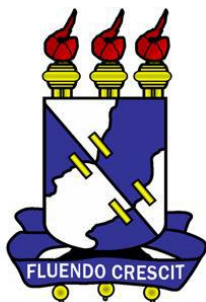


UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE MEDICINA



LUANNA OLIVEIRA MELO

**“DOENÇA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL: ANÁLISE DO
DIAGNÓSTICO, TRATAMENTO E SEGUIMENTO NO ESTADO DE
SERGIPE”.**

ARACAJU

2014

LUANNA OLIVEIRA MELO

**“DOENÇA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL: ANÁLISE DO
DIAGNÓSTICO, TRATAMENTO E SEGUIMENTO NO ESTADO DE
SERGIPE”.**

Monografia apresentada ao Colegiado de Medicina da Universidade Federal de Sergipe (UFS), como exigência parcial para a graduação no curso de Medicina.

**Orientadora: Prof^a Dr^a Marina de Pádua
Nogueira Menezes**

ARACAJU

2014

LUANNA OLIVEIRA MELO

**“DOENÇA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL: ANÁLISE DO
DIAGNÓSTICO, TRATAMENTO E SEGUIMENTO NO ESTADO DE
SERGIPE”.**

Monografia apresentada ao colegiado de
Medicina da Universidade Federal de Sergipe
como requisito parcial para a obtenção do grau de
bacharel em Medicina.

Aprovada em ____/____/____

Orientadora: Profª Drª Marina de Pádua Nogueira Menezes

Autor: Luanna Oliveira Melo

BANCA EXAMINADORA

Aracaju
2014

“Que os vossos esforços desafiem as impossibilidades, lembrai-vos de que as grandes coisas do homem, foram conquistadas do que parecia impossível.”

Charles Chaplin

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA.....	06
I. INTRODUÇÃO.....	07
II. REVISÃO DE LITERATURA.....	08
1. Nótula Histórica.....	08
2. Conceito.....	09
3. Incidência e Epidemiologia.....	11
4. Classificação.....	13
5. Mola Hidatiforme.....	13
6. Neoplasia trofoblástica gestacional.....	17
6.1 Mola invasora.....	18
6.2 Coriocarcinoma.....	20
6.3 Tumor trofoblasto do sítio placentário.....	21
7. Tratamento Quimioterápico.....	21
III. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	26
2. ARTIGO CIENTÍFICO.....	30

1. INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA

I. INTRODUÇÃO

O desenvolvimento humano é um evento infindavelmente complexo, pelo qual duas células haplóides fundem-se e avançam por inúmeras divisões e diferenciações bioquímicas e biofísicas, geneticamente sinalizadas e especificadamente programadas até alcançar o resultado de um progenitor (FRANK, 2000, p. 447).

Neste desenvolvimento podem surgir eventos considerados patológicos que comprometem a eficácia da reprodutividade humana. A doença trofoblástica gestacional (DTG) é considerada um destes eventos que surge como consequência de uma fertilização aberrante, caracterizada por um conjunto de alterações no trofoblasto humano, como a proliferação dos seus diferentes tipos de epitélio (citotrofoblasto, sinciciotrofoblasto e trofoblasto intermediário) (ZUGAIB, 2012, p.602; REZENDE, 2011, p. 286). Abrange tumores benignos e malignos e engloba entidades de um amplo espectro: mola hidatiforme, mola invasora, coriocarcinoma e tumor trofoblastico do sítio placentário, sendo que os três últimos são considerados as formas malignas da doença por causarem metástases e por serem potencialmente fatais na ausência de tratamento. Representa um problema importante em termos de saúde reprodutiva, pela morbimortalidade e pelo risco de comprometimento do potencial reprodutivo como resultado da própria doença ou do seu tratamento (SMITH, 2003).

Sua incidência varia de acordo com a região estudada, e predomina na maior parte do mundo em torno de um caso de mola a cada 1000 gestações. Mas tem-se notado que esta realidade vem diminuindo mesmo em países em desenvolvimento, pelas diversas mudanças sociais que condicionam a formação de famílias menores e a diminuição da vida reprodutiva em idades mais jovens (MARTIN E KIM, 1998).

Apesar de possuir diversos fatores de riscos documentados como nível socioeconômico, consanguinidade, infecções virais, estado nutricional, contracepção oral, paridade, sabe-se que a idade materna em extremos da idade reprodutiva (adolescentes ou acima dos 40 anos) e antecedentes de mola hidatiforme sejam os fatores comprovadamente mais importantes (ZUGAIB, 2012, p.602). Estudos como o de Garner et al. (2007) demonstrou que o risco de desenvolver DTG após a primeira gestação molar pode chegar a cinco vezes mais.

As formas benignas da DTG, onde estão incluídas as entidades caracterizadas pelas malformações das vilosidades coriônicas que predis põem ao desenvolvimento de neoplasias

malignas, sendo representadas pela mola hidatiforme (completa e parcial), têm curso clínico geral discreto e curam espontaneamente, na maioria das vezes, após curto período de evolução. Já em suas formas de neoplasias trofoblásticas representadas pela mola invasora e pelo coriocarcinoma, a quimioterapia tornou-se o tratamento de escolha, induzindo remissão completa na imensa maioria dos casos de estadiamentos iniciais (SCHORGE, 2000; ZUGAIB, 2012, p.602). Atualmente, com a utilização rotineira dos testes de grande sensibilidade de β -hCG e do emprego eficaz da quimioterapia, pode-se dizer que a neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) é a mais curável de todos os cânceres humanos (REZENDE, 2011, p.286).

Ainda que se conheça pouco sobre a etiologia da doença trofoblástica gestacional, o grande avanço no diagnóstico e no tratamento mudou a realidade dessa enfermidade, onde a grande maioria das mulheres portadoras da DTG pode ser curada com preservação de seu futuro reprodutivo (ZUGAIB, 2012, p. 602).

II. REVISÃO DA LITERATURA

1. Nótula histórica

O primeiro registro da doença trofoblástica gestacional (DTG) data-se provavelmente há 400 anos aC, tendo sido relatado por Hipócrates e seus discípulos, mas foi Aécio de Amida (c. 502-575 d.C., compilador bizantino), no século VI, que chamou esta patologia de “hydrops uteri”. Ambrósio Paré (1539 – 1590) pensou que cada vesícula eliminada fosse um pequeno embrião. Mauriceau (1664), ainda afirmava que o excesso de relações sexuais era a principal causa. Durante anos, perduraram-se idéias infundadas sobre a origem da doença e uma definição concreta próxima aos dias atuais sobre a DTG ainda não foi estabelecida (REZENDE, 2002, p. 774).

Descrições mais precisas e que se aproximavam da verdadeira natureza da doença surgiu com Boivin e Velpeau (1827), sendo a primeira descrição que documentou a origem das hidátides coriônicas do tecido trofoblástico. Em 1895, Marchand descreveu que as alterações encontradas na doença estavam relacionadas de forma expressiva com a cobertura das vilosidades e não com o estroma, sendo evidenciada a proliferação abundante e irregular do sincício e do citotrofoblasto. No entanto, apecidação parcial da origem da DTG, até meados do século 20 ainda não existiam protocolos terapêuticos eficazes desenvolvidos. Estes

só foram desenvolvidos com a evolução da medicina moderna (OBER E FASS, 1961, apud DAVID et al., 2004, p. 555; REZENDE, 2002, p. 774).

Estudos brasileiros sobre a DTG datam por volta de 1957. Há descrições de Fernando e Marques (1957) em Recife, na Maternidade da Encruzilhada, relatando experiência de 51 casos de mola hidatiforme encontrados num total de 54.646 pacientes registradas naquele Serviço. O trabalho foi publicado na Revista de Ginecologia e D'Obstetrícia intitulado "Mola hidatiforme. Alguns dos seus problemas histopatológicos e clínicos". Mas, nota-se que o interesse sobre a DTG, com caráter organizacional no cenário brasileiro, coincide com a criação da 33ª Enfermaria da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro, em 1959, sob a chefia de Jorge de Rezende. Relatos de Bagshawe (2004) refere que nesse mesmo ano foi realizada a primeira reunião mundial sobre DTG, auspiciada pela Academia de Ciências de Nova York, que resultou na criação, anos mais tarde, da *International Society for the Study of Throphoblastic Disease*. Há relatos de que a primeira paciente com mola hidatiforme registrada nos arquivos do Centro de NTG da Santa Casa, em 1960, foi uma jovem nulípara de 19 anos, que após o esvaziamento uterino, mercê do desconhecimento sobre a doença, recebeu alta, sem seguimento, retornando dois anos mais tarde, com a doença em avançado estado de evolução, metástases generalizadas, vindo a falecer por insuficiência respiratória, poucos dias após a hospitalização (BELFORT E BAPTISTA, 2010, p.381).

Centros de referência especializados em atendimentos para portadoras da DTG foram surgindo em todo o Brasil, e diversos especialistas brasileiros têm estudado sobre a doença. Atualmente, trabalha-se para o reconhecimento governamental da neoplasia trofoblástica gestacional para que os índices do Ministério da Saúde e do Banco de dados do Sistema Único de Saúde (DATA-SUS) traduzam a realidade nacional da doença (BELFORT E BAPTISTA, 2010, p.387).

2. Conceito

Antes de conceituarmos, é importante saber a origem do trofoblasto humano e sua função.

O trofoblasto humano surge a partir do blastocisto que é produto da fecundação, ou seja, fusão dos pronúcleos feminino e masculino e está presente inicialmente envolvendo a blastocle servindo como superfície de trocas nutritivas. Cerca de oito dias após a fecundação, ocorre a nidação do blastocisto na mucosa endometrial, que passa por um processo de

destruição do seu epitélio promovido por ação de enzimas do trofoblasto. No oitavo dia o blastocisto está parcialmente incluído no estroma. A camada externa é constituída por uma massa multinucleada, sem figuras de mitose denominada sinciciotrofoblasto que é responsável por produzir enzimas que erodem o tecido materno, permitindo que o blastocisto se aninhe ao endométrio; a camada mais interna, que fica em contato com o embrioblasto e consta de células cubóides, é o citotrofoblasto com inúmeras figuras de mitose. Ao final da primeira semana, o blastocisto está implantado superficialmente na camada compacta do endométrio e passa a se nutrir dos tecidos maternos erodidos (MOORE e PERSAUD, 2000; NEME, 1994, p.11).

São inúmeras as funções do trofoblasto, como a aderência do blastocisto ao endométrio, nutrição do embrião, fagocitose dos elementos sanguíneos maternos e formação da porção fetal da placenta (FERRO, 2000).

A invasão agressiva ao endométrio e a vasculatura uterina pelo sinciciotrofoblasto gera uma conexão íntima entre o feto e a mãe conhecida como a placenta. Esta invasão é uma das características de “malignidade”. As células trofoblásticas normais podem ser detectadas por meio de reação em cadeia da polimerase na circulação materna. Felizmente, os mecanismos complexos biológicos e imunológicos envolvidos no controle da relação entre o trofoblasto fetal e o hospedeiro materno evita que este tecido circulante produza metástases. Quando surge a DTG, os mecanismos regulatórios controladores do tecido trofoblasto são perdidos provocando uma proliferação excessiva e uma invasão miometrial, sendo todo suprimento gerado através do sangue materno. Eventualmente, pode ocorrer a formação de êmbolos tumorais e a propagação da doença por via hematogênica (GERSHENSON et al., 2004, p. 555).

Voltando para a conceituação da doença, há muitas polêmicas e dúvidas. Considerando a grande dificuldade de padronização da nomenclatura, a OMS (1983) sugeriu uma sistematização, universalmente adotada, sendo que os seguintes termos serviriam para classificar e estadiar a doença trofoblástica gestacional. Esta classificação foi proposta pelo Grupo Científico de Doença Trofoblástica Gestacional que designou: As doenças trofoblásticas gestacionais como formas benignas e malignas do enxerto trofoblástico proliferativo e que incluem: mola hidatiforme, mola invasora, coriocarcinoma e tumor do sítio trofoblástico gestacional. Complementando esta conceituação, o Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia (*American College of Obstetricians and Gynecologists*) refere-se ainda como sinônimos a Neoplasia Trofoblástica Gestacional e o Tumor Trofoblástico Gestacional e também divide as DTG em dois grandes tópicos: mola hidatiforme e DTG

maligna (mola invasora, coriocarcinoma, tumor trofoblástico do sítio placentário) (REZENDE, 2011, p. 286).

