

# Atualização no diagnóstico e tratamento da gravidez molar

LEDA FERRAZ

*Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal Fluminense (UFF).*

PATRICIA DE FÁTIMA LOPES

*Professora do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da UFF.*

JOFFRE AMIM-JÚNIOR

JORGE REZENDE-FILHO

*Professores de Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Do Programa de Pós-graduação Stricto Sensu em Saúde Perinatal da Faculdade de Medicina da UFRJ.*

CARLOS ANTÔNIO BARBOSA MONTENEGRO

*Professor de Obstetrícia da Faculdade de Medicina da UFRJ. Programa de Pós-graduação Stricto Sensu em Saúde Perinatal da Faculdade de Medicina da UFRJ. Membro emérito da Academia Nacional de Medicina.*

ANTÔNIO BRAGA

*Professor de Obstetrícia da Faculdade de Medicina da UFRJ. Do Programa de Pós-graduação Stricto Sensu em Saúde Perinatal da Faculdade de Medicina da UFRJ. Professor de Obstetrícia da Faculdade de Medicina da UFF. Diretor do Centro de Doenças Trofoblásticas do Rio de Janeiro — Maternidade-Escola da UFRJ e Hospital Universitário Antônio Pedro, UFF.*

## Resumo

A doença trofoblástica gestacional (DTG) é um termo aplicado a um grupo de tumores relacionados à gestação, caracterizado por entidades clínicas benignas (mola hidatiforme — MH) e malignas (neoplasia trofoblástica gestacional — NTG). Os principais desafios para o tratamento das pacientes com MH abrangem o diagnóstico precoce, esvaziamento uterino imediato e seguimento pós-molar regular com dosagem sérica de hCG, melhorando assim o prognóstico das pacientes, sua qualidade de vida e resultados reprodutivos. A atualização das estratégias diagnósticas e terapêuticas envolvidas no tratamento da DTG, foco deste trabalho, tem por objetivo melhorar esse cenário, contribuindo para o maior conhecimento sobre o assunto.

## Summary

The gestational trophoblastic disease (GTD) is a term applied to a group of pregnancy related tumors, characterized by benign clinical entities (hydatidiform mole — HM) and malignant ones (gestational trophoblastic neoplasia — GTN). The main challenges for treatment of patients with HM include early diagnosis, immediate uterine evacuation and systematic post-molar follow-up with seric dosage of hCG, improving the prognosis of patients, their quality of life and reproductive outcomes. The focus of the present paper is the update of diagnostic and therapeutic strategies involved in the treatment of GTD aiming to improve this scenario to enhance the knowledge on the subject.

**Unitermos:** Doença trofoblástica gestacional; mola hidatiforme; gravidez.

**Keywords:** Gestational trophoblastic disease; hydatidiform mole; pregnancy.

## Introdução

A doença trofoblástica gestacional (DTG) engloba um grupo heterogêneo de proliferação celular originada a partir do epitélio

trofoblástico placentário, com formas clínicas benignas e malignas (1), cujo marcador biológico-hormonal é a gonadotrofina coriônica humana (hCG) (2). Essa anomalia apresenta também diferentes graus de remissão, invasão e de transformação maligna (1).

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na confecção deste artigo.

Embora incomum, a DTG apresenta complicações clínicas importantes (3) e potencial maligno, com alta taxa de mortalidade materna verificada antes do advento da quimioterapia (4). Nas últimas décadas ocorreu melhora no prognóstico da doença, com a criação de centros de referência, avanços nas técnicas de esvaziamento uterino, dosagem precisa de hCG e do tratamento quimioterápico, que permitiram a cura sistemática das pacientes acometidas por essa grave moléstia da gravidez (5).

