S. Berkowitz e Roberto Antônio de Araújo Costa por suas valiosas contribuições ao longo destes anos de estudo e por nos permitir uma troca de experiência internacional, harvardiana.

À aluna do curso de medicina e pesquisadora de iniciação científica Cecília Guimarães Ferreira Fonseca, por sua ajuda inestimável com todos os infundáveis dados em prontuários;

Aos professores doutores Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto e Antônio Rodrigues Braga Neto, por dividirem seus conhecimentos em endocrinologia e doenças trofoblásticas durante todo o processo e principalmente em nosso exame de qualificação, as luzes que nos ofertaram sempre serão lembradas.

À Camila Fernandes Pollo, por toda ajuda e apoio, desde a decisão de enfrentar este desafio até a entrega de sua última versão, de maneira contínua, amável e dedicada.

A todos os funcionários do departamento de ginecologia e obstetrícia, biblioteca, arquivo, ambulatórios, laboratórios e enfermarias da Faculdade de Medicina de Botucatu, envolvidos de maneira indireta na elaboração deste trabalho.

À Juliana Quinalha, cuja dissertação de mestrado, de certa forma, foi precursora deste estudo. Nossa amizade sempre rendeu bons frutos.

À professora doutora Regina Takahira, todos os residentes e amigos de trabalho do Laboratório clínico veterinário FMVZ UNESP Botucatu.

A todos vocês, meus sinceros agradecimentos.

EPÍGRAFE

“
Não sabendo que era impossível, foi lá e fez.
Jean Cocteau

RESUMO E DESCRITORES

Ramos MM. Preditores clínicos de hipertireoidismo em mulheres com mola hidatiforme completa [tese]. Botucatu. Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, 2021.

Objetivos: Identificar os fatores clínicos associados ao hipertireoidismo na apresentação e acompanhar a função tireoidiana pós-esvaziamento uterino em mulheres com mola hidatiforme completa (MHC). **Métodos:** Estudo observacional e retrospectivo de pacientes diagnosticadas com MHC, tratadas e acompanhadas no Centro de Doenças Trofoblásticas de Botucatu no período entre 2002 e 2018. Os dados clínicos foram extraídos de banco de dados e prontuários médicos. O hCG sérico, TSH e T4 livre foram avaliados pré e pós-esvaziamento uterino, semanalmente. O hipertireoidismo foi classificado como manifesto ou subclínico. As associações de fatores clínicos com hipertireoidismo na apresentação foram avaliadas por análise bivariada de cada fator clínico. As variáveis que apresentaram valor de $p < 0,20$ na exploração bivariada e com relevância clínica foram usadas no modelo de regressão logística múltipla. Adicionalmente, curvas ROC foram construídas para avaliar o desempenho de hCG e altura uterina como preditores clínicos de hipertireoidismo e hipertireoidismo manifesto. O acompanhamento da função tireoidiana pós-esvaziamento uterino, até sua normalização, foi analisado descritivamente. O nível de significância foi estabelecido em $p < 0,05$. **Resultados:** Das 137 pacientes com MHC, 69 (50,4%) tinham hipertireoidismo. Destas, 30 (43,5%) hipertireoidismo subclínico e 39 (56,5%) manifesto. AU >16cm, >IG, maior volume do útero em US, presença de anemia, cistos de ovário >6cm, pré-eclâmpsia, hiperêmese e SDR, foram mais frequentes em mulheres com hipertireoidismo. Mediana de hCG foi significativamente maior na presença de hipertireoidismo. Mulheres com hipertireoidismo manifesto tiveram mediana de idade mais baixa, frequência mais alta de pré-eclâmpsia, hiperêmese e mediana de hCG pré-esvaziamento mais alta, em comparação com as mulheres com hipertireoidismo subclínico. No modelo de regressão logística múltipla, AU >IG e cistos de ovário >6cm foram associados significativamente com hipertireoidismo, hipertireoidismo subclínico e fortemente associado com hipertireoidismo manifesto. AU >16cm também foi associada significativamente com hipertireoidismo. Curvas ROC dos valores de hCG para prever hipertireoidismo e hipertireoidismo manifesto mostraram poder discriminatório: (AUC 0,93, ponto de corte 430.559,00 UI/L, sens. 85,5%, esp. 83,8% e acurácia 84,6%) e (AUC 0,65, ponto de corte 806.562,00 UI/L, sens. 64,1%, esp. 63,3% e acurácia 63,7%), respectivamente. Entre as mulheres com hipertireoidismo na apresentação, conversão para

hipotireoidismo transitório foi observada em 13% (n=9), diagnosticado entre 1,7 e 3,5 semanas (mediana de 2,3) pós-esvaziamento e persistente por mediana de 2,5 meses. Nestas pacientes, a normalização de TSH ocorreu em mediana de 12,9 semanas. Nas demais 25 pacientes (36,2%) com hipertireoidismo subclínico e 35 (50,7%) manifesto, tempos medianos para normalização do TSH foram de 2,1 e 3 semanas, respectivamente, enquanto a normalização de hCG se deu em mediana de 12 e 13,5 semanas, respectivamente. Nas mulheres com hipertireoidismo manifesto, o tempo mediano para normalização do T4L foi de 2 semanas. **Conclusões:** AU >16cm , >IG e cistos de ovário >6cm foram preditores de hipertireoidismo na apresentação da MHC. AU >IG e cistos de ovário >6cm foram fatores associados com hipertireoidismo subclínico e ainda mais fortemente associado com manifesto. O melhor ponto de corte de hCG para predição de hipertireoidismo manifesto foi 806.562,00 UI/L. Normalização dos hormônios da função tireoidiana ocorreu entre 2 e 3 semanas após esvaziamento uterino em pacientes com hipertireoidismo, subclínico ou manifesto.

Palavras-chave: Doença Trofoblástica Gestacional; Mola Hidatiforme; Hipertireoidismo; Gonadotrofina Coriônica Humana; Hormônios Tireoidianos.

ABSTRACT AND DESCRIPTORS

Ramos MM. Clinical predictors of hyperthyroidism in women with complete hydatidiform mole [thesis]. Botucatu, São Paulo State University “Júlio de Mesquita Filho”, 2021

Objectives: To identify the clinical factors associated with hyperthyroidism at presentation and closer follow up thyroid function after uterine evacuation in women with complete hydatidiform mole (CHM). **Methods:** Observational and retrospective study of patients diagnosed with CHM, treated and followed up at the Center for Trophoblastic Diseases in Botucatu between 2002 and 2018. Clinical data were extracted from databases and medical records. Serum hCG, TSH and free T4 were assessed weekly and before uterine evacuation. Hyperthyroidism was classified as overt or subclinical. Associations of clinical factors with hyperthyroidism at presentation were assessed by bivariate analysis of each clinical factor. Variables with a p-value <0.20 in the bivariate exploration and with clinical relevance were used in the multiple logistic regression model. In addition, ROC curves were constructed to assess the performance of hCG and uterine height as clinical predictors of hyperthyroidism and overt hyperthyroidism. Closer follow up of thyroid function after uterine evacuation, until its normalization, was analyzed descriptively. The level of significance was set at $p < 0.05$. **Results:** Of 137 patients with CHM, 69 (50.4%) had hyperthyroidism. Of these, 30 (43.5%) subclinical hyperthyroidism and 39 (56.5%) overt. UH>16cm, >GA, greater volume of the uterus in US, presence of anemia, ovarian cysts >6cm, pre-eclampsia, hyperemesis and ARDS, were more frequent in women with hyperthyroidism. Median of hCG was significantly higher in the presence of hyperthyroidism. Women with overt hyperthyroidism had a lower median age, a higher frequency of, pre-eclampsia, hyperemesis, and a higher median of pre-evacuation hCG, compared to women with subclinical hyperthyroidism. In the multiple logistic regression model, UH >GA and ovarian cysts >6 cm were significantly associated with hyperthyroidism, subclinical hyperthyroidism and strongly associated with overt hyperthyroidism. UH >16cm was also significantly associated with hyperthyroidism. ROC curves of hCG values to predict hyperthyroidism and overt hyperthyroidism showed discriminatory power: (AUC 0.93, cut-off 430,559.00 IU/L, sens. 85.5%, spec. 83.8% and accuracy 84.6 %) and (AUC 0.65, cutoff 806,562.00 IU/L, sens. 64.1%, spec. 63.3% and accuracy 63.7%), respectively. Among women with hyperthyroidism at presentation, conversion to transient hypothyroidism was observed in 13% (n = 9), diagnosed between 1.7 and 3.5 weeks (median of 2.3) after evacuation and persistent for a median of 2.5 months. In

theses patients, TSH normalization occurred at a median of 12.9 weeks. In the remaining 25 patients (36.2%) with subclinical hyperthyroidism and 35 (50.7%) overt, median times to normalization of TSH were 2.1 and 3 weeks, respectively, while hCG normalization occurred at a median of 12 and 13.5 weeks, respectively. In women with overt hyperthyroidism, the median time to normalization of the fT4 was 2 weeks. **Conclusions:** UH >16cm, >GA and ovarian cysts >6cm were predictors of hyperthyroidism in the presentation of MHC. UH >GA and ovarian cysts >6cm were factors associated with subclinical hyperthyroidism and even more strongly associated with overt. The best cut-off for hCG to predict overt hyperthyroidism was 806,562.00 IU/L. Normalization of thyroid function hormones occurred between 2 and 3 weeks after uterine evacuation in patients with hyperthyroidism, subclinical or overt.

Keywords: Gestational Trophoblastic Disease; Hydatidiform Mole; Hyperthyroidism; Human Chorionic Gonadotropin; Thyroid Hormones.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AU – Altura uterina

AUC – Área sob a curva

CAAE – Certificado de apresentação e apreciação ética

CDTB – Centro de doenças trofoblásticas de Botucatu

cm – Centímetros

cm³ – Centímetros cúbicos

CMIA - Imunoensaio quimioluminescente de micropartículas

DAT – Drogas antitireoidianas

DTG – Doença trofoblástica gestacional

Esp. – Especificidade

FSH – Hormônio folículo-estimulante

g/dL – Gramas por decilitro

hCG – Gonadotrofina coriônica humana

IC – Intervalo de confiança

IG – Idade gestacional

LH – Hormônio luteinizante

Max. – Máximo

MH – Mola hidatiforme

MHC – Mola hidatiforme completa

MHP – Mola hidatiforme parcial

Min. – Mínimo

mmHg – Milímetros de mercúrio

ng/dL – Nanogramas por decilitro

NTG – Neoplasia trofoblástica gestacional

OR – Razão de chances ou de possibilidades

ROC – Curvas de características de operação do receptor

SDRA – Síndrome do desconforto respiratório agudo

Sens. – Sensibilidade

T3 - Triiodotiroxina

T4 - Tiroxina

T4L – Tiroxina livre

TBG – Globulina ligadora de tiroxina

TSH – Hormônio tireoestimulante

UI/L – Unidades internacionais por litro

US – Ultrassonografia

VPN – Valor preditivo negativo

VPP – Valor preditivo positivo

α -hCG – Gonadotrofina coriônica humana subunidade alfa

β -hCG – Gonadotrofina coriônica humana subunidade beta

μ UI/mL – Microunidades internacionais por mililitro

Sumário

INTRODUÇÃO.....	14
I- INTRODUÇÃO.....	15
OBJETIVOS.....	23
II – OBJETIVOS	24
MÉTODOS.....	25
III- MÉTODOS	26
Aspectos éticos	26
Desenho, período e local do estudo	26
População: critérios de inclusão e não inclusão.....	26
Protocolo do estudo	26
Análise estatística dos dados.....	28
RESULTADOS E DISCUSSÃO	29
IV- RESULTADOS.....	30
V- DISCUSSÃO.....	37
CONCLUSÃO.....	43
VI- CONCLUSÃO	44
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	45
VII- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	46
VIII- ANEXO.....	55

INTRODUÇÃO

I- INTRODUÇÃO

A mola hidatiforme (MH) é uma condição pré-maligna que se desenvolve no útero como resultado de uma gestação não viável. MH está incluída em um grupo mais amplo conhecido como doença trofoblástica gestacional (DTG) que compreende, além da MH, as neoplasias trofoblásticas gestacionais (NTG): mola invasora, coriocarcinoma, tumor trofoblástico do sitio placentário e tumor trofoblástico epitelióide.(1,2)

Estima-se incidência de um caso de MH a cada 1000 a 2000 gestações no Ocidente, sendo de duas a seis vezes maior na América Latina.(3,4) Apesar de ser uma doença incomum da gravidez, MH representa um importante problema em termos de saúde reprodutiva, por sua morbidade, mortalidade e risco de comprometimento do potencial reprodutivo das pacientes.(5) Nos extremos da idade reprodutiva o risco de MH é maior, sendo ligeiramente mais elevado para as mais jovens (1: 378-563 para adolescentes com idades entre 14-17 anos, respectivamente) e significativamente aumentado para aquelas acima de 40 anos (1: 423 aos 40 anos e 1: 101 aos 45 anos).(6)

Existem dois tipos de MH, completa e parcial, que se distinguem por suas características histopatológicas e padrões cromossômicos. Suas características comuns incluem o estado hidrópico das vilosidades, que consistem em graus variados de proliferação trofoblástica e edema do estroma viloso.(4,7,8)