Em termos gerais, as DTG caracterizam-se pela proliferação anormal do tecido placentário, gerando anomalias nas células e não permitindo uma fecundação correta. Mesmo havendo embrião, em geral, no terceiro mês de gestação a neoplasia o expulsa, não existindo condições de sobrevivência do conceito (ROBERTO et al., 2009).

A verdadeira etiologia ainda não está clara, no entanto a origem da DTG parece ser por gametogênese e fertilização anormais, além da transformação maligna do tecido trofoblástico (BERKOWITZ & GOLDSTEIN, 2009).

3. Incidência e epidemiologia

Esta doença se revela com uma incidência bastante variada de acordo com o continente. Smith (2003) relatou que na Europa e na América do Norte a incidência da DTG é de cerca de um caso em cada 40.000 gravidezes. Quando comparado com o Sudeste Asiático e com o Japão, as taxas são mais elevadas e giram em torno de 9,2 gravidezes em cada 40.000 gestações.

Estudos realizados por Atrash (1986), na América do Norte, Austrália, Nova Zelândia e Europa, mostraram a incidência de mola hidatiforme variando entre 0,57-1,1 a cada 1.000 gestações, sendo que no Sudeste da Ásia e Japão têm-se sugerido uma incidência de 2,0 por 1000 gravidezes.

Nos países da América Latina, a incidência de DTG é cerca de 3 a 6 vezes mais que a reportada na Europa ou América do Norte (Garner et al., 2007). No Brasil um registro oficial específico para DTG ainda não foi estabelecido, tornando esta doença subestimada pelas autoridades sanitárias, mesmo com sua significativa morbidade e impacto psicossocial, mas tem-se descritos estudos que levantam um predomínio de maior incidência da DTG nas regiões Sudeste, Centro-Oeste e no Norte do Brasil e demonstram que no Rio de Janeiro a incidência é de um caso entre 100 mulheres grávidas, especialmente, nas classes sociais mais baixas e em idade reprodutiva na faixa etária com idade superior a 45 anos e inferior a 18 anos (BELFORT & BRAGA, 2003).

Encontram-se alguns relatos da incidência brasileira em estudos realizados nacionalmente, como o de Freitas et al. (2009), que fez uma revisão retrospectiva de prontuários clínicos em um estudo de 20 anos realizado em um centro de referência em

Botucatu, relatando uma incidência geral de 11,4 casos de DTG por 1.000 partos. Outra pesquisa realizada por Maestá et al. (2003) que estudou a DTG em um centro de referência terciário através de um estudo retrospectivo durante 10 anos, e encontrou uma incidência da doença de 1:92,7 nascimentos.

Em cerca de 15% dos casos, a mola hidatiforme progride para uma mola invasora. Em geral, esta ocorre em uma taxa estimada de um caso em 15.000 gravidezes. Os dados com relação a coriocarcinoma são ainda mais limitados, tanto por esta patologia ser muito semelhante a gravidez molar, como também por causa da raridade de coriocarcinoma e as dificuldades em distinguir clinicamente coriocarcinoma pós molar de mola invasiva. Mas alguns estudos relatam que em cerca de 2 a 4% das gestações molares há a progressão para esta patologia, sendo que metade de todos os coriocarcinomas gestacionais começa de gravidezes molares. Este representa uma forma menos comum, afetando cerca de 2 a 7 mulheres a cada 100.000 gravidezes nos Estados Unidos e nota-se uma maior prevalência em países asiáticos e africanos. Em geral, a neoplasia trofoblástica gestacional representa menos de 1% dos cânceres do sistema reprodutor feminino (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2012; SMITH, 2003).

A taxa de mortalidade para mola invasora em décadas anteriores já se aproximou de 15%, sendo que na maioria das vezes as causas mais comuns de complicações eram hemorragia, sepse, fenômenos embólicos ou complicações da cirurgia. O coriocarcinoma tinha uma taxa de mortalidade em cerca de 100% quando metástases estavam presentes e aproximadamente 60 % mesmo quando a histerectomia era realizada em casos de doença não metastática aparente. Hoje, a DTG é um dos mais curáveis tumores sólidos com taxas de cura de 90%, mesmo na presença de processo metastático disseminado (HANCOCK et al., 2009; SOPER, 2006; BERKOWITZ E GOLDSTEIN, 2009, apud LURAIN, 2010).

Existem dois principais fatores de risco bem estabelecidos para a doença trofoblástica, são eles: extremos de idade materna e gravidez molar prévia. A idade materna muito jovem tem sido consistentemente correlacionada com as taxas mais elevadas de mola hidatiforme completa, comparando-se com mulheres com idade materna entre 21-35 anos. Estudos demonstram que existe uma relação entre o risco de gravidez molar em extremos superior e inferior da idade materna, principalmente abaixo dos 15 anos e acima dos 45 onde o aumento do risco sobe acentuadamente (SEBIRE, 2002).

Alguns outros fatores de risco são documentados, mas os seus riscos globais ainda são baixos e suas razões ainda não são claramente explicadas. Tem-se documentado que mulheres

com tipo sanguíneo A ou AB estão em risco um pouco maior do que aquelas com tipo B ou O. As que tomam pílulas anticoncepcionais podem ser mais propensas a desenvolver DTG. Encontra-se uma maior incidência entre mulheres que têm menores renda e/ou grau de escolaridade. Alguns pesquisadores também sugeriram que um baixo nível de β -caroteno (um nutriente convertido em vitamina A no corpo) na dieta pode estar ligado a um maior risco de gravidez molar completa (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2012).

4. Classificação

A classificação atual proposta pela Organização Mundial de Saúde (OMS) classifica a Doença trofoblástica gestacional em variadas entidades anatomoclínicas (TRAVASSOLI ET AL., 2003) são elas:

- Mola Hidatiforme
- ✓ Mola completa
- ✓ Mola parcial
- ✓ Mola invasora
- Coriocarcinoma gestacional
- Tumor trofoblástico do sítio placentário
- Nódulo do sítio placentário
- Outros

5. Mola hidatiforme

A mola hidatiforme é, por muitos, considerada de natureza degenerativa e não verdadeiramente neoplásica, podendo ser caracterizada como produto anormal de uma gestação relacionada ao ovo anembrionado (LIMA, 1999, p. 441).

Apresenta-se como uma complicação da gravidez com potencial evolução para doença de comportamento maligno e que ocorre no ocidente numa proporção de um caso para 1.000 a 2.000 gestações, sendo a doença trofoblástica gestacional (DTG) mais frequente (STEIGRAD, 2003).

Os conhecimentos genéticos atualmente disponíveis permitem dividir as molas hidatiformes em duas patologias distintas, são elas: completa e incompleta (NEME, 1994, p.392). Essas duas formas diferem-se quanto aos aspectos morfológico (macroscópicos), histopatológico e o cariótipo (SMITH, 2003).

Na sua histopatologia, as molas hidatiformes completas não têm elementos fetais, e mostram microscopicamente proliferação generalizada e mais pronunciada do trofoblasto e maior frequência de atipias. (HOWAT, 1993). Vêm-se, em certos exemplos, vilosidades atróficas e hiperplasia trofoblástica discreta (REZENDE, 2011, p. 286).

Citogeneticamente apresentam-se com cromossomos exclusivamente de origem paterna. O que pode ocorrer é a ausência ou inativação dos cromossomos dos óvulos, e com isso o óvulo vazio cromossomicamente é fecundado por um espermatozoide 23X, que duplica seu genoma (46 XX). Em 5 a 10% dos casos pode haver a fecundação do óvulo sem carga genética por dois espermatozoides, X e Y (46 XY) (SZULMAN E SURTI, 1978).

Já nas molas parciais, as características histológicas demonstram hiperplasia e hidropsias focais das cavidades vilositárias, contorno das vilosidades fenestrado, inclusões trofoblásticas dentro do estroma, existência de vasos nas vilosidades com eritrócitos fetais e a presença de um embrião, feto ou fragmentos e membranas fetais (JUAREZ et al., 2010). Quase sempre há um embrião morto, macerado, com várias anomalias cromossômicas especialmente trissomias e triploidias do cromossomo 16, sendo que as malformações mais comuns são: lábio leporino, fenda palatina, meningomielocle, gastrosquise, sindactalia, espinha bífida, rins policísticos, implantação baixa das orelhas, micropênis, etc (SZULMAN E SURTI, 1984). Do ponto de vista genético, pode ocorrer a triploidia (69 XXX, XXY ou XYY), ou seja, originam-se da fecundação de um óvulo normal com dois espermatozoides, correspondendo a 90% dos casos (SZULMAN E SURTI, 1978). Em uma menor proporção, ocorre a presença de triploidias gerada pelo produto da fecundação de um espermatozoide com um óvulo diploide (46 XXY) (DODSON, 1983).

O sangramento é apontado na literatura como o sintoma mais frequente, chegando a acometer mais de 80% das mulheres, entretanto na medida em que há uma precocidade no diagnóstico através de exames ultrassonográficos, cada vez mais mulheres são diagnosticadas até mesmo antes do início da hemorragia. O sangramento costuma caracterizar-se como de pequena intensidade, de forma intermitente, indolor e algumas vezes com eliminação de vesículas (NEME, 1994, p.394).

Embora os sintomas possam variar de intensidade, há uma semelhança nas duas formas. Como já referido, o sangramento vaginal é o sintoma mais comum e ele ocorre devido à rotura de vasos maternos que promove a separação da decídua pelos tecidos molares e em alguns casos pode haver retenção do sangue na cavidade endometrial e o sangramento surgirá

como corrimento de aspecto de caldo de carne produto de oxidação e liquefação do sangue retido. O aumento do volume uterino se dar tanto pelo acúmulo de sangue na cavidade uterina como também pela proliferação do tecido coriônico. A hiperêmese gravídica pode estar presente, em maior ou menor intensidade, principalmente naquelas pacientes em que se tem presente altos níveis de gonadotrofina coriônica e onde há um excessivo aumento do volume uterino. Cistos tecaluteínicos se desenvolvem consideravelmente na presença de mola completa e devem-se aos altos níveis de gonadotrofinas e prolactina, e sua regressão normalmente é espontânea após o esvaziamento uterino, entretanto podem complicar se houver rotura dos cistos ou torção do pedículo (FIGUEIREDO, 2004, p.101). Em cerca de 2% dos casos pode ocorrer embolização trofoblástica pulmonar cursando com taquipnéia, dor torácica e taquicardia. Dessa forma, na presença de sintomas indicativos, devem-se realizar exames radiológicos que a comprovem (ALMEIDA et al., 2011).

A associação entre o hipertireoidismo e a doença trofoblástica gestacional deve-se ao fato de que o trofoblasto normal ou patológico produz a gonadotrofina coriônica humana (hCG), sendo que estudos comprovam que há analogia entre o hCG e o hormônio tireotrófico (TSH), assim como entre seus receptores. Então, os altos níveis de HCG encontrados nas DTG podem induzir a um quadro de hipertireoidismo secundário, pois promovem estimulação tireoidiana com supressão da liberação do TSH hipofisário (YOSHIMA e HERSHMAM, 1994).

Nota-se que o aumento do volume uterino e as complicações como hiperêmese, pré-eclâmpsia e cistos tecaluteínicos são mais prevalentes em mulheres portadoras de mola hidatiforme completa e menos frequentes nas molas parciais. Sintomas semelhantes àqueles encontrados nos abortamentos incompletos ou retidos como, sangramento vaginal e cólicas, podem ser encontrados na mola parcial sendo que quase sempre o diagnóstico desta é obtido após avaliação histológica do material de curetagem ou aspiração intra-uterina (GARNER et al., 2007).

Além da constatação clínica, alguns exames complementares podem ajudar no diagnóstico. A gonadotrofina coriônica é o marcador biológico do tecido trofoblástico, e em casos de gestação molar apresenta-se extremamente elevada (acima de 100.000), sendo que sua fração beta pode ser dosada por método radioimunológico e tem uma maior sensibilidade e especificidade sendo também indicada para o acompanhamento pós-molar. A ultrassonografia pode demonstrar em torno de 11 semanas de amenorréia, imagens

constituídas por ecos dispersos, originados das vesículas e, além disso, está presente o aumento excessivo do volume uterino, discordante com a idade gestacional e cistos ovarianos multiloculares, assim como podem estar ausentes os ecos fetais e os batimentos cardíofetais (MOORE e PERSAUD, 2000).

