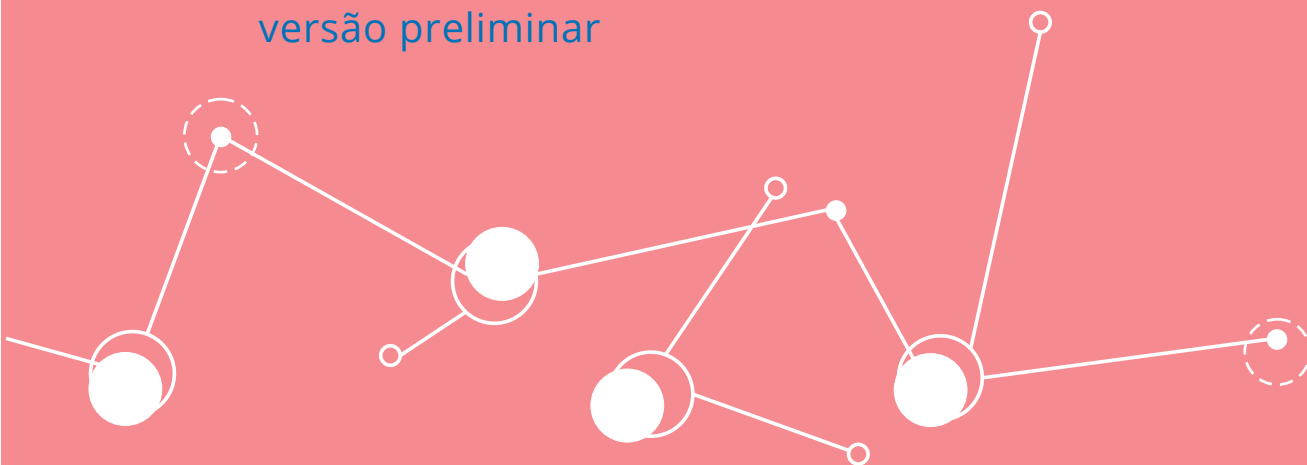


Linha de Cuidados para  
**DOENÇA TROFOBLÁSTICA  
GESTACIONAL**

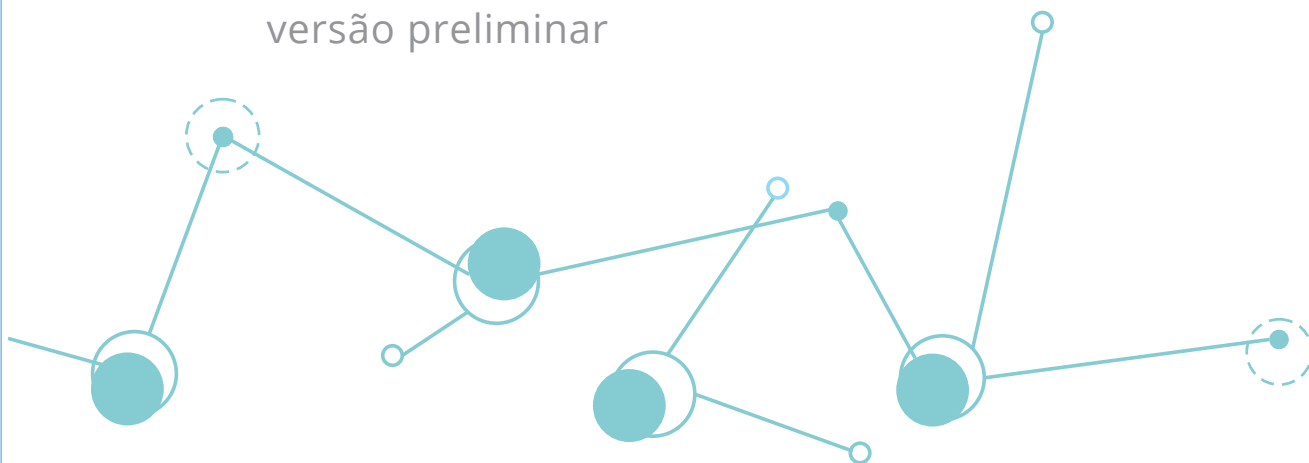
versão preliminar



MINISTÉRIO DA SAÚDE  
Secretaria de Atenção Primária à Saúde  
Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas

# Linha de Cuidados para **DOENÇA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL**

versão preliminar



Brasília – DF  
2021

2021 Ministério da Saúde. Associação Brasileira de Doença Trofoblástica Gestacional.



Esta obra é disponibilizada nos termos da Licença Creative Commons – Atribuição – Não Comercial – Compartilhamento pela mesma licença 4.0 Internacional. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte.

A coleção institucional do Ministério da Saúde pode ser acessada, na íntegra, na Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde: : <http://bvsmis.saude.gov.br>.

Tiragem: edição preliminar – 2021 – versão eletrônica

*Elaboração, distribuição e informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE  
Secretaria de Atenção Primária à Saúde  
Departamento de Ações Programáticas  
Coordenação de Saúde das Mulheres  
SRTVN, Quadra 702, via W5, lote D  
Edifício PO700, 5º andar, ala sul  
CEP: 70719-040 – Brasília/DF  
Site: [aps.saude.gov.br](http://aps.saude.gov.br)  
E-mail: [dapes@saude.gov.br](mailto:dapes@saude.gov.br)

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE DOENÇA  
TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL  
Rua R. Botucatu, 740 –  
Vila Clementino, São Paulo –  
CEP: SP, 04023-062 – São Paulo -SP

*Direção geral:*

Raphael Câmara Medeiros Parente  
Antônio Rodrigues Braga Neto

*Coordenação:*

Sue Yazaki Sun  
Antônio Rodrigues Braga Neto  
José Mauro Madi  
Maurício Guilherme Campos Viggiano  
Raphael Câmara Medeiros Parente

*Autores:*

Ana Carolina Ferreira Simões de Freitas  
Andreia Cristina de Melo  
Angélica Nogueira Rodrigues  
Antonio Rodrigues Braga Neto  
Bruno Monção Paolino  
Bruno Maurício Grillo  
Camila Viana Costa Lueneberg  
Cássia Juliana Cattai  
Cecília Maria Ponte Ribeiro  
Daniela Angerame Yela  
Eduardo Silveira  
Elaine Azevedo Soares da Silva  
Elza Maria Hartmann Uberti  
Erika de Sá Vieira Abuchaim

Eveline Valeriano Moura Linhares  
Fernanda Freitas Oliveira Cardoso  
Gabriel Costa Osanan  
Izildinha Maestá  
José Mauro Madi  
Juliana Gomes Poli  
Karine Paiva Muller  
Lilian Padron da Silveira  
Lucia Katharina Röhr  
Márcia Maria Pedreira da Silveira  
Maria do Carmo Lopes de Melo  
Maurício Guilherme Campos Viggiano  
Michelle Samora de Almeida  
Paulo Afonso Kalume Reis  
Paulo Alexandre Ribeiro Mora  
Rafaela Tessaro de Assis  
Rita de Cassia Alves Ferreira Silva  
Sue Yazaki Sun  
Tiago Pedromonico Arrym  
Valéria Cristina Gonçalves  
Vanessa Campos Baptista

*Revisão técnica:*

Márcia Helena Leal  
Rafaela Tessaro de Assis  
Sue Yazaki Sun  
Antônio Rodrigues Braga Neto

*Coordenação editorial:*

Júlio César de Carvalho e Silva

*Projeto gráfico e Diagramação:*

Roosevelt Ribeiro Teixeira

*Normalização:*

Delano de Aquino Silva – Editora MS/CGDI

Ficha Catalográfica

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas.

Linha de cuidados para doença trofoblástica gestacional [curso eletrônico] / Ministério da Saúde; Associação Brasileira de Doença Trofoblástica Gestacional. – Brasília : Ministério da Saúde, 2021.  
109 p. : il.

1. Doença trofoblástica gestacional. 2. Mola hidatiforme. I. Título. II. Associação Brasileira de Doença Trofoblástica Gestacional.

CDU 618.3

Catalogação na fonte – Coordenação-Geral de Documentação e Informação – Editora MS – OS 2021/0299

*Título para indexação:*

Line of healthcare in gestational trophoblastic disease

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> – Mola hidatiforme completa I .....	18
<b>Figura 2</b> – Mola hidatiforme completa II .....	18
<b>Figura 3</b> – Cistos tecaluteínicos bilaterais .....	19
<b>Figura 4</b> – Mola hidatiforme parcial I .....	20
<b>Figura 5</b> – Mola hidatiforme parcial II .....	20
<b>Figura 6</b> – Abortamento hidrópico não molar .....	21
<b>Figura 7</b> – Mola hidatiforme completa: aspecto macroscópico .....	32
<b>Figura 8</b> – Mola hidatiforme completa: aspecto microscópico .....	32
<b>Figura 9</b> – Mola hidatiforme parcial: aspecto macroscópico .....	33
<b>Figura 10</b> – Mola hidatiforme parcial: aspecto microscópico .....	34
<b>Figura 11</b> – Mola invasora: aspecto macroscópico .....	35
<b>Figura 12</b> – Coriocarcinoma: aspecto macroscópico .....	36
<b>Figura 13</b> – Coriocarcinoma: aspecto microscópico .....	36
<b>Figura 14</b> – TTSP: aspecto macroscópico .....	37
<b>Figura 15</b> – TTSP: aspecto microscópico .....	38
<b>Figura 16</b> – TTE: aspecto macroscópico .....	39
<b>Figura 17</b> – TTE: aspecto microscópico .....	39
<b>Figura 18</b> – Ultrassonografia transvaginal de paciente com elevação dos níveis de gonadotrofina coriônica humana no seguimento pós-molar .....	46
<b>Figura 19</b> – Radiografia de tórax com metástases pulmonares decorrentes de neoplasia trofoblástica gestacional .....	47
<b>Figura 20</b> – Gestação gemelar com mola completa e feto normal coexistente .....	76
<b>Figura 21</b> – Mola hidatiforme parcial III .....	77
<b>Figura 22</b> – Mola hidatiforme parcial IV .....	78
<b>Figura 23</b> – Displasia mesenquimal placentária .....	79

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Código Internacional de Doença: CID .....	15
<b>Tabela 2</b> – Código de procedimentos no SUS: oncologia.....	15
<b>Tabela 3</b> – Escala de pontuação Burch-Wartofsky para avaliação de gravidade do hipertireoidismo .....	25
<b>Tabela 4</b> – Estadiamento anatômico da neoplasia trofoblástica gestacional.....	50
<b>Tabela 5</b> – Escore de risco da neoplasia trofoblástica gestacional .....	51
<b>Tabela 6</b> – Quimioterapia EMA-CO (etoposide, metotrexate, actinomicina-D, ciclofosfamida, vincristina) .....	56
<b>Tabela 7</b> – Conduta para neoplasia trofoblástica gestacional de ultra-alto risco	62
<b>Tabela 8</b> – Diagnóstico diferencial das principais causas de alterações císticas na placenta e concepto vivo .....	79
<b>Tabela 9</b> – Atribuições da Atenção Primária à Saúde .....	90
<b>Tabela 10</b> – Atribuições da Unidade/Serviço de Pronto Atendimento .....	92
<b>Tabela 11</b> – Atribuições da Atenção Hospitalar.....	93

## LISTA DE GRÁFICOS

<b>Gráfico 1</b> – Referência e contra referência entre os serviços de saúde.....	89
---	----

## LISTA DE FLUXOGRAMAS

<b>Fluxograma 1</b> – Seguimento pós-molar .....	41
<b>Fluxograma 2</b> – Regulação a partir da APS.....	94
<b>Fluxograma 3</b> – Fluxo de atendimento de doença trofoblástica gestacional .....	95

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>Act-D</b>	Actinomicina-D
<b>AF</b>	Ácido folínico
<b>AIH</b>	Autorização de internação hospitalar
<b>ALT</b>	Alanina aminotransferase
<b>Anti-PD1</b>	Anticorpo monoclonal com alvo PD-1 ou PD-L1
<b>APAC</b>	Autorização para procedimento de alta complexidade
<b>APS</b>	Atenção Básica ou Primária à Saúde
<b>AST</b>	Aspartato aminotransferase
<b>AUC</b>	Área sob curva
<b>AVE</b>	Aspiração a vácuo elétrica
<b>AVM</b>	Aspiração a vácuo manual
<b>BEP</b>	Bleomicina, etoposide e cisplatina
<b>CCA</b>	Coriocarcinoma
<b>CID</b>	Código Internacional de Doença
<b>CR</b>	Centro de Referência
<b>CRDTG</b>	Centro de Referência de Doença Trofoblástica Gestacional
<b>CTI</b>	Centro de Terapia Intensivo
<b>DIU</b>	Dispositivo intrauterino
<b>DMP</b>	Displasia mesenquimal placentária
<b>DTG</b>	Doença trofoblástica gestacional
<b>EMA-CO</b>	Etoposide, metotrexato, actinomicina-D, ciclofosfamida e vincristina
<b>EP</b>	Etoposide, cisplatina
<b>EP-EMA</b>	Etoposide, cisplatina, etoposide, metotrexato, actinomicina-D
<b>EV</b>	Endovenoso
<b>FA</b>	5-fluorouracil, actinomicina-D
<b>FAEV</b>	Floxuridine, actinomicina-D, etoposide e vincristina
<b>FEBRASGO</b>	Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia
<b>FIGO</b>	Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia
<b>FSH</b>	Hormônio folículo-estimulante
<b>GCSF</b>	Fator de crescimento de colônia de granulócitos
<b>GnRH</b>	Hormônio liberador de gonadotrofina
<b>Hb</b>	Hemoglobina
<b>hCG</b>	Hormônio gonadotrofina coriônica humana
<b>hCG-H</b>	Hormônio gonadotrofina coriônica humana hiperglicosilado
<b>HIV</b>	Vírus da imunodeficiência humana
<b>hLP</b>	Hormônio lactogênio placentário humano



<b>ICE</b>	Ifosfamida, etoposide, cisplatina
<b>IM</b>	Intramuscular
<b>IP</b>	Ifosfamida, paclitaxel
<b>IV</b>	Intravenoso
<b>LCR</b>	Líquido cefalorraquidiano
<b>LDH</b>	Desidrogenase láctica
<b>LH</b>	Hormônio luteinizante
<b>MAV</b>	Malformação arteriovenosa
<b>MAVu</b>	Malformação arteriovenosa uterina
<b>MH</b>	Mola hidatiforme
<b>MHC</b>	Mola hidatiforme completa
<b>MHCFNC</b>	Gestação gemelar com mola completa e feto normal coexistente
<b>MHP</b>	Mola hidatiforme parcial
<b>MI</b>	Mola invasora
<b>MTX</b>	Metotrexato
<b>NTG</b>	Neoplasia trofoblástica gestacional
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde
<b>PD-L1</b>	Proteína de ponto de verificação de células T
<b>PET-TC</b>	Tomografia por emissão de pósitrons
<b>PTS</b>	Projeto terapêutico singular
<b>PVA</b>	Partículas de álcool polivinil
<b>QT</b>	Quimioterapia
<b>RAS</b>	Redes de Atenção à Saúde
<b>RC</b>	Resposta completa/remissão completa
<b>RNM</b>	Ressonância magnética
<b>RPOC</b>	Produtos retidos da concepção
<b>RR</b>	Risco relativo
<b>SC</b>	Subcutâneo
<b>SG</b>	Soro glicosilado
<b>SIGTAP</b>	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPMs do SUS
<b>SNC</b>	Sistema nervoso central
<b>SUS</b>	Sistema Único de Saúde
<b>TC</b>	Tomografia computadorizada
<b>TGO</b>	Transaminase oxalacética
<b>TP/TE</b>	Paclitaxel-etoposide/paclitaxel-cisplatina
<b>TSH</b>	Hormônio tireoestimulante

<b>TTE</b>	Tumor trofoblástico epitelióide
<b>TTSP</b>	Tumor trofoblástico de sítio placentário
<b>UBS</b>	Unidade Básica de Saúde
<b>UNACON</b>	Unidade de Alta Complexidade em Oncologia
<b>US</b>	Ultrassonografia
<b>VDRL</b>	Venereal Disease Research Laboratory/Estudo Laboratorial de Doenças Venéreas
<b>VO</b>	Via oral

# SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>DOENÇA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL: DEFINIÇÕES E NOMENCLATURAS.....</b>	<b>14</b>
<b>2</b>	<b>MOLA HIDATIFORME COMPLETA E MOLA HIDATIFORME PARCIAL: QUADRO CLÍNICO E DIAGNÓSTICO .....</b>	<b>16</b>
2.1	Quadro Clínico.....	16
2.2	Diagnóstico .....	17
2.2.1	Ultrassonografia pélvica .....	17
2.2.2	Gonadotrofina coriônica humana (hCG).....	21
<b>2.3</b>	<b>Tratamento .....</b>	<b>23</b>
2.3.1	Cuidados pré-operatórios .....	23
2.3.2	Tratamento das complicações clínicas e obstétricas/ginecológicas da mola hidatiforme.....	3
2.3.3	Esvaziamento molar.....	27
<b>3</b>	<b>ASPECTOS EMOCIONAIS DA PACIENTE COM DOENÇA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL .....</b>	<b>30</b>
<b>4</b>	<b>EXAME ANATOMOPATOLÓGICO .....</b>	<b>31</b>
4.1	Formas benignas da doença trofoblástica gestacional.....	31
4.1.1	Mola hidatiforme completa.....	31
4.1.2	Mola hidatiforme parcial .....	33
4.1.3	Nódulo de sítio placentário atípico .....	34
4.2	Formas malignas da doença trofoblástica gestacional: neoplasia trofoblástica gestacional.....	34
4.2.1	Mola invasora.....	34
4.2.2	Coriocarcinoma .....	35
4.2.3	Tumor trofoblástico de sítio placentário (TTSP) .....	37
4.2.4	Tumor trofoblástico epitelióide (TTE).....	38
<b>5</b>	<b>SEGUIMENTO AMBULATORIAL PÓS-ESVAZIAMENTO MOLAR.....</b>	<b>40</b>
<b>6</b>	<b>CONTRACEPÇÃO .....</b>	<b>42</b>
<b>7</b>	<b>NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL PÓS-MOLAR.....</b>	<b>43</b>
<b>8</b>	<b>NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL APÓS GESTAÇÃO NÃO MOLAR.....</b>	<b>44</b>

<b>9</b>	<b>EXAMES DE IMAGEM PARA RASTREAMENTO DE METÁSTASES EM PACIENTES COM NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL PÓS-MOLAR .....</b>	<b>45</b>
9.1	Ultrassonografia pélvica transvaginal.....	45
9.2	Radiografia de tórax.....	46
9.3	Tomografia computadorizada de tórax .....	47
9.4	Ressonância nuclear magnética de cérebro .....	48
9.5	Tomografia de abdome total .....	48
9.6	Tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) .....	48
<b>10</b>	<b>EXAMES DE IMAGEM PARA RASTREAMENTO DE METÁSTASES EM PACIENTES COM NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL APÓS GESTAÇÃO NÃO MOLAR.....</b>	<b>49</b>
<b>11</b>	<b>CLASSIFICAÇÃO DA NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL .....</b>	<b>50</b>
11.1	Estadiamento anatômico .....	50
11.2	Escore de risco.....	51
<b>12</b>	<b>TRATAMENTO NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL (NTG) DE BAIXO – RISCO – ESTÁDIOS DA FIGO: I, II, III COM ESCORE DE RISCO ≤ 6 .....</b>	<b>52</b>
12.1	Recomendações gerais.....	52
12.2	Recomendação .....	52
12.3	Comentários sobre as opções terapêuticas de primeira linha.....	52
12.4	Tratamento de segunda linha .....	54
12.5	Comentários sobre as opções terapêuticas na segunda linha.....	54
<b>13</b>	<b>TRATAMENTO DA NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL DE ALTO RISCO: ESTADIO IV OU ESCORE RISCO ≥ 7 INDEPENDENTE DO ESTADIO .....</b>	<b>55</b>
13.1	Referência para centro/serviço especializado .....	55
13.2	Primeira linha de tratamento .....	55
13.3	Regimes alternativos.....	56
13.4	Papel da cirurgia.....	57
13.5	Definição de remissão .....	57
13.6	Definição de recidiva.....	57
13.7	Tratamento na recidiva .....	58
13.8	Seguimento pós-tratamento da Neoplasia Trofoblástica Gestacional de alto risco .....	59
13.9	Prognóstico .....	59

<b>14</b>	<b>TRATAMENTO DA NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL DE ULTRA-ALTO RISCO .....</b>	<b>61</b>
<b>15</b>	<b>TRATAMENTO DO TUMORES TROFOBLÁSTICOS DO SÍTIO PLACENTÁRIO E TUMORES TROFOBLÁSTICOS EPITELIOIDES .....</b>	<b>64</b>
<b>16</b>	<b>MANEJO DA METÁSTASE CEREBRAL NA NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL .....</b>	<b>65</b>
<b>17</b>	<b>MANEJO DA METÁSTASE HEPÁTICA NA NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL .....</b>	<b>67</b>
<b>18</b>	<b>CARACTERIZAÇÃO DE RESISTÊNCIA E RECIDIVA AO TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO .....</b>	<b>68</b>
<b>19</b>	<b>hCG PERSISTENTE EM VALORES BAIXOS.....</b>	<b>69</b>
19.1	hCG falso-positivo: hCG pituitário ou anticorpos heterofílicos .....	9
19.2	Doença Trofoblástica Gestacional Quiescente.....	70
<b>20</b>	<b>HISTERECTOMIA.....</b>	<b>71</b>
20.1	Histerectomia na mola hidatiforme.....	71
20.2	Histerectomia na neoplasia trofoblástica gestacional.....	71
<b>21</b>	<b>ORIENTAÇÃO SOBRE A VIDA REPRODUTIVA APÓS MOLA HIDATIFORME E NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL .....</b>	<b>72</b>
<b>22</b>	<b>ALTERAÇÕES CÍSTICAS NA PLACENTA E FETO VIVO .....</b>	<b>75</b>
22.1	Gestação gemelar com mola completa e feto normal coexistente .....	75
22.2	Mola hidatiforme parcial .....	77
22.3	Displasia mesenquimal placentária.....	78
<b>23</b>	<b>MALFORMAÇÕES ARTERIOVENOSAS UTERINAS APÓS DOENÇA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL .....</b>	<b>81</b>
23.1	Introdução.....	81
23.2	Diagnóstico .....	81
23.3	Tratamento .....	83
<b>24</b>	<b>MORTALIDADE MATERNA.....</b>	<b>85</b>

<b>25</b>	<b>REFERÊNCIA E CONTRARREFERÊNCIA .....</b>	<b>87</b>
25.1	Introdução.....	87
25.2	Unidade de atenção primária.....	87
25.3	Unidade/ Serviço de pronto atendimento .....	91
25.4	Unidade hospitalar.....	92
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>96</b>

# 1 DOENÇA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL: DEFINIÇÕES E NOMENCLATURAS



A doença trofoblástica gestacional (DTG) é um termo que se refere a um grupo heterogêneo de afecções originadas da proliferação anormal e aberrante de diferentes tipos de tecido trofoblástico (sinciciotrofoblasto, citotrofoblasto viloso e trofoblasto intermediário) (HORN *et al.*, 2014, NGAN *et al.*, 2018, BRAGA *et al.*, 2019b).