A mola hidatiforme parcial (MHP) surge em casos de triploidia, que resulta de erro de fertilização por mecanismos como dispermia ou fertilização de um oócito secundário haploide por um espermatozoide diploide. Na MHP, embrião/feto, cordão e membrana amniótica podem estar presentes. As vilosidades hidrópicas apresentam hiperplasia moderada, sem anaplasia celular.(9–13)

Mola hidatiforme completa (MHC) apresenta cromossomos exclusivamente paternos, sendo em sua maioria 46, XX. Um oócito secundário vazio é fecundado por um espermatozoide 23, X, ocorrendo posteriormente a duplicação do genoma paterno. Aproximadamente 10% das MHC são derivadas da fecundação de um oócito secundário vazio por dois espermatozoides.(11–15)

O diagnóstico de MHC é estabelecido com base em achados ultrassonográficos sugestivos e confirmado por exame histopatológico.(16,17) A partir de 1998, foi inserida a análise imunoistoquímica da expressão do p57 (KIP2).(18,19)

Aproximadamente 15 a 20% dos casos de MHC e 1 a 4% de MHP progridem para neoplasia trofoblástica gestacional pós-molar (NTG) exigindo tratamento quimioterápico.(20)

A apresentação das pacientes com MHC pode cursar com complicações clínicas (incluindo complicações de emergência), entre elas, quadro cardiorrespiratório grave, pré-eclâmpsia precoce, hemorragias, anemia, útero aumentado para a idade gestacional, hiperêmese gravídica, presença de cistos de ovário, hipertireoidismo e crise tireotóxica.(21–23) Tais complicações podem ser potencialmente fatais e também acarretar em um maior risco de progressão para neoplasia trofoblástica gestacional.(24)

Complicações pulmonares

Complicações pulmonares durante ou logo após esvaziamento uterino podem ser fatais em cerca de 1% das mulheres com MHC.(25) Estudos demonstram complicações pulmonares agudas em 10% das mulheres com MH e 25 a 30% quando há presença de úteros volumosos associado a outros fatores como, por exemplo, anemia, pré-eclâmpsia ou hipertireoidismo. Grave quadro cardiorrespiratório pode estar presente e ser confundido com insuficiência cardíaca ou embolia pulmonar.(26) Pacientes com complicações pulmonares associadas à MHC podem ter maior risco de ocorrência de NTG.(27)

Pré-eclâmpsia

Complicação grave, embora rara nos dias atuais, causada pela acentuada hiperplasia trofoblástica. Sua sintomatologia não difere da descrita em gestações não molares: edema pulmonar, hipertensão, proteinúria e inchaço generalizado. Faz-se necessário controle pós-molar rigoroso, pelo maior risco de evolução para NTG.(28)

Hemorragia

O sangramento é o sinal mais frequente da MHC (80 a 90% dos casos) e ocorre em quantidades variadas, geralmente no primeiro trimestre.(23,29) Muitas vezes acompanhada por dor difusa e pressão abdominal (hipogástrio). Clinicamente semelhante a uma ameaça de aborto e se abundante pode causar anemia.(30)

Anemia

As hemorragias vaginais contínuas e/ou sangramentos ocultos presentes na gravidez molar, podem levar as pacientes a quadros leves, moderados ou até mesmo graves de anemia.(31) Apenas 5% das pacientes irão apresentar anemia significativa (hemoglobina <9 g/dL).(29)

Útero aumentado para a idade gestacional

Volume uterino a partir de quatro centímetros acima do esperado para a idade gestacional representa fator de risco no seguimento pós-molar em pacientes com MH. Estas pacientes tem maior chance de perfuração uterina durante esvaziamento do útero, possível embolização trofoblástica pulmonar e maior chance de evolução para a forma maligna da doença.(2)

Hiperêmese gravídica

A quantidade de hormônio hCG (gonadotrofina coriônica humana) extremamente elevada e grande quantidade de tecido trofoblástico podem causar náuseas e vômitos (30), cinco ou mais episódios por dia, exigindo administração de antieméticos.(32)

Presença de cistos de ovário

A hiperreação luteínica encontrada em pacientes com MH, é causada pelo estímulo exagerado do hormônio hCG, bem como a maior sensibilidade ovariana a esse hormônio. Assim, nestas pacientes é possível encontrar ovários com grandes e múltiplos cistos, bilaterais e multiloculados com líquido claro em seu interior.(33)

Essa situação, benigna, acontece em cerca de 25% dos casos de MHC.(34) O tamanho dos cistos é proporcional à atividade do hCG na massa trofoblástica. A presença ou não de cistos de ovário acima de seis centímetros é dado relevante para estabelecer o prognóstico da paciente, podendo ser responsável pela lenta queda dos níveis séricos de hCG no seguimento pós-molar assim como maior risco de progressão para a forma maligna da doença.(35)

A regressão dos cistos, em geral, se dá de maneira espontânea por volta de 6 a 8 semanas após esvaziamento uterino, com a redução dos níveis séricos de hCG.(33)

Disfunções da tireoide

Hipotireoidismo

Estado clínico que resulta da baixa quantidade de hormônios tireoidianos circulantes, insuficientes para suprir a função orgânica normal.(36) A deficiência na produção dos hormônios tireoidianos pode ser grave (hipotireoidismo declarado ou manifesto) ou moderada (hipotireoidismo subclínico). Os níveis reduzidos dos hormônios tireoidianos provoca aumento do hormônio tireoestimulante TSH.(37–39)

Tireotoxicose

O termo tireotoxicose refere-se ao estado clínico que resulta da inapropriada presença em excesso de hormônios tireoidianos circulantes, devido ou não a hiperfunção da glândula tireoide.(39,40)

Hipertireoidismo

O termo hipertireoidismo é uma forma de tireotoxicose, devido à síntese e secreção inadequadamente altas dos hormônios tireoidianos pela glândula tireoide.(39,40) A função da glândula tireoide é retirar o iodo da dieta e transformá-lo em triiodotiroxina (T3) e tiroxina (T4). De extrema importância para regulação e controle do índice metabólico do corpo, que quando comprometido, abala o metabolismo de carboidratos, proteínas e lipídios.(41,42)

Crise Tireotóxica

Crise tireotóxica, ou tempestade tireoidiana, constitui uma exacerbação aguda da disfunção da glândula tireoide com lesão de órgãos. É uma condição clínica de hipertireoidismo súbito grave, acompanhado de descompensação fisiológica.(43) A crise tireotóxica pode resultar em hipermetabolismo extremo, hipertermia, taquicardia, hipertensão, coma e até morte.(40)

Tratamento do hipertireoidismo

O tratamento adequado para hipertireoidismo, assim como algumas outras formas de tireotoxicose, requer diagnóstico preciso. Os tratamentos incluem o uso de betabloqueadores, fármacos antitireoidianos, iodoterapia, tratamento cirúrgico e plasmaferese.(40,44–46)

Fármacos antitireoidianos

Atualmente, o tratamento para o hipertireoidismo através de fármacos antitireoidianos é feito através dos fármacos metimazol (ou tiamazol) e propiltiouracil. Dentre eles, o metimazol é considerado a primeira escolha para o tratamento, por apresentar menor risco de toxicidade hepática grave. Propiltiouracil é mais utilizado na presença de crises tireotóxicas ou no primeiro trimestre da gestação, por apresentar menor risco de teratogênese.(39,40)

Os fármacos antitireoidianos agem impedindo a formação dos hormônios tireoidianos T3 e T4.(47)

Betabloqueadores

O uso de medicamentos betabloqueadores deve ser considerado em pacientes

sintomáticos, com diagnóstico ou suspeita clínica de tireotoxicose.(48,49) Betabloqueadores diminuem a frequência cardíaca, pressão arterial, tremores, a labilidade emocional e a intolerância aos exercícios.(49) O betabloqueador não seletivo propranolol é o mais utilizado, com melhora dos movimentos hipercinéticos, tremores finos de extremidades e mãos úmidas, mas também podem ser prescritos betabloqueadores cardiosseletivos (atenolol, metoprolol) ou com meia-vida mais curta (esmolol).(39,40,50,51)

Iodoterapia

Considerado como definitivo, assim como a tireoidectomia, o tratamento com iodo radioativo deve ser considerado após tratamento com fármacos antitireoidianos, caso não haja remissão da doença.(39)

As doses terapêuticas de Iodo-131 são administradas por via oral na forma líquida ou em forma de cápsulas.(52) As vantagens do iodo radioativo incluem fácil administração, eficácia, baixo custo e ausência de dor. Por sua administração, via oral, em solução de iodeto de sódio, o iodo é rapidamente absorvido, concentrado e incorporado pela tireoide nos folículos de armazenamento, com meia-vida efetiva de cinco dias.(53)

Tratamento cirúrgico

A tireoidectomia tem como principal objetivo o rápido e definitivo controle dos efeitos do excesso dos hormônios tireoidianos. Isso é atingido através da remoção de todo ou quase todo o tecido funcionante da glândula tireoide.(39)

As vantagens deste tipo de tratamento incluem a rápida normalização da disfunção hormonal e maior efetividade nos casos com sintomas compressivos.(40,54) As desvantagens são o custo elevado, necessidade de internação hospitalar, risco anestésico, e riscos inerentes ao ato cirúrgico.(55)

Plasmaferese

O esvaziamento molar uterino leva a resolução do hipertireoidismo.(56) Nesta fase, plasmaferese pode contribuir para atingir o restabelecimento da função tireoidiana, principalmente em pacientes que precisam de um controle hormonal rápido para que possa haver intervenção cirúrgica, como pacientes com gravidez molar, pacientes com crise tireotóxica e que respondem mal a outras medidas terapêuticas tradicionais.(40,57–60)

Como os hormônios tireoidianos estão predominantemente ligados a proteínas séricas (Albumina e TBG – globulina ligadora de tirexina) e apenas uma pequena fração é encontrada

na forma livre (0,03% do T4 e 0,3% do T3), a plasmaferese é uma manobra muito útil para pacientes com hipertireoidismo grave e que necessitam de rápida remoção do excesso de hormônios tireoidianos.(61,62)

Algumas complicações podem se apresentar na plasmaferese, como hemólise, redução do nível de proteínas, hipotensão, lesão vascular, reações anafiláticas e coagulopatias. Assim, as pacientes devem ser cuidadosamente acompanhadas.(57,63,64)

Hipertireoidismo pode ser classificado como subclínico ou manifesto. O tipo manifesto é definido por níveis de TSH abaixo do normal (geralmente indetectáveis) e os hormônios tireoidianos T3 e T4 em níveis aumentados. Hipertireoidismo subclínico é definido por TSH baixo ou indetectável e valores de T3 e T4 dentro das faixas de normalidade. Ambos, subclínico e manifesto, podem apresentar sinais e sintomas característicos, embora o tipo subclínico seja geralmente considerado mais brando.(40,65)

Hipertireoidismo associado ao diagnóstico de DTG foi relatado pela primeira vez em 1940.(66) Em pacientes com MHC, hipertireoidismo é uma complicação rara, porém, potencialmente fatal, assim, requer detecção e tratamento precoces.(58) No entanto, o diagnóstico precoce do hipertireoidismo pode ser desafiador devido à sua raridade e baixo nível de suspeita entre os médicos. Este diagnóstico também pode ser perdido se os sintomas hipermetabólicos (palpitações, fadiga, hipertensão, tremor das extremidades, perda de peso, intolerância ao calor e ansiedade) forem atribuídos somente à DTG.(32,67,68) Além disso, com o esvaziamento uterino sendo a base do tratamento para MH e NTG, o hipertireoidismo representa uma consideração perioperatória importante, pois a tireotoxicose pode ser fatal.(69)

A prevalência de hipertireoidismo na apresentação de MHC pode variar de 7% a 64%, dependendo da definição por sinais e sintomas clínicos ou por achados laboratoriais.(70,71)

No Brasil, uma análise de tendências ao longo do tempo, mostrou um leve aumento na ocorrência de hipertireoidismo,(72) enquanto um estudo realizado no New England Trophoblastic Disease Center, nos Estados Unidos, não revelou alteração na frequência de hipertireoidismo na apresentação de MHC nas últimas três décadas.(73)

O hipertireoidismo na gravidez molar foi bem elucidado e pode ser explicado por três fatores: os níveis excessivos do hormônio hCG secretados pelo tecido trofoblástico patológico, a alta atividade tireotrópica do hCG circulante em gravidez molar e a semelhança estrutural entre as moléculas de hCG e TSH.(58,74–80)

A gonadotrofina coriônica humana (hCG) é um hormônio de alto peso molecular, aproximadamente 38.000 daltons, sintetizado pelo tecido trofoblástico normal ou patológico

(MH, coriocarcinoma, células hipofisárias e tecidos tumorais de diversos tipos histológicos). Pode ser detectado no soro entre 9 e 10 dias após a fecundação e em níveis elevados durante o primeiro trimestre da gestação.(81) É uma glicoproteína de estrutura composta por duas subunidades: alfa (α -hCG) e beta (β -hCG), unidas entre si por ligações não covalentes. A subunidade alfa é a mesma encontrada nos hormônios luteinizante (LH), folículo-estimulante (FSH) e o tireoestimulante (TSH), mas sua subunidade beta é diferente em cada um deles e é esta subunidade que determina a especificidade biológica e imunológica do hormônio.(82–84)