O grande desafio do seguimento pós-molar é garantir a adesão à vigilância hormonal da hCG. Isto pode ser especialmente difícil nos países subdesenvolvidos ou com grandes distâncias territoriais (2). Com isso, muitas pacientes abandonam o acompanhamento e apenas metade delas comparece a todas as consultas médicas do seguimento pós-molar (2). Diante desta realidade, esforços têm sido feitos para mudar esse paradigma, melhorando assim a qualidade de vida das mulheres acometidas pela DTG. Para melhorar esse cenário é fundamental que os médicos conheçam e se atualizem nas estratégias diagnósticas e terapêuticas para mulheres acometidas pela DTG — que é o grande objetivo deste artigo.

## Classificação da DTG

A DTG é classificada em dois grupos de importância clínica: uma forma benigna, representada pela mola hidatiforme (MH), e outra maligna, e por vezes metastática, caracterizada pela neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) (6).

A MH constitui uma anomalia placentária, que agrupa tecidos com aumento anormal das vilosidades coriônicas, acompanhado de grande proliferação trofoblástica, apresentando hiperplasia variável e focal do cito e sincitiotrofoblasto. A MH é a forma clínica mais comum de DTG, apresentando duas entidades distintas: mola hidatiforme completa (MHC) e mola hidatiforme parcial (MHP), com base em suas diferenças morfológicas, histopatológicas, genéticas e evolutivas (7).

Já a NTG cursa com os seguintes aspectos clínicos: mola invasora, coriocarcinoma, tumor trofoblástico do sítio placentário (TTSP) e tumor trofoblástico epitelióide (TTE) (7-9).

## Epidemiologia

As diferenças epidemiológicas são marcantes no que tange à incidência da DTG, tanto entre regiões como entre países, estando relacionadas não apenas a diferenças genéticas, imunológicas, ambientais e nutricionais, mas também à variabilidade metodológica entre as séries publicadas (7). Aventa-se que a incidência mundial de DTG é de 1:1.000 gestações (10); nos países asiáticos e da América Latina a incidência é três a seis vezes maior que a reportada na Europa ou América do Norte (11). No Brasil estima-se que a doença ocorra em 1:200-400 gestações (2, 9), cerca de cinco a 10 vezes mais frequente que na América do Norte e Europa (1). Infelizmente, grande parte dessa casuística não reflete dados populacionais, e sim de base hospitalar, proveniente dos serviços que acompanham mulheres com essa doença.

## Etiopatogenia

Apesar de a etiologia da DTG ser desconhecida, sua patogenia repousa em uma gametogênese imperfeita. Os fatores de risco associados à sua ocorrência são os extremos reprodutivos (notadamente idade materna avançada), histórico reprodutivo de gravidez molar e estado nutricional (12).

A MHC caracteriza-se por hidropsia difusa e hiperplasia trofoblástica da superfície da vilosidade coriônica (7). Na maioria das vezes ocorre pela fertilização de um ócito desprovido de material genético por um espermatozoide haploide (23X ou 23Y) que duplica seus cromossomos, resultando em diploidia (13). Portanto, a MHC tem origem genética exclusivamente paterna (androgenética). Já a MHP ocorre quando um ócito haploide (23X) é fertilizado por dois espermatozoides, resultando em um zigoto com 69 cromossomos (triploidia) (13).

## Diagnóstico

A MHC cursa, em geral, com sangramento transvaginal ocorrendo entre a sexta e a 16.<sup>a</sup> semanas de gestação em 80%-90% dos casos. Atualmente, o diagnóstico precoce, através do uso universal da ultrassonografia obstétrica e de testes precisos do hCG, fez com que outros sinais e sintomas clássicos —

### Pontos-chave:

> A DTG é classificada em dois grupos: uma forma benigna e outra maligna;

> A forma benigna é representada pela mola hidatiforme (MH) e a forma maligna pela neoplasia trofoblástica gestacional (NTG);

> A MH constitui uma anomalia placentária.

A hCG é o marcador biológico hormonal da gravidez, produzido de forma excessiva pela MH e NTG, constituindo-se um marcador tumoral da DTG. Esse hormônio é facilmente medido quantitativamente na urina e no sangue e seus níveis têm mostrado correlação com a gravidade da doença.

como volume uterino maior que o esperado para a idade gestacional (28%), hiperêmese (8%) e hipertensão induzida pela gestação no primeiro ou segundo trimestre (1%) — ocorressem menos frequentemente (7), chegando mesmo a haver pacientes com diagnóstico de MHC assintomáticas.

