



Doença trofoblástica gestacional

Antonio Braga^{1,2}, Sue Yazaki Sun³, Izildinha Maestá⁴, Elza Uberti⁵

Descritores

Doença trofoblástica gestacional; Mola hidatiforme; Neoplasia trofoblástica gestacional; Gonadotrofina coriônica humana; Quimioterapia

Como citar?

Braga A, Sun SY, Maestá I, Uberti E. Doença trofoblástica gestacional. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo); 2018. (Protocolo Febrasgo – Obstetrícia, nº 23/Comissão Nacional Especializada em Doença Trofoblástica Gestacional).

1. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
2. Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ, Brasil.
3. Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.
4. Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP, Brasil.
5. Santa Casa da Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.

* Este protocolo foi validado pelos membros da Comissão Nacional Especializada em Doença Trofoblástica Gestacional e referendado pela Diretoria Executiva como Documento Oficial da Febrasgo. Protocolo Febrasgo de Obstetrícia nº 23, acesse: <https://www.febrasgo.org.br>.

INTRODUÇÃO

A doença trofoblástica gestacional (DTG) pode ser definida como uma anomalia proliferativa que acomete as células que compõem o tecido trofoblástico placentário, cito e sinciotrofoblasto, ainda que seus diferentes estágios histológicos difiram na propensão para regressão, invasão, metástase e recorrência.⁽¹⁾

Todas as formas de apresentação da DTG são caracterizadas pela presença sérica de um marcador tumoral biológico e específico, o fragmento beta da gonadotrofina coriônica humana (beta-hCG), um hormônio glicoproteico produzido quase que na totalidade pelo sinciotrofoblasto placentário.⁽²⁾

A análise histológica minuciosa permite distinguir os diferentes estágios da doença, a saber: mola hidatiforme completa (MHC – Figura 1), mola hidatiforme parcial (MHP – Figura 2), mola hidatiforme invasora (MHI – Figura 3), coriocarcinoma (CCA – Figura 4), tumor trofoblástico do sítio placentário (TTSP – Figura 5)

e tumor trofoblástico epitelióide (TTE – Figura 6).

EPIDEMIOLOGIA

A prevalência da DTG apresenta variação ampla em diferentes regiões do mundo.⁽³⁾ A prevalência da mola hidatiforme (MH) varia de 23 a 1.300/100.000 gravidezes, enquanto as formas malignas são mais raras (2,5 a 7/100.000 gestações). Estudos originados em países desenvolvidos costumam citar taxas baixas da doença (1/1.000 a 1.500 gravidezes), ao passo que as publicações asiáticas e latino-americanas, frequentemente, referem taxas mais altas (1/12 a 1/500 gravidezes).^(3,4) No Brasil, estima-se que ocorra um caso de gravidez molar em cada 200-400 gestações.⁽⁴⁾

FATORES DE RISCO

Os dois principais fatores de risco para DTG são, principalmente, a idade materna superior a 35 anos e a história prévia de DTG. O risco de



Figura 1. Macroscopia de mola hidatiforme completa de segundo trimestre – Notar as vesículas de grandes dimensões e a ausência de anexos fetais



Figura 2. Macroscopia de mola hidatiforme parcial de primeiro trimestre



Figura 3. Mola invasora. Notar a presença de vesículas ocupando a intimidade miometrial. Histerectomia feita por rotura uterina e hemoperitônio



Figura 4. Coriocarcinoma. Observa-se grande área necro-hemorrágica ocupando grande parte do útero. Histerectomia feita por quimiorresistência



Figura 5. Tumor trofoblástico do sítio placentário. Presença de grande metástase vaginal, sangrante. Tentou-se exérese da área tumoral, sem sucesso, resultando em óbito da paciente por choque hemorrágico



Figura 6. Tumor trofoblástico epitelióide. Pode-se observar área neoplásica uterina. Histerectomia feita por quimiorresistência, na vigência de níveis baixos-persistentes de hCG

desenvolvimento da DTG em uma população de mulheres em idade procriativa está significativamente aumentado naquela cuja idade é superior a 35 anos e discretamente aumentado nas mulheres com menos de 20 anos, mostrando ter essa doença predileção para os extremos reprodutivos. Quanto ao segundo fator de risco, estudos americanos e ingleses têm citado que mulheres com história de gravidez molar (MHC, MHP ou NTG – neoplasia trofoblástica gestacional) têm cerca de 1%-2% de chance de recorrência da doença em gestações subsequentes, comparado à incidência de 0,1% na população geral. A taxa de recorrência é muito maior após duas gravidezes molares (16% a 28%).⁽⁵⁾

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Nos dias atuais, a ampla disponibilidade da ultrassonografia (US) e da dosagem do beta-hCG sérico tem originado, cada vez mais, diagnósticos precoces da DTG, muitas vezes, antes do aparecimento das primeiras manifestações clínicas. A despeito das modificações observadas ao longo dos anos, a suspeição da gravidez molar

se inicia quando do sangramento transvaginal em gestação incipiente, a caracterizar ameaça ou aborto consumado, associado à presença do beta-hCG no sangue materno. A confirmação da doença virá com a realização de exame ultrassonográfico, mas principalmente com o estudo anatomopatológico de material abortado. As manifestações clínicas incluem:⁽⁶⁾

- **Sangramento transvaginal de repetição e intensidade variável:** É comum e resulta da separação do tecido molar da decídua subjacente, como mostra a figura 7. Inicialmente, em pacientes que referem atraso menstrual, mimetiza quadro de aborto incompleto.
- **Útero aumentado de volume para a idade gestacional:** Presente em cerca de 20% a 50% dos casos, quer devido à presença do tecido molar, quer pela retenção de coágulos, como mostra a figura 8.
- **Cistos tecaluteínicos:** Presentes em cerca de 20% dos casos, representam uma forma de hiperestimulação ovariana resultante de níveis



Figura 7. Em A, observa-se paciente com gravidez molar de segundo trimestre, com fundo de útero estimado medindo 24 cm. Em B, pode-se observar a mesma paciente logo após a aspiração uterina, com importante redução do volume uterino