As semelhanças estruturais entre hCG e TSH permitem que hCG exerça efeito sobre os receptores de TSH nas membranas da tireoide. Adicionalmente, as chances de que esse efeito ocorra, aumentam significativamente em pacientes com mola hidatiforme, onde podemos encontrar excesso do hormônio hCG em circulação. Na gravidez normal, a afinidade do hCG pelos receptores de TSH e a potência tireotrópica do hCG são consideradas baixas, insuficientes para que ocorra o fenômeno referido.(78) Assim, é possível perceber que na gravidez molar, os níveis séricos do hormônio hCG se correlacionam com os níveis dos hormônios tireoidianos,(85) assim como os níveis séricos do hormônio hCG podem prever a gravidade do quadro clínico de hipertireoidismo.(86)

Estudos demonstram que o hCG produzido por pacientes com MH e NTG tem propriedades biológicas diferentes quando comparado ao hCG de mulheres durante a gravidez normal, apresentando, em MH ou NTG, atividade tireotrópica significativamente maior.(82)

Hipertireoidismo em mulheres com MH e NTG é mais frequente do que em mulheres com gravidez normal, mesmo quando comparadas pacientes com níveis de hCG semelhantes entre si. Em pacientes com DTG, pode-se detectar níveis séricos da fração livre de β -hCG significativamente maiores do que em pacientes com gravidez normal.(79)

Na gravidez normal, há evidências da associação entre elevados níveis séricos de hCG e supressão do TSH.(87–89) Os hormônios tireoidianos T3 e T4 livre estão dentro dos níveis normais e a paciente é assintomática. As pacientes raramente requerem qualquer tratamento e a função tireoidiana normaliza com a queda dos níveis de hCG.(82)

Na gravidez molar, os valores de hCG apresentam-se muito mais elevados que o normal, sendo que sua concentração sérica, em alguns casos, pode ser superior a 1.000.000,00 UI/L. Uma vez que altos níveis de hCG promovem estimulação tireoidiana, ocorre supressão do TSH hipofisário, que pode chegar a valores próximos de zero. Estudos demonstraram que níveis de hCG superiores a 200.000,00 e 400.000,00 UI/L suprimem a liberação de TSH em 67 e 100% dos casos de gravidez molar, respectivamente.(90)

Assim, a detecção precoce do hipertireoidismo associado à MH é de extrema importância para o manejo terapêutico da paciente, visto que os altos níveis de hormônios tireoidianos podem levar a complicações, como quadro cardiorrespiratório grave ou até mesmo crise tireotóxica, durante ou depois do procedimento de esvaziamento uterino da MH. (56,86,91)

Não existem estudos prévios incluindo monitoramento próximo dos hormônios da função tireoidiana após esvaziamento uterino de MHC, importante para que se possa verificar o tempo de normalização da função tireoidiana.

Há um pequeno número de estudos que apresentaram associação da DTG com hipertireoidismo, sendo predominantemente relatos de casos.(58,92–97)

OBJETIVOS

II – OBJETIVOS

Os objetivos deste estudo foram:

- 1- Identificar os fatores clínicos associados ao hipertireoidismo na apresentação da mola hidatiforme completa;
- 2- Acompanhar a função tireoidiana pós-esvaziamento uterino em mulheres com mola hidatiforme completa.

MÉTODOS

III- MÉTODOS

Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, sob parecer nº 2.531.037 (CAAE: 83479518.0.0000.5411) em 05 de março de 2018.

Desenho, período e local do estudo

Trata-se de um estudo observacional e retrospectivo de prontuários e banco de dados, realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu/SP, de pacientes diagnosticadas com MHC, tratadas e acompanhadas no Centro de Doenças Trofoblásticas de Botucatu entre maio de 2002 e dezembro de 2018.

População: critérios de inclusão e não inclusão

Pacientes com diagnóstico de MHC estabelecido com base em achados ultrassonográficos sugestivos, confirmado por exame histopatológico e análise imunoistoquímica p57 (KIP2).(16–19)

Pacientes com histórico de tireopatia prévia ao diagnóstico de MHC, uso de medicamentos de reposição hormonal da tireoide ou antitireoidianos, paciente que tenham feito esvaziamento uterino em outras instituições e pacientes com perda do segmento pós-molar não foram incluídas neste estudo.

Protocolo do estudo

Os dados foram coletados no período entre março de 2018 a dezembro de 2019 pelo doutorando Marcos Montanha Ramos e pela aluna de iniciação científica Cecília Guimarães Ferreira Fonseca e revisados pela orientadora deste trabalho, Professora Doutora Izildinha Maestá. Para tanto, utilizou-se um instrumento constituído por: informações sobre a idade da paciente, número de gestações, paridade, idade gestacional no momento do diagnóstico (com base na data da última menstruação), tamanho do útero (identificado através de medição a partir da borda superior da sínfise púbica ao fundo uterino, em centímetros),(98) presença de cistos de ovário maiores que seis centímetros (identificados por ultrassonografia transvaginal e exame pélvico bimanual realizado sob anestesia antes do esvaziamento uterino)(4,32,99), pré-eclâmpsia (pressão arterial maior que 140/90mmHg com proteinúria ou lesão de órgão-alvo)(29,100,101), hiperêmese (náuseas e vômitos maiores ou iguais a cinco vezes por dia,

exigindo administração de antieméticos)(32) e hCG sérico pré-esvaziamento.

O hipertireoidismo foi classificado como subclínico ou manifesto. O hipertireoidismo subclínico foi definido por níveis séricos de TSH abaixo do limite inferior normal ($<0,40 \mu\text{UI/mL}$), mas com nível de T4 livre dentro da faixa normal (pacientes de 13 a 20 anos $0,75$ a $1,27 \text{ ng/dL}$ e em pacientes acima de 20 anos $0,89$ a $1,76 \text{ ng/dL}$). Hipertireoidismo manifesto foi definido bioquimicamente por um nível baixo ou indetectável de TSH ($<0,40 \mu\text{UI/mL}$) e um nível elevado de T4 livre (pacientes de 13 a 20 anos $>1,27 \text{ ng/dL}$ e acima de 20 anos $>1,76 \text{ ng/dL}$). Ambos, subclínico e manifesto, podem apresentar sinais e sintomas característicos, embora o tipo subclínico seja geralmente considerado mais brando.(40)

Hipotireoidismo foi definido bioquimicamente por níveis aumentados de TSH ($>4,5 \mu\text{UI/mL}$).(37,38)

O acompanhamento pós-molar incluiu avaliação clínica e dosagem de hCG sérico semanalmente, até a normalização por três medidas consecutivas, seguida de avaliações mensais por seis meses.(4) Ao mesmo tempo, as concentrações séricas de TSH e T4 livre foram mensuradas até a normalização, quando a paciente apresentou hipertireoidismo (subclínico ou manifesto) na apresentação de MHC.

As dosagens laboratoriais foram realizadas pelo Laboratório de Análises Clínicas do Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, utilizando métodos automatizados de quimioluminescência.

Os imunoensaios utilizados foram:

1. hCG. Os níveis séricos de hCG foram medidos através de imunoensaio quimioluminescente de micropartículas (CMIA), automatizado através do analisador ARCHITECT® i2000 SR - ABBOTT. A sensibilidade analítica do ensaio é $<1,2 \text{ UI/L}$ e valor de referência $<5,0 \text{ UI/L}$.

2. TSH. As concentrações séricas de TSH foram medidas usando um imunoensaio quimioluminescente de fase sólida, automatizado através do analisador IMMULITE® 2000 XPi - SIEMENS. A sensibilidade analítica do ensaio é $0,004 \mu\text{UI/mL}$ com um intervalo de referência de $0,40$ a $4,0 \mu\text{UI/mL}$.

3. T4 livre. O T4 livre sérico foi medido por um imunoensaio quimioluminescente competitivo de fase sólida, automatizado através do analisador IMMULITE® 2000 XPi - SIEMENS. A sensibilidade analítica é de $0,3 \text{ ng/dL}$ e valores de referência de $0,75$ a $1,27 \text{ ng/dL}$ para pacientes de 13 a 20 anos e $0,89$ a $1,76 \text{ ng/dL}$ para pacientes acima de 20 anos.

Análise estatística dos dados

Para a análise dos resultados foi utilizado o software SPSS Statistics, versão 21. Na comparação dos fatores clínicos e demográficos entre pacientes com e sem hipertireoidismo, bem como comparação entre hipertireoidismo subclínico e manifesto foram utilizados testes não paramétricos de Mann-Whitney, qui-quadrado e exato de Fisher. As associações de fatores clínicos com hipertireoidismo na apresentação foram avaliadas por análise bivariada. As variáveis que apresentaram valor de $p < 0,20$ na exploração bivariada e com relevância clínica, foram usadas no modelo de regressão logística múltipla. Adicionalmente, curvas de características de operação do receptor (ROC) foram construídas para avaliar o desempenho dos valores de hCG e altura uterina como preditores clínicos de hipertireoidismo e hipertireoidismo manifesto na apresentação de MHC. O acompanhamento da função tireoidiana pós-esvaziamento uterino até a normalização dos hormônios TSH e T4 livre foi analisado descritivamente. O nível de significância foi estabelecido em $p < 0,05$.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

IV- RESULTADOS

Durante o período do estudo, 243 pacientes foram diagnosticadas com mola hidatiforme, 195 (80,2%) mulheres com MHC foram tratadas e acompanhadas em nosso centro. Destas, 5 (2,6%) tinham histórico de doença da tireoide, 20 (10,3%) haviam feito o procedimento de esvaziamento uterino em outra instituição e 33 (16,9%) tiveram perda do seguimento pós-molar. Assim, foi identificada a população final do estudo de 137 mulheres (Figura 1).

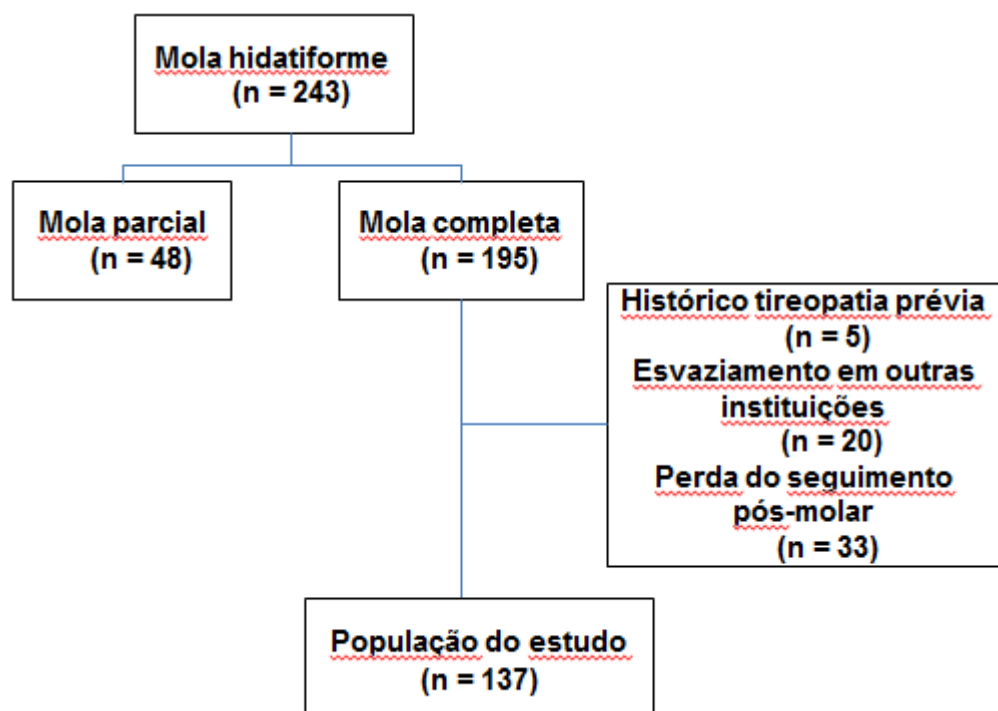


Figura 1. Fluxograma das pacientes atendidas no Centro de Doença Trofoblástica de Botucatu – UNESP, 2002 a 2018.

A tabela 1 mostra que, entre as 137 pacientes com MHC, 69 (50,4%) apresentavam hipertireoidismo na apresentação, 30 (43,5%) hipertireoidismo subclínico e 39 (56,5%) hipertireoidismo manifesto. enquanto 68 (49,6%) não tinham hipertireoidismo. Altura uterina maior que 16 cm e maior que o esperado para a idade gestacional, maior volume do útero na ultrassonografia, bem como presença de anemia, cistos de ovário maiores do que 6 cm, pré-eclâmpsia, hiperêmese e síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), foram mais frequentes em mulheres com hipertireoidismo do que naquelas sem hipertireoidismo. Além disso, a mediana de hCG foi significativamente maior na presença de hipertireoidismo.

A tabela 1 também mostra que, em comparação com aquelas com hipertireoidismo

subclínico, as mulheres com hipertireoidismo manifesto na apresentação, tiveram mediana de idade mais baixa (subclínico = 25,5 x manifesto = 20,0, $p = 0,002$); pré-eclâmpsia (subclínico = 3,3% x manifesto = 25,6%, $p = 0,018$), hiperêmese (subclínico = 30,0% x manifesto = 69,2%, $p = 0,001$) e mediana de hCG pré-esvaziamento mais alta (subclínico = 603.753,00 x manifesto = 972.949,00 UI/L, $p = 0,031$) (Tabela 1).