Já entre as pacientes com MHP, em mais de 60% dos casos a sintomatologia confundeu-se com abortamento incompleto ou mesmo retido, sendo o diagnóstico geralmente feito após avaliação histológica de amostra proveniente de curetagem. Ainda assim, o sangramento transvaginal está presente em 75% das pacientes com MHP, sendo o principal sintoma apresentado (7).

A hCG é o marcador biológico hormonal da gravidez, produzido de forma excessiva pela MH e NTG, constituindo-se um marcador tumoral da DTG. Esse hormônio é facilmente medido quantitativamente na urina e no sangue e seus níveis têm mostrado correlação com a gravidade da doença.

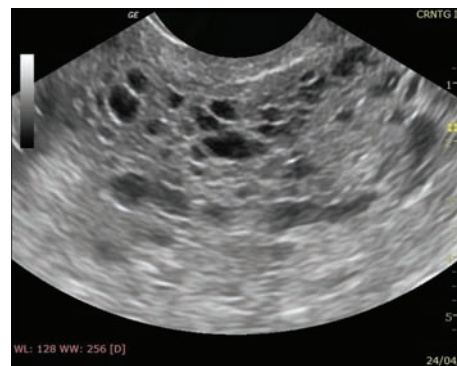
A ultrassonografia exerce um papel fundamental no diagnóstico da gravidez molar. Mediante esse método biofísico pode-se observar que a vilosidade coriônica da MHC apresenta edema hidrópico difuso, gerando um padrão vesicular ultrassonográfico característico, que consiste em múltiplos ecos anecogênicos dentro da massa da placenta. Há ausência de embrião/feto e de seus anexos (Figuras 1 e 2). A ultrassonografia também pode facilitar o diagnóstico precoce de MHP, demonstrando espaços císticos focais dentro da placenta, à semelhança de “queijo-suíço”, demais de aumento do diâmetro transversal do saco gestacional (7) (Figuras 3 e 4).

### Tratamento

Para o correto tratamento das pacientes acometidas com MH é necessário levar em consideração as seguintes estratégias:

#### Encaminhar as pacientes para centros de referência

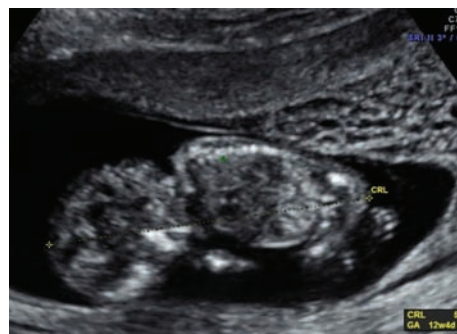
Há consenso de que o tratamento de pacientes com DTG deve ser realizado em CRs onde exista vasta experiência de uma equipe multidisciplinar capaz de providenciar não apenas o seguimento pós-molar, como também o adequado e precoce tratamento dos casos de NTG (14). Estudos demonstram que



**Figura 1:** Ultrassonografia de mola hidatiforme completa (MHC). Na imagem é possível observar a vilosidade coriônica da MHC com edema hidrópico difuso, gerando um padrão vesicular ultrassonográfico característico, que consiste em múltiplos ecos anecogênicos dentro da massa da placenta. Há ausência de embrião/feto e de seus anexos.



**Figura 2:** Macroscopia de mola hidatiforme completa. A imagem mostra vesículas características da doença, que representam as vilosidades coriônicas hiperplasiadas. Há ausência de embrião/feto e de seus anexos.



**Figura 3:** Ultrassonografia de mola hidatiforme parcial (MHP). A imagem ultrassonográfica pode facilitar o diagnóstico precoce de MHP, demonstrando espaços císticos focais dentro da placenta, à semelhança de “queijo-suíço”, demais de aumento do diâmetro transversal do saco gestacional.