A DTG tradicionalmente é dividida em formas benignas, que são representadas pelas gestações molares, a saber: mola hidatiforme parcial (MHP) e mola hidatiforme completa (MHC), ambas inviáveis; e formas malignas, chamadas em conjunto, de neoplasia trofoblástica gestacional (NTG).

A maioria dos casos de NTG corresponde à evolução para malignidade de gestações molares e são diagnosticadas pela elevação ou estabilização dos valores do hormônio gonadotrofina coriônica humana, medidos semanalmente após o esvaziamento uterino, sem necessidade de exame histopatológico confirmatório. A NTG pode ainda ter origem em qualquer evento gravídico (gravidez a termo, abortamento, gravidez ectópica) e seu diagnóstico será suspeitado diante de sangramento uterino anormal ou pela presença de metástases sem sítio primário definido. Os tipos histopatológicos de NTG são mola invasora (MI), coriocarcinoma (CCA), tumor trofoblástico epitelióide (TTE) e tumor trofoblástico do sítio placentário (TTSP) (HORN *et al.*, 2014, BRAGA *et al.*, 2019b, NGAN *et al.*, 2018).

Existem outras entidades benignas da DTG, raras, menos conhecidas e estudadas, a citar: o sítio placentário exagerado e o nódulo de sítio placentário (GENEST *et al.*, 2003, HORN *et al.*, 2014). No geral são achados incidentais após abortamento, parto ou mola hidatiforme, sem necessidade de acompanhamento. No entanto, o nódulo de sítio placentário, quando apresentar atipia celular, necessita de seguimento, pois pode evoluir para tumor trofoblástico epitelióide.

Todas as formas (benignas ou malignas) de DTG apresentam, como característica laboratorial, a presença sérica do hormônio gonadotrofina coriônica humana (hCG), um marcador bioquímico fidedigno da DTG, que é produzido principalmente pelas células do sinciciotrofoblasto (HORN *et al.*, 2014, BRAGA *et al.*, 2019b).

Na tabela 1, apresentamos os tipos de DTG com o código internacional de doença (CID-10), e na tabela 2, os códigos de procedimento do SUS-Oncologia.

**Tabela 1** - Código Internacional de Doença: CID 10. Fonte: Adaptado de CID-10 – Classificação estatística internacional de doenças.

<b>CÓDIGO INTERNACIONAL DE DOENÇA - CID 10</b>	
O01	Mola hidatiforme
O01. 0	Mola hidatiforme clássica (mola hidatiforme completa)
O01. 1	Mola hidatiforme incompleta ou parcial
O01. 9	Mola hidatiforme não especificada
M9100/1	Mola invasora
M9100/3	Coriocarcinoma
M9104/1	Tumor trofoblástico de sítio placentário
C58	Neoplasia maligna de placenta
D39	Neoplasia de comportamento incerto ou desconhecido da placenta

**Tabela 2** - Código de procedimentos no SUS: oncologia. Fonte: Adaptado de Manual de bases técnicas. Oncologia. SIA/SUS Sistema de informações ambulatoriais. 26º ed. 2019 Ministério da Saúde.

<b>SUS – ONCOLOGIA</b>	
<b>Código de procedimento</b>	<b>CID 10</b>
03.04.06.017-8 Quimioterapia curativa de neoplasia trofoblástica gestacional (coriocarcinoma de risco baixo)	C58, D39
03.04.06.018-6 Quimioterapia curativa de neoplasia trofoblástica gestacional (coriocarcinoma de risco baixo persistente/risco alto/recidiva)	C58



## 2 MOLA HIDATIFORME COMPLETA E MOLA HIDATIFORME PARCIAL: QUADRO CLÍNICO E DIAGNÓSTICO



### 2.1 Quadro Clínico

A mola hidatiforme é uma gravidez anormal com proliferação exagerada da placenta, havendo no geral, atraso menstrual e exacerbação de todas as manifestações comuns à gestação (BRAGA *et al.*, 2019b).

Com a maior disponibilidade da ultrassonografia (US) no primeiro trimestre e da dosagem de hCG sérico, o diagnóstico precoce é cada vez mais frequente, e muitas vezes, antes do aparecimento dos sinais e sintomas característicos (TIDY *et al.*, 2021). A mola hidatiforme parcial, em aproximadamente 70% dos casos é confundida com abortamento retido, sendo seu diagnóstico retrospectivo, pelo exame histopatológico (SUN *et al.*, 2016b).

As principais manifestações clínicas são:

#### A. Sangramento

O sangramento transvaginal é a manifestação clínica mais comum, embora possa estar ausente em casos precoces. Habitualmente tem início em pequena quantidade, em borra de café, podendo progredir para hemorragia. Nos casos de diagnóstico tardio, pode haver expulsão de vesículas, o que firma o diagnóstico de mola hidatiforme.

#### B. Náuseas e vômitos

As náuseas e vômitos são comuns, principalmente em gestações molares com idade gestacional mais avançada. Quando exacerbados caracterizam a hiperêmese gravídica, que se associa à desidratação, distúrbios hidroeletrolíticos e perda de peso corporal.

#### C. Útero aumentado para idade gestacional

O útero aumentado para a idade gestacional (maior que 4 cm do tamanho esperado) é um achado de exame físico característico, embora nem sempre presente, sobretudo em idade gestacional precoce. Representa fator de risco para neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) pós-molar. Essas pacientes apresentam maior risco de embolização trofoblástica maciça para os pulmões (Braga *et al.* 2019b).

#### D. Cistos tecaluteínicos dos ovários

Podem estar presentes cistos tecaluteínicos dos ovários, resultantes da estimulação da teca dos ovários pelo hCG, que tem estrutura molecular semelhante ao LH e FSH. Esses cistos são frequentemente bilaterais, multiloculados, volumosos e na imensa maioria das vezes apresentam remissão em algumas semanas ou meses após o esvaziamento molar, seguindo a normalização do hCG.

#### E. Hipertireoidismo

Ocorre em cerca de 5% das pacientes com gravidez molar. No geral, acontece quando o hCG tem valores superiores a 400.000 mUI/mL, o útero mede 16 cm ou mais e há cistos tecaluteínicos maiores que 6 cm. Comumente, o hipertireoidismo tem remissão espontânea em 2 a 3 semanas após o esvaziamento molar (Braga et al. 2019b). Os valores de TSH estão suprimidos, abaixo de 0,01 mU/L. Os sintomas são taquicardia, tremores finos, intolerância ao calor, fraqueza muscular, sudorese, reflexos hiperativos, perda de peso e ansiedade.

#### F. Pré-eclâmpsia

A pré-eclâmpsia pode ser observada em 25% dos casos quando o diagnóstico da mola hidatiforme é tardio (idade média de 16 semanas) (SOTO-WRIGHT *et al.*, 1995) e em 1% quando ocorre no primeiro trimestre (SUN et al., 2015).

## 2.2 Diagnóstico

Os exames auxiliares para confirmação da hipótese diagnóstica de mola hidatiforme são a ultrassonografia pélvica e hCG.

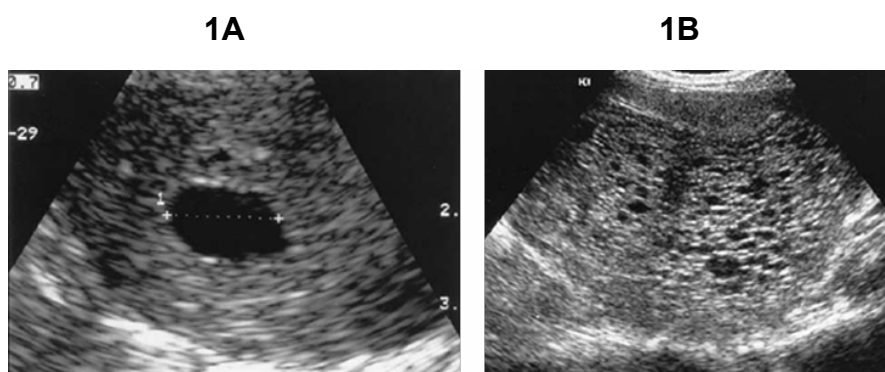
### 2.2.1 Ultrassonografia pélvica

#### 2.2.1.1 Mola hidatiforme completa

A MHC é caracterizada pela proliferação anormal do tecido trofoblástico sem evidência de desenvolvimento embrionário. Sua apresentação ultrassonográfica depende da idade gestacional do diagnóstico, sendo que a sensibilidade do exame aumenta com a idade gestacional. (LURAIN, 2010, LIN *et al.*, 2019)

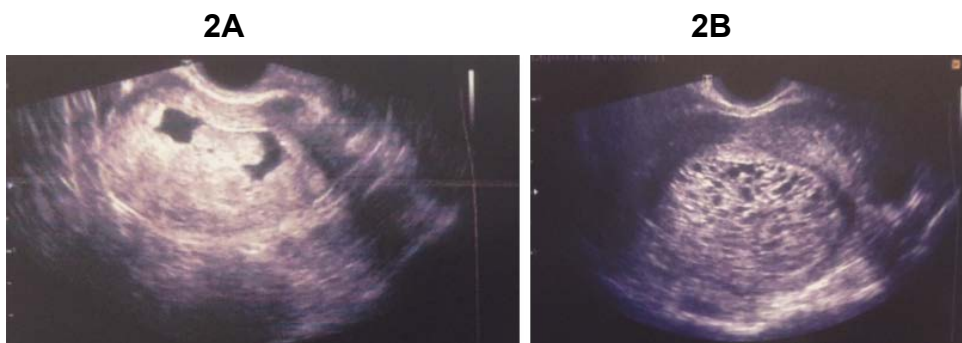
A MHC precoce pode apresentar imagens ultrassonográficas semelhantes a gestações anembrionadas (Figura 1A), gestações incipientes ou abortamentos retidos (Figura 2A). Com o aumento da idade gestacional (acima de 10 semanas de gestação), a gestação molar apresenta-se com os achados ultrassonográficos típicos da MHC: material intrauterino heterogêneo com múltiplas imagens císticas/vesiculares, descritos como “tempestade em flocos de neve” (Figura 1B e 2B) (LURAIN, 2010, LIN *et al.*, 2019).

**Figura 1** – Mola hidatiforme completa I. (A) Ultrassonografia transvaginal com imagem de saco gestacional sem embrião, com 8 semanas de gestação. (B) Ultrassonografia transvaginal realizada com 10 semanas de gestação, após conduta expectante de gestação anembrionada (evolução da figura 1A): achados típicos de MHC, caracterizada por imagem intrauterina heterogênea com áreas císticas anecóicas.



Fonte: HC-FMUSP.

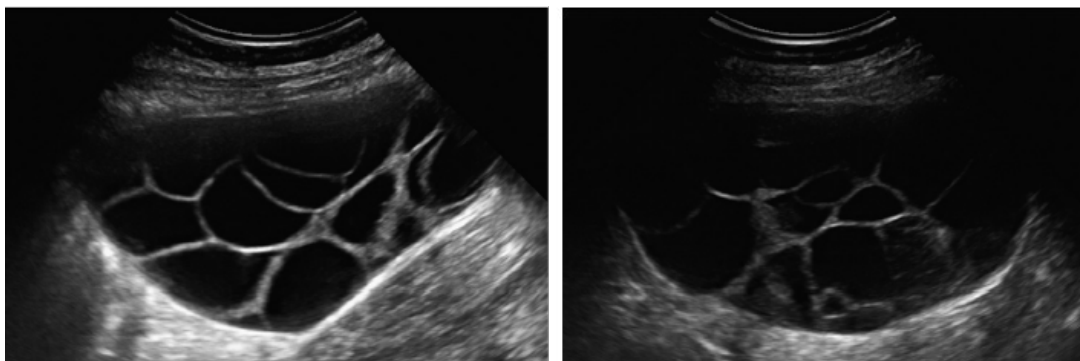
**Figura 2** – Mola hidatiforme completa II. (A) Ultrassonografia transvaginal com 7 semanas de gestação, mostrando presença de área hiperecogênica dentro de saco gestacional, podendo corresponder à massa polipóide, por vezes confundida com embrião. (B) Ultrassonografia transvaginal realizada com 11 semanas de gestação, após conduta expectante de aborto retido (evolução da figura 2A): achados típicos de MHC, caracterizados por imagem intrauterina heterogênea com áreas císticas anecóicas.



Fonte: Adaptada de LIN *et al.*, 2019.

Em pacientes com mola hidatiforme que apresentem níveis elevados de hCG, especialmente acima de 500.000 mUI/mL podem ser visibilizados cistos tecaluteínicos nos ovários (Figura 3).

**Figura 3** – Cistos tecaluteínicos bilaterais. Fonte: adaptado de Lin *et al.*, 2019.



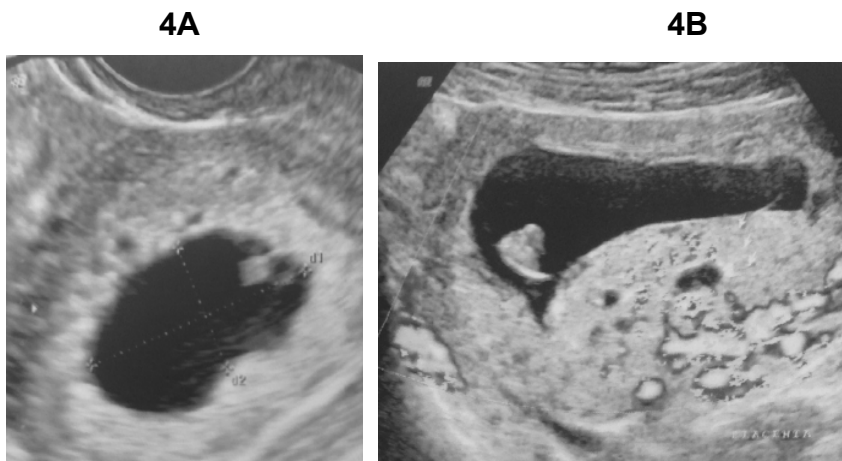
Fonte: adaptado de Lin *et al.*, 2019.

#### 2.2.1.2 Mola hidatiforme parcial

A MHP é gestação que se apresenta, de forma geral, com espessamento placentário e conceito malformado. Da mesma forma que na MHC, a apresentação ultrassonográfica da MHP depende da idade gestacional do diagnóstico (LIN *et al.*, 2019).

O diagnóstico ultrassonográfico precoce da MHP é difícil, pois a presença de conceito pode mimetizar uma gestação inicial normal (Figura 4A). Sua suspeita na ultrassonografia é mais clara no final do primeiro trimestre, com a presença de placenta espessada com áreas císticas (Figura 4B). No entanto, na maioria dos casos, a ultrassonografia não leva a suspeita de MHP, sendo o diagnóstico retrospectivo dado somente pelo exame anatomopatológico (SEBIRE *et al.*, 2001, LIN *et al.*, 2019).

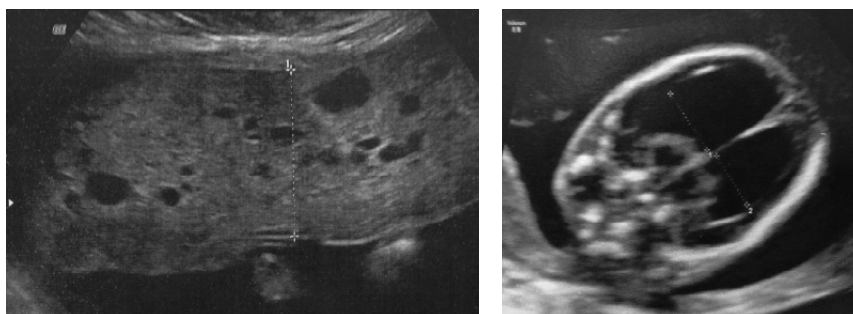
**Figura 4** – Mola hidatiforme parcial I. (A) Ultrassonografia transvaginal mostrando imagem de saco gestacional com presença de embrião com 6 semanas de gestação. (B) Ultrassonografia transvaginal de seguimento com 10 semanas de gestação: nota-se embrião sem atividade cardíaca e placenta espessada com alterações císticas.



Fonte: Adaptada de LIN *et al.* 2019.

Quando a MHP atinge o segundo trimestre com feto vivo, são observadas alterações anatômicas decorrentes da triploidia: restrição do crescimento fetal e alterações císticas da placenta (Figura 5). Da mesma forma que na MHC, cistos tecaluteínicos podem estar presentes se níveis elevados de hCG (acima de 500.000 mUI/mL) (LURAIN, 2010, LIN *et al.*, 2019).

**Figura 5** – Mola hidatiforme parcial II. Ultrassonografia abdominal demonstrando placenta espessada com alterações císticas, associada a feto com severa ventriculomegalia bilateral, com 18 semanas de gestação.

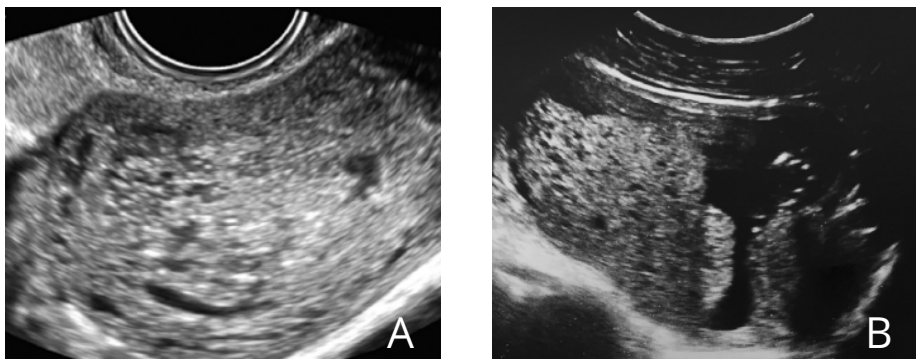


Fonte: Adaptada de LIN *et al.* 2019.