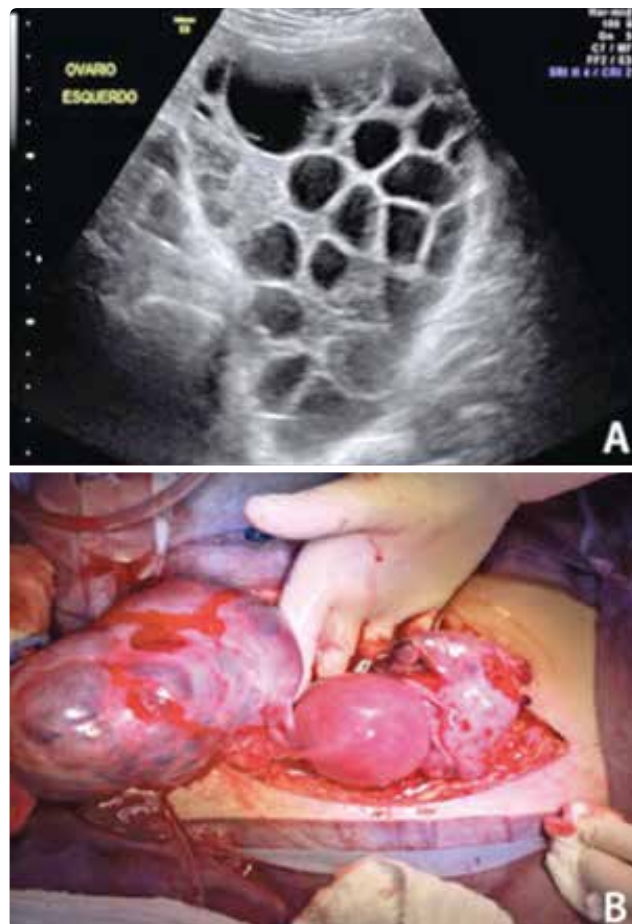


Figura 8. Em A, observa-se ultrassonografia mostrando cisto tecaluteínico gigante decorrente da hiperestimulação ovariana por conta de elevados níveis de hCG. Em B, observa-se laparotomia exploradora para tratamento de hemoperitônio devido à ruptura de cistos tecaluteínicos em paciente com gravidez molar. Foi feita apenas ooforoplastia para controle hemostático

circulantes elevados do beta-hCG sobre a teca dos ovários. Esses cistos são frequentemente bilaterais, multiloculados, como mostra a figura 9, e, na imensa maioria das vezes, apresentam remissão em algumas semanas ou meses após a negatização do hormônio gonadotrófico. Entretanto, podem representar sequelas trofoblásticas. O desenvolvimento desses cistos tecaluteínicos é secundário ao efeito *LH-like* - hormônio luteinizante, promovido pelos elevados valores de hCG.

- **Náuseas e vômitos:** São sintomas comumente referidos. Em gestações molares evoluídas, associadas a úteros volumosos e grande quantidade de material intracavitário, a hiperêmese poderá apresentar-se de maneira incoercível e de difícil inibição.
- **Hipertireoidismo:** Ocorre em torno de 5% das portadoras de gravidez molar. Porém, costuma apresentar normalização espontânea com a regressão do hCG e cura da doença molar. Algumas pacientes exigirão terapia antitireoidiana e bloqueio de sintomas periféricos até a remissão definitiva do beta-hCG.



Figura 9. Hemorragia transvaginal com grande eliminação de vesículas molares, em gestação de segundo trimestre com atraso diagnóstico

- **Sinais de pré-eclâmpsia antes da 20ª semana de gestação:** A pré-eclâmpsia leve poderá ser observada em aproximadamente 25% das pacientes, embora a literatura costume citar taxas inferiores. De modo geral, não necessita tratamento específico, ainda que alguns autores citem a associação da gestação molar a quadros de pré-eclâmpsia grave e síndrome HELLP.
- **Eliminação de vesículas hidrópicas pela vagina, de entremeio com o sangue:** Em torno de 25% das vezes, a paciente informa a eliminação de vesículas, vilosidades hidrópicas entremeadas aos coágulos eliminados pela vagina. O diagnóstico precoce da gestação molar, baseado em imagens ultrassonográficas, associado ao tratamento imediato, poderá, eventualmente, impedir a identificação desses sintomas.

ASPECTOS CLÍNICOS E CITOGENÉTICOS DA DTG

Seguem-se aspectos clínicos importantes e que merecem citação especial:^(1,2)

- A MHC é o resultado da fecundação de um óvulo vazio por um espermatozoide que se duplica ou por dois espermatozoides, resultando em um ovo com cariótipo 46,XX ou 46,XY (*partenogenoma*). Assim, devido às características inteiramente de origem paterna, uma MHC deve ser considerada um aloenxerto paterno. A aneuploidia pode também ocorrer e raramente MHCs tetraploides têm sido descritas;
- A MHP é o resultado da fecundação de um óvulo haploide por dois espermatozoides ou duplicação de um espermatozoide, resultando em um cariótipo triploide (69,XXX, 69,XXY ou 69,YYY). A MHP é o único tipo de DTG que está associado à presença de um feto, com atividade cardíaca fetal, em algum momento da gestação, identificada por detector dos batimentos cardíacos ou por US. Além disso, a MHP pode estar associada a alta taxa de óbitos intrauterinos, quase sempre relacionados a triploidia, característica desse tipo de MH. Por isso, a MHP, frequentemente, apresenta-se erroneamente diagnosticada como gestação interrompida/anembrionada. O diagnóstico correto só será firmado com o estudo anatomopatológico do material obtido com o esvaziamento uterino. As MHPs são muito menos propensas à progressão para NTG;
- A NTG pode ocorrer após uma gravidez molar ou não molar. As taxas de NTG são de aproximadamente 15% a 20% após uma MHC e de 3% a 5% após uma MHP.^(?) O sintoma mais comum das mulheres com NTG é o sangramento transvaginal. A perfuração uterina originando quadro de hemoperitônio é rara, ainda que possa ocorrer em pacientes cuja

evolução histológica não tenha sido detectada.⁽⁸⁾ Aproximadamente 15% das pacientes têm doença localizada após o esvaziamento de uma gravidez molar, e outras 4% têm doença metastática. A maioria dos casos de NTG localizada tem origem em uma MHI, ainda que alguns espécimes possam originar-se de um CCA. A doença metastática, por sua vez, tem origem frequente de casos de CCA. A NTG após uma gravidez não molar é diagnosticada pela anatomopatologia ou pela curva de eliminação ascendente ou em platô do beta-hCG. O diagnóstico relaciona-se, quase sempre, ao CCA e, raramente, ao TTSP;⁽⁹⁾