**Figura 4:** Macroscopia de mola hidatiforme parcial. Através da imagem é possível observar placenta com vesículas hidatiformes e presença de feto e de seus anexos.

pacientes acompanhadas nos CRs têm 10 vezes menor morbimortalidade: melhor controle dos sintomas clínicos da mola, menores complicações cirúrgicas do esvaziamento uterino, início mais precoce e oportuno da quimioterapia para o tratamento da NTG e, por isso, cursam com menores escores de risco, quimiorresistência e ocorrência de metástase. É visto também que metástases ocorrem com menor frequência nos CRs do que em outras instituições (14).

#### **Avaliar as condições clínicas da paciente com gravidez molar e solicitar exames pré-operatórios para o esvaziamento uterino**

Uma vez que o diagnóstico de gravidez molar seja suspeitado por história clínica, exames físicos, níveis de hCG e achados ultrassonográficos, a paciente pode ser avaliada para a presença de complicações médicas (anemia, hemorragia, cistos tecaluteínicos, síndrome de hiperestimulação ovariana, pré-eclampsia, hipertireoidismo, síndrome de angústia respiratória aguda, embolização trofoblástica, edema agudo de pulmão e tromboembolismo pulmonar) através dos sinais vitais e de testes laboratoriais como hemograma completo, exames bioquímicos, perfil hepático e da tireoide, análises urinárias e radiografia de tórax. A avaliação pré-operatória pode também incluir tipo sanguíneo, níveis séricos de hCG e eletrocardiograma, se necessário (7).

É de bom padrão solicitar prova cruzada e reserva de dois hemoconcentrados de hemácias para o procedimento cirúrgico, notadamente nos casos de úteros aumentados para a idade gestacional.

#### **Utilizar técnicas adequadas para promover o esvaziamento uterino para tratamento da gravidez molar**

Uma vez no CR, e estando a paciente hemodinamicamente estável, deve o médico assistente ter conhecimento técnico em relação à escolha do método de esvaziamento uterino mais apropriado (7).

A indução do abortamento molar e histerotomia não são métodos recomendados para o esvaziamento uterino. Esses métodos aumentam a morbimortalidade materna, determinando maior perda sanguínea e esvaziamento incompleto que requer curetagem, além de aumentarem a chance de embolização trofoblástica. Ademais, ainda cursam com aumento do risco de disseminação trofoblástica e desenvolvimento de NTG pós-molar, requerendo o uso de quimioterapia (7).

A histerectomia é uma alternativa de esvaziamento uterino para as pacientes com idade materna avançada já com prole constituída. Em adição ao esvaziamento da gestação molar, a histerectomia fornece esterilização permanente e elimina o risco de invasão miometrial local como uma causa da NTG não metastática (7). Todavia, pelo risco de metástase, a histerectomia não permite a alta da paciente do seguimento pós-molar.

Apesar de alguns locais ainda realizarem a curetagem uterina no esvaziamento molar, esse método não tem sido recomendado, pelo maior risco de perfuração uterina (cuja parede fica mais delgada e a víscera amolecida), como também de ocorrência de sinéquias uterinas (3). Além disso, quando há grandes volumes uterinos, a duração da curetagem pode ser aumentada, o que pode levar a maior tempo operatório, maior perda sanguínea e maior necessidade de medicamentos anestésicos (15).

A aspiração uterina é o método de escolha para pacientes com gravidez molar. A aspiração manual intrauterina (AMIU) é o método mais difundido no Brasil, de grande disponibilidade nas maternidades, podendo ser empregado em pacientes que desejam manter sua fertilidade, independente de tamanho uterino (7) (Figura 5). Trata-se de técnica de baixo custo, segura e efetiva. A despeito da possibilidade de se empregar esse método com anestesia paracervical, seu uso não

#### **Pontos-chave:**

- > A indução do abortamento molar e histerotomia não são métodos recomendados para o esvaziamento uterino;
- > Aumentam a morbimortalidade materna, determinando maior perda sanguínea e esvaziamento incompleto;
- > Ainda cursam com aumento do risco de disseminação trofoblástica e desenvolvimento de NTG pós-molar.