### 2.2.1.3 Diagnóstico ultrassonográfico diferencial: abortamento hidrópico

Os abortamentos hidrópicos (presença da degeneração hidrópica do produto conceptual) podem mimetizar gestações molares, especialmente na presença de embrião (Figura 6A e 6B). A dosagem dos níveis de hCG pode ajudar na diferenciação diagnóstica, não havendo um valor de corte, porém com tendência a títulos menores e/ou em queda em casos de aborto hidrópico. O diagnóstico definitivo é dado pelo exame histopatológico (LURAIN, 2010, LIN *et al.*, 2019). Em casos em que este exame não for possível, a verificação de normalização do hCG, 30 a 40 dias após a perda gestacional, é essencial: se normal, afasta MHP (LURAIN, 2010, LIN *et al.*, 2019).

**Figura 6** – Abortamento hidrópico não molar. (A) Ultrassonografia transvaginal demonstrando imagem intrauterina heterogênea com áreas císticas. (B) Ultrassonografia transvaginal mostrando feto hidrópico com placenta espessada, associada a alterações císticas, devido anemia fetal severa.



Fonte: Adaptada de LIN *et al.* 2019.

### 2.2.2 Gonadotrofina coriônica humana (hCG)

A característica mais marcante da mola hidatiforme (MH) é a de exibir marcador biológico, representado pela gonadotrofina coriônica humana (hCG) (DE SOUZA *et al.*, 2017), altamente relacionado com a massa de tecido trofoblástico ativo.

O hormônio hCG, é uma glicoproteína placentária composta pelas subunidades alfa e beta. A subunidade alfa é comum aos hormônios glicoproteicos hipofisários (FSH, LH e TSH) podendo determinar reação cruzada destes hormônios com hCG em testes laboratoriais menos precisos. Além disto, hCG elevado pode mimetizar a ação do FSH e LH sobre os ovários, levando ao aumento deles (cistos tecaluteínicos) e do TSH sobre a tireóide (hipertireoidismo). A subunidade beta é específica do hCG. (SECKL *et al.*, 2013)



No Brasil, há disponibilidade de diferentes ensaios para quantificação do hCG. Um deles, Immulite®, detecta de 8 a 9 formas moleculares do hCG (incluindo o hCG hiperglicosilado também chamado antígeno trofoblástico invasivo, produzido pelo citotrofoblasto e predominante nas primeiras semanas da gravidez e no coriocarcinoma). Sua sensibilidade analítica é  $< 1.00$  mIU/mL. O aparelho faz diluições automáticas para quantidade de 5000 até 500000 mIU/mL valor a partir do qual necessita de diluição manual. É o método preferencial para casos de DTG. Outro ensaio, o Architect®, que detecta moléculas de hCG intacto, subunidade A-hCG e hCG hiperglicosilado. Sua sensibilidade analítica é de 1,2 mIU/mL. Faz diluições automáticas a partir de concentrações acima de 15000 mIU/mL e acima de 225000 requer diluição manual (DE SOUZA et al., 2017). É essencial que os ensaios utilizados no seguimento da DTG detectem as formas moleculares produzidas pelo trofoblasto tumoral, incluindo o hCG hiperglicosilado (SECKL et al., 2010). Trabalho nacional (DE SOUZA et al., 2017) mostrou que ambos os ensaios foram equivalentes no seguimento de pacientes com NTG. No entanto, qualquer outro teste disponível na localidade poderá ser utilizado na quantificação do hCG, e idealmente, mantido durante todo o acompanhamento da paciente para evitar variações decorrentes do método empregado.

Quando os resultados de hCG não correspondem ao quadro clínico, devemos realizar o exame em um ensaio diferente. Quando há suspeita de falso positivo, a avaliação do hCG na urina pode ser útil, pois as moléculas de reação cruzada no sangue que causam falsos positivos raramente entram na urina. Consequentemente, hCG urinário positivo exclui resultado sérico falso-positivo (SECKL *et al.*, 2013).

Por outro lado, valores exageradamente elevados de hCG (acima de 500000 mIU/mL) podem levar a resultado falso negativo. Nesta situação, os anticorpos de captura e marcadores do hCG em ensaio sanduíche fiquem simultaneamente saturados, impedindo a formação do sanduíche entre os anticorpos de captura e marcadores do hCG. Uma vez que os anticorpos marcadores não ensanduichados são lavados, o resultado do exame é lido como negativo, fenômeno chamado de efeito Hook. Neste caso, indica-se a diluição da amostra que possibilitará a detecção do valor correto do hCG (WINDER *et al.*, 2017).

Estão em andamento pesquisas em centros de referência de DTG brasileiros para avaliar a viabilidade do seguimento da mola hidatiforme, após normalização do hCG, com teste qualitativo em urina. Estes testes têm a possibilidade de serem feitos em Unidade Básica de Saúde próximas à residência da paciente, sem necessidade de deslocamento da mesma, o que poderia aumentar a taxa de seguimento completo.

## 2.3 Tratamento

### 2.3.1 Cuidados pré-operatórios

Em mola hidatiforme precoce, com tamanho uterino correspondente ao atraso menstrual, os exames a serem solicitados antes do esvaziamento uterino são: hCG quantitativo, hemograma completo, tipagem sanguínea, VDRL e anti-HIV, os dois últimos recomendados pela norma técnica do Ministério da Saúde do Brasil para finalização de uma gestação.

Em casos de úteros com altura uterina acima de 16 cm e presença de cistos tecaluteínicos, acrescentar TSH/T4 livre, eletrocardiograma e/ou ecocardiograma quando disponível. Se houver hipertensão arterial, incluir pesquisa de proteinúria (urina I ou proteinúria em fita), AST/ALT, creatinina.

A reserva de duas unidades de hemácias é recomendada em casos de úteros acima de 16 cm devido ao risco de hemorragia intraoperatória. Além disto, o ginecologista obstetra e o anestesiológico devem avaliar conjuntamente a paciente para escolherem técnica anestésica mais segura.

### 2.3.2 Tratamento das complicações clínicas e obstétricas/ginecológicas da mola hidatiforme

As complicações clínicas como anemia, hipertireoidismo, insuficiência respiratória (embolização trofoblástica, edema agudo de pulmão) além das obstétricas/ginecológicas: hemorragia, pré-eclâmpsia precoce, hiperêmese, cistos tecaluteínicos ovarianos e hiperestimulação ovariana estão relacionadas ao diagnóstico tardio da mola hidatiforme.

#### A. Hemorragia/anemia

No momento da internação, avaliar o estado hemodinâmico da paciente, utilizando o índice de choque (relação entre a frequência cardíaca e pressão arterial sistólica). Valores do índice de choque acima de 0,9 impõe acionamento do protocolo de hemorragia obstétrica, o que inclui reposição com ringer lactato sem exceder 1,5 L; 1 g de ácido tranexâmico IV, aquecer a paciente e oferecer oxigênio em cateter nasal a 5L/minuto (Recomendações assistenciais para prevenção, diagnóstico e tratamento da hemorragia obstétrica, OPAS, 2018).

Pacientes com anemia grave ( $Hb < 7g/dL$ ), mesmo que hemodinamicamente compensadas, deverão receber transfusão de 2 concentrados de hemácias antes do esvaziamento uterino, o qual deve ser realizado o mais breve possível, assim que a paciente tenha condições anestésicas.



Pacientes com anemia moderada, hemoglobina entre 9 e 7 g/dL depois do esvaziamento molar, deverão receber ferro parenteral antes da alta hospitalar. O medicamento é diluído e administrado em infusão lenta de 30 minutos, 1 a 3 vezes por semana, respeitando o intervalo de 48h entre as injeções. (Formula: Ferro em mg = Hb desejada conforme sexo e idade do paciente – Hb atual em g/dL x Peso corporal em Kg x 2,4 + 500mg). Há risco de reações anafilatóides, motivo pelo qual o medicamento deve ser feito em ambiente hospitalar.

Pacientes com anemia leve (Hb entre 11 e 9g/dL), depois do esvaziamento molar, deverão ser orientadas a fazer reposição de ferro oral (40 a 80 mg/dia) que deve ser ministrada fora das refeições e associadas a alimentos ricos em vitamina C que facilitam sua absorção pelo organismo. Orientar consumo de carnes vermelhas, vísceras (fígado e miúdos), carnes de aves, peixes e hortaliças verde-escuras, evitando excessos de chá ou café (Ministério da Saúde, 2014).

## B. Hipertireoidismo

Valores de hCG acima de 400.000 mUI/mL podem induzir quadro de hipertireoidismo secundário. No geral, associa-se a útero volumoso, maior que 16 cm e presença de cistos tecaluteínicos, relacionados à massa molar exuberante. O hipertireoidismo é classificado em manifesto ou subclínico. Em ambos o TSH está abaixo de 0,01 mU/L e no primeiro os valores de T4 e T3 estão elevados e no segundo, normais (Ramos 2021). Clinicamente as pacientes apresentam frequência cardíaca elevada, tremor de extremidades, olhar vivo, mãos úmidas.

O tratamento do hipertireoidismo inclui o uso de betabloqueadores e eventualmente, fármacos antitireoidianos, que agem impedindo a formação dos hormônios tireoidianos, sendo as tionamidas (propiltiouracil e metimazol) as mais utilizadas. Importante salientar que o tratamento definitivo é o esvaziamento molar.

### Tratamento do hipertireoidismo:

- Propranolol - Betabloqueador de preferência. Recomendado para pacientes com TSH <0,01 mU/L e batimento cardíaco acima de 90 bpm. Inibe efeitos cardiovasculares, com melhora dos movimentos hiperclonéticos, tremores finos e mãos úmidas. Dose: 40 mg de 12/12h, com início antes do esvaziamento e manutenção nos próximos dias até a estabilização do quadro clínico da paciente.

Crise tireotóxica “tempestade tireotóxica”: corresponde a uma situação de exacerbação súbita das manifestações clínicas do hipertireoidismo, com descompensação de múltiplos sistemas. O diagnóstico da crise tireotóxica é baseado na Escala de pontos Burch-Wartofsky composta de dados clínicos. Em pontuação entre 25 a 44 a introdução de medicamentos antitireoidianos deverá ser decidida conjuntamente com médico clínico, se possível, endocrinologista. (MAIA et al., 2013)

**Drogas antitireoidianas:**

- ☐ Propiltiouracil – droga mais utilizada nas crises tireotóxicas. Dose: 300 mg, dose de ataque e 100 mg de 8/8h, perioperatório.
- ☐ Metimazol – droga de escolha, por menor hepatotoxicidade e efeitos colaterais dose dependente. Dose: 5 a 20 mg, de 8/8h.

Apesar das pacientes com hipertireoidismo decorrente de mola hidatiforme alcançarem a normalização em um curto período, 2 a 3 semanas após o esvaziamento, estas devem ser encaminhadas para seguimento em serviço de referência pelo maior risco de complicações como insuficiência cardíaca congestiva, cardiomiopatia, arritmias, principalmente fibrilação atrial e, alteração da reabsorção óssea.

**Tabela 3** – Escala de pontuação Burch-Wartofsky para avaliação de gravidade do hipertireoidismo.

<b>Critério</b>	<b>Pontos</b>	<b>Critério</b>
<b>Temperatura °C</b>		<b>Insuficiência cardíaca</b>
37.2 a 37.7	5	Leve (edema em membros inferiores)
37.8 a 38.3	10	Moderada (crepitanes em bases pulmonares)
38.3 a 38.8	15	Grave (edema pulmonar)
38.9 a 39.4	20	
39.4 a 39.9	25	
>40	30	
<b>Frequência cardíaca (bpm)</b>		<b>Manifestação sistema nervoso central</b>
100 a 109	5	
110 a 119	10	Leve (agitação)
120 a 129	15	
130 a 139	20	Moderada (Delírio, psicose, letargia)
>140	25	
	30	Grave (convulsão, coma)
Fibrilação atrial	10	
<b>Disfunção cardiovascular (frequência cardíaca)</b>		<b>Disfunção gastrointestinal e hepática</b>
<99	0	
99-109	5	
110-119	10	Moderada diarreia

120-129	15	
130-139	20	Grave (icterícia não explicada)
≥ 140	25	
>45 pontos: Altamente sugestivo de tempestade tireotóxica 25 a 44 pontos sustenta o diagnóstico de tempestade tireotóxica <25 pontos: improvável diagnóstico de crise tireotóxica		

**Fonte:** Adaptado de Maia et al., 2013.

### C. Pré-eclâmpsia

A pré-eclâmpsia pode ser observada em 25% dos casos quando o diagnóstico da mola hidatiforme é tardio, em torno de 16 semanas (SOTO-WRIGHT et al. 1995), e em 1% quando ocorre no primeiro trimestre (SUN et al. 2015). É frequente a tríade sintomática: hipertensão arterial (pressão sistólica  $\geq 140$  mmHg e pressão diastólica  $\geq 90$  mmHg), edema e proteinúria (relação proteinúria/creatinúria em amostra isolada de urina  $\geq 0,3$  ou proteinúria em fita positiva pelo menos (+) ou proteinúria em urina de 24 h  $\geq 300$  mg). (PERAÇOLI et al., 2018)

O manejo da pré-eclâmpsia na mola hidatiforme consiste no esvaziamento molar para terminação da gravidez o mais breve possível. Mesmo em casos raros, de mola parcial que se apresentam com feto vivo, a gravidez deve ser interrompida pelo risco de pré-eclâmpsia e suas complicações. (SUN et al., 2016a)

Em casos de pré-eclâmpsia grave caracterizada por pressão arterial sistólica  $\geq 160$  ou pressão arterial diastólica  $\geq 110$  mmHg em duas ocasiões diferentes ou edema agudo de pulmão ou dano cerebral ou visual (cefaleia e escotomas) ou aumento de TGO/AST ( $> 2$  vezes o valor de referência) ou creatinina  $\geq 1,1$  mg/dL (ou 2 vezes o valor de referência) ou queda de plaquetas abaixo de 100.000/mm<sup>3</sup>, administrar sulfato de magnésio para prevenção da eclâmpsia. Nestes casos, para controle da hipertensão arterial pode ser necessário o uso da hidralazina IV (uma ampola de 20 mg diluída em 15 mL de água destilada, aplicando-se 5 mL a cada 15 minutos até estabilizar pressão arterial em torno de 140 x 90 mmHg) e introdução de anti-hipertensivo VO (nifedipina retard 20 a 120 mg/dia ou anlodipino 5 a 20 mg/dia).

Há dois esquemas do sulfato de magnésio para prevenção e tratamento da eclâmpsia. Um dos esquemas consiste em: dose inicial IV de 4 g em bolus em 15 a 20 minutos (8 mL de sulfato de magnésio a 50% diluídos em 12 mL de soro fisiológico) mais 5 g IM em cada nádega, dose total 10g. Manutenção: 5 g IM em cada nádega a cada 4 horas (1 ampola de 10 mL de sulfato de magnésio a 50% = 5 g). O outro esquema consiste em: dose inicial de 4 g de sulfato de magnésio IV seguido por dose de manutenção com 1 a 2 g de sulfato de magnésio/hora. Manter o sulfato de magnésio por 24 horas após o esvaziamento molar.

## D. Insuficiência respiratória

A insuficiência respiratória na mola hidatiforme pode ser decorrente de edema agudo de pulmão ou de embolia pulmonar. O primeiro pode ser consequente à reposição volêmica exagerada ou pré-eclâmpsia. O segundo, por entrada de tecido trofoblástico na circulação venosa, especialmente durante ou após o esvaziamento molar, e a chegada do mesmo ao território vascular pulmonar (embolia pulmonar não trombótica) (JORENS, 2020). O tratamento de ambas as situações é de suporte clínico com auxílio de médicos intensivistas.

## E. Cistos tecaluteínicos

Na mola hidatiforme os cistos tecaluteínicos, quase sempre bilaterais, estão presentes em cerca de 20% dos casos quando o diagnóstico é tardio, idade média de 16 semanas, (SOTO-WRIGHT et al., 1995) e em 5% quando o diagnóstico ocorre no primeiro trimestre (SUN et al., 2015). Regridem espontaneamente após o esvaziamento molar, acompanhando a normalização do hCG (no geral 6 a 8 semanas após o esvaziamento molar). A ooforectomia não é indicada, salvo quando existe torção do pedículo com necrose ovariana.

Por vezes, associa-se aos cistos tecaluteínicos, a presença de serosites (ascite, derrame pleural, derrame pericárdico) que regridem espontaneamente.

### 2.3.3 Esvaziamento molar

A aspiração a vácuo tem sido o método de escolha para esvaziamento uterino de mola hidatiforme (MH). A aspiração a vácuo manual (AVM) e a elétrica (AVE) se equiparam no tratamento da gravidez molar (PADRÓN et al., 2018). A AVM é o método praticado em 70% dos centros de referência em doença trofoblástica no Brasil (BRAGA et al., 2016a), e em muitos outros centros de DTG na América Latina.

Em pacientes com diagnóstico de MH com útero > 20 cm, útero retrovertido ou anomalias Mullerianas, é indicado a aspiração guiada por ultrassonografia transabdominal. No entanto, esvaziamento uterino de MH guiado por ultrassonografia também pode ser usado devido à preferência do médico, independentemente do tamanho e posição do útero.

A aspiração a vácuo manual, similar a aspiração a vácuo elétrica, utiliza cânulas que são curetas de aspiração a vácuo semirrígidas, com extremidade romba, disponível nos diâmetros de 6 a 12 mm. As mais comumente utilizadas são as cânulas de sucção de 7-8 mm de diâmetro. Cânulas de 10-12 mm são utilizadas em MH com úteros maiores que 20 cm.

Antes do procedimento de esvaziamento uterino, primeiramente deve ser feito exame vaginal bimanual para verificação do tamanho e da posição do útero e das características do colo uterino e dos ovários, logo depois a anestesia. O uso de ocitocina é recomendado depois da dilatação do colo uterino. A avaliação da histerometria inicial é indireta, sem uso do histerômetro, que por ser fino, aumenta o risco de perfuração uterina. Depois da aspiração intrauterina, a redução do tamanho do útero é imediata. Isso torna seguro o subsequente uso de cureta fenestrada (cureta Recamier), para confirmar esvaziamento uterino completo. Este uso deve ser delicado, para evitar sinéquias. O material proveniente da aspiração uterina deve ser examinado macroscopicamente e sem seguida, incluído em formol tamponado 10% para exame histopatológico.

A prostaglandina (misoprostol) pode ser utilizada 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. A dose não deve ultrapassar 400 µg e o intervalo de tempo entre a introdução do comprimido de misoprostol na vagina e o esvaziamento uterino é de 3 horas (MORRIS et al., 2017). No entanto, caso a paciente apresentar cólicas no hipogástrio e sangramento vaginal antes de 3 horas depois da aplicação do misoprostol na vagina, o esvaziamento uterino deverá ser realizado imediatamente. Ressaltamos que o uso do misoprostol é unicamente para amadurecimento do colo e nunca com o objetivo de promover a expulsão do tecido molar visto que a indução de contrações uterinas antes do esvaziamento da MH aumenta o risco de evolução para doença persistente e de embolização trofoblástica para vasos pulmonares (BRAGA et al., 2019a).

Uma alternativa para a abordagem inicial é a histerectomia, pouco empregada atualmente. Pode ser oferecida a pacientes com mais de 40 anos, entre as quais o risco para doença invasora é maior. A histerectomia elimina o risco da doença invasora no útero, mas não o de doença metastática.

Seguindo o esvaziamento uterino, o critério para alta hospitalar para pacientes com MH sem complicações é a deambulação e micção espontâneas. Isso pode levar de 4 horas a 6 horas depois do procedimento de esvaziamento uterino. Já a presença de complicações clínicas leva a maior tempo de internação, até que a paciente tenha controle clínico adequado.

Na alta hospitalar é substancialmente importante as orientações para paciente/família: 1) conscientização sobre a importância do seguimento pós-molar para descartar evolução maligna da MH; 2) agendamento em um programa de monitoramento de hCG sérico com periodicidade semanal ou, no máximo, a cada duas semanas (FIGO, 2018); 3) contracepção imediata depois do esvaziamento uterino, preferencialmente

hormonal; 4) orientação dos sinais de alerta para retornar antes da data do retorno se febre, sangramento, dor abdominal, dispneia; 5) elucidação de dúvidas da paciente e sua família, que geralmente apresentam questões sobre o futuro reprodutivo seguindo a MH e sobre a necessidade de quimioterapia, caso não ocorrer a resolução espontânea da MH.