- O CCA ocorre em aproximadamente 1/150.000 gestações normais, 1/15.000 abortos e 1/40 gravidezes molares completas. Cerca de 50% dos casos de CCA surgem após uma MHC, 25% após uma gravidez normal e 25% após aborto espontâneo ou gravidez ectópica.⁽¹⁰⁾ O CCA é a forma de NTG mais agressiva e caracteriza-se pela invasão vascular precoce e metástases generalizadas. Frequentemente, cursa com sangramento transvaginal irregular. A apresentação clínica típica é a hemorragia pós-parto tardia, que persiste além das habituais seis a oito semanas. No entanto, o sangramento vaginal anormal pode desenvolver-se um ano ou mais após uma gravidez de evolução normal. O sangramento genital pode apresentar características de gravidade nos casos de os tumores invadirem o miométrio ou os vasos uterinos. Sintomas respiratórios (tosse, dor torácica e hemoptise), de hemorragia intracerebral, gastrintestinais e urológicos são indicativos de doença metastática. O envolvimento hepático em casos de doença avançada pode causar dor epigástrica ou no quadrante superior direito do abdômen. O exame físico, em geral, revela útero aumentado de volume e cistos ovarianos bilaterais. Metástases vaginais estão presentes em cerca de 30% dos casos; essas lesões apresentam vascularização aumentada e são propensas a sangramento;
- Tumores trofobásticos do sítio placentário são tumores raros, de crescimento lento, derivados das células intermediárias do citotrofoblástico. Eles representam menos de 0,2% de todos os casos de DTG. Costumam apresentar-se de meses a anos após uma gestação de termo. O sangramento vaginal irregular, a amenorreia e o útero pouco aumentado são achados comuns. Em comparação com os outros estágios histológicos da DTG, a concentração do beta-hCG no plasma de pacientes portadoras de TTSP é relativamente baixa em relação ao volume tumoral. Mais de 30% das pacientes já apresentam metástases quando do diagnóstico. Metástases em linfonodos ocorrem em 6% das pacientes acometidas pelo tumor;^(1,2)

- O TTE é também de rara ocorrência e cursa com sangramento genital irregular, geralmente após algum tipo de processo gestacional, e níveis baixos de beta-hCG. Metástases pulmonares ocorrem em torno de 25% e óbito, em cerca de 10%. O diagnóstico diferencial deve ser feito com o TTSP e o CCA.^(1,2)

DIAGNÓSTICO

Anamnese

Por ser doença da gravidez, o atraso menstrual, geralmente, está presente. A paciente com MH queixa-se principalmente de sangramento vaginal, tornando essa doença uma das causas de hemorragia de primeira metade da gravidez, a ser considerada com o abortamento e a gravidez ectópica. Esse sangramento, habitualmente indolor, inicia-se, em geral, entre a 4ª e a 16ª semana de amenorreia, estando presente entre 75% e 95% das pacientes. Entre um e outro episódio hemorrágico, pode-se observar a eliminação de secreção serosa clara, de odor desagradável decorrente da liquefação dos coágulos intrauterinos. A eliminação de vesículas é excepcional, mas, quando ocorre, pode-se firmar o diagnóstico. Devido às intensas alterações endócrinas, é comum a presença de náuseas e vômitos incoercíveis – hiperêmese gravídica, suscetível de levar 36% das pacientes a emagrecimento e desidratação. De modo geral, todas as manifestações comuns à gravidez encontram-se exacerbadas na gravidez molar. Com o emprego sistemático da US na avaliação precoce da gravidez, tem-se observado cada vez mais pacientes com MH cujo diagnóstico antecipa o aparecimento de qualquer manifestação clínica.

Exames físico e ginecológico

Ao exame físico, é comum encontrar útero aumentado para a idade gestacional, assim entendido quando sua altura excede em 4 cm ao tamanho esperado. Salienta-se que essa situação, presente em aproximadamente 41% das pacientes, é fator de risco para NTG pós-molar. Além disso, essas pacientes apresentam maior risco de cursar com embolização trofoblástica maciça para os pulmões, o que demanda cuidado durante o esvaziamento uterino.

O exame pélvico, também, revela a presença de cistos teca-luteínicos dos ovários, uni ou bilaterais, resultantes da estimulação da teca dos ovários pelo beta-hCG. Sua incidência é mais baixa nos casos de MHP, muito embora haja tendência a encontrá-los com maior frequência quando a propedêutica incorpora a US, sendo diagnosticados em aproximadamente 16% das pacientes. A benignidade e a regressão espontânea desses cistos determinam conduta expectante, exceto nos casos de torção anexial ou eventual rotura hemorrágica, ambos cursando com abdômen agudo e determinando intervenção cirúrgica.

A avaliação da pressão arterial pode diagnosticar pré-eclâmpsia precoce, antes da 20ª semana de gravidez, que acomete cerca de 10% das pacientes com MH. Vale salientar os préstimos da hidralazina no controle da pressão arterial e do sulfato de magnésio nos casos raros que evoluem para eclâmpsia/eclâmpsia iminente.

Manifestação clínica de hipertireoidismo ocorre em aproximadamente 2% dos casos de MH e consiste de taquicardia, hipertensão arterial, tremores finos, intolerância ao calor, fraqueza muscular, sudorese, reflexos hiperativos, perda de peso e ansiedade. Muitos desses sinais e sintomas confundem-se com o quadro clínico da MH. Assim, a função tireoidiana é avaliada com a dosagem de hormônio tireoestimulante (TSH) e T4 livre em pacientes com MH.

Exames complementares

Dosagem da gonadotrofina coriônica humana: A característica mais marcante da MH é a de exibir marcador biológico, representado pela gonadotrofina coriônica humana.⁽¹¹⁾ Trata-se de glicopeptídeo, com duas subunidades, alfa e beta, combinadas por ligações não covalentes. Salienta-se que a subunidade alfa é homóloga à subunidade alfa do LH, hormônio folículo-estimulante (FSH) e TSH. Isso pode determinar tanto reação cruzada com testes menos precisos como manifestações clínicas decorrentes de reação cruzada. O LH e o FSH poderão estimular a policistose ovariana, e o TSH, o hipertireoidismo. Uma dosagem quantitativa do beta-hCG é importante na hipótese diagnóstica de MH, uma vez que seus níveis estarão mais elevados do que o esperado para a idade gestacional de uma gestação normal. Vale salientar que a US de primeiro trimestre nesses casos, por vezes, feita por operador inexperiente ou por US de baixa resolução, vai sugerir mais frequentemente a interrupção prematura da gravidez. É de real valor ter um resultado de beta-hCG quantitativo no tempo da US para o diagnóstico diferencial entre aborto hidrópico e MH. Também de valia será a dosagem de beta-hCG nos casos em que o exame histopatológico é inconclusivo ou quando não se dispõe de avaliação histopatológica de produto de esvaziamento uterino. Embora não seja de senso comum, a experiência tem mostrado como são frequentes os produtos de aborto que são desprezados nas maternidades, sem análise histopatológica. Para esses casos, a dosagem de beta-hCG será capaz de detectar se existe tecido trofoblástico persistente, em especial, quatro semanas depois do esvaziamento uterino. Vale lembrar que miomas uterinos submucosos degenerados apresentam à US imagem semelhante à da MH. A dosagem de beta-hCG é importante, uma vez que miomas não produzem gonadotrofina coriônica.