Tabela 1. Descrição das características demográficas e clínicas das pacientes com MHC, 2002 a 2018

Variável	Sem Hipertireoidismo (n=68)	Com hipertireoidismo (n=69)	$p^{\#}$	Subclínico (n=30)	Manifesto (n=39)	p^*
Idade mediana (min-max)	23 (14-47)	22 (13-50)	0,761 ⁽¹⁾	25,5 (13 - 50)	20,0 (13 - 45)	0,002 ⁽¹⁾
Número gestações mediano (min-max)	1 (1-8)	2 (1-7)	0,108 ⁽¹⁾	2 (1-7)	2(1-5)	0,097 ⁽¹⁾
Número de partos mediano (min-max)	0 (0-4)	1 (0-4)	0,160 ⁽¹⁾	1(0-3)	0(0-4)	0,258 ⁽¹⁾
Idade gestacional mediana (min-max) ^a	12,0 (8,2 - 20,6)	12,3 (7-22)	0,273 ⁽¹⁾	12,4(10-20)	12,3(7-22)	0,748 ⁽¹⁾
Altura uterina mediana (min-max)	3 (0 - 26)	16,0 (0-28)	< 0,001 ⁽¹⁾	16,0(0-25)	17,0(2-28)	0,116 ⁽¹⁾
Altura uterina > 16cm	5 (7,4%)	34 (49,3%)	< 0,001 ⁽²⁾	11 (36,7%)	23 (59,0%)	0,066 ⁽²⁾
Altura uterina > IG ^a	16 (26,2%)	52 (82,5%)	< 0,001 ⁽²⁾	19(73,1%)	33(89,2%)	0,097 ⁽²⁾
Volume em US mediano (min-max) ^b	351,6 (140,8 - 2718,0)	671,0 (181,1-2792,0)	< 0,001 ⁽¹⁾	623,0 (181,1-1584,9)	718,4 (338,2-2792,0)	0,679 ⁽¹⁾
Sangramento	47 (69,1%)	60 (87,0%)	0,012 ⁽²⁾	24(80,0%)	36(92,3%)	0,163 ⁽²⁾
Anemia	12 (17,6%)	29 (42,0%)	0,002 ⁽²⁾	11(36,7%)	18(46,2%)	0,429 ⁽²⁾
Cistos > 6cm	5 (7,4%)	36 (52,2%)	< 0,001 ⁽²⁾	12(40,0%)	24(61,5%)	0,076 ⁽²⁾
Pré-eclâmpsia	1 (1,5%)	11 (15,9%)	0,004 ⁽³⁾	1(3,3%)	10(25,6%)	0,018 ⁽³⁾
Hiperêmese	14 (20,6%)	36 (52,2%)	< 0,001 ⁽²⁾	9(30,0%)	27(69,2%)	0,001 ⁽²⁾
SDRA	0 (0,0%)	1 (2,6%)	1,000 ⁽³⁾	0(0,0%)	1(2,6%)	1,000 ⁽³⁾
hCG (UI/L) mediano (min-max)	176629 (32831 - 894455)	854232 (148819-4768956)	< 0,001 ⁽¹⁾	603753 (148819-2842101)	972949 (243744-4768956)	0,031 ⁽¹⁾
TSH mediano (min-max)	1,16 (0,39 - 4,00)	0,03 (0,01 - 0,35)	<0,001 ⁽¹⁾	0,12 (0,01 - 0,35)	0,01 (0,01 - 0,22)	<0,001 ⁽¹⁾
T4L mediano (min-max)	1,12 (0,75 - 1,57)	1,61 (0,76 - 6,00)	<0,001 ⁽¹⁾	1,37 (0,76 - 1,64)	2,3 (1,35 - 6,00)	<0,001 ⁽¹⁾

(1) Mann-Whitney

(2) Qui-quadrado

(3) Exato de Fisher

Comparação entre pacientes sem e com hipertireoidismo

* Comparação entre pacientes com hipertireoidismo subclínico e manifesto

^a Infomação não disponível em 13 pacientes

^b Infomação não disponível em 9 pacientes

As análises bivariadas mostraram que hipertireoidismo foi mais frequentemente observado na presença de altura uterina maior que 16 cm, maior que o esperado para a idade gestacional, cistos de ovário maiores do que 6 cm, anemia (hemoglobina menor que 11 g/dL), pré-eclâmpsia e hiperêmese (Tabela 2). O hipertireoidismo subclínico (Tabela 4) e o hipertireoidismo manifesto (Tabela 6) foram significativamente associados à presença de cistos de ovário maiores que 6 cm, altura uterina maior que 16 cm, maior que o esperado para a idade gestacional e anemia. Hipertireoidismo manifesto (Tabela 6) também foi associado significativamente com pré-eclâmpsia e hiperêmese.

As análises de regressão múltipla, incluindo as variáveis consideradas significativas na

análise bivariada, revelaram que altura uterina maior que o esperado para a idade gestacional e presença de cistos de ovário maiores que 6 cm foram associados significativamente com hipertireoidismo (Tabela 3), bem como hipertireoidismo subclínico (Tabela 5) e ainda mais fortemente com hipertireoidismo manifesto (Tabela 7) na apresentação clínica de MHC. Altura uterina maior que 16 cm também foi associada significativamente com hipertireoidismo (Tabela 3).

Tabela 2. Fatores associados de forma bivariada com a chance de hipertireoidismo (versus normal)

Variável	OR	IC95%		P
Idade (anos)	1,01	0,97	1,05	0,766
Número de gestações	1,16	0,90	1,49	0,243
Número de partos	1,17	0,85	1,62	0,328
Idade gestacional (semanas)	1,08	0,95	1,23	0,235
Altura uterina (cm)	1,20	1,13	1,28	0,000
Altura uterina > 16 cm	12,24	4,38	34,13	< 0,001
Altura uterina > IG	13,30	5,60	31,58	0,000
Volume em US (cm3)	1,00	1,00	1,01	0,000
Sangramento	2,98	1,25	7,10	0,014
Anemia	3,38	1,54	7,42	0,002
Cistos > 6cm	13,75	4,93	38,34	0,000
Pré-eclâmpsia	12,71	1,59	101,42	0,016
Hiperêmese	4,21	1,98	8,94	0,000
hCG (UI/L)	1,00	1,00	1,00	0,000

*O nível de significância foi estabelecido em $p < 0,05$.

Tabela 3. Regressão logística múltipla para a chance de hipertireoidismo (versus normal)

Variável	OR	IC95%		P
Altura uterina > 16 cm	4,83	1,08	21,63	0,039
Altura uterina > IG	8,54	2,97	24,55	0,000
Sangramento	1,41	0,42	4,75	0,578
Anemia	0,51	0,13	1,91	0,315
Cistos > 6cm	8,40	2,06	34,24	0,003
Pré-eclâmpsia	0,86	0,07	10,61	0,905
Hiperêmese	1,01	0,31	3,29	0,989

*O nível de significância foi estabelecido em $p < 0,05$.

Tabela 4. Fatores associados de forma bivariada com a chance de hipertireoidismo subclínico (versus normal)

Variável	OR	IC95%		P
Idade (anos)	1,05	1,00	1,10	0,036
Número de gestações	1,31	0,98	1,76	0,070
Número de partos	1,29	0,87	1,91	0,204
Idade gestacional (semanas)	1,06	0,89	1,26	0,510
Altura uterina (cm)	1,18	1,09	1,27	0,000
Altura uterina > 16 cm	7,29	2,25	23,62	0,001
Altura uterina > IG	7,63	2,70	21,54	0,000
Volume em US (cm3)	1,00	1,00	1,00	0,001
Sangramento	1,79	0,64	5,02	0,270
Anemia	2,70	1,02	7,12	0,045
Cistos > 6cm	8,40	2,61	27,00	0,000
Pré-eclâmpsia	2,31	0,14	38,22	0,559
Hiperêmese	1,65	0,62	4,39	0,313
hCG (UI/L)	1,00	1,00	1,00	0,000

*O nível de significância foi estabelecido em $p < 0,05$.

Tabela 5. Regressão logística múltipla para a chance de hipertireoidismo subclínico (versus normal)

Variável	OR	IC95%		P
Altura uterina > 16 cm	3,73	0,78	17,79	0,099
Altura uterina > IG	4,43	1,37	14,30	0,013
Anemia	0,74	0,18	3,01	0,675
Cistos > 6cm	5,93	1,27	27,58	0,023

*O nível de significância foi estabelecido em $p < 0,05$.

Tabela 6. Fatores associados de forma bivariada com a chance de hipertireoidismo manifesto (versus normal)

Variável	OR	IC95%		P
Idade (anos)	0,96	0,91	1,01	0,125
Número de gestações	1,02	0,75	1,38	0,910
Número de partos	1,08	0,75	1,55	0,693
Idade gestacional (semanas)	1,09	0,95	1,25	0,223
Altura uterina (cm)	1,23	1,13	1,33	0,000
Altura uterina > 16 cm	18,11	5,95	55,06	< 0,001
Altura uterina > IG	23,20	7,10	75,83	0,000
Volume em US (cm3)	1,00	1,00	1,01	0,000
Sangramento	5,36	1,48	19,39	0,010
Anemia	4,00	1,65	9,70	0,002
Cistos > 6cm	20,16	6,60	61,54	0,000
Pré-eclâmpsia	23,10	2,83	188,91	0,003
Hiperêmese	8,68	3,53	21,32	0,000
hCG (UI/L)	1,00	1,00	1,00	0,000

*O nível de significância foi estabelecido em $p < 0,05$.

Tabela 7. Regressão logística múltipla para a chance de hipertireoidismo manifesto (versus normal)

Variável	OR	IC95%		P
Altura uterina > 16 cm	4,50	0,78	25,98	0,092
Altura uterina > IG	14,80	2,90	75,51	0,001
Sangramento	2,82	0,42	19,16	0,288
Anemia	0,22	0,04	1,37	0,105
Cistos > 6cm	11,50	1,81	73,07	0,010
Pré-eclâmpsia	1,35	0,11	16,95	0,815
Hiperêmese	2,63	0,58	11,89	0,209

*O nível de significância foi estabelecido em $p < 0,05$.

Curvas ROC foram construídas para avaliar o desempenho dos valores de hCG e altura uterina como preditores clínicos de hipertireoidismo e hipertireoidismo manifesto na apresentação de MHC, apresentadas nas figuras 2 e 3, abaixo.

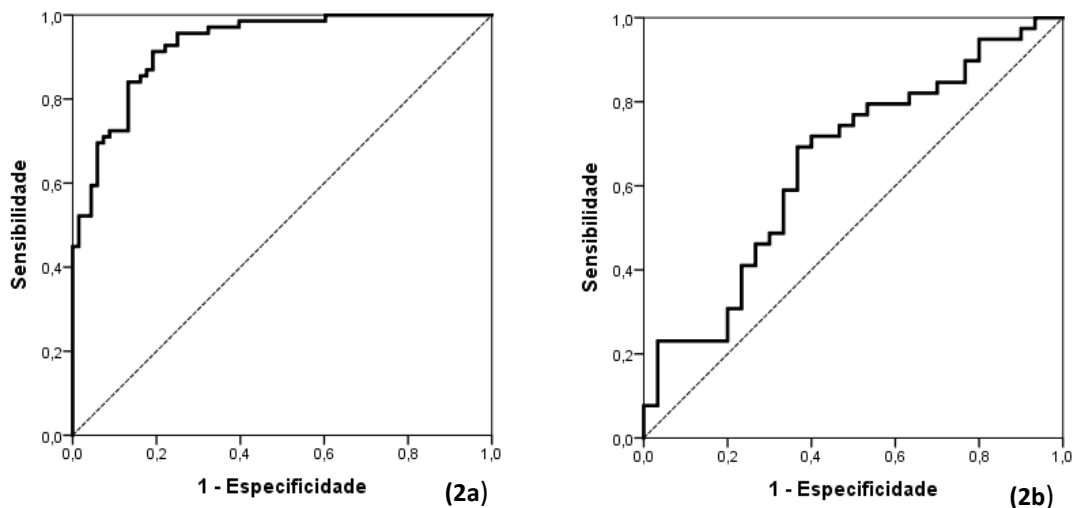


Figura 2. Curvas ROC para os valores de hCG como preditores de hipertireoidismo (2a) e hipertireoidismo manifesto (2b)

A curva ROC que determina o desempenho dos valores de hCG para prever hipertireoidismo mostrou ótimo poder discriminatório. A área sob a curva ROC (AUC) foi de 0,93 (IC 95% = 0,89 – 0,97, $p < 0,001$). No ponto de corte de 430.559,00 UI/L a sensibilidade e especificidade do valor de hCG para discriminar o hipertireoidismo foram 85,5% e 83,8%, respectivamente. A acurácia foi de 84,6%, com valor preditivo positivo (VPP) de 84,2% e valor preditivo negativo (VPN) de 85,0%. Em relação ao hipertireoidismo manifesto, o valor de hCG foi menos discriminatório, mas ainda estatisticamente significativo. (AUC = 0,65, IC 95% 0,52 – 0,78, $p = 0,031$). O melhor ponto de corte de hCG foi 806.562,00 UI/L com sensibilidade de 64,1% e especificidade de 63,3%. Acurácia foi de 63,7% enquanto o VPP e VPN foram de 69,4% e 57,5%, respectivamente.