### 3 ASPECTOS EMOCIONAIS DA PACIENTE COM DOENÇA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL



A doença trofoblástica gestacional (DTG), denominada gestação molar ou mola hidatiforme (MH) quando na condição benigna e neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) quando maligna, acarreta para a mulher intenso sofrimento físico e psíquico ao resultar na perda gestacional e a possibilidade de evolução para um câncer. (DIESTEL et al., 2001)

Apesar do prognóstico favorável, o diagnóstico da DTG pressupõe a realização de procedimento cirúrgico, a possibilidade de tratamento quimioterápico e a contracepção hormonal, impactando negativamente na expectativa reprodutiva e parental da mulher e seu parceiro (a) por um período que pode variar de seis a doze meses após a remissão da doença. Além disso, a necessidade de controle sistemático do hCG durante o tratamento, gera estresse e ansiedade ao lembrar constantemente a mulher do diagnóstico e manutenção da doença.

As mulheres experimentam sentimento de ambivalência frente à interrupção gestacional, sentem-se culpadas e com vergonha pela suposta incapacidade reprodutiva. A não validação e reconhecimento social da perda e do luto perinatal resultam em retraimento, distanciamento e acaba influenciando negativamente a qualidade de vida, dessa mulher e seu parceiro (a), potencializando o desenvolvimento de sintomas de ansiedade e ou de depressão.

A necessidade de tratamento quimioterápico, nos casos de Neoplasia Trofoblástica Gestacional (NTG), é um importante fator de estresse para as mulheres que revelam sentimentos de impotência, desvalia, alterações na autoestima, na sexualidade e na relação conjugal (JEWELL et al., 2017, PETERSEN et al., 2005). Atitude negativa em relação à vida reprodutiva é comum e se apresenta no medo de infertilidade e na recorrência da doença em uma gestação futura (HOROWITZ et al., 2015).

A DTG é, portanto, uma experiência física e emocional intensa, sofrida e por vezes devastadora para a mulher e seu parceiro (a), que podem apresentar sofrimento psíquico por um longo período após a remissão da doença. (GRANERO et al., 2018) Nesse sentido, é de suma importância na prevenção, promoção e apoio a saúde mental dos envolvidos, o acompanhamento multiprofissional, em especial com profissionais de saúde mental.

## 4 EXAME ANATOMOPATOLÓGICO



### 4.1 Formas benignas da doença trofoblástica gestacional

#### 4.1.1 *Mola hidatiforme completa*

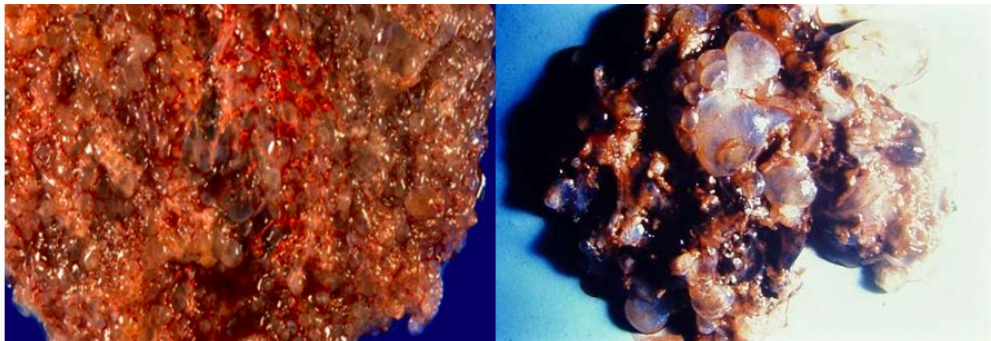
A Mola hidatiforme Completa (MHC) tem genoma totalmente derivado do genoma paterno. O cariótipo 46 XX é o mais comum, representando a duplicação do genoma haplóide de um espermatozoide e a exclusão do complemento cromossômico materno. Aproximadamente 5–10% das molas completas têm um cromossomo Y o que se explica por fertilização dispérmica. Desenvolvimento fetal, vasos ou glóbulos vermelhos fetais não são observados na mola completa porque o material que originaria o conceito é reabsorvido antes do desenvolvimento do sistema circulatório (SOPER, 2021).

Na MHC, tanto as vilosidades hidrópicas como a proliferação trofoblástica são difusas e a atipia citológica e mitose são frequentemente observadas no componente trofoblasto (SOPER, 2021).

A MHC macroscopicamente se apresenta com vesículas na totalidade da placenta e ausência de tecido fetal e membranas ovulares. No segundo trimestre, as vesículas se apresentam como vilosidades hidrópicas grandes e edemaciadas entremeadas com coágulos sanguíneos semelhantes a um cacho de uva. As vesículas são translúcidas, cheias de líquido claro, com diâmetro de 1 a 1,5 mm no primeiro trimestre e de 1,5 a 3,0 cm no segundo trimestre, podendo pesar até 2000 g ocupando até 3 litros (BRAGA et al., 2019a, BRAGA et al., 2019b) (Figura 7). Cada vesícula é a vilosidade corial que se tornou macroscópica pelo acúmulo de líquido no estroma vilositário levando à degeneração hidrópica. Microscopicamente caracteriza-se por proliferação trofoblástica e vilosidades coriônicas edemaciadas. O trofoblasto exibe atipia celular (Figura 8).

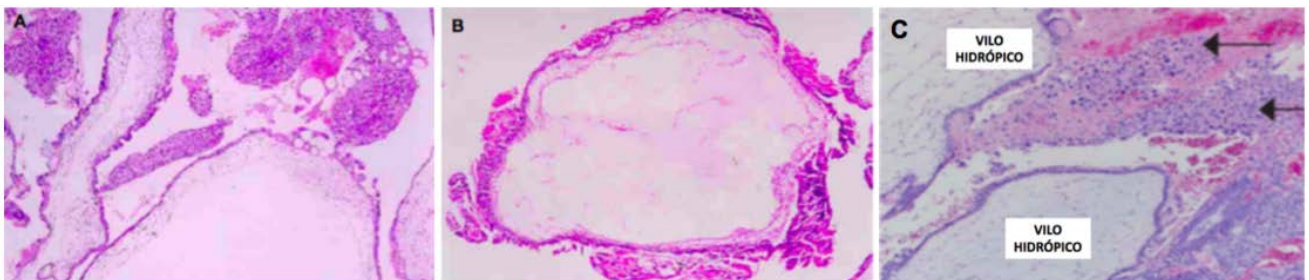


**Figura 7** – Mola hidatiforme completa: aspecto macroscópico. Evidencia as vesículas em tamanho variável, em toda a placenta.



Fonte: Acervo da Anatomia-patológica da Universidade Estadual de Campinas e do serviço de Patologia da ISCMPA.

**Figura 8**– Mola hidatiforme completa: aspecto microscópico. Vilosidades aumentadas com edema acentuado e formação de cisternas e proliferação trofoblástica exuberante (A), grande vilosidade hidrópica avascular com áreas de hiperplasia trofoblástica circunferencial (B) e vilosidades hidrópicas avasculares marcadamente edematosas com camadas de células trofoblásticas na periferia como mostram as setas (C).



Fonte: Acervo da Anatomia-patológica da Universidade Estadual de Campinas.

O gene p57 é um gene com impressão paterna, mas expresso pela mãe. Na MHC na qual não há genoma materno, o p57 não é expresso nas vilosidades coriônicas. Em contraste, a Mola Hidatiforme Parcial (MHP) e gestações não-molares têm genoma materno e expressam o gene p57. Portanto, a coloração imuno-histoquímica de p57 não pode diferenciar mola parcial de abortos espontâneos hidrópicos, mas pode ser útil para distinguir mola parcial da completa, em especial no primeiro trimestre da gestação, quando os aspectos morfológicos não estão bem caracterizados. Então, a principal aplicabilidade do p57 é no diagnóstico diferencial entre MHP, na qual será negativo, com MHC precoce (abaixo de 10 semanas), na qual será positivo (MONDAL *et al.*, 2019).

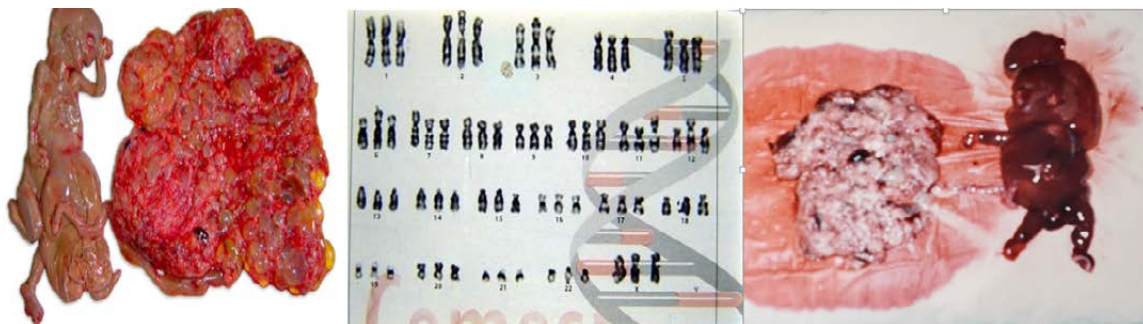
#### 4.1.2 *Mola hidatiforme parcial*

A MHP geralmente se caracteriza por triploidia e deriva de dois conjuntos de cromossomos haplóides paternos e um materno. A maioria tem um cariótipo 69XXX ou 69XXY derivado de um óvulo haplóide com qualquer duplicação do conjunto haplóide paterno de um único espermatozóide, ou menos frequentemente, de fertilização por 2 espermatozoides. A trissomia com cariótipo XYY raramente é observada e o cariótipo YYY não é observado. Evidência macroscópica ou histológica de desenvolvimento fetal, como âmnio ou vasos com glóbulos vermelhos fetais, é uma característica patológica proeminente (SOPER, 2021).

Na mola parcial, as vilosidades hidrópicas e a proliferação trofoblástica são focais. Há expressão do p57. As vilosidades são menores que na MHC e a atipia celular é discreta (SOPER, 2021). Pode haver áreas de placenta aparentemente sem alterações.

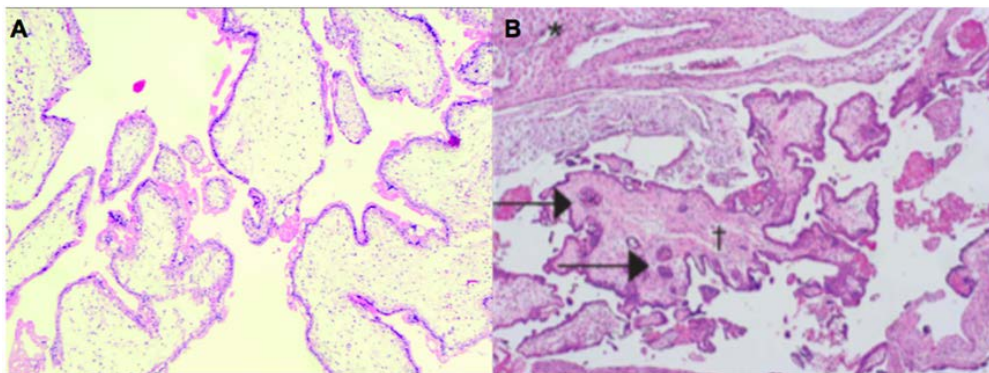
Macroscopicamente, a MHP se caracteriza pela presença focal de vesículas na placenta, às vezes associadas à presença de conceito e/ou membranas ovulares. As vesículas são menores (5 mm no primeiro trimestre e até 2 cm no segundo trimestre) e entremeiam áreas de vilosidades normais. O feto é pequeno e apresenta múltiplas malformações (Figura 9). No segundo trimestre, microscopicamente, os aspectos histológicos são bem definidos, com presença de vilosidades aumentadas, avasculares, edema de estroma e formação de cisternas central entremeadas de vilosidades normais.

**Figura 9** – Mola hidatiforme parcial: aspecto macroscópico. Evidencia as vesículas em algumas regiões da placenta e feto pequeno para a idade gestacional, às vezes com malformações, devido à triploidia, facilmente identificadas.



Fonte: ISCAMPA e Centro de Referência em DTG do RJ.

**Figura 10** – Mola hidatiforme parcial: aspecto microscópico. Vilosidades pequenas com edema estromal e apresentando discretas atipias (A) e endométrio decidualizado está no campo superior (\*), com vilosidades características centralmente (†), há edema variável das vilosidades, com recortes nas bordas e inclusões trofoblásticas (setas) dentro das vilosidades; a proliferação trofoblástica é menos pronunciada e focal (B).



Fonte: Acervo da Anatomia-patológica da Universidade Estadual de Campinas.

### 4.1.3 Nódulo de sítio placentário atípico

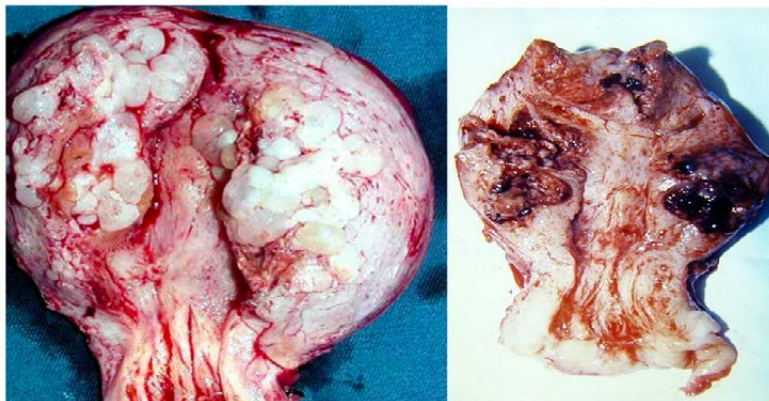
Nódulo de sítio placentário é agregado circunscrito e hialinizado do trofoblasto intermediário embebido no estroma do útero ou colo uterino, com pouca atividade mitótica. É um achado incidental e afeta o endométrio ou miométrio superficial. Pode representar sítios não envolvidos de tecido placentário de gravidez remota. É uma alteração histológica que pelo seu pequeno tamanho e delimitação pode ser removida completamente com cirurgia (ALTIERI et al., 2003, KAUR et al., 2015).

## 4.2 Formas malignas da doença trofoblástica gestacional: neoplasia trofoblástica gestacional

### 4.2.1 Mola invasora

A mola invasora é diagnosticada histologicamente pela identificação de invasão miometrial direta por vilosidades hidrópicas com proliferação trofoblástica no miométrio. Os vilos hidrópicos invadem o miométrio ou os vasos sanguíneos e a lesão pode ser hemorrágica, erosiva e se estendendo da cavidade até o miométrio (SOPER, 2021) (Figura 11). Histologicamente a mola invasora se difere do coriocarcinoma pela presença de vilos, os quais estão ausentes no coriocarcinoma (ALTIERI et al., 2003).

**Figura 11** – Mola invasora: aspecto macroscópico. Evidencia os vilos hidrópicos invadindo o miométrio do corpo uterino. Fonte: Acervo da Anatomia-patológica da Universidade Estadual de Campinas e do serviço de Patologia da ISCMPA



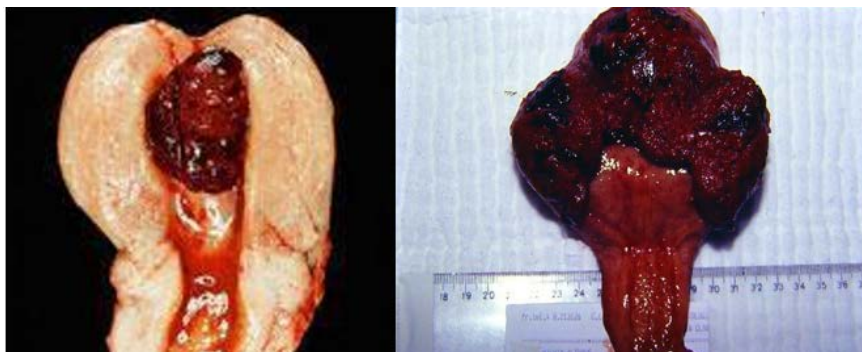
#### **4.2.2 Coriocarcinoma**

O coriocarcinoma é uma neoplasia epitelial pura, compreendendo trofoblasto neoplásico no trofoblasto intermediário, no citotrofoblasto e no sinciotrofoblasto. A atipia citológica é muito comum e a maioria dos casos apresenta contagens mitóticas elevadas. O trofoblasto apresenta atipia celular com núcleos grandes, pleomórficos, e com figuras mitóticas anormais. A aneuploidia é frequentemente identificada. Necrose central e hemorragia são frequentemente observadas em nódulos tumorais de coriocarcinoma. Não há vilosidades coriônicas. A invasão miometrial profunda é comum e pode levar à perfuração uterina. (SOPER, 2021).

Macroscopicamente o coriocarcinoma se caracteriza por um tumor que invade os tecidos adjacentes e os vasos sanguíneos, com necrose central (Figura 12). Microscopicamente se caracteriza por proliferação do sincício e citotrofoblasto entremeados de necrose e hemorragia; o trofoblasto intermediário apresenta células gigantes multinucleadas com grandes núcleos e figuras de mitose anormal (ALTIERI et al., 2003, SECKI et al., 2010; HUI, 2019) (Figura 13).

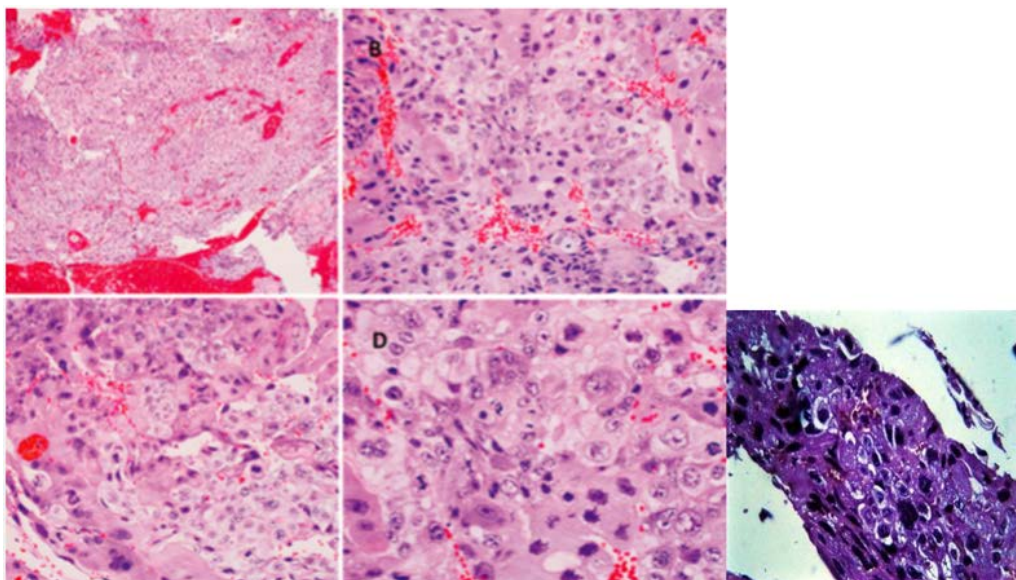


**Figura 12** – Coriocarcinoma: aspecto macroscópico. Evidencia massa tumoral com necrose central.



Fonte: Acervo do serviço de Patologia da ISCMPA.

**Figura 13** – Coriocarcinoma: aspecto microscópico. Lesão de massa sólida e destrutiva (A), com células tumorais dispostas em proliferação de células mononucleares intermediárias/citotrofoblásticas circundadas por sinciciotrofoblasto multinucleados (B e C) e atípias citológicas (D e E).



Fonte: Acervo da Anatomia-patológica da Universidade Estadual de Campinas e do serviço de Patologia da ISCMPA.

### 4.2.3 Tumor trofoblástico de sítio placentário (TTSP)

Histologicamente, o TTSP é caracterizado pela ausência de vilosidades, proliferação de células citotrofoblásticas do tipo intermediário, sem células sinciotrofoblásticas e com baixas contagens mitóticas (SOPER, 2021).