Ultrassonografia: A partir de 1970, a US mudou a história natural da DTG, de modo que, hoje, cerca de 90% dos diagnósticos dessa afecção são feitos por esse recurso propedêutico.⁽¹²⁾ O uso da US na rotina pré-natal de primeiro trimestre permitiu a diminuição das com-

plicações clínicas da MH, tais como anemia, hiperêmese, pré-eclâmpsia e hipertireoidismo. O diagnóstico de MH pela US, de igual modo, tornou possível o planejamento cirúrgico com vistas ao esvaziamento uterino, preferencialmente por vácuo-aspiração (V-A) uterina.⁽¹³⁾ Os modernos aparelhos ultrassonográficos permitem a descrição pormenorizada da DTG. A MHC é facilmente visualizada à US quando se observa eco endometrial hiperecoico, preenchido por imagens hipoanecogênicas, irregulares, centrais ou margeando o miométrio, na ausência de embrião-feto, como mostra a figura 10. É frequente a identificação de útero aumentado para a idade gestacional e policistose de ovários (múltiplos cistos simples, de 4 a 8 cm, anecogênicos, geralmente, bilaterais). As vesículas, até a oitava semana de gestação, apresentam tamanho inferior a 2 mm, podendo alcançar de 10 mm a vários centímetros, próximo a 18ª semana. Nesses casos, 80% das MHCs são diagnosticadas à US. O impacto da idade gestacional nesse diagnóstico é inquestionável. Em torno de 25% a 50% das gravidezes molares não são diagnosticadas à US devido à idade gestacional precoce.⁽⁸⁾ Não oferece dificuldade o diagnóstico da MHP, após a 12ª semana de gravidez, estando íntegro o feto, como mostra a figura 11. À US, a visualização de imagens císticas na placenta e de feto com más-formações sinaliza a triploidia, compatível com MHP. Más-formações grosseiras do feto são melhor vistas no segundo trimestre. Infelizmente, esse não é o cenário mais comum, pois o conceito triploide evolui a óbito em idade gestacional precoce. A degeneração da placenta e a reabsorção embrionária, nesses casos de MHP, confundem-se com aborto hidrópico, à US. O saco gestacional apresenta-se aumentado e com limite interno pouco definido. O útero apresenta dimensões compatíveis com a idade gestacional. Em verdade, cenário tão inespecífico faz com que somente 30% dos casos de MHP de primeiro trimestre ou de início do segundo trimestre sejam diagnosticados pela US. Conquanto in-



Figura 10. Ultrassonografia sugestiva de mola hidatiforme completa. São evidentes as formações anecogênicas permeando a cavidade endometrial

comum, a gravidez gemelar com MHC e feto coexistente sem aparente má-formação, como mostra a figura 12, confunde-se com a MHP. Nesses casos, a análise do cariótipo do feto é importante para que se estabeleça a conduta obstétrica. As técnicas da biópsia do viló corial e da amniocentese são utilizadas para amostras de células fetais e, então, exame do cariótipo.^(14,15)

Exame histopatológico: Constitui a forma mais comum de confirmação do diagnóstico de MH. A MHC apresenta-se à macroscopia com vesículas na totalidade placentária e ausência de tecido fetal e membranas ovulares. As vesículas, entremeadas em coágulos sanguíneos, são descritas como “cachos de uva”. De aparência translúcida, as vesículas cheias de líquido claro apresentam diâmetro de 1 a 1,5 mm no primeiro trimestre e de 1,5 a 3 cm no segundo trimestre, podendo pesar até 2.000g, ocupando até 3 litros. Sabe-se que cada vesícula é uma vilosidade corial que se tornou macros-



Figura 11. Ultrassonografia compatível com mola hidatiforme parcial. Percebe-se a presença embrionária algo hidrópica diante de área placentária repleta de material amorfo e sonoluciente



Figura 12. Ultrassonografia mostrando uma gravidez molar gemelar: um ovo representando um feto normal e outro característico de mola hidatiforme completa

cópica pela intensa degeneração hidrópica do estroma vilositário. A MHP caracteriza-se pela presença focal de vesículas na placenta, associada à presença de concepto e/ou membranas ovulares. As vesículas são menores (5 mm no primeiro trimestre até 2 cm no segundo trimestre) e entremeiam área de vilosidades normais. O feto é pequeno e apresenta múltiplas má-formações características da triploidia, raramente ultrapassando o segundo trimestre vivo.^(1,2) A microscopia da MHC segue os critérios morfológicos estabelecidos por Szulman e Surti. Os aspectos histológicos são bem-definidos no segundo trimestre pela presença de vilosidades aumentadas, avasculares, com edema do estroma e formação de cisterna central. Há marcada proliferação trofoblástica circunferencial, ou seja, em toda a volta da superfície vilositária.^(1,2) A MHP apresenta vilosidades hidrópicas com cisternas centrais, entremeadas por vilosidades normais. Por vezes, as membranas ovulares e o concepto estão presentes. A proliferação trofoblástica é focal na superfície vilositária, com discreta anaplasia. Invaginações do tecido trofoblástico podem não mostrar continuidade com a superfície da vilosidade, assim as células trofoblásticas são vistas como inclusões dentro do estroma vilositário. Há vasos contendo hemácias nucleadas, fetais, a indicar existência de concepto, ainda que seus remanescentes não possam ser evidenciados pela consequente degeneração do embrião. A interrupção da gravidez molar no primeiro trimestre torna difícil o diferencial entre MHC, MHP e aborto hidrópico pelo uso dos aspectos histológicos clássicos. Assim sendo, técnicas de apoio, como imunistoquímica (marcador p57KIP2) e estudo genético (citogenética, citometria de fluxo, análise de microssatélites), são úteis para distinguir MHC de MHP ou aborto hidrópico.

Genética: Aproximadamente 75% a 80% dos casos de triploidia são decorrentes de MHP e os restantes 20% a 25% dos conceptos triploides têm origem materna e constituem estado de *diginia*. Nesses casos, os oócitos deixam de sofrer divisão redutora, mantendo DNA diploide materno 46,XX, sendo fertilizados por espermatozoide normal, haploide, gerando ovos 69,XXX ou 69,XXY. A citometria de fluxo permite distinguir entre diploidia (no caso de MHC) e triploidia (MHP ou aborto) no material placentário, o que nem sempre resolve o diagnóstico, uma vez que 20% a 25% das triploidias decorrem de aborto hidrópico por *diginia*. A técnica de análise de microssatélites determina a origem parental dos cromossomos, sendo útil no diferencial entre MHC, MHP e aborto hidrópico. A hibridização fluorescente *in situ* (FISH) evidencia o cariótipo e detecta alterações cromossômicas. A vantagem da técnica de FISH é que pode ser realizada em tecido molar estocado em blocos de parafina.