*Quer na curetagem, quer na aspiração uterina, deve-se utilizar de modo parcimonioso a infusão venosa de ocitocina, pelo risco aumentado de hipotensão e de edema agudo de pulmão. Nos casos de útero muito aumentado em que se teme a perfuração ou hemorragia intraoperatória, macrodoses de ocitocina sintética podem ser utilizadas, no máximo 40UI.*

é recomendado para o esvaziamento uterino molar, pelo maior tempo do procedimento. Já a vácuo-aspiração elétrica (V-A), além de mais prática, cursa com um esvaziamento uterino mais rápido nos úteros aumentados, notadamente naqueles maiores que 16cm.

Quer na curetagem, quer na aspiração uterina, deve-se utilizar de modo parcimonioso a infusão venosa de ocitocina, pelo risco aumentado de hipotensão e de edema agudo de pulmão. Nos casos de útero muito aumentado em que se teme a perfuração ou hemorragia intraoperatória, macrodoses de ocitocina sintética podem ser utilizadas, no máximo 40UI. O uso de ocitocina tem o objetivo de diminuir o sangramento e o risco de perfuração da parede uterina pelo enrijecimento do miométrio (3).

#### **Promover a alta da paciente após o esvaziamento uterino com contracepção**

Mulheres diagnosticadas e tratadas com MH são aconselhadas a não engravidarem pelo menos até seis meses após o seu nível de hCG ter retornado ao normal (valor de referência para não grávidas), para garantir que qualquer *plateau* ou elevação dos níveis de hCG identifique a transformação maligna da MH em NTG (16). Visando evitar tal condição é importante saber quais métodos contraceptivos são seguros para uso sistemático durante o seguimento pós-molar, período de vigilância hormonal dos níveis de hCG. Para essas pacientes pode-se recomendar, com segurança, métodos hormonais (via oral, vaginal, transdérmica, injetável e implante), além dos métodos de barreira (16). Os dispositivos intrauterinos e o sistema intrauterino liberador de levonorgestrel estão contraindicados até a remissão da doença, pelo risco de perfuração uterina nos casos de mola invasora ou de coriocarcinoma uterino.

#### **Seguimento pós-molar**

O seguimento pós-molar é fundamental para a detecção precoce de quais pacientes vão evoluir para NTG. Seu princípio fundamental é a dosagem sérica semanal de hCG até que se atinja três dosagens consecutivamente normais (valores inferiores a 5mUI/mL), alcançando-se assim a remissão da MH. Mais da metade das pacientes apresentarão regressão completa da hCG para valores



**Figura 5:** Aparelho para realizar aspiração manual intrauterina. A imagem mostra a seringa com material aspirado durante procedimento de esvaziamento uterino em paciente com gravidez. É o método mais difundido no Brasil, de grande disponibilidade nas maternidades, podendo ser empregado em pacientes que desejam manter sua fertilidade, independente de tamanho uterino.

dentro da normalidade após dois meses de esvaziamento molar (7).

A paciente deve ser orientada a realizar a mensuração de hCG sempre no mesmo laboratório, a fim de utilizar a mesma técnica de dosagem, de preferência aquela capaz de identificar todas as suas formas. Posteriormente, as dosagens devem ser realizadas mensalmente, por seis meses, a fim de garantir a cura da MH.

#### **Diagnóstico e estadiamento da neoplasia trofoblástica gestacional**

A forma clínica da NTG apresenta variações de acordo com a doença inicial, como também de sua extensão e diagnóstico histológico. Algumas características, como útero aumentado, sangramento vaginal e cistos tecalutênicos presentes nos ovários, podem ser indicativos de NTG pós-molar. Entretanto, sabe-se que mais de 50% das pacientes com NTG não apresentam esses achados clínicos e, por isso, o diagnóstico clássico de NTG é realizado quando se identifica *plateau* (oscilação menor que 10% entre 3-4 dosagens consecutivas de hCG) ou elevação dos níveis séricos de hCG após o esvaziamento molar, ou, ainda, aparecimento de metástase (notadamente pulmonar e genital) (17). A detecção precoce dessa forma maligna, seguida de tratamento adequado, promove a cura de quase todas as pacientes, com plena preservação da capacidade reprodutiva (5, 8).