Macroscopicamente, tem consistência carnosa, coloração branca ou amarela e aspecto polipoide. Cresce da cavidade uterina para fora, invadindo endométrio, miométrio e perimétrio, nesta sequência, e provocando hemorragia e necrose (BROWN et al., 2016) (Figura 14). Microscopicamente, o TTSP é formado por lâminas ou ninhos de células monomórficas redondas ou poligonais, com citoplasma eosinofílico e núcleo hipercromático e irregular (BROWN et al., 2016, GADDUCCI et al., 2019) (Figura 15).

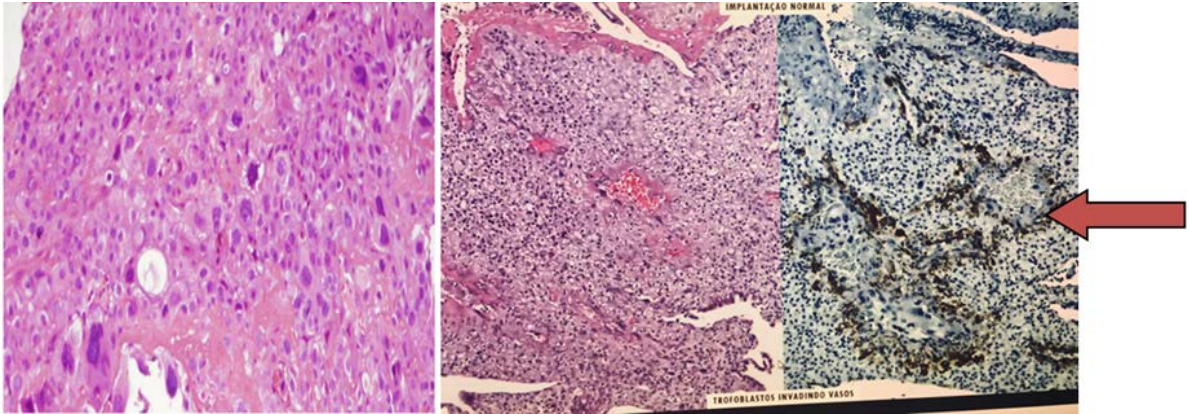
Tipicamente, o perfil imuno-histoquímico do TTSP é fortemente positivo para hormônio lactogênio placentário humano - hPL (GADDUCCI et al., 2019; REY VALZACCHI et al., 2020). Outros biomarcadores associados ao tumor incluem: citoqueratinas (difusamente positivas), receptor do fator de crescimento epidérmico (fortemente positivo) e o fator de crescimento endotelial (fortemente positivo) (GADDUCCI et al., 2019, DE NOLA et al., 2018)

**Figura 14** – TTSP: aspecto macroscópico. Evidencia massa tumoral com necrose e com (A) ou sem (B) hemorragia.



Fonte: Acervo da Anatomia-patológica da Universidade Estadual de Campinas e do serviço de Patologia da ISCMPA.

**Figura 15** – TTSP: aspecto microscópico. Ausência de vilosidades, proliferação de células trofoblásticas intermediárias com citoplasma de coloração eosinófila, sem células sinciciotrofoblásticas e baixas contagens mitóticas. IHQ para hPL em marrom na seta.



Fonte: Acervo da Anatomia-patológica da Universidade Estadual de Campinas e do serviço de Patologia da ISCMPA.

#### 4.2.4 Tumor trofoblástico epitelióide (TTE)

O tumor trofoblástico epitelióide também é derivado de células citotrofoblásticas intermediárias. Frequentemente, surgem no colo do útero ou no segmento uterino inferior, invadindo profundamente os tecidos circundantes. Seu diâmetro pode variar de 0,5 a 15 cm. Macroscopicamente identifica-se lesão necrótica e hemorrágica (Figura 16). Microscopicamente, este tumor compreende ninhos de células trofoblásticas intermediárias relativamente brandas com citoplasma eosinofílico a claro frequente e forte expressão de p63. As células trofoblásticas intermediárias são uniformes e monomórficas crescendo em ninhos arredondados, folhas e, ocasionalmente, cordões (Figura 17). Apresenta uma matriz tipo hialina e necrose extensa circundando vasos sanguíneos em uma distribuição semelhante a um mapa, denominada necrose geográfica. Os tumores trofoblásticos epitelióides podem ser diagnosticados erroneamente como carcinoma escamoso de colo de útero (HUI, 2019; SOPER 2021).

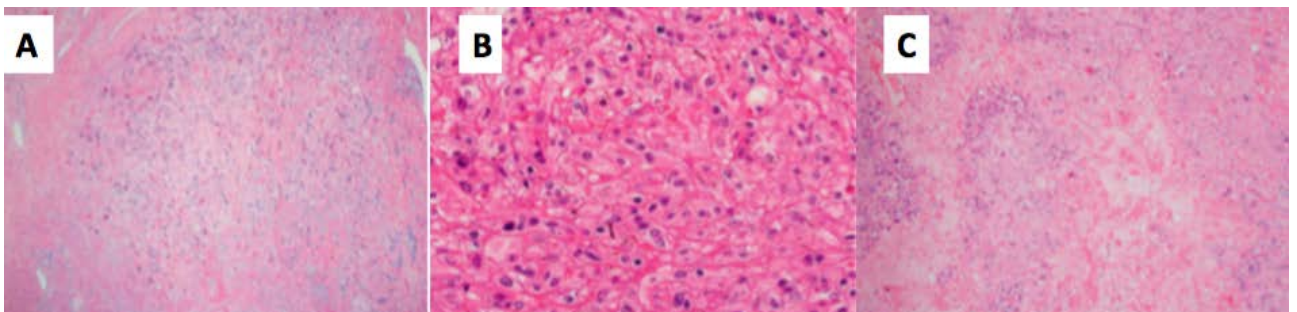


**Figura 16** - TTE: aspecto macroscópico. Lesão necrótica e hemorrágica.



Fonte: Acervo do serviço de Patologia da ISCMPA

**Figura 17** – TTE: aspecto microscópico. Apresenta proliferação expansiva (A) de ninhos tumorais coesivos de células tumorais epitelioides intermediárias (B) misturadas com materiais hialinizados degenerativos e necrose tumoral geográfica (C). F



Fonte: Acervo da Anatomia-patológica da Universidade Estadual de Campinas e do serviço de Patologia da ISCMPA.

O perfil imuno-histoquímico do TTE é positivo para citoqueratinas, inibina alfa, antígeno epitelial de membrana (EMA), gonadotrofina coriônica humana (hCG), hormônio lactogênio placentário humano (hLP) entre outros (GADDUCCI et al., 2019).



## 5 SEGUIMENTO AMBULATORIAL PÓS-ESVAZIAMENTO MOLAR



Após o esvaziamento molar a paciente deverá ser encaminhada para seguimento ambulatorial, preferencialmente, em um serviço de referência. O início deste seguimento deve ocorrer na semana posterior ao esvaziamento, mesmo antes da obtenção do resultado histopatológico, baseado na suspeita diagnóstica decorrente do quadro clínico, ultrassonográfico e valor de hCG elevado.

Na primeira consulta ambulatorial, faz-se necessária a explicação da doença e do comportamento dela. Uma escuta qualificada e um bom acolhimento promoverá uma maior adesão da mulher ao serviço. Fundamental dar explicações claras e objetivas sobre a doença, sobre o risco de evolução para neoplasia e assegurar que houve real compreensão do que foi explicado. Enfatizar que no caso de evolução para neoplasia o hCG, hormônio produzido pelo tumor, começará a se elevar a cada semana, possibilitando o diagnóstico da malignização em fase precoce, antes que apareçam sintomas enfatizando a importância do seguimento. Ressaltar que a neoplasia trofoblástica gestacional quando diagnosticada em fase inicial é curável em praticamente 100% dos casos com manutenção da capacidade reprodutiva.

Para o seguimento da mola hidatiforme pós-esvaziamento, é usado unicamente o marcador tumoral hCG, cujos valores descendentes até a normalização, configuram a remissão espontânea da doença e sua elevação ou platô representam evolução para neoplasia trofoblástica gestacional (NTG). Não há necessidade de exames de imagem complementares. Em torno de 15% a 20% das molas hidatiformes completas e 0,5 a 5% das molas hidatiformes parciais evoluem para neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) e necessitam de tratamento adicional (BRAGA et al., 2019b).

Idealmente, devemos ter o valor de hCG antes do esvaziamento da mola hidatiforme (MH). Quando este número estiver apresentado sem um valor definido, por exemplo hCG >15000 mUI/mL, quando possível, solicitar que o laboratório faça a diluição da amostra para que o valor exato do hCG seja obtido. Este valor representará o ponto inicial da curva de regressão do hCG. A partir daí serão colocadas as dosagens semanal ou quinzenalmente. Após três valores semanais normais (menor que 5mUI/mL), mudar o intervalo entre as dosagens para mensal. No caso de MHC prosseguir o seguimento por 6 meses consecutivos e no caso de MHP por 1 mês (BRAGA et al., 2019b). Os casos que não forem classificados como parcial ou completa, serão acompanhados como MHC. Após este período as pacientes são consideradas com remissão completa da mola hidatiforme e liberadas do seguimento pós-molar e para nova gravidez.

Durante todo o seguimento pós-molar as pacientes necessitam fazer anticoncepção rigorosa, preferentemente hormonal, que deve ser iniciada,

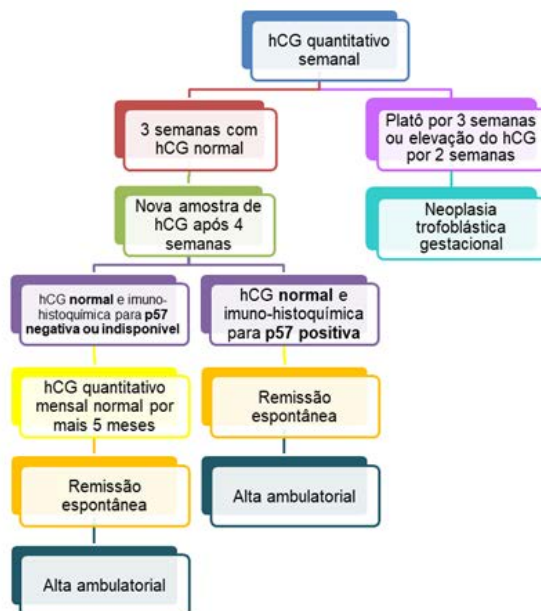
imediatamente, após o esvaziamento uterino (BRAGA et al., 2019b). Os dispositivos intrauterinos são contraindicados na contracepção durante o seguimento pós-molar.

### Fluxograma 1 – Seguimento pós-molar.

#### Mola Hidatiforme Completa (1.)



#### Mola Hidatiforme Parcial (2.)



Fonte: do autor.

## 6 CONTRACEPÇÃO



Todas as mulheres diagnosticadas com mola hidatiforme devem fazer contracepção durante o período do seguimento pós-esvaziamento molar. Como o pilar do seguimento é a dosagem dos níveis de hCG, uma nova gestação deve ser evitada nesse período. Importante esclarecer que o uso de contracepção hormonal não aumenta as chances de evolução da mola hidatiforme para NTG, nem aumenta as chances de uma nova mola em uma próxima gestação. (BELFORT et al., 2007)

A contracepção utilizando métodos hormonais, sejam eles a pílula combinada, pílula de progesterona, injetável mensal combinado, injetável trimestral de progestógeno, o implante contraceptivo subdérmico de etonogestrel e o adesivo transdérmico com hormônios combinados pode ser realizada de forma segura em pacientes em seguimento de mola hidatiforme ou NTG e possui os maiores índices de eficácia contraceptiva (FSRH, 2017; DANTAS et al., 2017). Deve ser iniciada logo após o esvaziamento uterino sem necessidade de aguardar parada do sangramento genital após aspiração uterina. O uso de preservativo masculino deve ser aconselhado para pacientes com contraindicação do uso de contracepção hormonal. Os métodos comportamentais não são indicados por ser muito difícil o reconhecimento do período fértil após esvaziamento uterino (FEBRASGO, 2015).

Os injetáveis trimestrais com progestógenos são especialmente indicados para pacientes com pouca aderência ao uso adequado de pílulas, devido à sua praticidade de administração. Além disto, quando presente sangramento uterino decorrente de malformação arteriovenosa uterina (MAV) consequente à DTG, o injetável trimestral poderá atuar também como tratamento do sangramento (FEBRASGO, 2015).

O uso de dispositivo intrauterino (DIU), seja de cobre ou hormonal, não está indicado em pacientes durante o seguimento pós-molar, especialmente com hCG positivo, pelo risco de hemorragia e perfuração uterina em caso de eventual evolução para neoplasia trofoblástica gestacional (BELFORT et al., 2007). Em casos selecionados, seu uso poderá ser considerado, após a paciente atingir normalização do hCG por pelo menos 3 semanas (FSRH, 2017).

O médico deverá aconselhar de forma clara e precisa apresentando todos os métodos disponíveis permitindo que a paciente se sinta confortável em fazer sua escolha, apenas interferindo se o método escolhido não for o melhor para a mesma, levando em consideração a eficácia, segurança e os critérios de elegibilidade da OMS (FEBRASGO, 2015).

## 7 NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL PÓS-MOLAR



Aproximadamente 15 % a 40% das pacientes desenvolvem NTG pós-molar, que é diagnosticada pela curva de regressão anormal de hCG, cujos critérios diagnósticos são apresentados a seguir (BISCARO et al., 2015, NGAN et al., 2018):

- a) Quatro valores ou mais de hCG em platô\* em um período superior a três semanas, ou seja, nos dias 1, 7, 14 e 21 ou
- b) Aumento\*\* nos níveis de hCG por três medidas consecutivas ou mais, ao menos por duas semanas, ou seja, nos dias 1, 7, e 14 ou.
- c) Diagnóstico histológico de coriocarcinoma.

\*Platô = variação menor que 10% entre os valores de hCG

\*\*Aumento = aumento de pelo menos 10% entre os valores de hCG

Ressalte-se que para o diagnóstico da NTG pós-molar a presença de um critério dos acima citados é suficiente.

Deve-se destacar o fato de, na maioria das vezes, o diagnóstico da NTG ser químico-hormonal (critérios 1 e 2) e de não necessitar de exame histopatológico, tampouco da identificação de lesões nos exames de imagem. As lesões de NTG costumam ser friáveis, tornando sua abordagem por biópsia um risco desnecessário. Assim, eventual metástase vaginal visibilizada ao exame ginecológico, que é representada por nódulo violáceo ou escurecido, não deve ser biopsiada. Pela pouca familiaridade com a patologia em decorrência de sua baixa frequência, alguns centros de oncologia e áreas regulatórias por vezes requisitam, equivocadamente, laudo histopatológico para liberação de tratamento quimioterápico. Para fins de liberação de tratamento oncológico, deve ser anexada à APAC (autorização para procedimento de alta complexidade), laudos consecutivos de hCG com valores em platô ou elevação e o laudo histopatológico de mola hidatiforme (BRAGA et al., 2019b).

## 8 NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL APÓS GESTAÇÃO NÃO MOLAR



A neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) pode também ter origem em outros tipos de eventos gravídicos, tais como abortamento, gravidez ectópica, gravidez a termo ou pré-termo, além da gravidez molar (BRAGA et al., 2019b).

A suspeita é levantada em mulher que apresenta sangramento vaginal anormal e que tenha tido na vida uma gravidez, que pode ser recente ou há vários anos. Deve ser feito um simples teste qualitativo de hCG em urina ou no sangue, quando disponível, em todos os casos de sangramento vaginal persistente ou irregular com duração de 8 ou mais semanas após o parto (TIDY et al., 2021).

Várias séries de relatos de caso têm mostrado que hemorragia vaginal é o sintoma mais comum de NTG após aborto ou pós-parto. Sintomas de metástases como dispneia, hemoptise, convulsões e paralisias podem ocorrer mais raramente (TIDY et al., 2021). Assim, a pesquisa do hCG como marcador tumoral na presença de metástase em paciente sem sítio primário identificado é fundamental para diagnóstico de NTG pós-gestação não molar.

A NTG pós-gestação não molar pode corresponder a coriocarcinoma, tumor trofoblástico do sítio placentário e tumor trofoblástico epitelióide. O primeiro é constituído predominantemente por cito e sinciotrofoblasto e os dois últimos por trofoblasto intermediário. A produção de hCG pelo trofoblasto intermediário é discreta, de modo que pacientes acometidas por TTSP e TTE, apresentam níveis baixos do hormônio hCG (geralmente abaixo de 1000 mUI/mL), enquanto estará elevado em casos de coriocarcinoma.

Para fins de liberação de tratamento oncológico do coriocarcinoma gestacional proveniente de gestação não molar, nem sempre é disponível laudo histopatológico confirmatório de coriocarcinoma. Deverá ser anexada à APAC, laudo de exame de imagem evidenciando lesão uterina ou lesões metastáticas, e laudo de hCG elevado (TIDY et al., 2021).

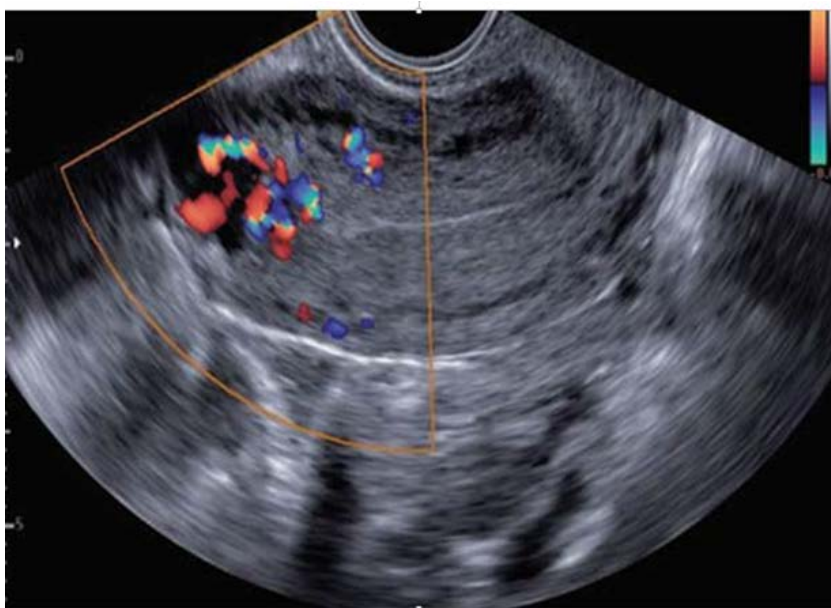
## 9 EXAMES DE IMAGEM PARA RASTREAMENTO DE METÁSTASES EM PACIENTES COM NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL PÓS-MOLAR

Para as pacientes em seguimento pós-molar que evoluem para NTG a pesquisa de metástases vaginais é feita pelo exame dos órgãos genitais externos e especular. Habitualmente as metástases vaginais se apresentam como nódulos com coloração violácea. Como dito anteriormente, as mesmas não devem ser biopsiadas, pois podem sangrar de forma copiosa (BRAGA et al., 2019b).

### 9.1 Ultrassonografia pélvica transvaginal

Deve ser realizada ultrassonografia pélvica transvaginal com Dopplerfluxometria. O exame é importante para descartar uma nova gestação ou restos molares por esvaziamento incompleto ou detectar invasão miometrial pelo tecido trofoblástico. As imagens uterinas correspondentes à invasão miometrial podem corresponder a massa miometrial focal que variam desde uniformemente ecogênica ou hipoeecogênica quanto complexa ou multicística. Espaços anecoicos dentro da massa estão relacionados à hemorragia, necrose tecidual, cistos (vesículas hidrópicas) ou espaços vasculares. Estas alterações ultrassonográficas não são específicas, devendo-se fazer diagnóstico diferencial com outras anomalias malignas pélvicas ou mesmo com o mioma e a adenomiose. A correlação da história clínica com os níveis de hCG e com a Dopplerfluxometria é fundamental para o diagnóstico correto. Como a imagem dos subtipos de NTG são indistinguíveis entre si, a hipótese diagnóstica segue nesta sequência: a primeira é a de mola invasora; na vigência de metástase, a suspeita recai sobre o coriocarcinoma. Mesmo sem ter a confirmação histológica, inicia-se o tratamento quimioterápico, o qual é igual para as duas entidades. Importante lembrar que o encontro de ultrassonografia pélvica sem nenhuma anormalidade uterina ou anexial não inviabiliza o diagnóstico de NTG. (LIMA et al., 2016)

**Figura 18** – Ultrassonografia transvaginal de paciente com elevação dos níveis de gonadotrofina coriônica humana no seguimento pós-molar. Observa-se a presença de áreas hipoeecogênicas no miométrio, com aspecto de “queijo suíço”, hipervascular na dopplerfluxometria, o que sugere mola invasora.