Imunistoquímica: O gene que codifica a proteína p57KIP2 se expressa por seu alelo materno, por isso sua presença na imunistoquímica só é detectada nos casos em que genes maternos estão presentes. Na MHC,

ambos os complementos cromossômicos são de origem paterna (androgenética). Assim, o marcador p57KIP2 não se expressa ou mostra baixa frequência nesse tipo de MH. Pelo contrário, na MHP e no aborto hidrópico, genes maternos estão presentes, então, a positividade para expressão do p57KIP2 encontra-se acima de 50% das células. Vale considerar que a expressão do p57KIP2 é importante no diferencial da MHC de MHP ou aborto hidrópico, enquanto a ploidia do tecido molar é essencial para distinguir entre MHP e aborto hidrópico.^(1,2)

TRATAMENTO DA MOLA HIDATIFORME

O tratamento da MH consiste de duas fases: esvaziamento uterino e seguimento pós-molar.

Avaliação pré-esvaziamento uterino – Após a internação da paciente, procede-se à avaliação clínica e laboratorial prévia à intervenção cirúrgica. A avaliação clínica consiste de anamnese, exame físico completo e exame ginecológico. A investigação laboratorial inclui: hemograma; tipagem sanguínea e fator Rh; detecção quantitativa do beta-hCG plasmático; avaliação da função tireoidiana (TSH e T4 livre), especialmente quando o tamanho uterino for superior a 16 semanas de idade gestacional e/ou valor do beta-hCG sérico acima de 100.000 mUI/mL; sorologia para sífilis e anti-HIV, conforme norma técnica do Ministério da Saúde do Brasil. A maioria dos especialistas recomenda uma radiografia de tórax pré-esvaziamento uterino, principalmente quando de MH com altura uterina superior a 16 cm; nesses casos, a insuficiência respiratória poderá estar presente em 27% das ocorrências. Exames adicionais deverão ser realizados conforme as complicações clínicas observadas, v.g. avaliação laboratorial para pré-eclâmpsia quando se associa quadro de hipertensão arterial; eletrólitos, função renal e hepática em caso de hemorragia ou hipertireoidismo.^(15,16) É necessária reserva de duas unida-

des de hemácias para o procedimento cirúrgico, devido à possibilidade de sangramento aumentado durante o esvaziamento uterino, sobretudo nos casos de MH que cursam com úteros aumentados de volume superiores a 16 semanas.

Aspiração intrauterina (V-A) – É a técnica de escolha para o esvaziamento molar, pelo menor risco de perfuração uterina, infecção e permanência de restos molares na cavidade uterina, como mostra a figura 13. Seguindo a dilatação do colo uterino em 8 mm, torna-se adequado o uso de ocitocina durante a V-A, posto que esse fármaco promoverá contratilidade uterina durante o procedimento. Deve ser enfatizado que pacientes Rh negativo necessitam receber a imunoglobulina anti-Rh após a curetagem uterina, independentemente do tipo de gestação molar, porque o trofoblasto expressa o antígeno RhD. Em mulheres com 40 anos ou mais e número de filhos definido, a histerectomia (HTA) pode ser uma alternativa viável, posto que reduz a ocorrência de NTG pós-molar. Estudo do *New England Trophoblastic Disease Center* observou desenvolvimento de NTG pós-molar em 53% das pacientes com idade entre 40 e 49 anos, especialmente entre aquelas que apresentavam beta-hCG pré-esvaziamento uterino superior a 175.000 mUI/mL. A HTA elimina o risco de invasão local, mas não previne a disseminação de tecido trofoblástico (metástases); logo, é necessário seguimento pós-molar cuidadoso após o procedimento.

Preparo do colo uterino – Prostaglandina (misoprostol) ou laminária podem ser utilizadas para auxiliar o amadurecimento do colo uterino em pacientes selecionadas, especialmente quando do diagnóstico precoce da MH, antes do aparecimento de sangramento transvaginal e de cólicas no baixo ventre. O intervalo de tempo entre o preparo cervical e o efetivo esvaziamento uterino não deverá ser superior a 6 horas. Pacientes com idade avançada, com antecedente de dilatação do colo uterino



Figura 13. Em A, observa-se aspirador elétrico utilizado para esvaziamento uterino molar. Notar a grande quantidade de material molar coletado. Em B, pode-se ver o aspirador manual intrauterino para o tratamento de gravidez molar. Trata-se de alternativa barata e amplamente disponível no Brasil para realizar o esvaziamento uterino molar

e/ou partos vaginais prévios podem beneficiar-se com o preparo do colo uterino pré-esvaziamento. A oposição dos especialistas quanto ao esvaziamento uterino com ocitócicos deve-se ao risco de embolização trofoblástica para os pulmões em decorrência das contrações uterinas com colo uterino ainda impérvio. Entretanto, o risco de complicações com o uso de ocitócicos antes da dilatação do colo uterino, como hemorragia e insuficiência respiratória, pode estar presente em pacientes com MH avançada e tamanho uterino superior a 16 semanas.

Seguimento pós-molar com remissão espontânea da MH – Na maioria das pacientes ocorre diminuição progressiva dos valores do beta-hCG e nenhum tratamento adicional é necessário. No entanto, o seguimento pós-molar pontual e rigoroso é importante para que se possa garantir que evolução clínica da MH foi para a remissão espontânea. O principal item do seguimento é a dosagem do beta-hCG plasmático quantitativo mensurado semanal ou quinzenalmente, até a normalização por três dosagens consecutivas, seguida de avaliação mensal durante seis meses.⁽¹⁷⁾ O início da contracepção deve ser proposto imediatamente após o esvaziamento uterino e permanece durante o tempo de seguimento. O uso de anticoncepcional hormonal oral é a escolha mais comum das pacientes. É seguro e não aumenta o risco de NTG.^(18,19) Na alta do seguimento, deve ser proposta orientação adequada às pacientes com desejo de nova gravidez. Assim, é importante: (1) uso de ácido fólico (400 mcg ao dia) na concepção, 60 a 90 dias antes da concepção, mantendo-o até a 12ª semana de gravidez; (2) realização de US obstétrica entre a 8ª e a 10ª semana de gravidez para que possa ser descartada a repetição da MH, que ocorre em 1% a 2% dos casos; (3) exame do beta-hCG quantitativo seis semanas depois do término de qualquer tipo de gravidez, ectópica ou intrauterina, para identificar a ocorrência de NTG.^(20,21)