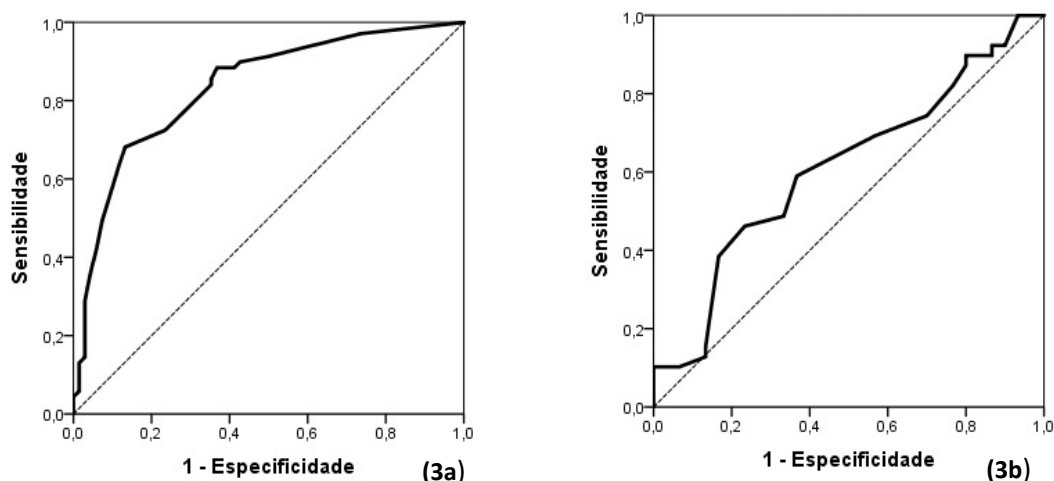


Figura 3. Curvas ROC para altura uterina como preditora de hipertireoidismo (3a) e hipertireoidismo manifesto (3b).

Análise da curva ROC de altura uterina para predizer hipertireoidismo foi discriminatória (AUC = 0,83, IC 95% 0,77 – 0,90, $p = 0,001$). O melhor ponto de corte de altura uterina para predizer hipertireoidismo foi de 13,5 cm com sensibilidade e especificidade de 72,5% e 76,5%, respectivamente. A acurácia foi de 74,4%, com VPP 75,7% e VPN 73,2%. Para hipertireoidismo manifesto a curva não mostrou poder discriminatório (AUC = 0,61, IC 95% 0,48 – 0,75, $p = 0,117$). O valor de corte de altura uterina foi estimado em 16,5 cm, com sensibilidade de 59%, especificidade de 63,2%. Acurácia foi de 60,8% com VPP 67,6% e VPN 54,2%.

O acompanhamento do tempo para normalização dos hormônios da função tireoidiana foi realizado para as 69 pacientes que tiveram hipertireoidismo na apresentação, com medição regular destes no seguimento pós-molar.

Em mulheres com hipertireoidismo (subclínico ou manifesto) na apresentação da MHC (69), conversão de hipertireoidismo para hipotireoidismo transitório (TSH = 4,5 – 8,9 $\mu\text{UI/mL}$) após o esvaziamento uterino foi observada em 9 pacientes (13%): 5 com o tipo subclínico e 4 com o tipo manifesto de hipertireoidismo. Nestas pacientes, o tempo mediano para o diagnóstico do hipotireoidismo foi de 2,3 semanas (1,7 a 3,5 semanas), após o esvaziamento uterino. A duração mediana do hipotireoidismo transitório foi de 2,5 meses (0,5 a 9,0 meses), com resolução espontânea. Assim, o tempo mediano para normalização de TSH foi de 12,9 semanas (1,1 a 43,7 semanas).

Entre as 25 pacientes (36,2%) com hipertireoidismo subclínico e 35 (50,7%) com hipertireoidismo manifesto, que não apresentaram conversão de hipertireoidismo para hipotireoidismo transitório, o tempo mediano para normalização do TSH foi de 2,1 semanas

(1,0 a 4,1 semanas) e 3 semanas (1,4 a 9,3 semanas), respectivamente, enquanto a normalização de hCG se deu em mediana de 12 semanas (6,0 a 67,0 semanas) e mediana de 13,5 semanas (7,5 a 28,0 semanas), respectivamente. Nas mulheres com hipertireoidismo manifesto, o tempo mediano para normalização do T4L foi de 2 semanas (0,9 a 16,0 semanas).

Quanto a investigação de anticorpos antitireoidianos, anti-tireoglobulina (anti-TG) e anti-tireoperoxidase (anti-TPO), das 9 pacientes que apresentaram o fenômeno da conversão de hipertireoidismo para hipotireoidismo transitório apenas uma paciente teve resultado positivo para os dois anticorpos antitireoidianos.

V- DISCUSSÃO

Neste estudo foram identificados fatores associados com hipertireoidismo na apresentação da MHC, isto pode ser de auxílio no manejo clínico para evitar complicações médicas decorrentes da crise tireotóxica durante ou após o esvaziamento uterino de mola hidatiforme. Além disso, nas pacientes que apresentaram hipertireoidismo na apresentação da MHC, o acompanhamento em intervalos próximos dos hormônios da função tireoidiana seguindo o esvaziamento molar foi realizado até sua normalização.

Os resultados deste estudo mostram que do total de 137 pacientes avaliadas, 69 tiveram hipertireoidismo. Essa prevalência elevada é explicada pelo fato de nosso centro receber pacientes com MHC avançada, no final do primeiro trimestre ou mesmo segundo trimestre.

Existem diferenças com significância estatística na apresentação clínica da MHC entre pacientes sem e com hipertireoidismo (seja ele subclínico ou manifesto). Condições que indicam massa trofoblástica de grande tamanho, devido à proliferação excessiva do tecido trofoblástico, característico em MH, como crescimento desproporcional do útero, maior volume do útero em ultrassonografia e altura uterina maior que 16 cm, foram mais frequentes na presença de hipertireoidismo. Um trabalho norte americano relata que tamanho excessivo do útero geralmente é visto em pacientes com valores elevados de hCG, secundário a extensa proliferação trofoblástica.(1) Estudo que avaliou adolescentes sul-americanas com MHC sugere que a proliferação trofoblástica acentuada e aumento do volume uterino podem estar relacionados ao diagnóstico tardio de MHC.(32)

Pacientes com MHC e hipertireoidismo (subclínico ou manifesto) tiveram maior concentração sérica de hCG, o que explica os achados mais frequentes, nestas pacientes, policistose de ovário, pré-eclâmpsia, hiperêmese e insuficiência respiratória.

Embora os cistos de ovário possam ocorrer em pacientes com gravidezes normais e em vigência de valores normais de hCG, estes são mais frequentemente observados em situações com elevadas concentrações séricas de hCG, como a mola hidatiforme, neoplasia trofoblástica e gestação gemelar.(102) Estudos prévios relatam presença comum de cistos de ovário devido a elevadas concentrações séricas de hCG e consequentemente a hiperestimulação dos ovários (91,103), com luteinização das células da teca interna e em alguns casos das células da granulosa.(102)

A produção de hCG é diretamente proporcional ao número de células trofoblásticas, portanto, o excesso de células trofoblásticas leva ao desbalanço de fatores angiogênicos e

antiangiogênicos que participam da fisiopatologia da pré-eclâmpsia de início precoce, antes da 20ª semana de gestação.(104,105) Além disso, estudos mostram que o hipertireoidismo durante a gravidez é fator de risco para o desenvolvimento de distúrbios hipertensivos. Os possíveis mecanismos pelos quais hormônios tireoidianos podem influenciar o aparecimento desses distúrbios vêm de investigações sobre os efeitos cardiovasculares da disfunção tireoidiana.(106)

Trabalho realizado nas Filipinas corrobora com nossos achados e mostrou que pré-eclâmpsia em MHC está diretamente relacionada aos valores séricos de hCG.(107)

A etiologia da hiperêmese é desconhecida(108), porém, existem algumas teorias sobre o que pode contribuir para o desenvolvimento deste processo, entre elas, os altos índices de hCG, comumente vistos na gravidez molar, que causa estimulação da tireoide e esta parece estar intimamente ligada a causa dos vômitos.(89) Massa placentária aumentada, como no cenário de mola hidatiforme, é associada com alto risco de hiperêmese gravídica.(108)

Graus mais graves de hipertireoidismo estão associados à hiperêmese, as mulheres afetadas podem desenvolver hipertireoidismo manifesto, com presença de sinais e sintomas de hipertireoidismo.(40)

Em relação à hiperêmese, em oposição a este achado, recente trabalho publicado na Turquia, mostrou que não houve diferença significativa entre as pacientes com e sem náuseas quanto aos valores séricos de hCG(109), entretanto, trabalho norte americano relata que hiperêmese gravídica ocorre com mais frequência em casos de molas volumosas e com altos índices de hCG.(110)

Múltiplos fatores estão envolvidos na ocorrência de insuficiência respiratória em MHC, que culminam com a congestão pulmonar, tais como anemia, transfusão de hemocomponentes, hiperidratação, pré-eclâmpsia, bem como hipertireoidismo. Este último, através do aumento do trabalho cardíaco.(111) Neste estudo, somente uma paciente, no subgrupo de hipertireoidismo manifesto, apresentou SDRA, com angiotomografia de tórax revelando congestão pulmonar bilateral, havendo necessidade de internação em unidade de terapia intensiva.

Com frequência, anemia complica gravidez molar completa. Como a perda total de sangue pode ser subestimada quando levado em conta apenas o sangramento visível, e não o que ocorre muitas vezes na cavidade endometrial, as pacientes com MHC podem apresentar anemia.(4,32)

Entre as pacientes com hipertireoidismo, notou-se maior incidência de anemia, 42%, em comparação com as pacientes sem hipertireoidismo 17,6%. Um estudo que avaliou

adolescentes sul-americanas com MHC mostrou índice de 48% de anemia.(32)

A semelhança da estrutura molecular entre os hormônios hCG e TSH pode promover a estimulação dos receptores da glândula tireoide pelo hCG, o que resulta no aumento da produção dos hormônios T4 e T3. Assim, alterações muito pequenas no T3 e/ou T4, por meio de feedback negativo ao nível do hipotálamo e da hipófise, podem resultar em alterações substanciais no TSH.(112)

Neste estudo, mulheres com hipertireoidismo apresentaram valor mediano de hCG estatisticamente mais elevado, quando comparado àquelas sem hipertireoidismo, 854.232,00 UI/L (148.819,00 – 4.768.956,00) e 176.629,00 UI/L (32.831,00 – 894.455,00), respectivamente.

Em concordância aos dados apresentados, um estudo realizado na Turquia relata mediana de valores de hCG de 169.022,00 UI/L para pacientes eutireoidianas e de 697.827,00 UI/L em pacientes hipertireoidianas.(113) Entretanto, outro estudo relatou que mesmo na presença de elevadas concentrações séricas de hCG, não houve evidências de hipertireoidismo em 9/45 pacientes com MH avaliadas.(114)

Poucos estudos relacionam parâmetros clínicos na apresentação da MHC entre pacientes com presença e ausência de hipertireoidismo, no entanto, estudos prévios referem complicações médicas da MHC sem distinguir presença ou ausência de hipertireoidismo. (111,115)

Conquanto que massa trofoblástica de grande tamanho (crescimento uterino excessivo, maior volume do útero na ultrassonografia e altura uterina > 16 cm) foi observada em ambos os tipos de hipertireoidismo, sem diferença significativa, as complicações clínicas da MHC (anemia, presença de cistos de ovário maiores que 6 cm, pré-eclâmpsia, hiperêmese e SDRA) ocorreram mais frequentemente entre pacientes com hipertireoidismo manifesto.

Na apresentação, o valor mediano de hCG foi próximo de 1.000.000,00 UI/L na presença de hipertireoidismo manifesto, enquanto no hipertireoidismo subclínico o hCG mediano foi próximo de 600.000,00 UI/L (p=0.031).

As concentrações séricas de hCG se correlacionam intimamente com os níveis séricos dos hormônios tireoidianos, sendo assim, importante ressaltar que é sugestivo que os níveis de hCG podem prever a gravidade do hipertireoidismo.(86)

Em revisão da literatura atual não foram encontrados estudos que fizessem comparação dos sinais e sintomas clínicos na apresentação da MHC entre pacientes com hipertireoidismo subclínico e hipertireoidismo manifesto.

A associação dos fatores clínicos com hipertireoidismo, independentemente do tipo,

foi confirmada pelas análises bivariadas, tanto para parâmetros que avaliaram massa trofoblástica de grande volume (altura uterina >16 cm e >IG) como para as complicações clínicas (anemia, presença de cistos de ovário maiores que 6 cm, pré-eclâmpsia e hiperêmese).

Altura uterina maior que o esperado para a idade gestacional e cistos de ovário maiores que 6 cm, mantiveram-se significativamente associados com a presença de hipertireoidismo de ambos os tipos, no modelo de regressão múltipla. Enquanto altura uterina maior que 16 cm foi preditor, com significância estatística, somente para hipertireoidismo, sem distinção dos tipos, conforme também mostrado pelo teste de qui-quadrado no estudo da apresentação clínica da MHC.

De acordo com a literatura, volume uterino mostra correlação direta com o risco de complicações, tais como infecções, complicações pulmonares, perfuração e hemorragia. A ocorrência destas complicações é rara quando o volume uterino é inferior a 16 cm.(116) Estudos anteriores mostraram que altura uterina maior que 16cm está associada com complicações clínicas da MHC, incluindo hipertireoidismo.(111,115,117) Desta forma, entende-se que altura uterina maior que 16 cm é considerado parâmetro clínico para encaminhamento da paciente ao centro especializado.