O tratamento tem uma grande chance de ser mais eficaz e com menos complicações se o diagnóstico for precoce (antes de 10–12 semanas de gravidez). Pode ser realizado através do esvaziamento uterino imediato com controle das complicações clínicas, seguimento pós-molar regular com dosagem sérica de hCG e contracepção eficiente no período de seguimento (MAESTÁ e BRAGA, 2012).

O esvaziamento é o tratamento recomendado, através da vácuo-aspiração. A curetagem, no início do procedimento, deve ser evitada, pois há um risco muito grande de perfuração e, além disso, no caso de molas extensas, o tempo para se efetuar uma curetagem pode ser muito longo aumentando a perda sanguínea. Porém, é tempo obrigatório após a vácuo-aspiração, com o intuito de proceder a curetagem das paredes uterinas para confirmar a remoção completa do material molar. O material que apresenta menor índice de autólise e necrose, coletado na curetagem, é o mais adequado para ser realizado o exame de histopatologia. Uma segunda intervenção pode ser efetuada caso a paciente se encaixe em alguns dos critérios a seguir: persistência de sintomas (sangramento) e manutenção dos altos níveis de gonadotrofina coriônica; volume uterino aumentado ou achado ultrassonográfico de material molar intracavitário, mas sem imagens sugestivas de mola invasora. A contraindicação de uma segunda curetagem abrange pacientes com metástases, elevação persistente dos níveis de hCG, diagnóstico de coriocarcinoma e situações em que o tratamento pela quimioterapia é prioritário (ANDRADE, 2009). As formas persistentes exigem realização de Monoquimioterapia (Metotrexato + Leucovorin) que apesar de ser quase sempre efetiva, tem maior risco de complicações e de novas neoplasias (NG et al., 2003).

É importante ressaltar que o risco de evolução para doença persistente varia na dependência de vários fatores, incluindo o critério empregado para definição. De modo geral, a porcentagem de casos que necessitam de tratamento quimioterápico para resolução da doença e negatização das dosagens de gonadotrofina coriônica varia de 15 a 20% dos casos com mola hidatiforme completa e de 0,5 a 1% no caso de mola hidatiforme parcial. (SECKL, 2000).

Como recomendações atuais para o seguimento, é estabelecido a dosagem semanal de β -hCG até que haja três dosagens consecutivas negativas sendo que o valor abaixo do qual o teste é considerado negativo varia de acordo com cada laboratório, mas em geral é inferior a 5 mUI/mL. Segue-se com dosagens mensais por 6 a 12 meses (HURTEAU, 2003).

No Brasil, por conta da distância de alguns locais ao acesso médico, há a dificuldade do retorno semanal das pacientes no acompanhamento pós-molar. Nota-se também que a grande maioria dos centros especializados tem dificuldade em proporcionar um seguimento pós-molar com rigorosidade e da forma indicada e correta, devido às adversidades, principalmente sócio-econômicas apresentadas pelas pacientes. Além do mais, a falta de informação sobre a doença e como ela age dificulta a aceitação dessas mulheres em aderir regularmente às consultas (MAESTÁ et al., 2000). Existem altas taxas de abandono e que são observadas até antes da negatificação dos níveis da gonadotrofina (FELTMATE et al., 2003).

Durante o seguimento, as pacientes são insistentemente estimuladas a manter contracepção hormonal rigorosa a fim de evitar nova gravidez, que certamente confundiria a interpretação do marcador tumoral, o β -hCG. Após a alta, depois de 12 meses de valores normais de β -hCG, são as pacientes liberadas para nova gravidez (ANTÔNIO et al., 2006).

Em torno de 80% dos casos de mola curam-se espontaneamente, os demais podem ter uma evolução para formas invasoras e/ou malignização, sendo que estas formas podem ter comprometimento local ou serem classificadas em neoplasia trofoblástica gestacional metastática (LOPES, 2009, p. 3238).

6. Neoplasia trofoblástica gestacional

Fazem parte da neoplasia trofoblástica gestacional, a mola invasora, o coriocarcinoma, o tumor trofoblástico do sítio placentário e o tumor trofoblástico epitelióide (ZUGAIB, 2012, p.666).

A FIGO (2002) padronizou os critérios para diagnóstico da neoplasia trofoblástica gestacional, sendo necessária a presença de um único critério, dos que seguem:

- Pelo menos quatro valores ou mais do β -hCG em crescimento por pelo menos três semanas consecutivas nos dias 1, 7, 14 e 21;
- Elevação do hCG de 10% ou mais, por pelo menos duas semanas e por no mínimo três valores, nos dias 1, 7 e 14 ;
- Diagnóstico histológico de coriocarcinoma gestacional;

- Persistência de hCG detectável depois de 6 meses ou mais do esvaziamento molar.

Após o diagnóstico da neoplasia trofoblástica gestacional, é preciso realizar a pesquisa de metástases e de fatores de risco com finalidade de estadiamento da doença e tratamento posterior à enfermidade.

Para a pesquisa de metástases, além da história clínica e de um exame físico e ginecológico bem feito, pode-se lançar mão de alguns exames complementares como, por exemplo: hemograma, coagulograma, avaliação de funções hepáticas e renais, tipagem sanguínea e dosagens séricas quantitativas do hCG. Para avaliação do útero e seus anexos e pesquisa de metástases abdominais deve-se solicitar ultrassonografia abdominal e pélvica. A radiografia simples de tórax serve para evidenciar a presença de metástases pulmonares, e diante da normalidade desta, impõe-se a realização da tomografia computadorizada. Por fim, a pesquisa de metástases pode ser complementada com a Tomografia abdominal e pélvica e com a ressonância magnética do encéfalo (ZUGAIB, 2012, p.608).

Rezende (2002) relata que em torno de 70% das neoplasias trofoblásticas gestacionais podem curar-se espontaneamente, sendo que o restante progride para formas invasoras, sequelas proliferativas e/ou malignização sendo necessário o tratamento cirúrgico e/ou quimioterápico. Uma remissão espontânea deve ser suspeitada quando:

- Os níveis de gonadotrofinas apresentarem regressão progressiva e negatificação;
- Melhora significativa do estado geral da paciente;
- Cessação das hemorragias e involução uterina;
- Regressão ou desaparecimento dos cistos tecaluteínicos de modo espontâneo com retorno da função ovariana cíclica;
- Ausência de infiltração ou metástases.

6.1 Mola invasora

A mola invasora é caracterizada pela manutenção ou elevação dos níveis de β -hCG. Todavia, o indicador de risco mais importante para o desenvolvimento de doença persistente ou metastática é o diagnóstico de mola hidatiforme (ANDRADE, 2009; TIEZZI, 2005).

É considerado um tumor benigno que surge a partir de uma invasão miometrial da mola hidatiforme por processo de continuidade através do tecido ou canais venosos. Aproximadamente 10-17% das molas hidatiformes resultará em mola invasora, e cerca de

15% destas irá propagar metástases para os pulmões ou vagina (LURAIN, 1982). Garner et al. (2007) relatou que a taxa de evolução para doença persistente das molas completas é de 18 a 28% contra 1 a 4% entre as molas parciais.

Em sua histopatologia encontram-se hiperplasia do sincício e citotrofoblasto e a presença de vilosidades hidrópicas invadindo profundamente o miométrio. Pode-se ter o comprometimento de sítios distantes, onde, apesar de não crescerem, podem causar complicações advindas da obstrução vascular dos órgãos (CONTRAN, 2007). A ocupação vascular não é privativa à rede uterina, podendo ser visíveis em vasos parametriaes, plexos vesicais e em outras vísceras (REZENDE, 2006, p. 788).

Quadros de perfuração uterina, hemorragias intra-abdominais e metástases a distância (pelve e pulmões), podem estar presentes devido a invasão acentuada da parede uteriana, paramétrios e vasos pélvicos (LOPES, 2009, p.3238).

O diagnóstico clínico é mais frequente em vez do anatomopatológico, e se caracteriza pela persistente elevação β hCG após o esvaziamento molar (LURAIN, 1982). Com a ultrassonografia pode-se sugerir invasão do miométrio pelo trofoblasto através do mapeamento com o doppler-colorido (REZENDE, 2011, p. 292). Os sintomas mais comumente presentes são sangramentos genitais, útero com contornos irregulares e com aumento do volume, e a persistência de aumento ovariano bilateral. A perfuração uterina ou lesões metastáticas podem resultar em dor abdominal, hemoptise, melena, ou evidência de aumento da pressão intracraniana por uma hemorragia intracerebral levando a dores de cabeça, convulsões ou hemiplegia (LURAIN, 2010).

Em casos de mola invasora confirmada pelo anatomopatológico na curetagem e a exclusão de metástases, pode-se optar pelo controle de β -hCG até a sua negatificação, considerando-se a remissão completa após 2 anos de acompanhamento. Sendo que a expectativa de cura espontânea prevalece enquanto se mantiver regressiva a curva de diminuição das gonadotrofinas coriônicas, independente do tempo transcorrido do diagnóstico. Em casos onde a regressão não é evidente, como por exemplo, na persistência de taxas de β hCG iguais em três medidas consecutivas ou sua elevação, e no caso de surgirem metástases, o tratamento quimioterápico deve ser instituído (LIMA, 1999, p.449; LOPES, 2009, p.3239).

Habitualmente a mola invasora sem metastases, costuma apresentar elevadas dosagens de gonadotrofinas não excedendo, porém, 100.000U.I/1/24h. O tratamento de escolha sempre que não se obter a remissão espontânea é a quimioterapia. Eventualmente, em pacientes que já possuem prole constituída ou são idosas, a histerectomia pode ser indicada (REZENDE, 2006, p.790).

6.2 Coriocarcinoma

O coriocarcinoma apresenta-se como a lesão mais maligna das doenças trofoblásticas gestacionais e pode aparecer em qualquer tipo de gestação, sendo que 50% se apresentam após uma mola hidatiforme, 25% provêm de abortos espontâneos, 22,5% de gestações de mais de 28 semanas e 2,5% de gestações ectópicas (ZAPATA et al., 1998).

O tumor gestacional caracteriza-se pela proliferação trofoblástica sem vilosidades, sendo constituído por células de citotrofoblasto de núcleos vesiculosos e nucléolos evidentes, ao lado de elementos sinciciais e células que variam entre esses dois tipos. A massa tumoral mantém sua nutrição a partir do sangue materno, sendo desprovida de vascularização própria, justificando o alto tropismo vascular, sempre á procura do sangue materno, fazendo com que sua disseminação seja predominantemente por embolização vascular, permeando-se pelos seios vasculares miometriais, distendendo-os e depois lesando sua parede e invadindo o miométrio adjacente (LIMA, 1999).

Este deve ser sempre aventado em qualquer mulher que se encontra em idade reprodutiva com doença metastática, cujo sítio primário seja desconhecido, sendo que a exclusão desta hipótese se dará através da dosagem do β hCG e a exclusão de gravidez. As manifestações clínicas são variadas e reconhecer o coriocarcinoma quando não precedido da mola hidatiforme torna-se mais difícil, pela semelhança de sintomas entre as duas patologias. Classicamente, o útero apresenta-se aumentado, o sangramento vaginal persiste e os níveis de β - hCG não negativam. Metástases podem se apresentar através de uma hemorragia intra-abdominal, tosse, hemoptise, dor pleurítica, dispnéia e insuficiência respiratória nos casos de comprometimento pulmonar; manifestações gastrointestinais, como hematêmese e melena; além de lesões vaginais e sinais de envolvimento cerebral. As metástases podem ser relatadas em qualquer lugar do organismo, mais são comumente encontradas na vagina, pulmão, fígado e cérebro. (REZENDE, 2011, p.293).

Este tumor possui uma grande sensibilidade à quimioterapia moderna e a taxa de cura chega a atingir em torno de 90%, podendo atingir 100% em casos de doenças não metastáticas (LURAIN, 1995).

Raramente os coriocarcinomas que não estão relacionados com a gravidez podem se desenvolver. Estes podem ocorrer tanto em mulheres como em homens e podem estar presentes em locais fora do útero como: ovários, testículos, abdômen. O Coriocarcinoma não-gestacional pode ser menos sensível à quimioterapia e pode ter um prognóstico menos favorável do que o gestacional (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2012).

6.3 Tumor trofoblastico do sítio placentário

O tumor trofoblastico do sítio placentário é extremamente raro e deriva do trofoblasto intermediário presente nos vilos coriônicos e sítios extravilosos durante a prenhez e tem comportamento clínico imprevisível. As células trofoblásticas infiltram-se no miométrio e a invasão vascular pode propagar-se ao colo, anexo e ligamento largo (FIGUEIREDO, 2004).