Seguimento pós-molar com evolução para NTG – Aproximadamente 15% a 40% das pacientes desenvolvem NTG pós-molar, que é diagnosticada pela curva de regressão anormal do beta-hCG, seja pelos valores estacionários (curva em platô) ou em elevação (curva em ascensão). O platô é definido por quatro valores ou mais do beta-hCG, por pelo menos três semanas consecutivas (1º, 7º, 14º e 21º dia), enquanto o aumento do valor do beta-hCG em 10% ou mais, por pelo menos duas semanas consecutivas (1º, 7º e 14º dia), indica curva em ascensão. Nos casos de platô ou ascensão do beta-hCG, é necessário exame clínico e ginecológico, US transvaginal (USTV) com Dopplerfluxometria e radiografia de tórax. O exame ginecológico inclui a inspeção dos órgãos genitais externos e o exame especular, que pode, às vezes, surpreender nódulo violáceo ou escurecido, sangrante à manipulação, como mostra a figura 14. A USTV com Dopplerfluxometria é importante para que se descarte gravidez e avalie-se doença na pelve, visto que permite a localização de lesões lacunares na parede uterina com padrão de hipervascularização. Tem importância,



Figura 14. Metástase de neoplasia trofoblástica gestacional na vagina

além da Dopplerfluxometria das artérias uterinas, o mapeamento em cores do miométrio e da região pélvica com vistas à identificação de massa heterogênea hipervascular, com baixa resistência vascular ao Doppler. À USTV, também são avaliados os ovários, já que existe a possibilidade de cistos tecaluteínicos.⁽⁹⁾ A radiografia de tórax é essencial, uma vez que os pulmões são os órgãos mais frequentemente acometidos por metástases (disseminação hemática); quando positiva, é utilizada para a contagem do número de metástases pulmonares, como mostra a figura 15. A realização de tomografia (TC) de tórax com radiografia normal é controversa, porque, mesmo com micrometástases, o prognóstico do tratamento da neoplasia é excelente e semelhante aos casos de neoplasia não metastática. Nos casos de NTG, não é rotina a investigação de metástases cerebrais e hepáticas por métodos de imagem. As ressonâncias nucleares magnéticas (RNM) do cérebro e do abdômen (superior ao estudo dessas áreas por TC) são necessárias somente nos casos de metástases pulmonares, ou se houver diagnóstico histológico de CCA. A justificativa é que as



Figura 15. Metástase de neoplasia trofoblástica gestacional no pulmão

metástases pulmonares são primárias e decorrem da disseminação via venosa, enquanto as cerebrais e hepáticas são secundárias e arteriais. Em geral, as metástases cerebrais e hepáticas ocorrem depois da presença de metástases pulmonares.⁽¹²⁾ O uso do PET-CT, que reúne tomografia computadorizada (CT) com tomografia por emissão de pósitrons (PET), é importante para identificar locais de doença metabolicamente ativa. A indicação do PET-CT, conquanto não habitual para o diagnóstico, tem valor na neoplasia resistente à quimioterapia (QT) e também na recidiva, uma vez que pode localizar tecido tumoral ativo e a possibilidade de ressecção cirúrgica (regaste cirúrgico).⁽¹²⁾ Merece especial atenção o fato de o diagnóstico da NTG ser químico-hormonal (dosagem seriada de beta-hCG) e de não necessitar de exame histopatológico, tampouco da identificação de lesões nos exames de imagem. A NTG precoce, comumente, não apresenta manifestação clínica, é assintomática e não aparece nos exames de imagem. Por conseguinte, é fato que, na falta de seguimento pós-molar rigoroso, a NTG não é suspeitada até a fase de doença avançada com metástases.

TRATAMENTO DA NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL

Sistema de estadiamento FIGO 2000

Antes de se iniciar o tratamento da NTG, é necessário estadiar a paciente conforme o sistema FIGO 2000, como se elenca no quadro 1. E isso determinará os grupos prognósticos de NTG, baixo e alto risco, para resistência ao tratamento com QT por agente único. O estadiamento

da NTG associa a distribuição anatômica da NTG (estádios I, II, III e IV) com o escore de risco da Organização Mundial da Saúde modificado, o qual utiliza fatores prognósticos para a resistência à QT por agente único. Um valor de 0, 1, 2 ou 4 é dado para cada fator de risco e o somatório desses valores classifica a paciente dentro dos grupos de baixo ou alto risco: escore de 6 ou menos é doença de baixo risco, tratada com agente único de QT; escore de 7 ou mais é doença de alto risco e necessita de QT por múltiplos agentes.⁽²²⁾ O estágio IV é considerada NTG de alto risco e independe do valor do escore.⁽²²⁾

TRATAMENTO DA NTG DE BAIXO RISCO (ESTÁDIOS I, II OU III: ESCORE INFERIOR A 7)

As pacientes são tratadas inicialmente com agente único, metotrexato (MTX) ou actinomicina D (ACTD). Vários protocolos têm sido utilizados para o tratamento ambulatorial com MTX ou ACTD, a maioria fundamentada em estudos retrospectivos dos grandes centros de referência. Variação de 50% a 93% nas taxas de remissão completa ao tratamento quimioterápico de primeira linha reflete diferenças de dosagens, esquemas e vias de administração, bem como critérios de seleção das pacientes. Em geral, os protocolos MTX e ácido folínico (MTX/FA – 8 dias, MTX 1 mg/kg nos dias 1, 3, 5 e 7 seguido por FA 0,1 mg/kg nos dias 2, 4, 6 e 8), MTX sem ácido folínico em regime de cinco dias (0,4 mg/kg – máximo de 25 mg/dia durante cinco dias) e ACTD (0,5 mg/dia em regime de cinco dias ou 1,25 mg/dia a cada 15 dias) são mais efetivos que outros protocolos de agente único. Como a citotoxicidade desses medicamentos depende da fase do ciclo celular, quanto maior o tempo de exposição das

Quadro 1. Sistema de estadiamento para NTG

Estadiamento				
Estádio I	Doença restrita ao corpo do útero			
Estádio II	NTG em pelve, vagina, anexos, ligamento largo			
Estádio III	NTG com extensão para os pulmões, com ou sem envolvimento genital			
Estádio IV	Todos os outros locais de metástases			
Escore de risco	0	1	2	4
Idade (anos)	<40	≥40	–	–
Gestação anterior	Mola	Aborto	Termo	–
Intervalo (meses) entre gestação antecedente e NTG	<4	4-6	7-12	>12
Beta-hCG (UI/L) pré-tratamento NTG	<10 ³	10 ³ -10 ⁴	>10 ⁴ -10 ⁵	>10 ⁵
Maior tumor (cm), incluindo útero	–	3-4 cm	≥5 cm	–
Sítio de metástases	–	Baço, rim	Gastrointestinal	Cérebro, fígado
Nº de metástases	–	1-4	5-8	>8
Falha da QT	–		Agente único	2 ou mais agentes

Fonte: FIGO Oncology Committee. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000. FIGO Oncology Committee. Int J Gynaecol Obstet. 2002;77(3):285-7.⁽²²⁾

células trofoblásticas ao quimioterápico, maior número dessas células estará em ciclo e será destruído.^(23,24)

Protocolos com uso do MTX são preferidos para tratamento de primeira linha da NTG de baixo risco pela eficácia, menor toxicidade e baixo custo. Em geral, a ACTD é o tratamento de primeira linha na contra-indicação para o uso do MTX (aumento das enzimas hepáticas, edema, derrames, cistos grandes de ovários, ou quando as pacientes não tiverem condições socioeconômicas para aderir ao tratamento com MTX pela distância de seus domicílios).