Apesar de os hormônios tireoidianos não participarem da formação dos cistos de ovário, e sim as quantidades elevadas de hCG que estimulam tanto o crescimento dos folículos quanto os receptores tireoidianos, cistos de ovário são esperados em pacientes de MHC com ocorrência de hipertireoidismo. Relatos de casos de pacientes com MHC observaram a presença de tireotoxicose e cistos de ovário maiores que 6 cm.(118,119) Além disso, associação de hipertireoidismo e policistose de ovário foi documentada em gravidez normal de primeiro trimestre pelo pico de hCG entre 7 e 11 semanas.(120)

Quanto aos pontos de corte de hCG estabelecidos por curva ROC, os valores 430.559,00 UI/L e 806.562,00 UI/L, mostraram ótimo poder discriminatório para hipertireoidismo e hipertireoidismo manifesto, respectivamente.

Embora não haja relatos em literatura que utilizem a curva ROC para obtenção do ponto de corte de hCG como preditor de hipertireoidismo na apresentação da MHC, estudo anterior observou que 67% das pacientes teve TSH supresso quando as concentrações séricas de hCG estavam acima de 200.000,00 UI/L e 100% dos casos quando hCG acima de 400.000,00 UI/L. Enquanto as concentrações de T4 livre foram elevadas em 33% e 80% dos casos com concentrações de hCG acima de 200.000,00 UI/L e 400.000,00 UI/L, respectivamente. Deixando claro que pacientes com DTG correm maior risco de apresentarem hipertireoidismo manifesto se valores de hCG maiores de 400.000,00 UI/L.(90)

Depois do esvaziamento uterino, a proporção de 13% de pacientes apresentou o fenômeno da conversão do hipertireoidismo para o hipotireoidismo transitório. Os potenciais mecanismos que podem explicar esse achado incluem o uso de drogas antitireoidianas (DAT), presença de anticorpos antitireoidianos(121), tireoidite pós-perda gestacional(122), rebote pós-supressão prolongada de TSH ou após intensa produção de hormônios tireoidianos pela estimulação das altas concentrações séricas de hCG.

No presente estudo, o tempo mediano de normalização do TSH foi de 2 e 3 semanas para hipertireoidismo subclínico e manifesto, respectivamente. Em mulheres com hipertireoidismo manifesto, o tempo mediano para normalização do T4L foi de 2 semanas. Assim, o TSH foi o primeiro a se alterar e o último a alcançar normalização, o que sugere a necessidade de esvaziamento uterino em fase precoce da gestação molar, para que se possa evitar complicações clínicas, incluindo hipertireoidismo manifesto e até crise tireotóxica. Em literatura, faltam estudos com avaliação em intervalos de tempo mais próximos dos hormônios da função tireoidiana depois do esvaziamento uterino em mulheres com hipertireoidismo na apresentação da MHC.(56) É visto em casos de tireoidectomia a normalização do T4 livre em 1 semana, considerando a meia vida deste hormônio(123), diferentemente de nossos achados que mostram a normalização com mediana de 2 semanas, sugere-se que este acontecimento possa ocorrer devido ao fato de que o hCG, embora em declínio, continua presente nas primeiras semanas após esvaziamento molar.

Limitações do estudo

Este estudo apresenta algumas limitações: a fonte de obtenção dos dados é de uma unidade de atenção terciária de referência para o tratamento e seguimento de mulheres com DTG, que pode fornecer falsamente uma taxa de incidência mais alta de hipertireoidismo na apresentação de MHC. Assim sendo, alguns dos resultados obtidos podem ser válidos somente quando utilizados na comparação com mulheres com MHC avançada; em função do caráter retrospectivo da observação dos dados, a avaliação de anticorpos antitireoidianos e dosagem do iodo urinário não foram possíveis para todas as participantes do estudo. Isto pode ter influenciado no tamanho amostral do subconjunto hipertireoidismo na apresentação da MHC, incluindo pacientes com presença de anticorpos antitireoidianos, critério de exclusão de nosso estudo, ou pacientes com hipertireoidismo desencadeado devido ao excesso de iodo; e ao se limitar a população do estudo nos tipos específicos de hipertireoidismo, subclínico ou manifesto, houve redução do tamanho da amostra, o que pode ter ocasionado uma diminuição do poder de teste dos modelos ajustados, tornando não significativa a associação de algumas

variáveis na apresentação clínica da MHC com os tipos específicos de hipertireoidismo.

Entretanto, este trabalho foi realizado em centro especializado com mais de 30 anos de experiência no tratamento de mulheres com MHC e engloba análise de casos clínicos registrados no período de quase duas décadas. Além disso, o presente estudo é o mais amplo na investigação de fatores clínicos associados com hipertireoidismo na apresentação da MHC, assim como original no estabelecimento do ponto de corte de hCG pela curva ROC para predição de hipertireoidismo, no monitoramento em intervalos mais próximos dos hormônios da função tireoidiana após esvaziamento uterino e no fenômeno da conversão do hipertireoidismo para hipotireoidismo transitório pós-molar.

CONCLUSÃO

VI- CONCLUSÃO

Altura uterina > 16 cm, tamanho uterino maior que o esperado para a idade gestacional e presença de cistos de ovário > 6 cm foram preditores de hipertireoidismo na apresentação da MHC. Altura uterina maior que o esperado para a idade gestacional e presença de cistos de ovário > 6 cm foram fatores independentes associados com hipertireoidismo subclínico e mais fortemente com manifesto. Os melhores pontos de corte de hCG para predição de hipertireoidismo e hipertireoidismo manifesto foram 430.559,00 UI/L e 806.562,00 UI/L, respectivamente. Esses parâmetros devem ser utilizados pelos clínicos para indicar a solicitação de exames da função tireoidiana em mulheres com MHC.

Além disso, nossos achados demonstram que, após o esvaziamento uterino, os pacientes com hipertireoidismo subclínico ou manifesto alcançam a normalização em um curto período de tempo, de 2 a 3 semanas, muito antes da normalização de hCG que ocorreu de 12 a 14 semanas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

VII- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Garner EIO, Goldstein DP, Feltmate CM, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *Clin Obstet Gynecol*. 2007;50(1):112-22.
2. Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *Lancet*. 2010;376(9742):717-29.
3. Steigrad SJ. Epidemiology of gestational trophoblastic diseases. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2003;17(6):837-47.
4. Berkowitz RS, Goldstein DP. Current advances in the management of gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol*. 2013;128(1):3-5.
5. Smith HO. Gestational trophoblastic disease epidemiology and trends. *Clin Obstet Gynecol*. 2003;46(3):541-56.
6. Savage PM, Sita-Lumsden A, Dickson S, Iyer R, Everard J, Coleman R, et al. The relationship of maternal age to molar pregnancy incidence, risks for chemotherapy and subsequent pregnancy outcome. *J Obstet Gynaecol*. 2013;33(4):406-11.
7. Viggiano MGC. Moléstia trofoblástica. In: Benzecry R, Oliveira HC, Lemgruber I. *Tratado de Obstetrícia Febrasgo*. Rio de Janeiro: Revinter; 2011. p. 452-65.
8. Ramírez A, Gómez Castellanos A, Bepre L, Drenzo S, Asís OG, Góngora Jara H. Aspectos clínico-patológicos de mola hidatiforme, en hospital regional “Dr. Enrique Vera Barros” en el año 2016. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba* [Internet]. 2017 [citado 15 Mar 2021]. Disponível em: <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/med/article/view/18235>
9. Belfort P. Doença trofoblástica gestacional. In: Rezende Filho J, Montenegro CAB. *Obstetrícia fundamental*. 13a ed. Rio de Janeiro: Guanabara; 2014. p. 305-16.
10. Abreu EMF, Farnese LC, Resende IS, Coutinho CFA, Santiago FF, Palmieri BJ, et al. Situações de emergência relacionadas à gravidez molar. *Rev Med Minas Gerais*. 2009;19(2 Suppl 3):18-22.
11. Almeida LOG, Sousa EM, Ribeiro ACM, Cavalcante DIM, Feitosa FEL, Coelho RA. Mola hidatiforme parcial e completa: características clínicas e histológicas. *Rev Med UFC*. 2019;59(4):46-50.
12. Biscaro A, Silveira SK, Locks GF, Mileo LR, Silva Júnior JP, Pretto P. [Frequency of hydatidiform mole in tissue obtained by curettage]. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2012;34(6):254-8. Portuguese.
13. Cole LA. hCG and gestational trophoblastic diseases. In: Cole LA, Butler SA, editors. *100 years of human chorionic gonadotropin: reviews and new perspectives* [Internet]. Cambridge: Elsevier; 2020 [citado 15 Mar 2021]. p. 283-91. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128200506000254>
14. Ronnett BM. Hydatidiform moles: ancillary techniques to refine diagnosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2018;142(12):1485-502.

15. Hoffner L, Surti U. The genetics of gestational trophoblastic disease: a rare complication of pregnancy. *Cancer Genetics*. 2012;205(3):63-77.
16. Szulman AE, Surti U. The syndromes of hydatidiform mole. *Am J Obstet Gynecol*. 1978;131(6):665-71.
17. Sebire NJ, Fisher RA, Foskett M, Rees H, Seckl MJ, Newlands ES. Risk of recurrent hydatidiform mole and subsequent pregnancy outcome following complete or partial hydatidiform molar pregnancy. *BJOG*. 2003;110(1):22-6.
18. Chilosi M, Piazzola E, Lestani M, Benedetti A, Guasparri I, Granchelli G, et al. Differential expression of p57kip2, a maternally imprinted cdk inhibitor, in normal human placenta and gestational trophoblastic disease. *Lab Invest*. 1998;78(3):269-76.
19. Banet N, DeScipio C, Murphy KM, Beierl K, Adams E, Vang R, et al. Characteristics of hydatidiform moles: analysis of a prospective series with p57 immunohistochemistry and molecular genotyping. *Mod Pathol*. 2014;27(2):238-54.
20. Ngan HYS, Seckl MJ, Berkowitz RS, Xiang Y, Golfier F, Sekharan PK, et al. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. *Int J Gynecol Obstet*. 2018;143 Suppl 2:79-85.
21. Andrade JM. Mola hidatiforme e doença trofoblástica gestacional. *Rev Bras Ginecol Obstet* [Internet]. 2009 [citado 15 Mar 2021];31(2):94-101. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032009000200008&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
22. Maestá I, Rudge MVC, Abreu ES, Dalben I, Peraçoli JC. Preditores clínicos e histopatológicos de tumor trofoblástico gestacional pós-mola hidatiforme completa. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2000;22(3):167-73.
23. Belfort P, Braga A. Mudanças na apresentação clínica da gravidez molar. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2004;26(6):483-8.
24. Corrêa IB, Carvalho MRM, Soares NPD, Lopes HH, Santos LZQV. Comorbidities associated with hydatidiform mole: how to diagnose and treat. *Rev Patol Tocantins*. 2018;5(3):38-74.
25. Delmis J, Pfeifer D, Ivanisevic M, Forko JI, Hlupic L. Sudden death from trophoblastic embolism in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2000;92(2):225-7.
26. Hankins GD, Wendel GD, Snyder RR, Cunningham FG. Trophoblastic embolization during molar evacuation: central hemodynamic observations. *Obstet Gynecol*. 1987;69(3 Pt 1):368-72.
27. Orr JW, Austin JM, Hatch KD, Shingleton HM, Younger JB, Boots LR. Acute pulmonary edema associated with molar pregnancies: a high-risk factor for development of persistent trophoblastic disease. *Am J Obstet Gynecol*. 1980;136(3):412-5.
28. Barrón Rodríguez JL, Piña Saucedo F, Clorio Carmona J, Fraire González FJ, Soto Ruíz OA. [Partial mole and atypical preeclampsia: a case report and review of the literature]. *Ginecol Obstet Mex*. 2012;80(12):783-7. Spanish.

29. Mangili G, Garavaglia E, Cavoretto P, Gentile C, Scarfone G, Rabaiotti E. Clinical presentation of hydatidiform mole in northern Italy: has it changed in the last 20 years? *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198(3):302.e1-4.
30. Pascal R, Miró E, Muñoz M, Palacio M, Roig MG. Protocolo manejo de la mola hidatiforme [Internet]. Barcelona: Hospital Sant Joan de Déu, Universitat de Barcelona; 2018 [citado 15 Mar 2021]. Disponível em: <https://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-materna-obstetrica/mola.pdf>
31. Ecuador. Ministerio de Salud Pública. Diagnóstico y tratamiento de la anemia en el embarazo: Guía de práctica clínica. Quito: Ministerio de Salud Pública; 2014..
32. Soares RR, Maestá I, Colón J, Braga A, Salazar A, Charry RC, et al. Complete molar pregnancy in adolescents from North and South America: clinical presentation and risk of gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol*. 2016;142(3):496-500.
33. Moraes VP, Marcolino LA, Sá RAM, Silva EP, Amim Júnior J, Rezende Filho JF, et al. Complicações clínicas da gravidez molar. *Femina*. 2014;42(5):229-34.
34. Upadhyaya G, Goswami A, Babu S. Bilateral theca lutein cysts: a rare cause of acute abdomen in pregnancy. *Emerg Med Australas*. 2004;16(5-6):476-7.
35. Tiezzi DG, Andrade JM, Reis FJC, Lombardi W, Marana HRC. Fatores de risco para doença trofoblástica gestacional persistente. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2005;27(6):331-9.
36. Woeber KA. Update on the management of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Arch Intern Med*. 2000;160(8):1067-71.
37. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev*. 2008;29(1):76-131.
38. Wiersinga WM. Adult hypothyroidism. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, Herder WW, Dungan K, et al. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com Inc.; 2000 [citado 15 Mar 2021]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285561/>
39. Maia AL, Scheffel RS, Meyer ELS, Mazeto GMFS, Carvalho GA, Graf H, et al. Consenso brasileiro para o diagnóstico e tratamento do hipertireoidismo: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2013;57(3):205-32.
40. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016;26(10):1343-421.
41. Gutiérrez Lizardi P, Gutiérrez Jiménez HA. Urgencias médicas en odontología [Internet]. 2a ed. México: Manual Moderno; 2012 [citado 15 Mar 2021]. Disponível em: <http://public.ebookcentral.proquest.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=3217930>
42. Souza MOF, Perez ARHS, Souza TOF, Martins MAT, Bussador SK, Fernandes KPS, et al. Incidência de alterações sistêmicas e uso de medicamentos em pacientes atendidos em clínica odontológica. *ConScientiae Saude*. 2007;6(2):305-11.