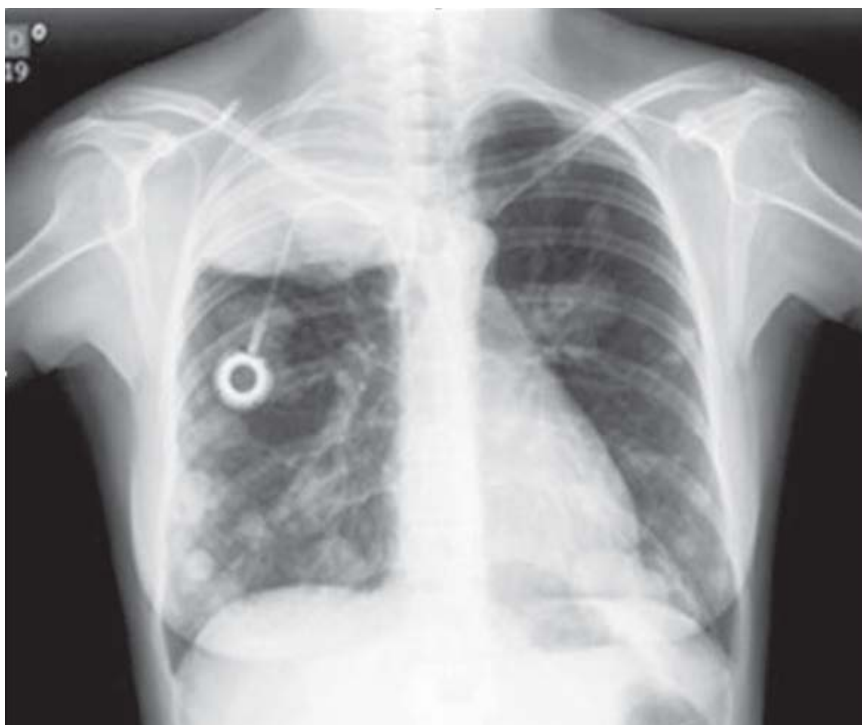


Fonte: LIMA et al. 2016.

## 9.2 Radiografia de tórax

A radiografia de tórax é o exame de escolha para avaliação de metástase pulmonar e todas as pacientes com NTG pós-molar devem realizá-la. A imagem típica da metástase pulmonar é a de nódulos densos com contornos bem definidos, geralmente múltiplos e bilaterais (Figura 19).

**Figura 19** – Radiografia de tórax em incidência posteroanterior de paciente em seguimento pós-molar. Observam-se inúmeros nódulos metastáticos densos, bilaterais, de tamanhos variados.



Fonte: LIMA et al. 2016.

Pacientes sem metástases pulmonares à radiografia de tórax não necessitam de outros exames complementares para avaliação de metástases. Se a radiografia de tórax apresentar nódulos maiores de 1 cm ou for inconclusiva, deve-se prosseguir a investigação com tomografia de tórax e ressonância nuclear magnética do cérebro (SECKL et al., 2013).

### 9.3 Tomografia computadorizada de tórax

Apesar da maior sensibilidade da TC em detectar micrometástases de NTG, a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia - FIGO recomenda a radiografia de tórax como o primeiro exame para avaliação pulmonar. A identificação de micrometástases à TC de tórax (< 1 cm) não muda o escore de risco da paciente visto que o prognóstico do tratamento da neoplasia é excelente e semelhante ao de casos de neoplasia não metastática. A contagem de metástases pulmonares na pontuação de risco da OMS/FIGO deve ser feita pela radiografia (REZENDE et al., 2013, BRAGA et al., 2021a). Na TC de tórax devem ser contados apenas os nódulos com medida  $\geq 1$  cm



e na presença delas, prosseguir investigação com ressonância nuclear magnética do cérebro (SECKL et al., 2013).

#### 9.4 Ressonância nuclear magnética de cérebro

Devem ser realizadas nos casos em que são diagnosticadas metástases pulmonares, visto que normalmente acontecem por via hematogênica antes das metástases de outros sítios. Em caso de diagnóstico histológico de coriocarcinoma também devem ser realizados por seu maior risco de doença metastática. Também devem ser realizados em caso de quimiorresistência e recidiva para identificação de sítios de manutenção da produção de hCG. Geralmente tem grande valor nas intervenções de exceção como administração de metotrexate intratecal nas metástases cerebrais intrameníngeas ou no planejamento de cirurgias complementares para retirada de focos quimiorresistentes (REZENDE et al., 2013, LOK et al., 2020, BRAGA et al., 2021b).

#### 9.5 Tomografia de abdome total

Deverá ser realizada para avaliação de metástases especialmente em fígado e rins, naquelas pacientes com metástase pulmonar.

#### 9.6 Tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT)

A indicação de PET-CT, embora não habitual para o diagnóstico, tem valor na neoplasia resistente à quimioterapia e também na recidiva da neoplasia (BRAGA et al., 2019a; LOK et al., 2020).

## 10 EXAMES DE IMAGEM PARA RASTREAMENTO DE METÁSTASES EM PACIENTES COM NEOPLASIA TROFOBBLÁSTICA GESTACIONAL APÓS GESTAÇÃO NÃO MOLAR

---



Em todas as pacientes deve ser realizado exame físico completo minucioso e o exame especular para avaliar presença de metástases vaginais. Diferentemente das pacientes com NTG pós-gestação molar a pesquisa de metástases em casos de NTG pós-gestação não molar deve ser ampliada e inclui ultrassonografia de pelve transvaginal com Dopplerfluxometria, ressonância magnética nuclear de pelve e cérebro, tomografia de tórax e abdome (SECKL et al., 2013).

A indicação de PET-CT, embora não habitual para o diagnóstico, tem valor em casos selecionados para respaldar o significado de achados de outros exames imagem bem como no controle de tratamento do TTSP e TTE por conta da baixa confiabilidade nos níveis séricos de hCG nestes tumores (SECKL et al., 2013).

# 11 CLASSIFICAÇÃO DA NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL

A escolha do tratamento da neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) com quimioterapia é baseada na combinação do estadiamento anatômico FIGO e o sistema de pontuação prognóstica da OMS com base em fatores de risco. Os tumores são classificados em duas categorias: NTG de baixo risco (pontuação igual ou menor a 6 e estadio FIGO I-III) e alto risco (pontuação igual ou maior a 7, estadio I-III e em todos os casos de estadio FIGO IV). A pontuação está associada ao risco de desenvolvimento de resistência à quimioterapia com agente único, orientando a escolha do melhor esquema de quimioterapia de primeira linha (BISCARO et al., 2015; NGAN et al., 2018). Pacientes com pontuação igual ou maior a 12 apresentam maior mortalidade e são classificadas como ultra-alto risco, com tratamento sistêmico adaptado a essa condição (KONG et al., 2017). A classificação da paciente com NTG deve ser grafada utilizando o estadio anatômico em algarismo romano, dois pontos, escore de risco em algarismo arábico. Por exemplo, I:3 (estadio anatômico I e escore de risco 3). TTSP e TTE são classificados conforme o estadiamento anatômico FIGO, sem escore de risco OMS, uma vez que o tratamento de eleição destes tumores é cirúrgico e não quimioterápico. Os fatores envolvidos no prognóstico do TTSP e TTE permanecem controversos. A análise dos casos do Reino Unido mostrou 2 fatores de mau prognóstico da doença: intervalo de 48 meses ou mais entre a gravidez que deu origem ao tumor e o tumor e estadio anatômico IV (HANCOK, 2021).

## 11. Estadiamento anatômico

O estadiamento da NTG deve seguir o estadiamento anatômico da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) de 2000, publicado em 2002.

**Tabela 4** –Estadiamento anatômico da NTG. Fonte: Adaptado de FIGO ONCOLOGY COMMITTEE staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000, 2002.

ESTÁDIO	CARACTERÍSTICAS
Estadio I	Doença restrita ao corpo do útero
Estadio II	NTG em pelve, vagina, anexos, ligamento largo
Estadio III	NTG com extensão para os pulmões, com ou sem envolvimento genital
Estadio IV	Todos os outros locais de metástases

## 11.2 Escore de risco

Os fatores de risco considerados no sistema são a idade da mulher em anos, o tipo de gestação que deu origem à NTG (se molar, aborto ou gestação a termo), o intervalo em meses entre esta gestação e a NTG, o valor do hCG antes do início do tratamento (ou seja, o hCG no momento do diagnóstico da NTG, e não o hCG antes do esvaziamento molar), o tamanho do maior tumor em centímetros, sítio e número de metástases, além do esquema de quimioterapia que foi usado em caso de falha prévia. Deve ser feita a soma das pontuações de cada fator de risco apresentados pela mulher (FIGO, 2002).

**Tabela 5** – Escore de risco da neoplasia trofoblástica gestacional.

<b>ESCORE DE RISCO</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>4</b>
Idade (anos)	<40	≥40	–	–
Gestação anterior	Mola	Aborto	Gestação a termo	–
Intervalo (meses) entre gestação antecedente e NTG	<4	4-6	7-12	>12
hCG (UI/L) pré-tratamento da 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), incluindo útero	–	3-4 cm	≥5 cm	–
Sítio de metástases	Pulmão	Baço, rim	Gastrintestinal	Cérebro, fígado
Nº de metástases	–	1-4	5-8	>8
Falha da QT	–	–	Agente único	2 ou mais agentes

Fonte: FIGO, 2002.

O escore de risco da FIGO 2000 para NTG é uma tentativa de padronizar uma doença de múltiplas apresentações e que ainda apresenta limitações para direcionar o manejo dessas pacientes, principalmente naquelas com escores de risco 5 e 6 e no grupo de pacientes de ultra-alto risco. O uso do sistema de escore atual é essencial para padronização de conduta nesta condição rara e comparação de resultados em estudos colaborativos internacionais (NGAN et al., 2015).

## 12 TRATAMENTO NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL (NTG) DE BAIXO – RISCO – ESTÁDIOS DA FIGO: I, II, III COM ESCORE DE RISCO $\leq 6$



### 12.1 Recomendações gerais

1. Quimioterapia (QT) por agente único, principalmente para pacientes que não completaram a prole.
2. Histerectomia, se a paciente tiver idade  $> 40$  anos, com prole completa, ou caso haja chances de ocorrer não aderência ao seguimento e tratamento propostos (PIRES et al., 2012).

Metotrexato (MTX) e actinomicina D (Act-D) são fármacos efetivos, de eficácia semelhante e com pouca toxicidade, no tratamento de primeira linha da NTG de risco-baixo.

### 12.2 Recomendação

MTX, 1 mg/kg, via IM, nos D1, D3, D5 e D7 + DL-leucovorin (ácido folínico) 15 mg VO nos dias D2, D4, D6 e D8 do ciclo, a cada 2 semanas (continuar por 3 ciclos após a normalização de hCG, inferior a 5 mUI/mL, como QT de consolidação).

Avaliar histerectomia se a paciente tiver idade  $> 40$  anos, com prole completa, ou caso haja chances de ocorrer não aderência ao seguimento e tratamento propostos (CAGAYAN et al., 2008, PIRES et al., 2012, BOLZE et al., 2018).

### 12.3 Comentários sobre as opções terapêuticas de primeira linha

1. Um estudo retrospectivo incluindo 351 pacientes avaliou o impacto do número de ciclos de consolidação de MTX; a taxa de recorrência em pacientes tratadas com 3 e 2 ciclos foi de 4 e 8,3% ( $p=0,006$ ), respectivamente, favorecendo 3 ciclos de consolidação como conduta de escolha (LYBOL et al., 2012).
2. MTX está contraindicado na vigência de disfunção hepática ou renal grave, de derrame pleural ou ascite importante, e de volumosos cistos tecaluteínicos ovarianos. Os efeitos colaterais mais frequentes com uso de MTX são fadiga (35%); mucosite oral (67%); síndrome de olho seco (33%); náuseas (15%) e dor pleural (15%). Os efeitos colaterais mais comuns com Act-D são náuseas e vômitos (60%);

- mucosite oral (36%); diarreia (15%) e dor epigástrica (15%); e a possibilidade de flebite caso haja extravasamento (UBERTI et al., 2015, MAESTÁ et al., 2020).
3. Uberti et al. em 2015, em estudo brasileiro – análise retrospectiva de 2 coortes concorrentes com 194 pacientes com NTG de baixo-risco – comparando, em primeira linha de tratamento, o emprego do MTX/ácido folínico em ciclos de 8 dias repetido, a cada 2 semanas, administrado a 115 pacientes, durante 20 anos, versus o uso de Act-D em pulso, a cada 15 dias, administrada a 79 pacientes, durante 16 anos, observou-se que os 2 grupos eram clinicamente semelhantes e, as pacientes participaram da primeira opção terapêutica. Resultados mais importantes: foram similares nos 2 grupos: a frequência de resposta completa à primeira linha de tratamento [75,7% com MTX/AF versus 67,1% com Act-D em pulso ( $p=0,100$ )]; o número de ciclos de QT, o tempo para atingir a remissão da neoplasia (mediana MTX/AF = 9 semanas; Act-D em bolus = 10 semanas); a resposta final com QT por agente único foi elevada nos 2 grupos mas 13% maior quando o tratamento foi iniciado com MTX/AF (94,8% com MTX/AF versus 83,5% com Act-D em pulso = 83,5% ( $p<0,01$ )). A frequência de necessidade de histerectomia e de recidiva da neoplasia foram baixas e similares. (respectivamente 3 e 1%). Apesar de a frequência de efeitos colaterais ser elevada nos 2 grupos e maior nas pacientes que receberam Act-D (MTX/AF = 70,1% versus Act-D em pulso = 87%), a toxicidade era graus 1 e 2. Nenhuma paciente evoluiu a óbito por NTG.
  4. Outros esquemas terapêuticos de MTX comumente usados na prática clínica são: MTX na dose de 50 mg/m<sup>2</sup> IM semanalmente e MTX na dose de 0,4 mg/kg EV, do D1 ao D5 (máximo de 25 mg/dia) repetido a cada 14 dias. Entretanto, o MTX semanal não deve ser utilizado por apresentar as maiores taxas de resistência primária (HOSKINS et al., 2020).
  5. Outro estudo prospectivo randomizado não encontrou diferença significativa em taxa de resposta ou segurança e análises de custo-efetividade foram equivalentes entre as duas medicações (YARANDI et al., 2016).
  6. O estudo de fase III, NRG/GOG275, fechado precocemente por recrutamento baixo, comparou Act-D em pulso versus MTX em esquema de múltiplos dias (5 ou 8). Em 57 pacientes incluídas, esquemas à base de MTX levaram a 88% de resposta completa (RC) em comparação a 79% no braço Act-D; a taxa de sobrevida no estudo foi 100% em ambos os braços, sem diferença de qualidade de vida entre eles (SCHINK et al., 2020).
  7. Foi também reportado que a realização de uma segunda curetagem uterina pode evitar QT em alguma paciente. A redução na indicação de QT ocorreu em 9-40% das pacientes nessas séries de casos. No entanto, os achados são conflitantes entre os estudos, os quais são pequenos e não randomizados; além disso, o benefício parece ser restrito a pacientes com NTG não metastática e níveis de hCG abaixo de 5.000 UI/L (OSBORNE et al., 2016).

## 12.4 Tratamento de segunda linha

Na vigência de efeitos colaterais limitantes à continuidade do tratamento (toxicidade significativa) ou falha ao regime de primeira linha, o tratamento substituto deve se basear na droga não usada no primeiro momento, MTX ou Act-D (LURAIN, 2011, UBERTI *et al.*, 2015).

## 12.5 Comentários sobre as opções terapêuticas na segunda linha

1. Em pacientes resistentes ao MTX, com NTG de baixo-risco baixo e marcador tumoral baixo ( $\text{hCG} \leq 100 \text{ mU/mL}$ ), a taxa de resposta com resgate com Act-D gira em torno de 85% (MCNEISH *et al.*, 2002). Em pacientes com NTG de baixo-risco resistentes ao MTX e  $\text{hCG} > 300 \text{ UI/L}$ , a carboplatina (Carbopt) levou a remissão completa (RC) em 17 de 21 pacientes (81%), com boa tolerância. As 4 mulheres que não apresentaram RC foram submetidas a resgate com etoposídeo e Act-D, com resposta de 100%. A Carbopt foi administrada com AUC de 6, a cada 21 dias, até normalização do hCG e por 2 ciclos adicionais de consolidação após a normalização deste (WINTER *et al.*, 2016). A Carbopt pode ser uma opção em contexto de NTG de baixo-risco com resistência a MTX e dificuldade de acesso a Act-D (WINTER *et al.*, 2016; MORA *et al.*, 2019).
2. Em estudo retrospectivo de 155 pacientes com NTG, 4 pacientes receberam capecitabina em segunda linha, atingindo taxa de RC de 75%, levando os autores a sugerirem que essa possa ser uma opção terapêutica para se evitar poliquimioterapia, dado que precisa ser confirmado em uma coorte maior, idealmente em estudo randomizado. Em outros cenários, poliquimioterapia poderá ser necessária (BIANCONI *et al.*, 2017).
3. Em análise retrospectiva de 109 pacientes com doença localizada, a realização de histerectomia levou à redução do número de ciclos de QT em relação a casos controle (1,5 versus 5,8), devendo ser considerada naquelas com prole completa (EYSBOUTS *et al.*, 2017).
4. A histerectomia pode ser considerada em mulheres com doença localizada no útero e resistente à QT, por estar associada à cura e eventual diminuição da quantidade de ciclos da QT a ser administrada. É importante que a persistência ou recorrência de doença envolvendo o útero seja documentada por exames de imagens (US com Doppler a cores e RNM de pelve) devido à ausência de benefício em realizar a histerectomia de resgate em mulheres sem evidência radiológica de comprometimento uterino (CAGAYAN *et al.*, 2008, PIRES *et al.*, 2012, BOLZE *et al.*, 2018).
5. Nos casos de NTG de baixo-risco as taxas de recidiva pós-tratamento são baixas (em torno de 3%), mas justifica a necessidade de um seguimento pós-tratamento no mínimo por 1 ano após o final da QT. Em quatro séries da literatura, remissões prolongadas em pacientes com doença recorrente e/ou persistente foram atingidas em 12 de 14, 10 de 14, 9 de 12 e 2 de 8 casos, respectivamente (PIRES *et al.*, 2012, UBERTI *et al.*, 2015).

## 13 TRATAMENTO DA NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL DE ALTO RISCO: ESTADIO IV OU ESCORE RISCO $\geq 7$ INDEPENDENTE DO ESTADIO



### 13.1 Referência para centro/serviço especializado

A NTG é altamente curável, mesmo quando de alto risco com múltiplas metástases. A chance de cura é maior especialmente quando as pacientes são tratadas em centros com experiência e grande número de casos ao ano (LOK et al., 2020). Dessa forma, sempre que possível, as pacientes devem ser encaminhadas para Centros/serviços de Referência logo que diagnosticadas com NTG.

### 13.2 Primeira linha de tratamento

A quimioterapia é a principal modalidade de tratamento para pacientes com NTG de alto risco.

É importante pontuar a importância do uso de anticoncepcionais durante o tratamento com quimioterapia, com a finalidade de evitar gestação e proteger os ovários de mulheres jovens que ainda desejam engravidar da toxicidade secundária à quimioterapia (BRAGA et al., 2021b).

A NTG de alto risco deve ser tratada com poliquimioterapia, já que quando tratada com agente único o risco de resistência à quimioterapia é alto, com baixas taxas de remissão.

O regime de escolha para essas pacientes é o EMA-CO que combina etoposide, metotrexato (MTX) e actinomicina D (ActD) no dia 1, etoposide e Act-D no dia 2, ciclofosfamida e vincristina no dia 8 (EMA-CO), com ciclos a cada duas semanas (tabela 6). As taxas de resposta a este regimes estão entre 71 e 78% e sobrevida em longo prazo entre 85 e 94% (BOWER et al., 1997). O uso de profilaxia com fator de crescimento de colônia de granulócitos (GCSF), quando disponível, deve ser utilizado para evitar atrasos relacionados à mielotoxicidade, mantendo-se assim, a intensidade de dose. O tratamento deve ser continuado até que o nível de hCG esteja indetectável. Após a normalização do hCG três ciclos de manutenção adicionais de EMA-CO devem ser oferecidos (BRAGA et al., 2021b).