Tumores do sítio placentário trofoblástico raramente se espalham para locais distantes. Mais frequentemente, eles crescem na parede do útero, sendo que o sintoma mais comum é o sangramento, podendo provocar hemorragia na cavidade abdominal e dor abdominal grave. Além disso, há um aumento do volume uterino à medida que crescem no interior da parede deste (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2012).

Diferentemente do coriocarcinoma gestacional, o seu crescimento costuma ser mais lento, é pouco sensível à quimioterapia e demonstra boa resposta à cirurgia (histerectomia) nos casos de doença restrita ao útero e com prole constituída. A curetagem uterina associada à quimioterapia reserva-se àquelas mulheres com desejo reprodutivo (KIN, 2003).

7. Tratamento quimioterápico

O tratamento quimioterápico é a estratégia terapêutica das molas persistentes, mola invasora e do coriocarcinoma e baseia-se no estadiamento da doença e na avaliação dos níveis de risco.

Qualquer uma das seguintes condições abaixo são indicações para tratamento quimioterápico, após o diagnóstico de doença trofoblástica gestacional (GERHENSON et al., 2004, p.562):

- Evidência de metástase no cérebro, fígado, ou trato gastrointestinal ou presença de opacidades radiológicas > 2cm na radiografia do tórax;
- Evidência histológica de coriocarcinoma;
- Presença de hemorragias vaginais abundantes ou evidência de hemorragia gastrointestinal ou intraperitoneal;
- Metástase pulmonar, vaginal ou vulvar, a não ser que o nível de gonadotrofina coriônica humana (hCG) esteja em queda;
- A elevação do nível de hCG após o esvaziamento pós-molar;
- Dosagem de hCG ≥ 200.000 UI / l , por mais de 4 semanas após o esvaziamento pos-molar, pelo risco de perfuração uterina;
- Persistência de altos índices de hCG após seis meses do esvaziamento pós-molar, mesmo que o nível esteja caindo.

Com o intuito da padronização do estadiamento da doença trofoblástica gestacional, possibilitando a comparação dos resultados de diferentes centros de tratamento desta patologia e a definição de qual tratamento estabelecer, a FIGO (2002) propôs que o teste deveria ser realizado havendo uma combinação entre o estadiamento anatômico e um sistema de pontuação modificado da OMS, baseado em fatores prognósticos (Quadro 1 e 2):

Estadiamento da doença trofoblástica gestacional (FIGO)	
Estádio I	Doença limitada ao útero
Estádio II	Doença que se estende para fora do útero, mas limitada aos órgãos genitais (anexos, vagina e ligamentos largo)
Estádio III	Metástases pulmonares, com ou sem envolvimento dos órgãos genitais
Estádio IV	Todos os outros locais metastásicos

Quadro 1 - *International federation of Obstetrics and gynecology Oncology Committee (FIGO)*

Níveis de risco da neoplasia trofoblástica gestacional (OMS e FIGO)				
	Escore			
	0	1	2	4
Idade	< 40	≥ 40	---	---
Gravidez anterior	Mola hidatiforme	Abortamento	Gestação de termo	---
Intervalo entre a gravidez e quimioterapia (meses)	< 4	4-6	7-13	>13
hCG sérica pré-tratamento	< 1.000	1000- 10.000	10.000- 100.000	> 100.000
Tamanho maior do tumor (incluindo o do útero)	< 3 cm	3-5 cm	≥ 5 cm	----
Local das metástases	Pulmão	Baço, rim	Gastrointestinal	Fígado, cérebro
Número de metástases	---	1-4	5-8	>8
Insucesso de quimioterapia prévia	---	---	1 droga	2 ou mais drogas

Baixo risco: escore até 6 requer monoterapia quimioterápica ; Alto risco: escore ≥ 7 requer esquema de poliquimioterapia

Quadro 2- *International federation of Obstetrics and gynecology Oncology Committee (FIGO)*

Os esquemas terapêuticos propostos pela FIGO (2000) após o estadiamento da doença são descritos a seguir:

- **Baixo risco para neoplasia trofoblástica gestacional**

São considerados de baixo risco as pacientes com neoplasia trofoblástica gestacional não metastática, as de baixo risco metastático (aquelas com apenas metastases pulmonares) em pacientes que obtiveram o diagnóstico de doença trofoblástica gestacional por menos de 4 meses e cujo valor hCG é inferior a 40.000 mUI/mL . Pelo o estadiamento da OMS obtém um total de escore ≤ 6 . E é estágio I, II e III pelo estadiamento da FIGO.

Quimioterapia com um único agente:

- ✓ Metotrexato (MTX) 0,4 mg/kg IM , durante 5 dias , repetido a cada 2 semanas. Este é um dos protocolos originais utilizados na doença trofoblástica gestacional sendo considerado o protocolo padrão no Centro *Trophoblast Brewer* em Chicago e está associado com uma taxa de 10% de falha primária.
- ✓ Metotrexato com Leucovorin de resgate: Metotrexato 1,0 mg/kg IM alternando com leucovorin 0,1 mg/kg , ou seja metotrexato nos dias 1,3,5,7 e o leucovorin nos dias 2,

4, 6, 8 (com intervalo de 14 dias de pausa). Este é um protocolo amplamente utilizado no Reino Unido e nos Estados membros, mas tem um taxa de falha primária de 20 - 25%;

- ✓ Metotrexato 50 mg/m² IM semanal. Este regime está associado com uma taxa de falha primária de 30 %. Se isto ocorrer, pode-se usar o Metotrexato 0,4 mg/kg, IM, durante 5 dias, alternando com a Actinomicina - D de 12 mcg/kg IV por 5 dias;
- ✓ Actinomicina - D, 1,25 mg/m² IV a cada duas semanas. Este protocolo carrega uma taxa de falha primária de 20 %.
- ✓ Actinomicina - D, 12 mcg/kg IV ao dia durante 5 dias, repetida a cada 2 semanas. Ele pode ser usado com pacientes que têm disfunção hepática e carrega uma taxa de falha primária de 8 %.
- ✓ O metotrexato 250 mg infusão ao longo de 12 horas. Este é o MTX proposto pelo protocolo de EMA-CO, proposto para o tratamento quimioterápico em alto risco. Ela está associada com 30 % de falha de taxa primária.

Deve-se solicitar hemograma, coagulograma, função hepática e função renal no primeiro dia de cada ciclo. Deve ser administrado no mínimo um ciclo de quimioterapia após a negatificação do β -hCG. Geralmente, esses ciclos são repetidos de duas a três vezes principalmente se a queda de β -hCG foi lenta ou se havia uma grande extensão da doença.

- **Alto risco para neoplasia trofoblástica gestacional**

São considerados alto risco aquelas em estágios I, II, III da FIGO com pontuação pelo o estadiamento da OMS ≥ 7 ou Stage IV.

Experiências tem mostrado que a quimioterapia de agente único leva à pobre resultados nestas pacientes. As pacientes com doença de alto risco agora são tratadas com a combinação de quimioterapia

- ✓ EMA-CO como terapia primária.

- DIA 1:

Actinomicina D 500 mcg, IV;

Etoposídeo 100 mg/m² em 30-50 minutos;

Metotrexato 100 mg/m² IV seguido de Metotrexato 200 mg/m² IV em 12 horas.

- DIA 2:

Actinomicina D 500 mcg, IV;

Etoposídeo 100 mg/m² em 30-50 minutos;

Ácido folínico $15\text{mg}/\text{m}^2$ IV a cada 6 horas por 8 doses iniciando 24 horas após o início do Metotrexato. Alguns médicos administram o Ácido Folínico $15\text{mg}/\text{m}^2$ a cada 12 horas por 4 doses por via oral, iniciando 24 horas após o início do Metotrexato.

- DIA 8:

Vincristina (Oncovin) $1\text{mg}/\text{m}^2$ IV;

Ciclofosfamida $600\text{mg}/\text{m}^2$ IV.

Esta combinação tem sido muito mais aceitável e menos tóxica do que a quimioterapia MAC (Metotrexato, actinomicina e ciclofosfamida: originalmente C era Clorambucil). No entanto, vários centros estão retornando para o uso de MAC por causa do risco de leucemia com esquema EMA-CO usado por mais de 6 ciclos.

O paciente é monitorado de perto e os ciclos de EMA-CO são sequencialmente repetidos até que a remissão é obtida. Neupogen é geralmente dado para preservação das células brancas. Um valor negativo de β -hCG implica que o número de células malignas presentes no corpo é menor do que 10^7 . Mas vale ressaltar que isso não significa que doença está completamente erradicada.

Alguns sítios metastáticos podem necessitar de terapia especial como, por exemplo, lesões cerebrais que podem ser tratadas com uma dose aumentada de metotrexato até $1\text{mg}/\text{m}^2$ estabelecido no protocolo EMA-CO. Dependendo do tamanho e do número de metástases cerebrais, as pacientes podem ser tratadas com 25 a 30 GY de irradiação cerebral total ou cirurgia excisional, bem como pacientes com metástases para o fígado, que podem ser tratados com 20 Gy de radiação. É importante frisar que a gravidez após doença trofoblástica metastática deve ser evitada doze meses após cessar a quimioterapia. Durante o seguimento, as pacientes são insistentemente estimuladas a manter contracepção hormonal a fim de evitar nova gravidez, que certamente confundiria a interpretação do marcador tumoral, o β -hCG. Após a alta, depois de 12 meses de valores normais de β -hCG, há a liberação para uma nova gravidez. A análise do desempenho reprodutivo após quimioterapia para NTG é de extrema importância, a fim de orientar as pacientes que mantêm capacidade de procriar sobre os riscos de nova gravidez, para si e para o conceito (BRAGA et al., 2006).

Após obter níveis negativos do β -hCG, as pacientes com neoplasia trofoblástica gestacional devem fazer o acompanhamento da dosagem sérica desse hormônio a cada 2 semanas por 3 meses, e então mensalmente até completar um ano (MUTCH et al., 1986).

III. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AHUMADA, J.C.; CHEVALIER, H.M.; SAMMARTINO, R. **Corioncarcinomas**. In El Cancer Ginecológico. Ahumada et al. Editores. El ateneo, Madrid, 1953.
- ALMEIDA, C.E.D.; CURI, E.F.; ALMEIDA, C.R.D.D.; VIEIRA, D.F. **Crisis tirotóxica asociada a la enfermedad trofoblástica gestacional**. *Rev. Bras. Anesthesiol.* [online]. 2011, vol.61, n.5, pp. 607-609. ISSN 0034-7094.
- ALTIERI, A.; FRANCESCHI, S.; FERLAY, J. et al. **Epidemiologia e etiologia das doenças trofoblásticas gestacionais**. *Lancet Oncol.* 2003; 4 (11): 670-8.
- American Cancer Society. **Gestational disease**. 2012 [acesso em 2014 fev 21]. Disponível em :<http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003104.pdf.pdf>
- ANDRADE, J.M. **Mola hidatiforme e doença trofoblástica gestacional**. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2009; 31(2): 94- 101.
- ANTÔNIO, B.; IZILDINHA, M.; ODAIR, C.M.; MARILZA, V.C.R.; PAULO, B. **Gravidez após Quimioterapia para Neoplasia Trofoblástica Gestacional**. *Femina*. 2006; vol. 34, nº 11.
- ATRASH, H.K.; HOGUE, C.J.R.; GRIMES, D.A. **Epidemiology of hydatidiform mole during early gestation**. *Am J Obstet Gynecol.* 1986; 154:906-9.
- BAGSHAW, K.D. **History of the International Society for the Study of Trophoblastic Disease**. *J Reprod Med.* 2004; 49:627-9.
- BELFORT, P.; BAPTISTA, A.M. **A história da neoplasia trofoblástica gestacional no Brasil**. *Rev Femina*. 2010; vol 38.
- BELFORT, P.; BRAGA, A. **Doença Trofoblástica gestacional recorrente**. *Rev.Bras.Ginecol.Obstet.* v. 25, nº. 1 Rio de Janeiro fev [on line]. 2003.
- BELFORT, P.; VIGGIANO, M. **Epidemiological features of gestational trophoblastic neoplasia in Rio de Janeiro and in Goiania - Brazil**. In: Belfort P, Pinotti JA, Eskes TAB, editors. *Proceedings of the 12th World Congress of Gynecology and Obstetrics*; 1990 October 23-28, Rio de Janeiro, Brazil. Cambridge: Parthenon. 1990; 227-32.
- BERKOWITZ, R.S.; GOLDSTEIN, D.P. **Current management of gestational trophoblastic disease**. *Gynecol Oncol.* 2009;112:654-62.
- BILGIN, T.; ESMER, A.; KUCKERDOGAN, IB. **Recurrent molar pregnancy: brief communication**. *Int J Gynaecol Obstet* 1997; 57:185-6.
- BRAGA, A.; MAESTÁ, I.; MICHELIN, O.C.; RUDGE, M.V.C.; BELFORT, O. **Gravidez após Quimioterapia para Neoplasia Trofoblástica Gestacional**. *Rev. Femina*. 2006; vol. 34 nº 11.
- COTRAN, R.S.; KUMAR, V.; COLLINS, T. **Robbins: patologia estrutural e funcional**. 7ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007.
- DODSON, M.G. **New concepts and questions in gestational trophoblastic disease**. *J ReprodMed* 28: 741, 1983.