Feito o diagnóstico, a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO)

recomenda o imediato estadiamento da NTG, que combina a distribuição anatômica da neoplasia ao sistema de escore de risco (Tabela). Este sistema utiliza fatores prognósticos para avaliar o risco de resistência à quimioterapia: o escore de seis ou menos significa doença de baixo risco, tratada com quimioterapia por agente único; o escore de sete ou mais significa NTG com grande chance de quimiorresistência e, por isso, necessita de um tratamento com múltiplos agentes antineoplásicos (18, 19).

### Tratamento da neoplasia trofoblástica gestacional

Quimioterapia com metotrexato ou actinomicina-D (agente único) é indicada para pacientes com NTG de baixo risco. Nas pacientes com NTG de alto risco o tratamento quimioterápico com múltiplos agentes, regime EMA/CO (etoposida, metotrexato, actinomicina-D alternando ciclofosfamida/vincristina) ou regime EP/EMA (etoposida, metotrexato, actinomicina-D e cisplatina),

deve ser utilizado desde o início (20). A cirurgia é tratamento coadjuvante, realizado em pacientes com doença residual localizada, sem resposta ao tratamento quimioterápico (21). Cura completa da doença é observada em 100% dos casos de NTG de baixo risco e é superior a 80% nas pacientes de alto risco (22).

### Futuro reprodutivo após gravidez molar

A gravidez molar e a NTG provocam preocupação em relação às gestações subsequentes e fertilidade, podendo afetar a qualidade de vida das pacientes acometidas por essa doença (23).

Sabe-se que antecedente de MH aumenta o risco de recorrência da doença, que ocorre em torno de 0,8%-2% das pacientes com história pregressa de DTG (23). Todavia, essa eventual nova gravidez molar não está onerada com pior prognóstico, evoluindo para NTG em cerca de 7%-25% das pacientes (24).

**TABELA: Sistema de estadiamento FIGO 2002 da neoplasia trofoblástica gestacional (19)**

**NTG: Estadiamento e classificação FIGO (Washington, 2000)**

**FIGO estadiamento anatômico**

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

**Sistema de estadiamento prognóstico modificado pela OMS (adaptado de FIGO)**

Fatores de risco	Pontuação*			
	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
hCG (mUI/mL) pré-tratamento de NTG	< 10 <sup>3</sup>	10 <sup>3</sup> -10 <sup>4</sup>	> 10 <sup>4</sup> -10 <sup>5</sup>	> 10 <sup>5</sup>
Maior tumor (cm)	< 3	3-4	≥ 5	–
Sítio de metástases	Pulmão	Baço, rim	Gastrointestinal	Cérebro, fígado
N.º de metástases	–	1-4	4-8	> 8
Falha quimioterapia	–	–	Agente único	Dois ou mais agentes

FIGO: Federação Internacional de Ginecologia e Obstetria; NTG: Neoplasia trofoblástica gestacional; OMS: Organização Mundial da Saúde.

\* ≤ 6 = baixo risco; ≥ 7 = alto risco.

### Pontos-chave:

> Quimioterapia com metotrexato ou actinomicina-D (agente único) é indicada para pacientes com NTG de baixo risco;

> Nas pacientes com NTG de alto risco o tratamento quimioterápico com múltiplos agentes deve ser utilizado desde o início;

> A cirurgia é tratamento coadjuvante, realizado em pacientes com doença residual localizada e sem resposta ao tratamento quimioterápico.