Além do tipo de protocolo de QT por agente único, outros fatores associados à falha do tratamento inicial incluem idade avançada, valor elevado de beta-hCG, pré-tratamento quimioterápico, antecedente de gravidez não molar, presença de doença metastática e escore de risco FIGO 5-6.

Em geral, pacientes que desenvolvem resistência ao MTX são tratadas com ACTD (regime de cinco dias ou dose única a cada 15 dias). A observação de resistência da NTG de baixo risco para ambos, MTX e ACTD, indica tratamento com múltiplos agentes.

A maioria dos especialistas recomenda consolidação do tratamento da NTG de baixo risco com três ciclos adicionais, depois de alcançado o primeiro valor normal do beta-hCG (<5 mUI/mL), quer tenha sido utilizado MTX ou ACTD – chamado de QT de consolidação. Isso é especialmente aconselhado para pacientes com estágio I que necessitaram de agente único alternativo ou de múltiplos agentes e para todas as pacientes com metástase (estádios II ou III).⁽²³⁻²⁵⁾

A HTA é uma alternativa para tratamento inicial da NTG de baixo risco em pacientes de idade avançada (superior a 40 anos) e prole definida. Entretanto, é aconselhável uma dose de QT transoperatória e tratamento de consolidação pós-operatória, com três ciclos de QT, quando o resultado do exame anatomopatológico identifica CCA, uma vez que esse tumor apresenta característica invasora vascular precoce. Outras indicações de HTA seriam para tratamento das complicações do tumor, isto é, hemorragia genital, perfuração uterina e infecção pélvica. Além disso, é preconizado o tratamento cirúrgico para úteros com acometimento extenso por grande massa tumoral, posto que reduz a quantidade e a duração da QT.

TRATAMENTO DA NTG DE ALTO RISCO (ESTÁDIOS I, II OU III: ESCORE ≥ 7 ; ESTÁDIO IV)

O protocolo EMA/CO (etoposídeo, MTX, ACTD na fase 1 e ciclofosfamida e vincristina na fase 2), formulado pelo grupo do *Charing Cross Hospital* (Londres, UK), apresenta-se como QT primária de escolha para NTG de alto risco, com taxas de resposta completa entre 70% e 80%. Alguns especialistas preferem o protocolo EP/EMA modificado (etoposídeo e cisplatina na fase 1 e etoposídeo, MTX e ACTD na fase 2) como primeira linha de tratamento para NTG de alto risco, considerando o efeito sinérgico

da associação cisplatina e etoposídeo e o desenvolvimento de resistência na fase 2 (CO – ciclofosfamida e vincristina) do esquema EMA/CO.^(1,26)

Independentemente do protocolo usado, a QT deve ser mantida por pelo menos três ciclos após a negatificação do beta-hCG, caracterizando o tratamento de consolidação, minimizando-se, assim, a NTG recidivante.

Aproximadamente 30% das pacientes com NTG de alto risco desenvolvem resistência ou apresentam recidiva seguindo o uso do protocolo EMA/CO. Em geral, para essas pacientes, o tratamento de segunda linha é o protocolo EP/EMA, embora o grupo do *Charing Cross Hospital* tenha elaborado estudo prospectivo visando testar o protocolo TP/TE (paclitaxel/cisplatina-paclitaxel/etoposídeo), de menor toxicidade (em andamento).

A cirurgia é útil para remoção de doença residual localizada e resistente ao tratamento quimioterápico em pacientes com NTG de alto risco, especialmente HTA e ressecção pulmonar. Também, na NTG recidivada, o resgate cirúrgico é apropriado para pacientes com foco isolado (solitário) de doença ativa.

Importante salientar que, anteriormente ao procedimento cirúrgico, deve-se propor o rastreamento da NTG por exames de imagem (TC de tórax, RM do abdômen-pelve e cérebro – excluir RM do cérebro se não há metástase pulmonar – e, quando disponível, o PET-CT). A finalidade é a de exclusão de múltiplas metástases, situação na qual somente a QT combinada é aplicada. Consolidação com tratamento quimioterápico é indicada dentro de uma a duas semanas após a cirurgia.

Em alguns serviços, a radioterapia (RT), em combinação com a QT por múltiplos agentes, é indicada para o tratamento de metástases cerebrais e hepáticas, dependendo da extensão das lesões, pelo seu efeito hemostático e antitumoral. O uso do MTX intratecal é uma alternativa de tratamento para metástases cerebrais, em substituição à irradiação do crânio.

Pacientes portadoras de NTG resistente são frequentemente expostas a grande quantidade de agentes e protocolos quimioterápicos. São exaustivamente tratadas, requerem QT intensiva, cirurgia e/ou RT. Nesses casos, pode ser necessário o uso de fator estimulante de colônias granulocíticas (GSF) para que se evite a descontinuidade do tratamento devido à neutropenia e à possibilidade de resistência à QT. A administração de múltiplos agentes quimioterápicos exige apoio de um oncologista clínico, posto que são necessários habilidade e conhecimento para o controle da toxicidade.