43. Swinburne JL, Kreisman SH. A rare case of subacute thyroiditis causing thyroid storm. *Thyroid*. 2007;17(1):73-6.
44. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid*. 2011;21(10):1081-125.
45. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(8):2543-65.
46. Simsir IY, Ozdemir M, Duman S, Erdogan M, Donmez A, Ozgen AG. Therapeutic plasmapheresis in thyrotoxic patients. *Endocrine*. 2018;62(1):144-8.
47. Mezzomo TR, Nadal J. Efeito dos nutrientes e substâncias alimentares na função tireoidiana e no hipotireoidismo. *Demetra*. 2016;11(2):427-43.
48. Trzepacz PT, Klein I, Roberts M, Greenhouse J, Levey GS. Graves' disease: an analysis of thyroid hormone levels and hyperthyroid signs and symptoms. *Am J Med*. 1989;87(5):558-61.
49. Geffner DL, Hershman JM. Beta-adrenergic blockade for the treatment of hyperthyroidism. *Am J Med*. 1992;93(1):61-8.
50. McDevitt DG, Nelson JK. Comparative trial of atenolol and propranolol in hyperthyroidism. *Br J Clin Pharmacol*. 1978;6(3):233-7.
51. Duggal J, Singh S, Kuchinic P, Butler P, Arora R. Utility of esmolol in thyroid crisis. *Can J Clin Pharmacol*. 2006;13(3):e292-5.
52. Thompson MA. Radiation safety precautions in the management of the hospitalized (131)I therapy patient. *J Nucl Med Technol*. 2001;29(2):61-6; test 74-5.
53. Araujo F, Melo RC, Rebelo AMO, Dantas BM, Dantas ALA, Lucena EA. Proposta de metodologia para tratamento individualizado com iodo-131 em pacientes portadores de hipertireoidismo da doença de Graves. *Radiol Bras*. 2007;40(6):389-95.
54. Hegedüs L. Treatment of Graves' hyperthyroidism: evidence-based and emerging modalities. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2009;38(2):355-71, ix.
55. Liu J, Bargren A, Schaefer S, Chen H, Sippel RS. Total thyroidectomy: a safe and effective treatment for Graves' disease. *J Surg Res*. 2011;168(1):1-4.
56. Narasimhan KL, Ghobrial MW, Ruby EB. Hyperthyroidism in the setting of gestational trophoblastic disease. *Am J Med Sci*. 2002;323(5):285-7.
57. Azezli A, Bayraktaroglu T, Topuz S, Kalayoglu-Besisik S. Hyperthyroidism in molar pregnancy: rapid preoperative preparation by plasmapheresis and complete improvement after evacuation. *Transfus Apher Sci*. 2007;36(1):87-9.
58. Pereira JV-B, Lim T. Hyperthyroidism in gestational trophoblastic disease - a literature review. *Thyroid Res*. 2021;14(1):1.

59. Vyas AA, Vyas P, Fillipon NL, Vijayakrishnan R, Trivedi N. Successful treatment of thyroid storm with plasmapheresis in a patient with methimazole-induced agranulocytosis. *Endocr Pract.* 2010;16(4):673-6.
60. Muller C, Perrin P, Faller B, Richter S, Chantrel F. Role of plasma exchange in the thyroid storm. *Ther Apher Dial.* 2011;15(6):522-31.
61. Kokuho T, Kuji T, Yasuda G, Umemura S. Thyroid storm-induced multiple organ failure relieved quickly by plasma exchange therapy. *Ther Apher Dial.* 2004;8(4):347-9.
62. Werner SC, Ingbar SH, Braverman LE, Utiger RD, organizadores. *Werner & Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text.* 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
63. Yeh J-H, Chen W-H, Chiu H-C. Complications of double-filtration plasmapheresis. *Transfusion.* 2004;44(11):1621-5.
64. Erbil Y, Tihan D, Azezli A, Salmaslioğlu A, Özlük Y, Büyükören A, et al. Severe hyperthyroidism requiring therapeutic plasmapheresis in a patient with hydatidiform mole. *Gynecol Endocrinol.* 2006;22(7):402-4.
65. LeFevre ML. Screening for thyroid dysfunction: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2015;162(9):641-50.
66. Smiley L, Celement AB. Chorioepithelioma of the uterus and thyrotoxicosis, pronounced hormone titers, and death from intraabdominal hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol.* 1940;40:471-3.
67. Padmanabhan LD, Mhaskar R, Mhaskar A, Vallikad E. Trophoblastic hyperthyroidism. *J Assoc Physicians India.* 2003;51:1011-3.
68. Ruge B, Balshem H, Sehgal R, Relevo R, Gorman P, Helfand M. Screening and treatment of subclinical hypothyroidism or hyperthyroidism [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011 [citado 21 Feb 2021]. (AHRQ Comparative Effectiveness Reviews). Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK83496/>
69. Matsumoto S, Shingu C, Hidaka S, Goto K, Hagiwara S, Iwasaka H, et al. Anesthetic management of a patient with hyperthyroidism due to hydatidiform mole. *J Anesth.* 2009;23(4):594-6.
70. Maestá I, Braga A. [Challenges of the treatment of patients with gestational trophoblastic disease]. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2012;34(4):143-6. Portuguese.
71. Goldstein DP, Berkowitz RS. Current management of complete and partial molar pregnancy. *J Reprod Med.* 1994;39(3):139-46.
72. Braga A, Moraes V, Maestá I, Amim Júnior J, Rezende-Filho J, Elias K, et al. Changing trends in the clinical presentation and management of complete hydatidiform mole among Brazilian women. *Int J Gynecol Cancer.* 2016;26(5):984-90.
73. Sun SY, Melamed A, Goldstein DP, Bernstein MR, Horowitz NS, Moron AF, et al.

- Changing presentation of complete hydatidiform mole at the New England Trophoblastic Disease Center over the past three decades: does early diagnosis alter risk for gestational trophoblastic neoplasia? *Gynecol Oncol*. 2015;138(1):46-9.
74. Yoshimura M, Hershman JM. Thyrotropic action of human chorionic gonadotropin. *Thyroid*. 1995;5(5):425-34.
 75. Carayon P, Lefort G, Nisula B. Interaction of human chorionic gonadotropin and human luteinizing hormone with human thyroid membranes. *Endocrinology*. 1980;106(6):1907-16.
 76. Nisula BC, Taliadouros GS. Thyroid function in gestational trophoblastic neoplasia: evidence that the thyrotropic activity of chorionic gonadotropin mediates the thyrotoxicosis of choriocarcinoma. *Am J Obstet Gynecol*. 1980;138(1):77-85.
 77. Kenimer JG, Hershman JM, Higgins HP. The thyrotropin in hydatidiform moles is human chorionic gonadotropin1. *J Clin Endocrinol Metab*. 1975;40(3):482-91.
 78. Fradkin JE, Eastman RC, Lesniak MA, Roth J. Specificity spillover at the hormone receptor — exploring its role in human disease. *N Engl J Med*. 1989;320(10):640-5.
 79. Kato K, Mostafa M, Mann K, Schindler A, Hoermann R. The human chorionic gonadotropin molecule from patients with trophoblastic diseases has a high thyrotropic activity but is less active in the ovary. *Gynecol Endocrinol*. 2004;18(5):269-77.
 80. Hershman JM. Human chorionic gonadotropin and the thyroid: hyperemesis gravidarum and trophoblastic tumors. *Thyroid*. 1999;9(7):653-7.
 81. Medeiros SF, Norman RJ. Formas moleculares da gonadotrofina coriônica humana: características, ensaios e uso clínico. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2006;28(4):251-63.
 82. Yoshimura M, Pekary AE, Pang XP, Berg L, Goodwin TM, Hershman JM. Thyrotropic activity of basic isoelectric forms of human chorionic gonadotropin extracted from hydatidiform mole tissues. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;78(4):862-6.
 83. Cole LA. New discoveries on the biology and detection of human chorionic gonadotropin. *Reprod Biol Endocrinol*. 2009;7:8.
 84. Cole LA. Human chorionic gonadotropin and associated molecules. *Expert Rev Mol Diagn*. 2009;9(1):51-73.
 85. Higgins HP, Hershman JM, Kenimer JG, Patillo RA, Bayley TA, Walfish P. The thyrotoxicosis of hydatidiform mole. *Ann Intern Med*. 1975;83(3):307-11.
 86. Walkington L, Webster J, Hancock BW, Everard J, Coleman RE. Hyperthyroidism and human chorionic gonadotrophin production in gestational trophoblastic disease. *Br J Cancer*. 2011;104(11):1665-9.
 87. Braunstein GD, Hershman JM. Comparison of serum pituitary thyrotropin and chorionic gonadotropin concentrations throughout pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1976;42(6):1123-6.

88. Glinoe D, Nayer PD, Bourdoux P, Lemone M, Robyn C, Steirteghem AV, et al. Regulation of maternal thyroid during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;71(2):276-87.
89. Goodwin TM, Montoro M, Mestman JH, Pekary AE, Hershman JM. The role of chorionic gonadotropin in transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;75(5):1333-7.
90. Lockwood CM, Grenache DG, Gronowski AM. Serum human chorionic gonadotropin concentrations greater than 400,000 IU/L are invariably associated with suppressed serum thyrotropin concentrations. *Thyroid.* 2009;19(8):863-8.
91. Almeida CED, Curi EF, Almeida CRD, Vieira DF. Thyrotoxic crisis associated with gestational trophoblastic disease. *Rev Bras Anesthesiol.* 2011;61(5):604-9, 331-3.
92. Odell WD, Bates RW, Rivlin RS, Lipsett MB, Hertz RB. Increased thyroid function without clinical hyperthyroidism in patients with choriocarcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1963;23(7):658-64.
93. Morley JE, Jacobson RJ, Melamed J, Hershman JM. Choriocarcinoma as a cause of thyrotoxicosis. *Am J Med.* 1976;60(7):1036-40.
94. Anderson NR, Lokich JJ, McDermott WV, Trey C, Falchuk KR. Gestational choriocarcinoma and thyrotoxicosis. *Cancer.* 1979;44(1):304-6.
95. Norman RJ, Green-Thompson RW, Jialal I, Soutter WP, Pillay NL, Joubert SM. Hyperthyroidism in gestational trophoblastic neoplasia. *Clin Endocrinol.* 1981;15(4):395-401.
96. Soutter WP, Norman R, Green-Thompson RW. The management of choriocarcinoma causing severe thyrotoxicosis. two case reports. *Br J Obstet Gynaecol.* 1981;88(9):938-43.
97. Kofinas JD, Kruczek A, Sample J, Eglinton GS. Thyroid storm-induced multi-organ failure in the setting of gestational trophoblastic disease. *J Emerg Med.* 2015;48(1):35-8.
98. Martinelli S, Bittar RE, Zugaib M. Proposta de nova curva de altura uterina para gestações entre a 20^a e a 42^a semana. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2001;23(4):235-41.
99. Berkowitz RS, Goldstein DP, DuBeshter B, Bernstein MR. Management of complete molar pregnancy. *J Reprod Med.* 1987;32(9):634-9.
100. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice. *Hypertension.* 2018;72(1):24-43.
101. Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, Roberts J, Sibai BM, Steyn W, et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: a revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens.* 2014;4(2):97-104.
102. Irving JA, Clement PB. Nonneoplastic lesions of the ovary. In: Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnett BM, organizadores. *Blaustein's pathology of the female genital tract* [Internet]. Boston: Springer; 2011 [citado 21 Abr 2021]. p. 579-624. Disponível em:

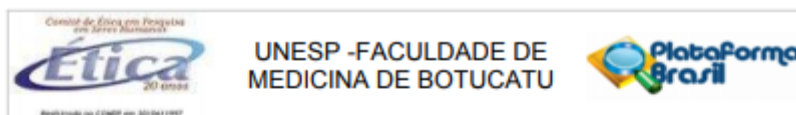
http://link.springer.com/10.1007/978-1-4419-0489-8_12