**Tabela 6** – Quimioterapia EMA-CO (etoposide, metotrexate, actinomicina-D, ciclofosfamida, vincristina).

<b>Regime 1</b>	
<b>Dia 1</b>	
Etoposide	100 mg/m <sup>2</sup> infusão intravenosa, por 30 minutos
Actinomicina-D	0,5 mg bolus intravenoso
Metotrexate	100 mg/m <sup>2</sup> bolus intravenoso
	200 mg/m <sup>2</sup> infusão intravenosa, por 12 horas
<b>Dia 2</b>	
Etoposide	100 mg/m <sup>2</sup> infusão intravenosa, por 30 minutos
Actinomicina-D	0,5 mg bolus intravenoso
Ácido folínico de resgate	15 mg intramuscular ou oral, a cada 12 horas, por 4 doses (iniciando 24 horas após o início da infusão de metotrexate)
<b>Regime 2</b>	
<b>Dia 8</b>	
Vincristina	1 mg/m <sup>2</sup> bolus intravenoso (máximo 2 mg)
Ciclofosfamida	600 mg/m <sup>2</sup> infusão intravenosa, por 30 minutos
<i>Os dois regimes se alternam semanalmente</i>	

Fonte: adaptado de Ngan *et al.*, 2018.

### 13.3 Regimes alternativos

A combinação de etoposide e cisplatina no dia 1 alternando com etoposide, MTX e ActD no dia 8 (EP-EMA modificado, sem etoposide e ActD no dia 2 de EMA; e cisplatina 75 mg/m<sup>2</sup> ao longo de 3 horas) (MAESTÁ *et al.*, 2007), com ciclos a cada duas semanas, é um regime alternativo empregado em muitos centros, para o tratamento da NTG de alto risco, com taxas de remissão e sobrevida semelhantes, porém com toxicidade um pouco maior (neurotoxicidade, toxicidade gastrointestinal, neutropenia febril) (LYBOL *et al.*, 2013). A redução da toxicidade do protocolo EP/EMA (NEULANDS *et al.*, 2000) é conseguida pela subtração do etoposide e Act-D no dia 2 de EMA e mudança no modo de administração da cisplatina. Em vez de doses fracionadas de 25 mg/m<sup>2</sup> a cada quatro horas, é feita infusão de 75 mg/m<sup>2</sup> em três horas (MAESTÁ *et al.*, 2007). Além disso, são necessários: pré e pós-hidratação, administração de antieméticos (ondansetrone - antagonista do receptor 5-HT<sub>3</sub> de serotonina, corticosteróide - dexametasona) e uso de manitol a 20% em quantidade semelhante à da platina. Recomenda-se o uso de GCSF, com início 48 horas após o término da quimioterapia e interrupção 48 horas antes do próximo tratamento. Esse procedimento evita atrasos e redução das doses de quimioterapia em decorrência de neutropenia, principal causa da descontinuidade do regime EP/EMA.

### 13.4 Papel da cirurgia

Procedimentos cirúrgicos foram realizados em 32% das pacientes tratadas de NTG de alto risco em centros brasileiros e sul-americanos (MAESTÁ et al. 2020). As cirurgias adjuvantes como histerectomia (videolaparoscopia ou laparotomia), ressecção pulmonar (videotoracoscopia ou toracotomia), ressecção hepática, ressecção uterina localizada, implantação de cateter duplo J (massa trofoblástica pélvica com compressão extrínseca do sistema urinário) (CHENG et al., 2020), embolização das artérias uterinas (SILVA et al., 2021) ou embolização hepática de hematoma subcapsular (NAKAMURA et al., 2021) são consideradas conforme as circunstâncias clínicas de cada paciente. Especialmente a histerectomia é útil para tratamento de complicações da NTG tais como infecção, hemorragia ou ressecção de foco de lesão trofoblástica do útero resistente à quimioterapia. Além disso, histerectomia primária ou adjuvante pode ser considerada em caso de massa uterina extensa, principalmente quando a mulher não apresenta desejo de gravidez futura, pois reduz a duração e a quantidade da quimioterapia.

### 13.5 Definição de remissão

Há diferenças entre definição de remissão e definição de cura ou remissão completa sustentada da NTG. Remissão é considerada quando ocorre a normalização de hCG (data do primeiro valor normal de hCG ( $< 5$  UI/L) e mantém-se dentro da normalidade por três dosagens consecutivas, geralmente com intervalos de uma ou duas semanas). Por outro lado, a definição de cura ou remissão completa sustentada refere-se a, pelo menos, 12 meses com valores normais de hCG ( $< 5$  UI/L), depois de alcançada a remissão (MAESTÁ et al., 2018).

### 13.6 Definição de recidiva

A recidiva tem diferentes definições entre os principais centros especializados internacionais, no entanto os centros brasileiros de referência seguem o critério do *New England Trophoblastic Disease Center*, afiliado à Universidade de Harvard. Assim sendo, NTG recidivada é considerada diante da ocorrência de duas elevações nos valores de hCG, depois de alcançada a remissão (três valores normais de hCG) e depois de afastadas outras causas de reaumento de hCG. Estas outras causas de reaumento de hCG incluem uma nova gravidez ou suas complicações como abortamento, gravidez ectópica, mola hidatiforme, hCG hipofisária perimenopausa, teste de hCG falso positivo: *phantom* hCG por anticorpos heterófilos ou substâncias interferentes (cannabis, carbamazepina, metadona, prometazina, etc.) (PEDRET et al., 2011). Além disso, outras neoplasias que podem desenvolver-se seguindo a NTG como tumores trofoblásticos do sítio placentário e tumores trofoblásticos epitelióides ou ainda os tumores de células germinativas como disgerminomas.

O diagnóstico em tempo hábil da NTG recidivada é desafiador, porque na maioria dos casos, as pacientes estão assintomáticas e o novo aumento de hCG é insidioso. Isto é possível quando as pacientes estão em seguimento em centro de referência com busca ativa caso haja falta de adesão ao monitoramento com hCG, depois do término do tratamento. De outra forma, na falta de seguimento pontual com hCG, o que traz de volta para consulta pacientes com NTG recidivada são os sinais e sintomas de metástases, isto é, doença avançada.

### 13.7 Tratamento na recidiva

Ademais da avaliação clínica de pacientes com NTG recidivada, também é necessária avaliação por imagem, embora baixos valores de hCG, em geral, não permitem a identificação do foco de doença ativa, exceto na rara ocorrência de tumores trofoblásticos do sítio placentário e tumores trofoblásticos epitelióides, que podem apresentar-se concomitantemente com coriocarcinoma (HANCOK, 2021). A pelve e os pulmões são avaliados por ultrassonografia transvaginal com Doppler e tomografia de tórax sem contraste, respectivamente. Acaso estes exames sem alterações e descartadas outras causas de reaumento de hCG, pronto tratamento da recidiva é necessário. O exame de PET também não identifica foco ativo de doença para pacientes com baixos valores de hCG, no entanto é de auxílio na distinção entre lesões trofoblásticas ativas e lesões de fibrose residual, depois da cura da doença.

Na recidiva da NTG de alto risco, se identificado o foco ativo de doença e se este local possibilita remoção cirúrgica, a discussão com a paciente e sua família deve ser realizada para cirurgia. De outra forma, se não detectado o sítio da lesão trofoblástica, ou se múltiplas lesões são identificadas, o tratamento sistêmico com poliquimioterapia é recomendado. O regime TE/TP (paclitaxel-etoposide/paclitaxel-cisplatina) é razoavelmente tolerado e seguro para NTG recidivada, mesmo em paciente extensivamente tratada (WANG *et al.*, 2008).

A proposta do regime TE/TP foi introduzir um novo medicamento (paclitaxel) ou dois novos medicamentos (paclitaxel e cisplatina), a depender do tratamento prévio ter sido realizado com EP/EMA modificado ou EMA/CO, respectivamente. Vale a pena observar que se no tratamento prévio com EMA/CO a paciente apresentou toxicidade substancial (graus 3-4), o uso do regime TE/TP deve ser considerado em vez do EP/EMA para tratamento da recidiva. O regime TP/TE apresenta menor toxicidade em comparação ao regime EP/EMA (WANG *et al.*, 2008, BRAGA *et al.*, 2021b).

Em casos de NTG recidivada, outros regimes ademais do EP/EMA modificado (MAESTÁ *et al.*, 2007) e TE/TP (WANG *et al.*, 2008), são sugeridos em casos selecionados: BEP (bleomicina, etoposide e cisplatina) (LURAIN *et al.*, 2012), FA (5-fluorouracil e ActD) (ZHAO *et al.*, 2009), FAEV (floxuridine, Act D, etoposide, vincristina (YANG *et al.*, 2016),

ICE (ifosfamida, etoposide e cisplatina (LURAIN *et al.*, 2012), IP (paclitaxel e ifosfamida (SHORBAGI *et al.*, 2005), gemcitabina e uma platina (PANDIAN *et al.*, 2004).

Com o melhor entendimento dos marcos do desenvolvimento do câncer e o papel do sistema imune, as imunoterapias ganharam destaque no tratamento de diversos tipos de tumores.

A neoplasia trofoblástica gestacional apresenta alta expressão de PD-L1.

Como a maior parte das pacientes são curadas com quimioterapia nas primeiras linhas de tratamento, estudos prospectivos nesse cenário de doença são extremamente difíceis de serem desenhados e executados. Alguns relatos de remissão de doença em pacientes já politratadas e que receberam agentes anti-PD1 já foram publicados, mostrando respostas completas e duradouras (GHORANI *et al.*, 2017).

### 13.8 Seguimento pós-tratamento da NTG de alto risco

Depois de atingir a normalização de hCG, o monitoramento das pacientes tratadas de NTG de alto risco deverá ser semanal ou a cada duas semanas para obtenção de três dosagens consecutivas normais de hCG, a fim de constatar a remissão da doença. Depois da remissão, a periodicidade do seguimento é mensal por 12 meses consecutivos e, idealmente, durante este período, contracepção eficiente é recomendada para possibilitar diagnóstico oportuno de recidiva. A maioria dos casos (86%) de recidiva da NTG de alto risco ocorre no primeiro ano depois do término do tratamento quimioterápico, com a probabilidade de recidiva decaindo consideravelmente depois disso (BALACHANDRAN *et al.*, 2019).

Manutenção do seguimento por tempo prolongado (2 a 5 anos), para pacientes com NTG de alto risco, a depender dos escores FIGO ( $<12$  ou  $\geq 12$ ) (MAESTÁ *et al.*, 2020) deve ser considerada.

### 13.9 Prognóstico

Fatores associados com óbito em mulheres com NTG de alto risco são antecedente de gestação não molar, carga tumoral metastática extensa, FIGO escore  $\geq 12$ ,  $> 12$  meses entre a gestação antecedente e início da quimioterapia (MAESTÁ *et al.*, 2020), atraso para introdução da quimioterapia, quimiorresistência e início do tratamento fora do centro de referência de DTG (FREITAS *et al.*, 2020).

Estudo com pacientes de três centros sul-americanos (Centro de Doença Trofoblástica de Botucatu/Universidade Estadual Paulista/Unesp, Centro do Rio de Janeiro (Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro/UFRJ e Hospital

Universitário Antonio Pedro da Universidade Federal fluminense/UFF, Centro de Doença Trofoblástica Hospital Durand, Buenos Aires, Argentina) mostrou que a probabilidade de sobreviver com um acompanhamento médio de quatro anos após o tratamento quimioterápico foi estimada em 60% para pacientes com pontuação do escore FIGO  $\geq 12$  e em 90% para pacientes com pontuação do escore FIGO entre 7 e 11 (FREITAS et al., 2020).

A proporção de cura próxima de 90% em pacientes sul-americanas tratadas de NTG de alto risco em centros especializados é comparável àquela dos centros de países desenvolvidos (MAESTÁ et al. 2020, FREITAS et al., 2020). No entanto, óbito precoce (que ocorre dentro das primeiras 4 semanas do início do tratamento) permanece um problema crítico, principalmente em pacientes com pontuação do escore FIGO  $\geq 12$  (MAESTÁ et al. 2020).

## 14 TRATAMENTO DA NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL DE ULTRA-ALTO RISCO

Embora as pacientes com NTG de alto risco possam atingir taxa de sobrevivência de 80-90%, observa-se que as pacientes com pontuação FIGO  $\geq 12$  têm uma taxa de mortalidade maior em 5 anos, sendo um fator de risco independente para mau prognóstico e, portanto, classificado como NTG de “ultra alto risco” (BOLZE et al., 2016; BRAGA et al., 2021b).

As pacientes de ultra-alto risco em geral se encontram sintomáticas na apresentação inicial: dispneia, tosse, sintomas neurológicos, dor abdominal, caquexia, tireotoxicose, e principalmente sintomas relacionados a fenômenos hemorrágicos, de acordo com os sítios de metástases (SOPER, 2021). No estudo brasileiro que avaliou a letalidade de NTG houve 4% de mortalidade específica pela neoplasia, com 46% das pacientes apresentando um evento hemorrágico como causa de morte; nesse mesmo grupo, 36% vieram a óbito em um intervalo inferior a 4 semanas (FREITAS et al., 2020).

A elevada mortalidade no grupo de ultra-alto risco principalmente nas semanas iniciais de tratamento levou à recomendação de um tratamento preliminar com o objetivo de reduzir o risco de óbito precoce. O uso de etoposide 100 mg/m<sup>2</sup> e cisplatina 20 mg/m<sup>2</sup> por via intravenosa, D1 e D2 - semanal, por 1 a 3 semanas, levou à queda da mortalidade precoce de 7,2 para 0,7% (ALIFRANGIS et al., 2013). Após esta fase de “indução” as pacientes seguem com tratamento com esquema EMA-CO até normalização dos níveis séricos de hCG e por mais 8 semanas de consolidação, com variações nas doses de metotrexato quando há a presença de metástases cerebrais (LOK et al., 2020).

Todas as pacientes com metástases cerebrais devem ter uma avaliação neurocirúrgica antes do tratamento. Essas pacientes estão em risco de complicações diretamente relacionadas às metástases cerebrais ou como resultado do tratamento, que pode exigir intervenção urgente ou emergente (por exemplo, craniotomia para sangramento intracraniano) (BRAGA et al., 2021b).

Nessas pacientes administramos uma modificação do EMA-CO sistêmico que usa uma dose mais alta de metotrexato - 1000 mg/m<sup>2</sup> em 24 h (NEWLANDS et al., 2002), o que permite níveis adequados de MTX no líquido cefalorraquidiano (LCR) (NEWLANDS, 2003). Além disso, essas pacientes devem receber dexametasona para diminuir o edema cerebral. Anticonvulsivantes profiláticos geralmente não são recomendados para a maioria das pacientes, desde que não haja história de uma convulsão anterior (HOWARD et al., 2016). Em pacientes com metástases hepáticas – combinadas ou não a lesões em outros órgãos, alguns centros de referência utilizam preferencialmente o esquema de tratamento EP-EMA, também com as recomendações de uso de fator de

estimulação de colônias de granulócitos como profilaxia primária de neutropenia, e a consolidação de 8 semanas para as pacientes com ultra-alto risco (SECKL *et al.*, 2013; BRAGA *et al.*, 2021b). Além do critério do escore FIGO  $\geq 12$ , a indução com EP semanal também é recomendada em pacientes com doença disseminada e comprometimento do estado geral ou que apresentem manifestações hemorrágicas relevantes ou ainda doença hepática, pulmonar ou cerebral extensas, mesmo que o escore não alcance a pontuação definidora.

**Tabela 7** - Conduta para neoplasia trofoblástica gestacional de ultra-alto risco.

<b>Neoplasia trofoblástica gestacional de ultra-alto risco</b>	
<b>Exames complementares para screening</b>	
TC de tórax	
RM de crânio, abdômen e pelve	
Rotina laboratorial, incluindo função renal, hepática, hemograma, LDH e ácido úrico	
<b>Conduta frente ao resultado do screening</b>	
<i>Sem metástases cerebrais e/ou hepáticas</i>	
EP indução, de 1 a 3 semanas --> EMA-CO até hCG normal + 4 ciclos de consolidação	
<i>Com metástases cerebrais</i>	
EP indução, de 1 a 3 semanas --> EMA-CO com metotrexato em altas doses, até hCG normal + 4 ciclos de consolidação	
<i>Com metástases hepáticas</i>	
EP indução, de 1 a 3 semanas --> EP-EMA, até hCG normal + 4 ciclos de consolidação	
<b>Tratamento</b>	
<i>EP de indução</i>	
Etoposide 100 mg/m <sup>2</sup> e cisplastina 20 mg/m <sup>2</sup> IV D1-D2, semanal, 1 a 3 semanas consecutivas	
<i>EMA-CO com alta dose de metotrexato</i>	

<b>Neoplasia trofoblástica gestacional de ultra-alto risco</b>
Etoposide 100 mg/m <sup>2</sup> e actinomicina D 0,5 mg IV no D1 e D2
Metotrexato 1000 mg/m <sup>2</sup> IV em infusão de 24h no D1 Recomenda-se também a hidratação e alcalinização preliminares: SG 5% 2,5 a 3,5 litros/m <sup>2</sup> IV + bicarbonato de sódio 8,4% 100-150 ml por litro de SG 5%
Ácido folínico deve ser iniciado 32h após a administração do metotrexato, na dose de 30 mg VO ou IM, a cada 12h, por 6 doses (3 dias).
Vincristina 1 mg/m <sup>2</sup> IV (máximo de 2 mg) no D8
Ciclofosfamida 600 mg/m <sup>2</sup> IV no D8
Filgrastima 300 mcg SC D9 a D13

Fonte: do autor



## 15 TRATAMENTO DO TUMOR TROFOBLÁSTICO DE SÍTIO PLACENTÁRIO E TRATAMENTO TROFOBLÁSTICO EPITELIOIDE



Tumores trofoblásticos do sítio placentário (TTSP) e tumores trofoblásticos epitelioides (TTE) são formas raras de neoplasia trofoblástica gestacional, correspondendo a 0,2 a 3% dos casos de NTG e por isto as evidências sobre o melhor tratamento ainda são limitadas (HANCOK, 2021). Tratamento cirúrgico conservador tem sido sugerido porque em alguns casos houve regressão do TTSP após curetagem uterina. No entanto, esta conduta pode ser questionada e oferecida somente para mulheres com desejo reprodutivo, visto o comportamento imprevisível destes tumores. O tratamento de eleição para mulheres com doença confinada ao útero é a histerectomia total abdominal, salpingectomia bilateral e amostragem de linfonodos pélvicos quando houver suspeita de comprometimento linfonodal por exames de imagem. Os ovários podem ser conservados porque micrometástases ovarianas são raras (HANCOK, 2021).

O TTSP e TTE são relativamente quimio-resistentes. No TTSP estadio I a quimioterapia adjuvante está indicada apenas quando houver fatores de risco tais como longo intervalo entre o tumor e a gravidez índice, alto índice mitótico, invasão vascular, invasão miometrial profunda, comprometimento de serosa e persistência de hCG positivo. No TTSP estadio II a quimioterapia adjuvante está indicada.

A quimioterapia adjuvante é feita preferencialmente com esquemas à base de platina – EMA-EP (SOPER, 2021) em pacientes com mais de 48 meses desde a gravidez antecedente podem se beneficiar do regime TP/TE (paclitaxel cisplatina/paclitaxel etoposida).

Quimioterapia primária deve ser realizada em pacientes com TTSP/TTE metastática seguida por cirurgia para ressecção de todas as lesões identificáveis. (HANCOK, 2021).

## 16 MANEJO DA METÁSTASE CEREBRAL NA NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL

O tratamento multimodal assertivo com combinação de quimioterapia, radioterapia estereotática/holocraniana e, em alguns casos de hipertensão intracraniana associada, a neurocirurgia - craniotomia descompressiva para redução imediata da pressão intracraniana ou drenagem de hematoma é de suma importância. (BRAGA et al., 2021b) Uma abordagem multidisciplinar imediata é reconhecida como a melhor estratégia para avaliação da paciente e tomada de decisão quanto ao tratamento inicial da NTG com metástases cerebrais. A equipe multidisciplinar deve incluir um neurorradiologista, um neurocirurgião e um radioterapeuta liderados por um especialista com conhecimento de todas as modalidades de tratamento envolvidas no manejo da NTG (SOPER, 2021).