A coordenação multidisciplinar por especialista com conhecimento geral de todas as modalidades terapêuticas da NTG, num centro de referência, melhora o prognóstico e a sobrevida das pacientes.^(27,28)

FUTURO REPRODUTIVO APÓS A DTG

Até o momento atual, a prevenção primária de qualquer DTG é não engravidar. As pacientes que tiveram remissão

espontânea da MH apresentam 98% a 99% de chances de desenvolver gravidez normal subsequente. Há risco de 1% a 2% de nova MH, que, embora pequeno, é em torno de 4 a 50 vezes maior se comparado com a população em geral. Assim, diante de uma nova gravidez, as pacientes devem ser orientadas a ter especial atenção à realização de US no primeiro trimestre a fim de detectar precocemente a evolução normal da gestação. Da mesma forma, ao término de qualquer gravidez, a paciente deve ser submetida a uma dosagem de hCG, após 42 dias, com o intuito de afastar a rara possibilidade de NTG pós-parto.^(20,21,29)

REFERÊNCIAS

- Seckl MJ, Sebire NJ, Fisher RA, Golfier F, Massuger L, Sessa C; ESMO Guidelines Working Group. Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24 Suppl 6:vi39-50.
- Ngan HY, Seckl MJ, Berkowitz RS, Xiang Y, Golfier F, Sekharan PK, et al. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. *Int J Gynaecol Obstet*. 2015;131 Suppl 2:S123-6.
- Altieri A, Franceschi S, Ferlay J, Smith J, La Vecchia C. Epidemiology and aetiology of gestational trophoblastic diseases. *Lancet Oncol*. 2003;4(11):670-8.
- Ferraz L, Burlá M, Lopes P, Braga A. Impacto da ingestão dietética e do estresse oxidativo em pacientes com doença trofoblástica gestacional. *Femina*. 2014;42(3):153.
- Berkowitz RS, Goldstein DP. Clinical practice. Molar pregnancy. *N Engl J Med*. 2009;360(16):1639-45.
- Belfort P, Braga A. Mudanças na apresentação clínica da gravidez molar. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2004;26(6):483-8.
- Braga A, Uberti EM, Fajardo MC, Viggiano M, Sun SY, Grillo BM, et al. Epidemiological report on the treatment of patients with gestational trophoblastic disease in 10 Brazilian referral centers: results after 12 years since International FIGO 2000 Consensus. *J Reprod Med*. 2014;59(5-6):241-7.
- Braga A, Moraes V, Maestá I, Amim Júnior J, Rezende-Filho J, Elias K, et al. Changing trends in the clinical presentation and management of complete hydatidiform mole among Brazilian women. *Int J Gynecol Cancer*. 2016;26(5):984-90.
- Biscaro A, Braga A, Berkowitz RS. Diagnosis, classification and treatment of gestational trophoblastic neoplasia. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2015;37(1):42-51.
- Braga A, Campos V, Filho JR, Lin LH, Sun SY, de Souza CB, et al. Is chemotherapy always necessary for patients with nonmetastatic gestational trophoblastic neoplasia with histopathological diagnosis of choriocarcinoma? *Gynecol Oncol*. 2018;148(2):239-46.
- de Souza JM, Braga A, Sanches Dos Santos R, Ramos MM, Cortés-Charry R, Maestá I. Comparison of 2 human chorionic gonadotropin immunoassays commercially available for monitoring patients with gestational trophoblastic disease. *Int J Gynecol Cancer*. 2017;27(7):1494-500.
- Lima LL, Parente RC, Maestá I, Amim Junior J, de Rezende Filho JF, Montenegro CA, et al. Clinical and radiological correlations in patients with gestational trophoblastic disease. *Radiol Bras*. 2016;49(4):241-50.
- Lima LL, Padron L, Câmara R, Sun SY, Rezende J, Braga A. The role of surgery in the management of women with gestational trophoblastic disease. *Rev Col Bras Cir*. 2017;44(1):94-101.
- Braga A, Obeica B, Werner H, Sun SY, Amim Júnior J, Filho JR, et al. A twin pregnancy with a hydatidiform mole and a coexisting live fetus: prenatal diagnosis, treatment, and follow-up. *J Ultrason*. 2017;17(71):299-305.
- Maestá I, Braga A. [Challenges of the treatment of patients with gestational trophoblastic disease]. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2012;34(4):143-6.
- Elias KM, Shoni M, Bernstein M, Goldstein DP, Berkowitz RS. Complete hydatidiform mole in women aged 40 to 49 years. *J Reprod Med*. 2012;57(5-6):254-8.
- Delmanto LR, Maestá I, Braga Neto AR, Michelin OC, Passos JR, Gaiotto FR, 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*. 2007;29(10):506-10.
- Dantas PR, Maestá I, Filho JR, Junior JA, Elias KM, Howoritz N, et al. Does hormonal contraception during molar pregnancy follow-up influence the risk and clinical aggressiveness of gestational trophoblastic neoplasia after controlling for risk factors? *Gynecol Oncol*. 2017;147(2):364-70.
- Braga A, Maestá I, Short D, Savage P, Harvey R, Seckl MJ. Hormonal contraceptive use before hCG remission does not increase the risk of gestational trophoblastic neoplasia following complete hydatidiform mole: a historical database review. *BJOG*. 2016;123(8):1330-5.
- Belfort P, Braga A. Recurrent gestational trophoblastic disease. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2003;25(1):61-6.
- Braga A, Maestá I, Michelin OC, Delmanto LR, Consonni M, Rudge MV, et al. Maternal and perinatal outcomes of first pregnancy after chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasia in Brazilian women. *Gynecol Oncol*. 2009;112(3):568-71.
- FIGO Oncology Committee. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000. FIGO Oncology Committee. *Int J Gynaecol Obstet*. 2002;77(3):285-7.
- Lurain JR. Gestational trophoblastic disease II: classification and management of gestational trophoblastic neoplasia. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(1):11-8.
- Uberti EM, Fajardo MC, da Cunha AG, Frota SS, Braga A, Ayub AC. Treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia comparing biweekly eight-day Methotrexate with folinic acid versus bolus-dose Actinomycin-D, among Brazilian women. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2015;37(6):258-65.
- Michelin OC, Maestá I, Braga A, Gaspari LR, Delmanto LR, Consonni M. Tratamento da neoplasia trofoblástica gestacional resistente ao metotrexate. *Femina*. 2007;35(1):35-40.
- Maestá I, Michelin OC, Traiman P, Braga A, Delmanto LRG, Consonni M. Tratamento da neoplasia trofoblástica gestacional de alto risco resistente à quimioterapia. *Femina*. 2007;35(12):797-805.
- Dantas PR, Maestá I, Cortés-Charry R, Growdon WB, Braga A, Rudge MV, et al. Influence of hydatidiform mole follow-up setting on postmolar gestational trophoblastic neoplasia outcomes: a cohort study. *J Reprod Med*. 2012;57(7-8):305-9.
- Braga A, Burlá M, Freitas F, Uberti E, Viggiano M, Sun SY, et al.; Brazilian Network for Gestational Trophoblastic Disease Study Group. Centralized Coordination of decentralized assistance for patients with gestational trophoblastic disease in Brazil: a viable strategy for developing countries. *J Reprod Med*. 2016;61(5-6):224-9.
- Braga A, Maestá I, Michelin OC, Rudge MVC, Belfort P. Gravidez após quimioterapia para neoplasia trofoblástica gestacional. *Femina*. 2006;34(11):773-9.