103. Campbell B, Magrina JF, Capen CV, Masterson BJ. Gestational trophoblastic neoplasia. A review of new concepts. *J Kans Med Soc.* 1983;84(2):61-4..
104. Oliveira L, Peraçoli JC, Peraçoli MT, Korkes H, Zampieri G, Moron AF, et al. sFlt-1/PlGF ratio as a prognostic marker of adverse outcomes in women with early-onset preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2013;3(3):191-5.
105. Iriyama T, Wang G, Yoshikawa M, Mimura N, Matsui H, Sayama S, et al. Increased LIGHT leading to sFlt-1 elevation underlies the pathogenic link between hydatidiform mole and preeclampsia. *Sci Rep.* 2019;9(1):10107.
106. Medici M, Korevaar TIM, Schalekamp-Timmermans S, Gaillard R, Rijke YB, Visser WE, et al. Maternal early-pregnancy thyroid function is associated with subsequent hypertensive disorders of pregnancy: the generation r study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(12):E2591-8.
107. Cagayan MSFS. Hydatidiform mole and its complications: review of patient profiles and management at the university of the Philippines-Philippine General Hospital. *J Reprod Med.* 2014;59(5-6):235-40.
108. Jennings LK, Krywko DM. Hyperemesis gravidarum. In: Abai B, Abu-Ghosh A, Acharya AB, Acharya U, Adhia SG, et al. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [citado 21 Abr 2021]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532917/>
109. Düğeroğlu H, Özgenoğlu M. Thyroid function among women with gestational trophoblastic diseases. A cross-sectional study. *Sao Paulo Med J.* 2019;137(3):278-83.
110. Soto-Wright V, Bernstein M, Goldstein DP, Berkowitz RS. The changing clinical presentation of complete molar pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1995;86(5):775-9.
111. Rosen T, Sutin K, Carreno CA, Hibbett E, Funai EF. Central hemodynamic monitoring in a woman with acute respiratory insufficiency after evacuation of a complete molar pregnancy. A case report. *J Reprod Med.* 2001;46(10):916-22.
112. Sheehan MT. Biochemical testing of the thyroid: TSH is the best and, oftentimes, only test needed – a review for primary care. *Clin Med Res.* 2016;14(2):83-92.
113. Kucukoglu ME, Dulger AC, Aslan M, Olmez S, Guler A, Aldemir MN, et al. Abnormal liver function test in hydatidiform moles: a retrospective study comparing the hyperthyroid state and the euthyroid state. *Gynecol Endocrinol.* 2014;30(4):287-9.
114. Amir SM, Osathanondh R, Berkowitz RS, Goldstein DP. Human chorionic gonadotropin and thyroid function in patients with hydatidiform mole. *Am J Obstet Gynecol.* 15 de novembro de 1984;150(6):723–8.
115. Doll KM, Soper JT. The role of surgery in the management of gestational trophoblastic neoplasia. *Obstet Gynecol Surv.* 2013;68(7):533-42.

- 116.Ozalp SS, Oge T. Surgical management in gestational trophoblastic diseases. J Turk Soc Obstet Gynecol. 2012;9(3):133–41.
- 117.Twiggs LB, Morrow CP, Schlaerth JB. Acute pulmonary complications of molar pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1979;135(2):189-94.
- 118.Itzkowic D. Hydatidiform mole and thyrotoxicosis a case report. BJOG:An international journal of O&G. 1976;83(1):86–9.
- 119.Drezzet J, Kurobe FC, Nobumoto CT, Pedroso D, Blake M, Valenti VE, et al. Hydatidiform mole resulting from sexual violence. Int Arch Med. 2012;5(1):8.
- 120.González Aguilera B, Guerrero Vázquez R, Moreno Reina E, Gros Herguido N, Relimpio Astolfi F. Hyperreactio luteinalis, a rare cause of hyperthyroidism in pregnancy. Endocrinol Nutr. 2015;62(3):146–7.
- 121.Cooper DS. Hyperthyroidism. Lancet. 2003;362(9382):459–68.
- 122.Marqusee E, Hill JA, Mandel SJ. Thyroiditis after pregnancy loss. J Clin Endocrinol Metab. 1997;82(8):2455–7.
- 123.Smithson M, Asban A, Miller J, Chen H. Considerations for Thyroidectomy as Treatment for Graves Disease. Clin Med Insights Endocrinol Diabetes. 2019;12:1179551419844523.

VIII- ANEXO

Parecer consubstanciado do comitê de ética em pesquisa.



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Preditores clínicos de hipertireoidismo em mulheres com mola hidatiforme completa

Pesquisador: MARCOS MONTANHA RAMOS

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 83479518.0.0000.5411

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.531.037

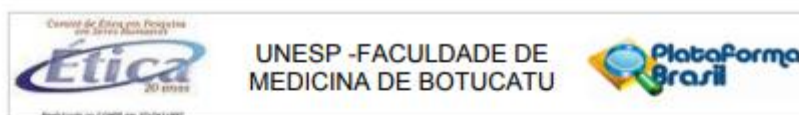
Apresentação do Projeto:

A diferenciação na apresentação da mola hidatiforme completa (MHC), entre pacientes com e sem hipertireoidismo, é de auxílio para propor recomendações que melhorem o tratamento inicial e seguimento após gravidez molar.

O propósito deste estudo é: 1) estimar a prevalência de hipertireoidismo em pacientes com MHC na apresentação; 2) identificar fatores clínicos associados com hipertireoidismo; e 3) acompanhar a função tireoidiana até a normalização da concentração sérica de TSH e T4 L após o esvaziamento uterino da MHC. Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo, que incluirá pacientes com MHC que tenham sido diagnosticadas, tratadas e acompanhadas no Centro de Doenças Trofoblásticas de Botucatu da Universidade Estadual Paulista, entre janeiro de 2002 e dezembro de 2016. Durante esse período, 302 pacientes com MHC foram registradas em banco de dados do CDTB-UNESP. Destas, 88 serão excluídas da análise (83 devido a informações insuficientes e 5 por disfunção da tireóide prévia ao diagnóstico de MHC). Assim, prontuários médicos de 214 pacientes com MHC serão revisados.

Os dados clínicos a serem extraídos de bancos de dados e prontuários médicos são: idade materna (em anos); número de gestações; paridade; índice de massa corporal ($IMC = \text{peso}[\text{Kg}] / \text{altura}^2[\text{m}^2]$); idade gestacional ao diagnóstico (baseada na data da última menstruação); tamanho do útero obtido por avaliação clínica (fundo uterino [cm]) e estimado por ultrassonografia

Endereço: Chácara Bufignoli, s/n
Bairro: Rubião Junior
UF: SP **Município:** BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1609 **CEP:** 18.618-970
E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 2.531.037

transvaginal (volume [cm³]); presença de cistos tecaluteínicos, identificados pela ultrassonografia transvaginal e exame pélvico bimanual sob anestesia anterior ao esvaziamento uterino; pré-eclâmpsia, definida como pressão arterial 140/90 mmHg com proteinúria; hiperemese, interpretada como cinco ou mais episódios de náuseas e vômitos por dia requerendo uso de medicamentos antieméticos; e hCG sérico (mIU/mL) pré-esvaziamento.

O desfecho hipertireoidismo será definido como subclínico ou manifesto. Hipertireoidismo subclínico será determinado pelo valor de TSH abaixo do limite inferior da normalidade ($< 0,35 \mu\text{UI/mL}$), mas com tiroxina livre (T4L) dentro da faixa normal. Hipertireoidismo manifesto será definido bioquimicamente por um baixo ou indetectável valor de TSH e T4 L maior que os valores de referência, com ou sem presença de sintomas. A análise da ocorrência de hipertireoidismo em função dos fatores clínicos na apresentação da MHC será efetuada por regressão logística múltipla.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: O propósito deste estudo é identificar fatores clínicos associados com hipertireoidismo em mulheres com mola hidatiforme completa.

Objetivos Secundários:

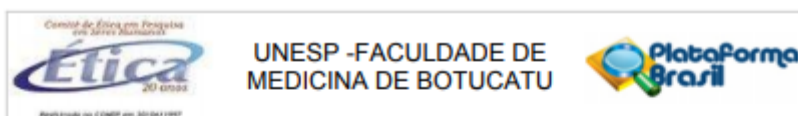
- Estimar a prevalência de hipertireoidismo em pacientes com mola hidatiforme completa na apresentação;
- Acompanhar a função tireoidiana até a normalização da concentração sérica de TSH e T4 L após o esvaziamento uterino da MHC.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Os riscos de participação no estudo são mínimos, considerando que trata-se coleta de dados retrospectivos de prontuários. Os pesquisadores comprometem-se em manter a confidencialidade dos dados obtidos, não havendo identificação dos nomes das pacientes e de outras informações pessoais.

Benefícios: Os benefícios são indiretos às participantes, uma vez que os resultados dos estudo permitirão a orientação dos profissionais de área da saúde que tratam das pacientes com mola hidatiforme completa para evitar a crise tireotóxica com uso de

Endereço: Chácara Buñgnoli, s/n
Bairro: Rubião Junior
UF: SP **Município:** BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1609 **CEP:** 18.615-970
E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 2.531.037

medicamentos antitireoidianos e beta-bloqueadores, com base em fatores clínicos associados com hipertireoidismo, antes do procedimento anestésico-cirúrgico.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de projeto de pesquisa do aluno de Pós-Graduação (nível Doutorado) Marcos Montanha Ramos, orientado pela Profa. Dra. Izildinha Maestá, do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da FMB-UNESP. O estudo, de delineamento retrospectivo e observacional, busca identificar fatores clínicos associados com hipertireoidismo em mulheres com mola hidatiforme completa (MHC). Para isso, de acordo com levantamento prévio, serão consultados 214 prontuários de mulheres com MHC, que tenham sido diagnosticadas, tratadas e acompanhadas no Centro de Doenças Trofoblásticas de Botucatu da Universidade Estadual Paulista-Unesp (CDTB-UNESP), entre janeiro de 2002 e dezembro de 2016. Os critérios de inclusão e exclusão estão bem definidos. É solicitada a dispensa do TCLE por se tratar de estudo retrospectivo, de análise de prontuários de pacientes já tratadas por serviço especializado.

Os pesquisadores descrevem detalhadamente todas as variáveis clínicas a serem coletadas nos prontuários, bem como os critérios diagnósticos de hipertireoidismo subclínico e manifesto e comprometem-se com o cuidado ético em relação às informações coletadas (confidencialidade).

O cronograma de execução é adequado, com início da coleta de dados em abril de 2018.

O projeto conta com financiamento próprio e está orçado em R\$ 1.070,00.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os pesquisadores apresentaram os termos e documentos obrigatórios:

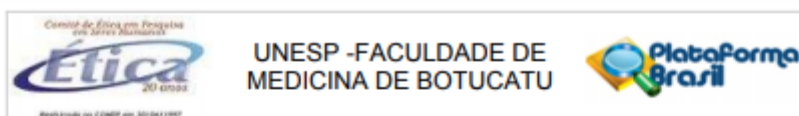
- Folha de rosto devidamente assinada;
- Projeto de pesquisa;
- Termos de anuência institucional (EAP e HCFMB).

Os pesquisadores solicitam dispensa do TCLE, por trata-se de estudo retrospectivo, com coleta de dados de prontuários, de participantes anteriormente tratadas em serviço especializado. Muitas pacientes, inclusive, estão com os dados cadastrais (telefone, endereço, etc.) desatualizados, dificultando sua localização. Os pesquisadores comprometem-se, ainda, com a não identificação das participantes.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sugere-se a aprovação do presente projeto de pesquisa, sem necessidade de envio à CONEP. Ademais, considera-se as justificativas do pedido de dispensa do TCLE pertinentes.

Endereço: Chácara Butignoli, s/n
 Bairro: Rubião Junior CEP: 18.618-970
 UF: SP Município: BOTUCATU
 Telefone: (14)3880-1609 E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 2.531.037

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme deliberação do Colegiado em reunião ordinária do Comitê de Ética em Pesquisa da FMB/UNESP, realizada em 05 de março de 2018, o projeto encontra-se APROVADO, sem necessidade de envio à CONEP.

No entanto, informamos que ao final da execução da pesquisa, seja enviado o "Relatório Final de Atividades", na forma de "Notificação", via sistema Plataforma Brasil.

Atenciosamente,

Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_1043309.pdf	04/02/2018 12:40:02		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoDePesquisa.pdf	04/02/2018 12:39:05	MARCOS MONTANHA RAMOS	Aceito
Outros	TermoDeAnuencialInstitucional.pdf	04/02/2018 12:37:43	MARCOS MONTANHA RAMOS	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	DeclaraçaoHCFMB.pdf	04/02/2018 12:37:00	MARCOS MONTANHA RAMOS	Aceito
Outros	AnáliseDeProjeto.Pdf	04/02/2018 12:35:17	MARCOS MONTANHA RAMOS	Aceito
Orçamento	Custo.pdf	04/02/2018 12:34:37	MARCOS MONTANHA RAMOS	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRosto.Pdf	04/02/2018 12:33:55	MARCOS MONTANHA RAMOS	Aceito

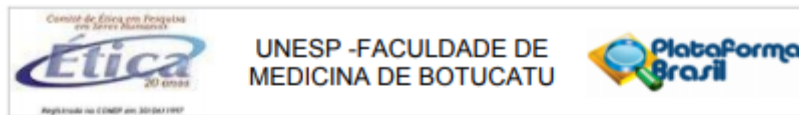
Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Chácara Butignoli, s/n
 Bairro: Rubião Junior CEP: 18.618-970
 UF: SP Município: BOTUCATU
 Telefone: (14)3880-1609 E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 2.531.037

BOTUCATU, 07 de Março de 2018

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador)

Endereço: Chácara Butignoli, s/n
Bairro: Rubião Junior CEP: 18.615-970
UF: SP Município: BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1609 E-mail: csp@fmb.unesp.br