FELTMATE, C.M.; BATORFI, J.; FULOP, V.; GOLDSTEIN, D.P.; DOSZPOD, J.; BERKOWITZ, R.S. **Human chorionic gonadotropin follow-up in patients with molar pregnancy: a time for reevaluation.** Obstet Gynecol. 2003; 101(4):732.

FERNANDES, M.; MARQUES, C. **Mola hidatiforme. Alguns dos seus problemas histopatológicos e clínicos.** RevGinecol Obstet. 1957;100:741-56.

FERRO, E.A.B. **Cinética da infecção congênita trofoblástica por toxoplasma gondii na placenta de calomys callosus.** Tese (doutorado). Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2000.

FIGUEREIDO, M.D.A. **Ginecologia oncológica.** São paulo: Ed Revinter, 2004.

FRANK A MANNING, M.D. **Medicina Fetal.** Rio de Janeiro: Editora Revinter, 2000.

FREITAS, C.G.D.; ANGULSKI, L.F.R.B.; MARTINS, A.M.V.; CONSONNI, M.; MAESTÁ, I. **Doença trofoblástica gestacional em um centro de referência regional: estudo de 20 anos (1990-2009).** São Paulo: Faculdade de Medicina de Botucatu; 2009.

GARNER, E.L.; GOLDSTEIN, D.P.; FELTMATE, C.M.; BERKOWITZ, R.S. **Gestational trophoblastic disease.** Clin Obstet Gynecol. 2007; 50(1):112-22.

GERSHENSON, D.M.; MCGUIRE, W.P; GORE, M.; QUINN, M.A.; THOMAS, G. **Gynecologic Cancer: controversies in management.** 1. ed. Philadelphia: Elsevier Ltd, 2004.

HANCOCK, B.W.; SECKL, M.J.; BERKOWITZ, R.S.; COLE, L.A.; editores. **Gestational trophoblastic disease.** 3ed. London, UK: International Society for the Study of Trophoblastic Diseases; 2009.

HOWAT, A.J.; BECK, S.; FOX, H.; HARRIS, S.C.; HILL, A.S.; NICHOLSON, C.M. et al. **Can histopathologists reliably diagnose molar pregnancy?.** J Clin Pathol [online].1993;46(7):599-60.

HURTEAU, J.A. **Gestational trophoblastic disease: management of hydatidiform mole.** Clin Obstet Gynecol. 2003;46(3):557-69.

INTERNATIONAL FEDERATION OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY ONCOLOGY COMMITTEE (FIGO) **.Staging for gestational trophoblastic neoplasia.** 2000. Int J Gynaecol Obstet. 2002; 77: 285-7.

JUAREZ, A.A.; ISLA, D.; LUIS, D.P.; MARCO, A. **Mola hidatidiforme parcial con feto vivo del segundo trimestre.** Rev. chil. obstet. ginecol. [online]. 2010, vol.75, n.2, pp. 137-139. ISSN 0717-7526.

KIN, S.J. **Placental Site Trophoblastic tumour.** Best PractRes Clin Obstet Gynaecol. 2003; 17(6): 969-84.

LEWIS JR, J.L.; KETCHAM, A.S.; HERTZ, R. **Surgical intervention during chemotherapy of gestational trophoblastic neoplasm.** Cancer 19: 1517, 1966.

LIMA, G.R.D. **Ginecologia oncológica.** São Paulo: Atheneu, 1999.

LOPES, A.C. **Tratado de Clínica Médica**. Editora Roca, 2ª Edição, 2009.

LURAIN, J.R. **Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole**. American journal of obstetric and gynecology, 2010.

LURAIN, J.R.; BREWER, J.I. **Invasive mole**. Semin Oncol 1982;9:174-80.

LURAIN, J.R.; ELFSTRAND, E.P. **Single-agent methotrexate chemotherapy for the treatment of nonmetastatic gestational trophoblastic tumors**. Am J Obstet Gynecol 1995;172:574-9.

MAESTÁ, I.; BRAGA, A. **Desafios do tratamento de pacientes com doença trofoblástica gestacional**. Rev. Bras. Ginecol. Obstet. [online]. 2012, vol.34, n.4 ISSN 0100-7203.Similarity:0.627923.

MAESTÁ, I.; DALBEN, I.; PEDRAZZANI, C.D.; UEMURA, G.; CONSONNI, M.; RUDGE, MARILZA, V.C. **Doença trofoblástica gestacional em um centro de referência terciário: estudo retrospectivo de 10 anos (1991 a 2000)**. *Acta oncol. bras*;23(2):421-431, abr.-jun. 2003.

MAESTÁ, I.; RUDGE, M.V.C.; ABREU, E.S.; DALBEN, I.; PERAÇOLI, J.C. **Preditores clínicos e histopatológicos de tumor trofoblástico gestacional pós mola hidatiforme completa**. Rev.Bras.Ginecol. Obstet.v. 22 n. 3 Rio de Janeiro Apr. [on line] 2000.

MARTIN, B.H.; KIM, J.H. **Changes in gestational trophoblastic tumors over past four decades. A Korean experience**. J Reprod Med 1998; 43:60-8.

MOORE, K.L.; PERSAUD, T.V.N. **Embriologia clínica**. 6º ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.

MUTCH, D.G.; BABCOCK, C.J.; CLARKE- PEARDESON, D.L.; HAMMOND, C.B. **Recurrent gestational trophoblastic disease: experience of the Southeastern Regional trophoblastic Disease Center**. Cancer. 1990; 66(5):978-82.

NEME, B. **Obstetrícia Básica**. 3. ed. Editora Sarvier, 1994.

NG, T.Y.; WONG, L.C. **Diagnosis and management of gestational trophoblastic neoplasia**. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2003; 17(6): 893-903.

REZENDE, J.; MONTENEGRO, A.C.N. **Obstetrícia fundamental**. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

REZENDE, J.D. **Obstetrícia**. 9º ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.

ROBERTO, R.S.; SILVA, R.M.D.; NASCIMENTO, E.J.D.A. **Gestação Molar: Aspectos clínicos e atuação de enfermagem**. João Pessoa/PB, 2009.

SCHORGE, J.O.; GOLDSTEIN, D.P.; BERNSTEIN, M.R.; BERKOWITZ, R.S. **Recent advances in gestational trophoblastic disease**. J Reprod Med 2000; 45:692-700.

SEBIRE, N.J.; FOSKETT, M.; FISHER, R.A. et al. **Risk of partial and complete molar pregnancy in relation to maternal age.** Br J Obstet Gynecol 2002;109:99-102.

SECKL, M.J.; FISHER, R.A.; SALERNO, G.; REES, H.; PARADINAS, F.J.; FOSKETT, M. et al. **Choriocarcinoma and partial hydatidiform moles.** Lancet. 2000;356(9223):36-9.

SMITH, H.O.; QUALLS, C.R.; PRAIRIE, B.A. et al. **Trends in gestational choriocarcinoma: a 27- year perspective.** Obstet Gynecol 2003;102: 978-87.

SOPER, J.T. **Gestational trophoblastic disease.** Obstet Gynecol 2006;108:176-87.

STEIGRAD, S.J. **Epidemiology of gestational trophoblastic diseases.** 1. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2003; 17(6):837-47.

SUN, S.Y.; CAMANO, L.; HISABA, W.J. **Doença trofoblástica gestacional.** In Atualização Terapêutica 2007. 23ª.edição 1126-1222. Editora Artes Médicas São Paulo.

SZULMAN, A.E.; SURTI, U. **The syndromes of hidatiform molae: cytogenetic and morphologic evolution of the complet and partial mole.** Clin Obstet Gynecol. 1978; 131(6): 665-71.

SZULMAN, A.E.; SURTI, U. **The syndromes of partial and complete molar gestation.** Clin Obstet Gynecol 27:172, 1984.

TIEZZI, D.G.; ANDRADE, J.M.; REIS, F.J.C.; LOMBARDI, W.; MARANA, H.R.C. **Fatores de risco para doença trofoblástica gestacional persistente.** Rev Bras Ginecol Obstet. 2005; 27(6):331-339.

TRAVASSOLI, F.A.; DEVILEE, P. editors. **World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics: tumors of the breast and female genital organs.** Lyon: IARC Press, 2003. P250-6.

YOSHIMA, M.; HERSHMAM, J.M. **Thytotropic action of human chorionic gonadotropin.** Thyroid, 1995;5:425-434.

ZAPATA, L. et al. **Coriocrinoma posparto. Comunicación de un caso.** Rev. Obstet Ginecol. Venez. 1998; 58(1): 49-52.

ZUGAIB, M. **Zugaib Obstetrícia.** 2. ed. São Paulo: Ed Manole. 2012.

2. ARTIGO CIENTÍFICO

ARTIGO ORIGINAL

1. FOLHA DE ROSTO

“DOENÇA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL: ANÁLISE DO DIAGNÓSTICO, TRATAMENTO E SEGUIMENTO NO ESTADO DE SERGIPE”.

Luanna Oliveira Melo ¹, Marina de Pádua Nogueira Menezes ², Íkaro Daniel de Carvalho Barreto³.

1. Graduanda do Departamento de Medicina na Universidade Federal de Sergipe. Email: luannaomelo@hotmail.com. Telefone: (79) 9904-9894. Rua Cláudio Batista, s/n, Santo Antônio. CEP: 49060-100. Aracaju, Sergipe, Brasil.

2. Professora assistente do Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe. Email: marinapnogueira@yahoo.com.br. Telefone: (79) 9132-9002. Av. Silvio Teixeira, 260, AP 302, bairro Jardins. CEP: 49025-100. Aracaju, Sergipe, Brasil.

3. Professor substituto do Departamento de Estatística e Ciências Atuariais da Universidade Federal de Sergipe. Email: daniel.carvalho.ib@gmail.com. Telefone: (79) 9120-0593. Rua 7, nº 43, Conjunto João Alves Filho, Complexo Taiçoca. Nossa Senhora do Socorro, Sergipe, Brasil.

Maternidade Nossa Senhora de Lourdes e no Hospital de Urgência de Sergipe- Aracaju- SE

2. RESUMO:

CONTEXTO E OBJETIVOS: A doença trofoblástica gestacional (DTG), consequência de uma fertilização aberrante, gera um conjunto de alterações no trofoblasto humano. Representa problema importante pela morbimortalidade e pelo risco de comprometimento da fertilidade. O objetivo é avaliar o diagnóstico, o tratamento e o seguimento de pacientes com doença trofoblástica gestacional.

TIPO DE ESTUDO E LOCAL: O estudo tem caráter observacional e transversal retrospectivo, e foi realizado na Maternidade Nossa Senhora de Lourdes e no Hospital de Urgência de Sergipe, no município de Aracaju-SE,

MÉTODOS: Conduziu-se a revisão de prontuários dos casos com diagnóstico de doença trofoblástica gestacional na Maternidade Nossa Senhora de Lourdes e no Hospital de Urgência de Sergipe, no município de Aracaju-SE, no período de janeiro de 2009 a dezembro de 2012. A frequência das variáveis estudadas foi apresentada em porcentagem, média, mediana e desvio padrão e utilizados o método de *p* valor e Correlação Rho de Spearman. As diferenças foram consideradas significativas quando o valor do *p* for menos que 0,05.

RESULTADOS: Identificou-se 101 casos de DTG correspondendo uma incidência de 6,576/1000 nascimentos; 56,4% das mulheres possuíam idade entre 21 e 35 anos. O período de gestação na época do diagnóstico era entre 9-20 semanas em 69,3%. O tipo DTG mais prevalente foi a mola hidatiforme. Em 25,58% a mola hidatiforme progrediu para mola invasora, motivando o início da quimioterapia, sendo que o esquema com Metrotexato + Leucovorin foi utilizado em 66,66%; 33,33% (n=4) utilizaram o esquema com EMA-CO. O tempo entre a curetagem e a negatificação do β -hCG foi maior para mola completa que levou uma média de 171 dias para negatificação; na mola incompleta observou-se uma média de 62 dias, sendo esta correlação considerada significativa ($p=0,013$). Como complicação da DTG, 4,65% das pacientes evoluíram com metástase pulmonar.