Poucos estudos têm avaliado a primeira gestação subsequente à quimioterapia para NTG. Sabe-se que os agentes antineoplásicos podem carrear maior risco de danos genéticos, efeitos teratogênicos ou mutagênicos nos óvulos (25). Gestação em seguida a quimioterapia decorrente de NTG persistente apresenta alto risco de abortamento, quando a gravidez ocorre com menos de seis meses da última sessão de quimioterapia (25), assim como de natimortos (1,5%), em comparação com a população geral (0,8%) (23).

Apesar dessas constatações, após a MHC e a MHP, como também a NTG, as pacientes podem esperar futuras gestações com resultados semelhantes aos encontrados na população geral. Contudo, pelo risco elevado de nova gravidez molar, exames de ultrasonografia devem ser realizados no primeiro trimestre da gestação subsequente, a fim de se confirmar o desenvolvimento normal da gestação. Todo o produto da gravidez deverá ser enviado para estudo anatomopatológico. Ademais, deve o hCG ser medido seis semanas após qualquer tipo de gravidez (abortamento, prenhez ectópica, parto), a fim de se excluir coriocarcinoma gestacional não molar (23).

## Considerações finais

Apesar de a DTG apresentar diversos fatores de risco de sua ocorrência e complicações clínicas importantes, nos últimos anos a doença teve progresso em seu prognóstico, devido à criação de centros de referência que oferecem tratamento com avançadas técnicas de esvaziamento uterino, dosagem precisa de hCG e esquema quimioterápico, permitindo assim a cura sistemática.

O seguimento pós-molar é de extrema importância para assegurar a adesão à vigiância hormonal da hCG e para a melhora da qualidade de vida das pacientes e de seu futuro reprodutivo. A atualização das estratégias diagnósticas e terapêuticas envolvidas no tratamento da DTG, foco deste trabalho, tem por objetivo melhorar esse cenário, contribuindo para o maior conhecimento sobre o assunto.

## Agradecimento

Os autores são gratos à Dra. Valéria Pereira de Moraes, chefe de clínica da Maternidade do Hospital Universitário Antônio Pedro, da Universidade Federal Fluminense, pela realização e cessão das imagens ultrasonográficas.

## Referências

1. BERKOWITZ, R.S. & GOLDSTEIN, D.P. — Current advances in the management of gestational trophoblastic disease. *Gynecol. Oncol.*, 128(1): 3-5, 2013.
2. BRAGA, A. 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.*, 59(5-6): 241-7, 2014.
3. PEREIRA DE MORAES, V. et al. — Complicações clínicas da gravidez molar. *Femina*, 42(5), 2014.
4. HERTZ, R.; LI, M.C. & SPENCER, D.B. — Effect of methotrexate therapy upon choriocarcinoma and chorioadenoma. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 93(2): 361-6, 1956.
5. HOEKSTRA, A.V. et al. — Gestational trophoblastic neoplasia: Treatment outcomes. *Obstet. Gynecol.*, 112(2, Pt 1): 251-8, 2008.
6. SECKL, M. et al. — Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals Oncol.*, 24(Suppl. 6): vi39-vi50, 2013.
7. LURAIN, J.R. — Gestational trophoblastic disease I: Epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 203(6): 531-9, 2010.
8. AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS — ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Diagnosis and treatment of gestational trophoblastic disease. *ACOG Pract. Bull.*, 53(103): 1365-77, 2004.
9. MAESTA, I. & BRAGA, A. — Challenges of the treatment of patients with gestational trophoblastic disease. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.*, 34(4): 143-6, 2012.
10. DI CINTIO, E. et al. — The epidemiology of gestational trophoblastic disease. *Gen. Diagn. Pathol.*, 143(2-3): 103-8, 1997.

Obs.: As 15 referências restantes que compõem este artigo se encontram na Redação, à disposição dos interessados.

### Endereço para correspondência:

Antônio Braga  
Maternidade-Escola da  
Universidade  
Federal do Rio de Janeiro  
Rua das Laranjeiras, 180  
— Laranjeiras  
22240-003  
Rio de Janeiro-RJ  
bragamed@yahoo.com.br