CONCLUSÕES: O diagnóstico da DTG foi definido através do quadro clínico da paciente, exames de imagem e laboratoriais (β -hCG). O tratamento da DTG foi variável, dependendo da extensão da doença, porém adequado para cada paciente, permitindo a remissão da doença em 67,44%; Quanto ao seguimento, as pacientes com mola hidatiforme completa tiveram uma negatificação dos níveis de β -hCG mais tardios que as pacientes com mola hidatiforme incompleta. A taxa de abandono do seguimento foi bastante alta, em torno de 32,56%.

Palavras-Chave: Doença trofoblástica gestacional, Neoplasias, diagnóstico, mola hidatiforme, gravidez.

2. ABSTRACT:

CONTEXT AND OBJECTIVE: Gestational trophoblastic disease (GTD) consist in the result of an aberrant fertilization generates a set of changes in the human trophoblast. This is an important problem for morbidity and mortality and the risk of impaired fertility. The objective is to evaluate the diagnosis, treatment and follow-up of patients with gestational trophoblastic disease.

DESIGN AND SETTING: The study is observational and retrospective cross-sectional nature, and was held at Maternidade Nossa Senhora de Lourdes and Hospital de Urgência de Sergipe, in the city of Aracaju-SE,

METHODS: We carried out a review of medical records of patients diagnosed with gestational trophoblastic disease in Maternidade Nossa Senhora de Lourdes and Hospital de Urgência de Sergipe, in the city of Aracaju-SE, from January 2009 to December 2012. Frequency of the studied variables was presented in percentage, mean, median and standard default and used the method of p value Correlation and Spearman's Rho.

RESULTS: We identified 101 cases of DTG representing an incidence of 6,576 / 1,000 live births; 56.4% of women were aged between 21 and 35 years. The gestation period at the time of diagnosis was between 9-20 weeks in 69.3%. The most prevalent type was the DTG hydatidiform mole. In 25.58% of the hydatidiform mole progressed to invasive spring, prompting the initiation of chemotherapy, and the scheme with methotrexate and Leucovorin was used in 66.66%; and 33.33% (n = 4) received the AME-CO scheme. The time between the curettage and a negative β -hCG was higher for full spring that took an average of 171 days to negative; incomplete spring there was an average of 62 days, which is considered a significant correlation (p = 0.013). As a complication of DTG, 4.65% of patients studied with pulmonary metastasis.

CONCLUSIONS: The diagnosis of DGT was defined by the clinical status of the patient, imaging and laboratory (β -hCG). The treatment of DTG was variable depending on the extent of the disease, but appropriate for each patient, allowing disease remission in 67.44%. Regarding the follow-up, patients with complete hydatidiform mole had a negative levels of

β -hCG more Late that patients with incomplete hydatidiform mole. The dropout rate of follow-up was quite high, around 32.56%.

Keywords: Gestational trophoblastic disease, neoplasms, diagnosis, hydatidiform mole, pregnancy.

3. INTRODUÇÃO:

O desenvolvimento humano é um evento infindavelmente complexo, pelo quais duas células haploides fundem-se e avançam por inúmeras divisões e diferenciações bioquímicas e biofísicas, geneticamente sinalizadas e especificadamente programadas até alcançar o resultado de um progenitor¹.

Neste desenvolvimento podem surgir eventos considerados patológicos que comprometem a eficácia da reprodutividade humana. A doença trofoblástica gestacional (DTG) é considerada um destes eventos que surge como consequência de uma fertilização aberrante, caracterizada por um conjunto de alterações no trofoblasto humano, como a proliferação dos seus diferentes tipos de epitélio (citotrofoblasto, sinciciotrofoblasto e trofoblasto intermediário)^{2,3}. Abrange tumores benignos e malignos e engloba entidades de um amplo espectro: mola hidatiforme, mola invasora, coriocarcinoma e tumor trofoblastico do sítio placentário, sendo que os três últimos são considerados as formas malignas da doença por causarem metástases e por serem potencialmente fatais na ausência de tratamento. Representa um problema importante em termos de saúde reprodutiva, pela morbimortalidade e pelo risco de comprometimento do potencial reprodutivo como resultado da própria doença ou do seu tratamento⁴.

Sua incidência varia de acordo com a região estudada, e predomina na maior parte do mundo em torno de um caso de mola a cada 1000 gestações. Mas tem-se notado que esta realidade vem diminuindo mesmo em países em desenvolvimento, pelas diversas mudanças sociais que condicionam a formação de famílias menores e a diminuição da vida reprodutiva em idades mais jovens⁵.

Apesar de possuir diversos fatores de riscos documentados como nível socioeconômico, consanguinidade, infecções virais, estado nutricional, contracepção oral, paridade, sabe-se que a idade materna em extremos da idade reprodutiva (adolescentes ou acima dos 40 anos) e antecedentes de mola hidatiforme sejam os fatores comprovadamente mais importantes². Estudos como o de Garner et al. (2007) demonstrou que o risco de desenvolver DTG após a primeira gestação molar, chegou em até cinco vezes.

As formas benignas da DTG, onde estão incluídas as entidades caracterizadas pelas malformações das vilosidades coriônicas que predispoem ao desenvolvimento de neoplasias malignas, sendo representadas pela mola hidatiforme (completa e parcial), têm curso clínico

geral discreto e curam espontaneamente, na maioria das vezes, após curto período de evolução. Já em suas formas de neoplasias trofoblásticas representadas pela mola invasora e o coriocarcinoma, a quimioterapia tornou-se o tratamento de escolha, induzindo remissão completa na imensa maioria dos casos de estadiamentos iniciais⁷. Atualmente com a utilização rotineira dos testes de grande sensibilidade de β hCG e do emprego eficaz da quimioterapia, pode-se dizer que a neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) é a mais curável de todos os cânceres humanos³.

Ainda que se conheça pouco sobre a etiologia da doença trofoblástica gestacional, o grande avanço no diagnóstico e tratamento mudou a realidade dessa enfermidade, onde a grande maioria das mulheres portadoras da DTG pode ser curada com preservação de seu futuro reprodutivo².

4. MÉTODOS:

Foi realizado um estudo observacional e transversal retrospectivo, e conduziu-se pela revisão de prontuários e laudos médicos relacionados aos casos com diagnóstico de doença trofoblástica gestacional, na maternidade Nossa Senhora de Lourdes e no hospital de urgência de Sergipe, do município de Aracaju - SE.

A amostragem de conveniência foi constituída da população total de pacientes que foram atendidas na maternidade Nossa Senhora de Lourdes e que obtiveram como diagnóstico anatomopatológico a presença de doença trofoblástica gestacional, incluindo também as que foram encaminhadas para hospital de urgência de Sergipe, no período de janeiro de 2009 a janeiro de 2012. Foram excluídas as pacientes que não obtiveram a confirmação da doença trofoblástica gestacional através do exame anatomopatológico, pacientes que não conseguirmos acesso da ficha de atendimento com o devido seguimento estabelecido e paciente que não tenham sido tratadas e seguidas na maternidade Nossa Senhora de Lourdes ou no hospital de urgência de Sergipe.

Como tratou-se de uma revisão de dados secundários recuperados a partir da revisão de prontuários e laudos médicos com o objetivo de avaliar o diagnóstico, a instituição da terapêutica e o seguimento destas pacientes, não foram utilizadas quaisquer informações que poderiam identificar os indivíduos da pesquisa ou comprometer o sigilo médico. Com isso não houve a aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

As variáveis analisadas foram: idade, paridade, história de abortamento, antecedente de doença trofoblástica, história de exposição à radiação ionizante ou de inseminação

artificial, parâmetros clínicos e exames auxiliares que fundamentaram no diagnóstico de doença trofoblástica gestacional, resultado anatomopatológico das pacientes que obtiveram diagnóstico da doença trofoblástica através de exame clínico e complementares e que foram submetidas à biopsia, tratamento efetuado diante da patologia aventada pelo resultado anatomopatológico, seguimento instituído de acordo com as diferentes entidades anatomopatológicas da doença trofoblástica diagnosticada.

Foi organizado em planilhas um formulário padrão, utilizando o programa Excel em Windows XP 2007 (Microsoft Corporation® California, USA) foi elaborado para este estudo com informações de dados demográficos e clínicos das pacientes citadas nas variáveis que foram analisadas, incluindo a análise de qual tratamento foi viabilizado e quais seguimentos estas pacientes obtiveram após o tratamento. Em adição, a prevalência da DTG será estimada por 1.000 partos. Os dados obtidos foram analisados no programa computacional SPSS/Windows versão 12.0. A frequência das variáveis estudadas foi apresentada em porcentagem, média, mediana e desvio padrão. Além disso, foram utilizados o método de p valor e Correlação Rho de Spearman. As diferenças foram consideradas significativas quando o valor do p for menos que 0,05.

O estudo foi iniciado após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa, protocolo CAAE: 20851413.3.0000.5546.

5. RESULTADOS:

O estudo constituiu-se da análise dos prontuários de mulheres que obtiveram diagnóstico de Doença Trofoblástica Gestacional confirmado pelo exame anatomopatológico no período de janeiro de 2009 a dezembro de 2012 na maternidade Nossa Senhora de Lourdes do estado de Sergipe. Do total de 15.358 intervenções obstétricas durante o período de estudo, pôde-se diagnosticar 101 casos de DTG. Assim, a incidência de DTG foi de 6,576/1000 nascimentos.

A média de idade dos pacientes foi de 25,26 (mínimo: 13; máximo: 47) . A maioria dos pacientes possuíam entre 21 e 35 anos correspondendo a 56,4% dos casos (n=57) (Tabela 1).

Tabela-1: IDADE

IDADE	Frequência	Porcentagem	Média	Desvio Padrão
≤ 20 anos	33	32,7		
21 - 35 anos	57	56,4		
36anos	11	10,9		
<i>Total</i>	101	100,0	25,26	8,160

Grande parte das pacientes eram primigestas, correspondendo a 47,5% dos casos (n=48), e a média de getações correspondeu a 1,17 (Tabela- 2). Nota-se que 33,66% (n=34), possuíam uma história prévia de aborto.

Tabela-2: NÚMERO DE PARTOS

PARIDADE	Frequência	Porcentagem	Média	Desvio Padrão
0	48	47,5		
1	25	24,8		
2 – 3	19	18,8		
≥ 4	9	8,9		
<i>Total</i>	101	100,0	1,17	1,715

Das pacientes diagnosticadas com a DTG, apenas 1 paciente possuía em seu prontuário histórico de doença trofoblástica anterior (mola invasora) tendo sido realizado o tratamento quimioterápico na época do diagnóstico; mas após 3 anos apresentou o diagnóstico de coriocarcinoma.

Não havia sido descrito nenhum caso de antecedente de procedimentos como inseminação artificial ou exposição a radiação ionizante.

Os parâmetros clínicos mais prevalentes que levaram à suspeita da moléstia trofoblástica foi o sangramento vaginal correspondendo a 35,5% dos casos (n=36), a dor pélvica, 5,9% (n=6), sendo que os dois sintomas associados foram relatados em 14,9% dos casos (n=15).

Observou-se ainda, outros sintomas e/ou sinais associados ao sangramento vaginal como cefaléia em 4% dos casos (n=4), ausência de movimentos fetais em 4% dos casos (n=4) e eliminação de vesículas em 3 % dos casos (n=3). 32,7% (n= 33) das mulheres apresentavam-se assintomáticas, sendo a suspeita da DTG fundamentada através do exame ultrassonográfico (Tabela- 3). O exame complementar mais utilizado para o diagnóstico da doença foi o ultrassonográfico.

Tabela-3: PARÂMETRO CLÍNICO

PARÂMETRO CLÍNICO	Frequência	Porcentagem
<i>Ausência de movimentos fetais</i>	4	4,0
<i>Cefaléia+ Sangramento vaginal</i>	4	4,0
<i>Dor pélvica + Sangramento vaginal</i>	15	14,9
<i>Dor pelvica isolada</i>	6	5,9
<i>Eliminação de vesículas</i>	3	3,0
<i>Sangramento Vaginal isolado</i>	36	35,5
<i>Ultrassonografia</i>	33	32,7
<i>Total</i>	101	100,0

A doença foi diagnosticada no período de gestação entre 9-20 semanas em 69,3% dos casos (n=70), sendo que 9,9% dos casos (n=10) tinham mais que 8 semanas e em 20,8% dos casos (n=21) o diagnóstico foi feito com mais de 21 semanas. A média foi de 15,07 semanas (Tabela-4).

Tabela-4: PERÍODO DE GESTAÇÃO NO DIAGNÓSTICO DA DOENÇA

PERÍODO DE GESTAÇÃO	Frequência	Porcentagem	Média	Desvio Padrão
≤ 8 semanas	10	9,9		
9 - 20 semanas	70	69,3		
≥ 21 semanas	21	20,8		
<i>Total</i>	101	100,0	15,07	4,693

O tipo de doença trofoblástica gestacional mais prevalente foi a mola hidatiforme. A completa representou a maioria, correspondendo a 57,4% dos casos (n=58), a incompleta a 37,6% dos casos, a mola invsora a 2% (n=2) e o coriocarcinoma a 3% (n=3). Não houve paciente que apresentou o tumor trofoblástico do sítio placentário (Tabela-5).

Tabela-5: TIPO DE DOENÇA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL*

TIPO DE DOENÇA	Frequência	Porcentagem
<i>Coriocarcinoma</i>	3	3,0
<i>Mola Completa</i>	58	57,4
<i>Mola incompleta</i>	38	37,6
<i>Mola invasora</i>	2	2,0
<i>Total</i>	101	100,0

*Resultado obtido pelo anatomopatológico

A análise do seguimento se baseou na constatação do tratamento efetuado, do tempo de negatização do β -hCG, da avaliação se o seguimento foi correto, como preconizado e se houve alguma complicação relacionada a Doença trofoblástica gestacional.

As fichas de seguimento disponíveis das pacientes foram separadas dos prontuários gerados na internação hospitalar. No entanto, só havia informações sobre o seguimento em 43 prontuários, dos 101 casos diagnosticados de DTG.

Todas as pacientes analisadas foram submetidas à curetagem uterina. Os casos foram confirmados com exame histopatológico, sendo que nos Coriocarcinomas diagnosticados, o tratamento foi a realização da histerectomia após a curetagem e apenas em uma das três pacientes, realizou-se a quimioterapia adjuvante. Uma paciente com exame ultrassonográfico sugestivo de mola invasora na admissão hospitalar foi submetida a histerectomia total sem a confirmação do exame histopatológico confirmado posteriormente. Em 27,91% (n= 11) dos casos de mola hidatiforme progrediram para mola persistente, motivando o início da quimioterapia em todos os casos, as demais pacientes excetuando-se as com diagnóstico de coriocarcinoma realizaram somente o seguimento após a curetagem.(Tabela- 6).

Dentre as pacientes que necessitaram do tratamento quimioterápico, o esquema com Metotrexate + Leucovorin foi utilizado em 66,66% que necessitaram deste tratamento (n= 8) e 33,33% (n=4) utilizaram o esquema com EMA-CO (etoposide, metotrexate, actinomicina-D, ciclofosfamida e oncovin).

Tabela-6: TRATAMENTO EFETUADO

TRATAMENTO EFETUADO	Frequência	Porcentagem
<i>Somente Curetagem sem o seguimento</i>	58	57,42
<i>Curetagem com o seguimento</i>	28	27,72
<i>Curetagem + Seguimento + Monoquimioterapia(MTX+LV)</i>	8	7,92
<i>Curetagem + Seguimento + Poliquimioterapia(EMA-CO)</i>	3	3,0
<i>Curetagem + Histerectomia + Poliquimioterapia(EMA-CO)</i>	1	1,0
<i>Curetagem+ Histerectomia</i>	3	2,97
<i>Total</i>	101	100,0

A negatização do β -hCG consistiu na análise do valor negativo do exame em um tempo inferior a um mês em 4,65% das pacientes (n=2); em 6,98% (n=3), com 1 mês e em 11,63% (n=5) com dois meses; 9,30% dos casos (n=4) atingiram valor negativo com intervalo superior a 3 meses. O menor tempo de negatização do β -hCG foi de 2 semanas e o maior tempo foi de 5 meses. Notou-se que 9,30% (n=4) das mulheres analisadas só

compareceram ao Serviço de referência para seguimento apenas após 4 meses do diagnóstico e do tratamento da DTG e já com níveis de β -hCG negativos. Em 20,93% (n=9) houve perda do seguimento ainda com níveis altos de β -hCG. (Tabela- 7).

Tabela-7: TEMPO DE NEGATIVAÇÃO DO β -hCG

<i>TEMPO DE NEGATIVAÇÃO DO β-hCG</i>	<i>Frequência</i>	<i>Porcentagem</i>
$\leq$ que 1 mês	2	4,65
>1 mês	3	6,98
> 2 meses	5	11,63
$\geq$ à 3 meses	4	9,30
<i>Abandono do seguimento antes da negatificação β hCG</i>	9	20,93
<i>Único valor de β hCG já negativado após 4 meses sem seguimento</i>	5	11,63
<i>Persistência de alta do β hCG com platô dos níveis.</i>	11	27,91
<i>Negativaram logo após histerectomia</i>	4	6,97
<i>Total</i>	43	100,0

Dentre as 43 pacientes analisadas somente 67,43% (n=29) realizaram o seguimento de forma correta permanecendo sob controle quer seja pela realização de consultas periódicas, quer seja para tratamento quimioterápico.

O tempo entre a realização da curetagem e a negatificação do β -hCG, foi maior para os casos de mola completa que levou uma média de 171 dias, do que para mola incompleta que obteve uma média de 62 dias, sendo esta correlação considerada estatisticamente significativa (p= 0,013).

Ao correlacionarmos o valor numérico absoluto dos níveis do β -hCG após a curetagem, nota-se que a média desses valores eram maiores na presença de mola completa (34.384) do que na incompleta (10.118), mas esta correlação não foi significante (p=0,931) (Tabela-8).

Tabela-8: CORRELAÇÃO ENTRE OS TIPOS DE MOLA E OS VALORES DE β -hCG.

	<i>Média(DP)</i>	<i>Mediana</i>	<i>p-Valor**</i>
<i>Tempo entre a curetagem e a negatificação do β-hCG*</i>			0,013
<i>Mola Completa</i>	171,6 (147,19)	133	
<i>Mola Incompleta</i>	62,44(40,07)	57	
<i>Valor do β-hCg após curetagem</i>			0,931
<i>Mola Completa</i>	34384,99(67512,59)	3073,9800	
<i>Mola Incompleta</i>	10118,20(16340,51)	1992,5800	
<i>*Tempo em dia /** Teste de Mann-Whitney</i>			

Das pacientes que realizaram tratamento com quimioterapia, o tempo médio para a negatificação do β -hCG foi em uma média de 173 dias. (Tabela-9).

Tabela-9: TEMPO ENTRE O INÍCIO DA QUIMIOTERAPIA E A NEGATIVAÇÃO DO β -Hcg.

	<i>Média (DP)</i>	<i>Mediana</i>
<i>Tempo entre o Início da Quimioterapia e a Negatificação do β-hCG</i>	173,90(117,99)	119,00

O tempo entre a curetagem e a negatificação do β -hCG não foi considerado estatisticamente significativo ao compararmos parâmetros como a idade e a paridade. (Tabela-10).

Tabela-10: CORRELAÇÃO RHO DE SPEARMAN COMPARANDO A IDADE E A PARIDADE EM RELAÇÃO AO TEMPO DE NEGATIVAÇÃO DO B-HCG.

	<i>Idade</i>	<i>Paridade</i>
<i>Tempo entre a curetagem e a negatificação do β-hCG</i>	0,042(0,834)*	0,122(0,543)*

* Rho (p-valor)

Notou-se que 4,65% (n=2) das pacientes evoluíram com metástase pulmonar, sendo uma decorrente de mola completa e a outra de mola invasora sendo que esta evoluiu para coriocarcinoma.

6. DISCUSSÃO:

A Doença Trofoblástica Gestacional corresponde a um grupo de doença que caracteriza-se pela proliferação anormal do tecido placentário, gerando anomalias nas células e não permitindo uma fecundação correta.⁸ Classificam-se em formas benignas e malignas, que incluem, mola hidatiforme, mola invasora, coriocarcinoma e tumor do sítio trofoblástico gestacional.⁹

São relatadas em todo o mundo incidências variadas da doença. Uma experiência no Nawabshah Medical College Hospital no Paquistão relatou uma incidência de 28/1000 nascidos vivos, o que é bastante significativo, justificada provavelmente pelo fato de que o hospital é um importante centro de referência, com grande área de captação¹⁰. Já em um estudo realizado na Faculty of Medicine, Yuzuncu Yil University na Turquia, demonstrou

uma incidência bem menor em relação a anteriormente citada, correspondendo a 8,1/ 1000 nascidos vivos. Na América do Norte nota-se ainda uma taxa baixíssima correspondendo a um intervalo 0,6-1,1 por 1000 gestações.¹² Um estudo brasileiro que analisou em 20 anos a incidência da doença trofoblástica no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP, revelou a presença de 11,4 casos de DTG por 1.000 partos.¹³ Em nosso estudo a incidência foi determinada como sendo 6,576/1000 por nascidos vivos, resultado intermediário em relação aos extremos de incidências.

A idade materna muito jovem tem sido consistentemente correlacionada às taxas mais elevadas para desenvolvimento da Doença trofoblástica gestacional. Sebire et al¹⁴ demonstrou em um estudo que analisou 7916 gestações molares, que existe uma relação entre o risco de gravidez molar em extremos superior e inferior da idade materna, principalmente abaixo dos 15 anos e acima dos 45 onde o aumento do risco sobe acentuadamente, e nesse mesmo estudo demonstrou que a idade materna média dos casos molas foi de 27 anos e 91% casos ocorreram em mulheres com idade entre 18 a 40 anos. Em relação ao grupo etário, nosso estudo demonstrou que 56,4% das pacientes (n=57), possuíam entre 21 e 35 anos, sendo que média foi de 25,26 anos. As pacientes com idade inferior a 20 anos corresponderam a 32,7% (n= 33) e superior a 36 anos a 10,9%. Uma pesquisa realizada em Istambul, Turquia, demonstrou a faixa etária com maior prevalência da DTG foi entre 25-29 (27,9%) e a idade média desta patologia correspondeu a 29,6 anos, valores relativamente próximos aos nossos resultados.¹⁵ Em um estudo retrospectivo de 112 pacientes realizado na população da Malásia, demonstrou que apenas 20% dos pacientes eram mais de 35 anos sendo a faixa etária menos prevalente e a idade média foi de 28,5 anos, corroborando com nossos resultados.¹⁶

As primigestas corresponderam a 47,5% dos casos (n=48). Freitas et al.¹³ em um estudo que analisou 280 casos de Doença Trofoblástica Gestacional em 20 anos, revelou que mais da metade das pacientes eram nulíparas, demonstrando valores bem próximos ao nosso estudo. Nizam et al.¹⁰ também demonstrou em seus estudos que 50% das mulheres nunca haviam tido filhos ou possuíam ao menos um filho.

Estudos recentes como o de Mertihan et al.¹¹, Ayşe et al.¹⁴, Hayati e Tan¹⁶ demonstram o sangramento genital como a queixa mais frequente na admissão hospitalar chegando a acometer mais de 80% das mulheres. Em nosso estudo, obteve-se resultado semelhante quanto ao parâmetro clínico mais comum, porém com valores inferiores de incidência, correspondendo a 54,4% dos casos (n=55). Este dado pode decorrer do fato de que

o diagnóstico ultrassonográfico foi feito precocemente, sendo que em 32,7% das pacientes, o exame foi realizado na ausência de qualquer sintoma, permitindo o diagnóstico da DTG.

O diagnóstico na nossa pesquisa foi constatado em mulheres no período de gestação entre 9-20 semanas em 69,3% dos casos (n=70), e obteve uma média de 15,07 semanas para a descoberta da DTG. O que chamou atenção foi que em 20,8% dos casos (n=21) o diagnóstico deu-se com mais de 21 semanas de gestação. O estudo de Ayşe et al.¹⁴, mostrou uma diferença significativa em relação à média do período de gestação que girou em torno 9,5 semanas, em relação a nossa pesquisa. Provavelmente o diagnóstico mais tardio nos nossos estudos pode ter sido consequência da falta de acompanhamento do pré-natal de forma eficiente e de métodos diagnósticos mais precoces. Pois, como se sabe, somente em um terço das pacientes há a evolução para um aborto espontâneo e geralmente o diagnóstico por ultrassom é o exame que permite a intervenção terapêutica precoce¹⁸.

A literatura aponta a mola hidatiforme (MH) como a doença trofoblástica gestacional (DTG) mais frequente¹⁹. Freitas et al.¹³ em seus estudos demonstrou que das 280 mulheres diagnosticadas, 270 casos foram de MH e 10 apresentaram DTG de origem não molar. Em nossos estudos, das 101 mulheres diagnosticadas, 96 apresentaram a mola hidatiforme e 5 a DTG não molar. Destes, 2 casos foram de mola invasora e 3 foram de coriocarcinoma. Segundo a American Cancer Society²⁰ em cerca de 15% dos casos, a mola hidatiforme progride para uma mola invasora. Em geral, esta ocorre em uma taxa estimada de 1 caso em 15.000 gravidezes. Delmanto et al.²¹ ao realizar um estudo em 105 pacientes com Mola hidatiforme completa, demonstrou que 80 (68,8%) tiveram remissão espontânea e 25 (31,2%) evoluíram para NTG. Nossa pesquisa obteve valores relativamente próximos ao estudo anterior, encontrando em 25,58% dos casos (n=11), a progressão de mola hidatiforme para NTG, motivando o início da quimioterapia.

De modo geral, a porcentagem de casos que necessitam de tratamento quimioterápico para resolução da doença e negatização das dosagens de gonadotrofina coriônica varia de 15 a 20% dos casos com mola persistente.²² Este tratamento é a estratégia terapêutica das molas persistentes, mola invasora e do coriocarcinoma e baseia-se no estadiamento da doença e na avaliação dos níveis de risco, sendo que os esquemas terapêuticos propostos pela FIGO²³ são realizados após o estadiamento da doença. As mulheres consideradas de baixo risco para neoplasia trofoblástica gestacional utilizam como esquema preconizado o Metotrexato associado ao Leucovorin. Já as que possuem alto risco são tratadas com a combinação de

quimioterapia realizando o esquema EMA-CO. Nos nossos estudos, das 43 pacientes analisadas, 25,58% dos casos (n=11), necessitou do tratamento quimioterápico ao ser diagnosticado a doença persistente. O esquema quimioterápico predominante foi o com Metrotrexato associado ao Leucovorin utilizado em 66,66%; apenas 33,33% (n=4) utilizaram o esquema com EMA-CO. Estudos apontam a maior prevalência do uso do esquema quimioterápico preconizado para baixo risco. Freitas et al.¹³ em um estudo realizado em um centro de referência durante 20 anos, encontrou em 61 casos de doença persistente; sendo que 53 casos (86,9%) foram classificados de baixo risco estabelecendo em todas o tratamento quimioterápico por agente único com Metrotrexato com Leucovorin e 8 casos (13,1%) classificados em de alto risco foi indicado tratamento por múltiplos agentes quimioterápicos, sendo que 6 receberam o regime EP/EMA modificado, 1 EMA/CO e 1 MAC. Em outro estudo realizado por Woolas et al.²⁴, 1998, no *Charing Cross Gestational Trophoblastic Disease Center*, em Londres (Reino Unido), houve um equilíbrio entre os esquemas quimioterápicos utilizados, em que das 728 pacientes com NTG atendidas entre os anos de 1957 e 1990, 392 pacientes receberam monoquimioterapia com Metrotrexato e 336 pacientes receberam poliquimioterapia com esquema EMA-CO.

Nos casos de coriocarcinoma diagnosticados, o tratamento foi a realização da histerectomia, sendo que apenas em uma das três pacientes, realizou-se a quimioterapia adjuvante após histerectomia, contrariando o que é preconizado na literatura, visto que este tumor possui uma grande sensibilidade à quimioterapia moderna e a taxa de cura chega a atingir 90% dos casos, podendo atingir 100% nos casos de doenças não metastáticas²⁵.

As fichas de seguimento disponíveis das pacientes foram separadas dos prontuários gerados na internação hospitalar. No entanto, só havia informações sobre o seguimento em 43 prontuários, dos 101 casos diagnosticadas com DTG. Sendo assim, não se pode avaliar as outras 58 pacientes quanto ao seguimento. Como não há padronização no arquivamento destas fichas e não há um direcionamento único para estas pacientes fazerem seu devido seguimento, as fichas foram perdidas, o que gerou a impossibilidade de análise destas pacientes.

O seguimento das 43 pacientes que puderam ser avaliadas foi efetuado de forma correta somente em 67,44% dos casos, ou com consultas periódicas até a negatificação do β -hCG, ou com estabelecimento de tratamentos intervencionista como a histerectomia ou a quimioterapia. Em nossa pesquisa, 20,93% das mulheres (n=9), abandonou o seguimento antes desta negatificação, e em 11,63% (n=5), as mulheres só compareceram 4 meses após o tratamento pós-molar, já com a negatificação do β -hCG. Nota-se que há uma ineficácia na

realização do seguimento dessas mulheres no Brasil, provavelmente por conta da distância de alguns locais ao acesso médico das mulheres acometidas pela doença, dificultando o retorno semanal destas no acompanhamento pós-molar. Além disso, a grande maioria dos centros especializados em oncologia tem dificuldade em proporcionar a realização de exames, o tratamento eficaz, um seguimento pós-molar com rigorosidade, da forma indicada e correta, devido às adversidades, principalmente socioeconômicas apresentadas pelas pacientes. A falta de informação sobre a doença dificulta a aceitação dessas mulheres em aderir regularmente às consultas. Tudo isso reflete em altas taxas de abandono observadas até antes da negatificação dos níveis da gonadotrofina^{22, 26}.

A nossa pesquisa demonstrou que o tempo entre a curetagem e a negatificação do β -hCG foi maior para mola completa que levou uma média de 171 dias para negatificação e que a média dos valores de β -hCG após a curetagem eram maiores na presença desta (34.384), fato esse relevante pois um dos critérios diagnósticos para doença persistente estabelecidos pela FIGO²³ é a persistência de β -hCG detectável depois de 6 meses ou mais do esvaziamento molar, além do mais a curva de regressão da HCG é o teste mais sensível para avaliação clínica da remissão espontânea ou evolução para Neoplasia Trofoblástica Gestacional, pois os casos de persistência trofoblástica anormal são identificadas na fase pré-sintomática com base em concentrações estáveis ou ascendentes de HCG e tratadas subsequentemente com quimioterapia²⁷. Levando em consideração que muitas das mulheres que abandonaram o tratamento antes da negatificação do β -hCG possuíam o diagnóstico de mola completa, conclui-se que o risco de evolução de uma provável doença persistente é maior, reforçando ainda mais a necessidade de um seguimento fiel dessas mulheres.

As altas taxas de abandono refletidas em 32,56% dos casos demonstra que há necessidade de um atendimento especial dessas mulheres, permitindo um acesso facilitado aos centros especializados, visto que, a morbidade da doença e o comprometimento do futuro reprodutivo são de fato evidentes. Essa taxa pode ter sido influenciada pela falta de direcionamento adequado dessas mulheres após o diagnóstico, para um seguimento e tratamento eficaz. Em decorrência deste fato, torna-se necessário a criação de um centro especializado para o acompanhamento dessas mulheres por profissionais especializados.

7. CONCLUSÃO:

O diagnóstico da DTG foi definido através do quadro clínico da paciente, exames de imagem e laboratoriais (β -hCG) e confirmado pelo exame histopatológico;

O tratamento da DTG foi variável, dependendo da extensão da doença, porém adequado para cada paciente, permitindo a remissão da doença em 67,44%;

As altas taxas de abandono refletidas em 32,56% dos casos demonstra que há necessidade de um atendimento especial dessas mulheres, permitindo um acesso facilitado aos centros especializados, visto que, a morbidade da doença e o comprometimento do futuro reprodutivo são de fato evidentes.

8. REFERÊNCIAS:

1. Frank A Manning, MD. Medicina Fetal. Rio de Janeiro: Editora Revinter, 2000. p.447.
2. Zugaib M. Zugaib Obstetrícia. 2. ed. São Paulo: Ed Manole. 2012. p.602.
3. Rezende J, Montenegro ACN. Obstetrícia fundamental. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. p.286.
4. Smith HO, Qualls CR, Prairie BA, et al. Trends in gestational choriocarcinoma: a 27-year perspective. *Obstet Gynecol* 2003;102: 978-87.
5. Martin BH, Kim JH. Changes in gestational trophoblastic tumors over past four decades. A Korean experience. *J Reprod Med* 1998; 43:60-8.
6. Garner EL, Goldstein DP, Feltmate CM, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *Clin Obstet Gynecol.* 2007; 50(1):112-22.
7. Schorge JO, Goldstein DP, Bernstein MR, Berkowitz RS. Recent advances in gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med* 2000; 45:692-700.
8. Roberto RS, Silva RMD, Nascimento EJDA. Gestação Molar: Aspectos clínicos e atuação de enfermagem. João Pessoa/PB, 2009.
9. Rezende J, Montenegro ACN. Obstetrícia fundamental. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.
10. Nizam K, Haider G, Memon N, Haider A. Gestational Trophoblastic disease: experience at Nawabshah Hospital. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2009 Jan-Mar;21(1):94-7.
11. Mertihan K, Zehra K, Zehra K, Hanim GS, Mansur K. Gestational trophoblastic diseases: fourteen year experience of our clinic *Journal of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology, (J Turk Soc Obstet Gynecol),* 2011; Vol: 8 Issue: 2 Pages: 134- 9.
12. Scully RE, Bonfiglio TA, Kurman RJ, Silverberg SG. Histological typing of female genital tract tumors. In: *WHO International Histological Classification of Tumors*, 2nd edn. Springer Verlag, New York 1994.
13. Freitas CGD, Angulski LFRB, Martins AMV, Consonni M, Maestá I. Doença trofoblástica gestacional em um centro de referência regional: estudo de 20 anos (1990-2009). Faculdade de Medicina de Botucatu/ SP, 2009.
14. Sebire NJ, Fosskett M, Fisher RA, et al. Risk of partial and complete molar pregnancy in relation to maternal age. *Br J Obstet Gynecol* 2002; 109:99-102.

15. Ayşe EY, Burcu D, Banu O, Abdulhamit B. Epidemiologic Characteristics and Management of Subjects Who Were Diagnosed with Trophoblastic Disease. *Erciyes Med J* 2012; 34(3): 106-10.
16. Hayati AR, Tan GC. Clinicopathologic and Immunohistochemical differences in complete and partial hydatiform moles. *General Hospital Kuala Lumpur*: 2003; 19-28.
17. Neme B. *Obstetrícia Básica*. 3. ed. Editora Sarvier, 1994.
18. Milenković V, Lazović B. Gestational trophoblastic disease--literature review. *Med Pregl*; 2011 Mar-Apr;64(3-4):188-93.
19. Andrade JM. Mola hidatiforme e doença trofoblástica gestacional. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2009; 31(2): 94- 101.
20. American Cancer Society. Gestational disease. 2012 [acesso em 2014 fev 21]. Disponível em: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003104-pdf.pdf>.
21. Delmanto LRMG et al. A curva de regressão da gonadotrofina coriônica humana é útil no diagnóstico precoce da neoplasia trofoblástica gestacional pós molar?. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet*. [online]. 2007, vol.29, n.10, pp. 506-510. ISSN 0100-7203.
22. Feltmate CM, Batorfi J, Fulop V, Goldstein DP, Doszpod J, Berkowitz RS. Human chorionic gonadotropin follow-up in patients with molar pregnancy: a time for reevaluation. *Obstet Gynecol*. 2003; 101(4):732.
23. FIGO Oncology Committee. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000. *Int J Gynaecol Obstet*. 2002;77(3):285-7.
24. Woolas RP, Bower M, Newlands ES *et al*. Influence of chemotherapy for gestational trophoblastic disease on subsequent pregnancy outcome. *Br J Obstet Gynecol* 1998; 105: 1032-5
25. Lurain JR, Elfstrand EP. Single-agent methotrexate chemotherapy for the treatment of nonmetastatic gestational trophoblastic tumors. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:574-9.
26. 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.v.* 22 n. 3 Rio de Janeiro Apr. [on line] 2000.
27. Sebire NJ. Histopathological diagnosis of hydatidiform mole: contemporary features and clinical implications. *Fetal Pediatr Pathol* 2010;29:1–16.