A metástase cerebral de NTG é diagnosticada com base em achados clínicos (cefaleia, sintomas visuais, náuseas, vômitos, déficits neurológicos focais com ou sem convulsões), laboratoriais (hCG elevado) e de imagem (lesões encefálicas na ressonância magnética). Biópsia é contraindicada porque as lesões trofoblásticas são hipervascularizadas e, então, o procedimento de biópsia pode desencadear hemorragia cerebral. Além de arriscada, a biópsia não apresenta impacto no cuidado clínico (SAVAGE *et al.*, 2015).

Metástases cerebrais de NTG são extremamente raras seguindo gravidez molar, assim a investigação por imagem (tomografia de crânio / ressonância magnética do encéfalo) não é necessária em pacientes assintomáticas. Em contraste, pacientes com coriocarcinoma não molar, independentemente de sintomas ou da presença de doença em outros locais, devem ser investigadas para metástases cerebrais. Isto porque pacientes com coriocarcinoma não molar apresentam risco de 20% de apresentar acometimento do SNC por metástases (SAVAGE *et al.*, 2015).

Conforme a FIGO (Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia) (NGAN et al., 2018), pacientes com metástase cerebral de NTG são incluídas no subgrupo ultra-alto risco. Desta forma é recomendado o uso do regime EP indução (etoposide 100 mg/m<sup>2</sup> e cisplatina 20 mg/m<sup>2</sup>, nos dias 1 e 2, repetido semanalmente por 1 – 3 ciclos), antes de começar EMA/CO ou EMA/EP (ALIFRANGIS et al., 2013). Concomitante ao tratamento com regime EP indução, a radioterapia estereotática/holocraniana é utilizada, pois além da ação antitumoral, reduz o risco de hemorragia cerebral e melhora a passagem dos medicamentos quimioterápicos pela barreira hematoencefálica (APPELBOOM *et al.*, 2016).

Nenhum padrão ouro foi estabelecido para tratamento da NTG com envolvimento do SNC. Seja a quimioterapia por múltiplos agentes combinada com

radioterapia estereotática/holocraniana ou injeção intratecal de metotrexato a estratégia usada (RUSTIN et al., 1989), o seguinte deve ser levado em consideração: 1) NTG com metástase cerebral é considerada doença de ultra-alto risco e, como tal, deve ser tratada inicialmente com EP indução em vez de dose plena de quimioterapia por múltiplos agentes - EP indução concomitantemente com radioterapia estereotática/holocraniana pode ser usada com segurança em pacientes com lesões cerebrais; 2) a dose de radioterapia holocraniana (2.000-3.000 cGy; em frações diárias de 200 cGy) deve ser determinada de acordo com os valores de hCG - na presença de diminuição significativa de hCG, a radioterapia deve ser descontinuada; 3) embora altas doses de MTX sejam recomendadas (1000 mg / m<sup>2</sup> em 24 horas), as pacientes que apresentam más condições clínicas podem ser tratadas com a dose usual de MTX (300 mg / m<sup>2</sup>) com boa resposta e sem toxicidade significativa. No Centro de Doença Trofoblástica de Botucatu/Universidade Estadual Paulista-Unesp, em paciente com tratamento inicial concomitante - EP indução (3 ciclos) e radioterapia holocraniana (200 cGy frações diárias; total de 2400 cGy, esclarecendo que a radioterapia foi realizada no período da manhã e administração de EP indução na tarde do mesmo dia), seguindo com EMA/EP modificado (dose habitual de MTX 300 mg/m<sup>2</sup> (MAESTÁ *et al.* 2007) houve sucesso do tratamento com boa saúde em 5 anos de seguimento (YOGOLARE *et al.*, 2015).

## 17 MANEJO DA METÁSTASE HEPÁTICA NA NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL



Metástase hepática ocorre em 2% a 8% das pacientes com NTG, a maioria delas de alto ou ultra-alto risco. Jamais deve ser feita biópsia hepática numa paciente com suspeita de metástase por NTG pelo risco de sangramento grave e fatal. A escolha de poliquimioterapia com cisplatina deve ser considerada em casos com metástase hepática (BARBER et al., 2014, LURAIN, 2015).

## 18 CARACTERIZAÇÃO DE RESISTÊNCIA E RECIDIVA AO TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO



A gonadotrofina coriônica humana (hCG) é um marcador sorológico sensível no monitoramento da atividade da neoplasia trofoblástica gestacional (POWLES *et al.*, 2007). Pacientes com neoplasia trofoblástica gestacional que progridem durante ou após a quimioterapia primária ainda apresentam resultados excelentes, com cerca de 100% das pacientes de baixo risco e 84% das de alto risco sendo curadas e isso se deve, em parte, exatamente porque a recidiva é detectada precocemente pelo monitoramento de hCG, de modo que o volume da doença é pequeno (POWLES *et al.*, 2007).

Até o momento, não existe uma definição aceita internacionalmente para resistência à quimioterapia de primeira linha, sendo frequentemente definida como um platô ou aumento no hCG sérico e/ou desenvolvimento de nova metástase (FOULMANN *et al.*, 2006). Um platô é igual a menos de 10% de mudança nos valores de hCG em 3 ciclos consecutivos e o aumento é igual a uma mudança em hCG de mais de 10% em 2 ciclos consecutivos (JAREEMIT *et al.*, 2020).

A recidiva, por sua vez, é definida como uma re-elevação dos níveis de hCG após alcançada remissão (três valores normais de hCG), sem qualquer evidência de nova gravidez e após a exclusão de outras causas possíveis de elevação de hCG, por exemplo, hCG hipofisário, falso-positivo ou outra malignidade (JAREEMIT *et al.*, 2020).

Quando um novo tratamento é indicado, as pacientes são reavaliadas e a escolha do regime de quimioterapia (agente único ou agente múltiplo) é considerada com base na extensão da doença, nível de hCG e, quando disponível, histopatologia do tumor (YOU *et al.*, 2010). No entanto, se a resistência e a recidiva devem ser tratadas de forma semelhante, é incerto.

## 19 hCG PERSISTENTE EM VALORES BAIXOS



É diagnosticada na presença de títulos persistentes de hCG de nível baixo, geralmente na faixa de 50-100 mIU/mL ou menos. Esta condição pode ocorrer no seguimento pós-molar e também na paciente em tratamento para NTG. Nesta primeira situação ressalva-se que até 2018, a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) recomendava o início do tratamento oncológico, quando o hCG persistia, mesmo em valores baixos, por mais de 6 meses após o esvaziamento molar. Esta recomendação foi revista após evidenciar que cerca de 84% das pacientes com hCG positivo mas com tendência a queda apresentavam remissão espontânea com conduta expectante.

O hCG persistente em valores baixos e em platô por pelo menos 3 meses, sem evidência clínica ou radiológica de doença, remete a dois diagnósticos principais: falso hCG (pituitário) ou a DTG quiescente.(QIAN et al., 2016; BRAGA et al., 2016b; NGAN et al., 2012; NGU et al., 2014).

### 19.1 hCG falso-positivo: hCG pituitário ou anticorpos heterofílicos

Aproximadamente 2% das mulheres em idade reprodutiva apresentam baixo nível de hCG detectável, em geral <300 IU/L, na ausência de trofoblasto (ROTMENSCH et al. 2000). Este resultado de teste falso-positivo ocorre como resultado da presença de anticorpos heterófilos não específicos no soro do paciente, que se ligam aos anticorpos animais usados no ensaio de hCG (COLE, 1998; ACOG 2003). As formas de diferenciar o hCG falso-positivo do verdadeiramente positivo são: 1) ensaio de hCG na urina, que será negativo porque o anticorpo heterófilo não é excretado na urina devido ao grande tamanho da molécula; 2) diluição em série da amostra, uma vez que os níveis de falso hCG não são afetados pela diluição - valores de hCG mantidos em diferentes diluições confirmam o diagnóstico de falso hCG ; 3) uso de diferentes ensaios comerciais que frequentemente resultam em uma flutuação significativa no nível de hCG (ACOG, 2004).

Este falso positivo também pode ser encontrado em 1% das mulheres na perimenopausa e 7% das mulheres na pós-menopausa. Isso se deve a níveis elevados de hormônio folículo estimulante hipofisário e hormônio luteinizante, bem como a um baixo nível de secreção hipofisária de hCG devido à falta de inibição de feedback pelos hormônios gonadais. No caso do hCG hipofisário, a produção pode ser inibida com pílulas anticoncepcionais orais ou usando o antagonista de hormônio liberador de gonadotrofina Rh (SNYDER et al., 2005).

Em todos estes casos, o tratamento não é necessário porque células trofoblásticas estão ausentes.

## 19.2 Doença Trofoblástica Gestacional Quiescente

Em geral, além de baixos títulos, o nível de hCG permanece estático por pelo menos 3 meses. Acredita-se que essa condição ocorra quando um pequeno foco de células sincitiotrofoblásticas diferenciadas estão presentes. Essas células sincitiotrofoblásticas de crescimento lento produzem pequenas quantidades estáveis de hCG e geralmente não progridem para doença invasiva enquanto o citotrofoblasto, ou células intermediárias, estiverem ausentes. Essas células do sincitiotrofoblasto não respondem à quimioterapia, pois têm crescimento extremamente lento e o tratamento não resulta na normalização de hCG (COLE, 2010b).

A medição de hCG hiperglicosilado (hCG-H), glicoproteína produzida por células citotrofoblásticas, está associada à invasão trofoblástica, crescimento de células citotrofoblásticas, e é a principal forma de hCG produzida pelo coriocarcinoma ativo e neoplasia trofoblástica gestacional (COLE, 2012). Demonstrou-se que a proporção de hCG-H (hCG-H/hCG total) é um marcador 100% sensível para distinguir NTG/ coriocarcinoma ativo da forma quiescente (COLE et al., 2006, COLE et al., 2010a).

Aproximadamente 20% dos pacientes com apresentação quiescente começarão a produzir aumento de hCG após um período de várias semanas a anos. Durante o período quiescente, o hCG-H é indetectável. Mas, uma vez que o hCG aumenta, uma proporção significativa é hCG-H e isso é frequentemente observado antes do aparecimento de doença clinicamente detectável (COLE et al., 2006, COLE et al., 2010a).

Apesar de representar um número pequeno de casos, o manejo destas pacientes é um desafio para a equipe médica e é essencial que o tratamento seja individualizado e, de preferência, as pacientes sejam tratadas em centros com especialistas (NGU et al., 2014).

## 20 HISTERECTOMIA



### 20.1 Histerectomia na mola hidatiforme

A histerectomia profilática, como alternativa ao esvaziamento uterino por vácuo-aspiração, pode ser uma opção quando a prole está definida e idade materna avançada. Em adição ao esvaziamento uterino, ela permite a esterilização permanente e diminui a necessidade de subsequente quimioterapia pela eliminação do risco de invasão miometrial como causa de NTG (reduz o risco de progressão para NTG de 20% para 3,5% quando comparada com a vácuo-aspiração). Portanto, mesmo assim, é importante que toda paciente seja adequadamente seguida pelo controle de hCG, pois a histerectomia elimina o risco de doença local, mas permanece o risco de doença em outros órgãos (NGAN et al., 2018, BRAGA et al., 2019b).

Histerectomia de urgência (excepcional) – como primeira opção nas pacientes com prole definida e/ou idade materna avançada (>40 anos) e sem condições de acompanhamento posterior, hemorragia de grande vulto ameaçadora à vida da paciente e de elevado risco para curetagem (na ausência de vácuo-aspiração). Geralmente os anexos são preservados, mesmo se há cistos tecaluteínicos (LIMA et al., 2017).

### 20.2 Histerectomia na neoplasia trofoblástica gestacional

Vários estudos relatam a eficácia da histerectomia na condução de pacientes com NTG, por diferentes indicações tais como tratamento primário em estágio anatômico I, quimiorresistência e recidiva na presença de exame de imagem identificando área sugestiva de infiltração tumoral uterina, hemorragia (controle de excessivo sangramento seguindo o início da quimioterapia), rotura uterina (mola invasora) ou citorredução tumoral (BRAGA et al., 2019b).

Pacientes com diagnóstico histológico confirmado de PSTT/ETT confinado ao útero são melhor tratadas com histerectomia, porque estes tumores são geralmente quimiorresistentes. Se a preservação da fertilidade é desejada, especialmente na lesão localizada, conduta conservadora como a curetagem uterina, ressecção histeroscópica e QT podem ser consideradas (ABU-RUSTUM et al, 2019).



## 21 ORIENTAÇÃO SOBRE A VIDA REPRODUTIVA APÓS MOLA HIDATIFORME E NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL



A literatura tem citado que o desfecho das gestações subsequentes às MHC e MHP são similares àsquelas observadas na população em geral. Frise-se que mesmo a quimioterapia profilática, a despeito de suas restritas indicações, se realizada, não parece ter influência sobre a gravidez ulterior (VIGGIANO et al., 2007).

Na maioria das vezes, o tratamento da NTG é quimioterápico, com preservação da matriz uterina. No decurso deste tratamento, as pacientes costumam expressar medos relacionados a gestações futuras, especialmente à possibilidade de recidiva da NTG, resultados anormais da gravidez e anomalias fetais resultantes da quimioterapia (DI MATTEI et al., 2020). Embora os medicamentos usados sejam potencialmente mutagênicos e teratogênicos, vários são os estudos que afirmam serem os resultados reprodutivos normais após quimioterapia para NTG (PEKTASIDES et al., 1987, NGAN et al., 1988, BERKOWITZ et al., 1994, KIM et al., 1998, WOOLAS et al., 1998, MATSUI et al., 1999, LOK et al., 2003). Importante ressaltar que alguns estudos têm se cingido às primeiras gestações após o tratamento quimioterápico, que provavelmente estariam associados a um maior risco de dano genético, efeitos teratogênicos e mutagênicos no oócito, levando ao aborto, anomalias congênitas, prematuridade e natimorto (MATSUI et al., 2003; BRAGA et al., 2009).

Importante ressaltar que o sucesso obtido com o tratamento da NTG com quimioterapia também parece resultar na preservação da função reprodutiva na maioria das mulheres, apesar da exposição a drogas poder apresentar toxicidade ovariana (MATSUI et al., 2003, VIGGIANO et al., 2007, BRAGA et al., 2009, SECKL et al., 2013, BRAGA et al., 2019b).

Após a remissão da NTG as pacientes devem ser reiteradamente instruídas a adiar uma nova gravidez pelos primeiros 12 meses após o término da quimioterapia, uma vez que é neste período que ocorre mais de 70% das recidivas da NTG (VIGGIANO et al., 2007; SECKL et al., 2013; FRIJSTEIN et al., 2019). Todavia, aquelas que engravidaram antes do tempo estipulado devem ser tranquilizadas e informadas sobre os resultados perinatais potencialmente bem-sucedidos, com taxas semelhantes às que adiaram a gravidez para além de 12 meses, ou mesmo com a população em geral, com exceção de uma maior incidência de aborto nesta gravidez, caso esta tenha ocorrido em prazo inferior ou igual a 6 meses.

Em recente estudo a ser brevemente publicado por José Mauro Madi e Antonio Braga, de um total de 763 artigos identificados na literatura, 23 estudos originais

foram incluídos em uma revisão sistemática com meta-análise. Esta meta-análise atestou um bom resultado perinatal em gestações após o tratamento, mesmo que essas gestações tivessem ocorrido antes do período recomendado de 12 meses após o término da quimioterapia. A estimativa combinada de malformação, prematuridade e natimortalidade após a quimioterapia foi baixa e comparável a gestações sem história de tratamento quimioterápico prévio (VOGEL et al., 2018, CUNNINGHAM et al., 2018, MAI et al., 2019, HATTNAWI et al., 2020). No entanto, uma maior incidência de aborto foi observada se a gravidez tivesse ocorrido em prazo igual ou inferior a 6 meses após o último ciclo de quimioterapia, quando comparada com gestações que tivessem ocorrido em prazo superior a 12 meses (REGAN et al., 2000, BUSS et al., 2006, CUNNINGHAM et al., 2018, LINNAKAARI et al., 2019, LIDEGAARD et al., 2020).

Segundo a literatura, a NTG ocorre predominantemente em mulheres jovens em idade reprodutiva e geralmente é curada por quimioterapia citotóxica (VIGGIANO et al., 2007; NEUBAUER *et al.*, 2015; UBERTI et al., 2015; NGAN et al., 2018; FREITAS et al., 2020; EIRIKSSON et al., 2021). Meta-análise recente sobre a avaliação de resultados reprodutivos e obstétricos após quimioterapia para NTG mostrou que 90% das mulheres tratadas com quimioterapia tornar-se-ão grávidas (TRANOULIS et al., 2019). Embora sejam consistentes os dados que demonstram bons resultados perinatais em gestações após o tratamento com quimioterapia, independentemente do tratamento com agente único ou múltiplo (WOOLAS et al., 1998; MATSUI *et al.*, 2003; TRANOULIS et al., 2019; HATTNAWI et al., 2020), os desfechos que avaliam os aspectos perinatais são conflitantes quando a gravidez ocorreu antes de 6 meses e entre 6 a 12 meses após o término da quimioterapia (BLAGDEN et al., 2002; MATSUI et al., 2003; BRAGA *et al.*, 2009; VARGAS et al., 2014; GHORANI *et al.*, 2016; PRAKASH *et al.*, 2018).

O desfecho mais estudado em gestações que ocorreram em tempo inferior a 6 meses e entre 6 e 12 meses após a quimioterapia foi a ocorrência de aborto e natimortalidade. Estudos realizados no Japão e no Brasil encontraram uma maior incidência de aborto em pacientes que engravidaram nos primeiros 6 meses de acompanhamento, em comparação com aquelas que conceberam mais tardiamente. No estudo japonês também houve uma maior incidência de natimortos nos subgrupos da gravidez precoce (MATSUI *et al.*, 2003; PRAKASH et al., 2018). Pelo menos em modelos animais, a quimioterapia citotóxica para NTG tem sido associada a efeitos teratogênicos (HANSMANN, 1974, MEIROW *et al.*, 2005). Esses autores argumentaram que a maior incidência de abortos espontâneos dentro de 6 meses após a quimioterapia para NTG pode ser uma consequência da gametogênese anormal com anomalias embrionárias graves, o suficiente para causar aborto no primeiro trimestre. No entanto, isso pode não ser observado quando as gestações ocorreram ao longo de 6 a 12 meses após o final da quimioterapia, tempo suficiente para permitir que oócitos recém-recrutados substituam os danificados pelos agentes quimioterápicos.

Dois estudos robustos analisados, um estudo retrospectivo e uma meta-análise, com grande número de gestações subsequentes após quimioterapia para tratamento da NTG não encontraram diferenças na ocorrência de aborto, independentemente do tempo de ocorrência da gravidez após tratamento quimioterápico. Williams et al. estudaram os resultados da gravidez após o tratamento da NTG em uma população do Reino Unido, comparando as coortes atuais e combinadas de pacientes iniciais e atuais tratadas entre 1998-2012 e 1969-2012, e não encontraram aumentos significativos na taxa de aborto (WILLIAMS *et al.*, 2014) e prematuridade, mas uma tendência não significativa em favor do aumento da taxa de natimortos. Esses autores não avaliaram subgrupos de gestações que ocorreram em prazo igual ou inferior a 6 meses após o último ciclo de quimioterapia. Da mesma forma, a meta-análise que avaliou 4 estudos que relataram abortos espontâneos no primeiro e segundo trimestre em mulheres que engravidaram em tempo inferior a 12 meses após o fim da quimioterapia para tratamento da NTG encontrou uma ocorrência semelhante aos esperados na população em geral (TRANOULIS *et al.*, 2019). No entanto, esta meta-análise não avaliou especificamente períodos inferiores a 6 meses e entre 6 e 12 meses após o fim da quimioterapia.

Concluindo, a quimioterapia para NTG não parece aumentar a chance de desfecho perinatal desfavorável, exceto pela maior ocorrência de aborto, quando a gravidez ocorre em tempo igual ou inferior a 6 meses após a quimioterapia.

## 22 ALTERAÇÕES CÍSTICAS NA PLACENTA E FETO VIVO



As alterações císticas na placenta associadas a feto vivo apresentam 3 diagnósticos diferenciais importantes (Tabela 8): gestação gemelar com mola completa e feto normal coexistente (MHCFNC), mola hidatiforme parcial (MHP) e displasia mesenquimal placentária (DMP). A diferenciação entre essas entidades é importante, devido aos seguintes fatores:

- Potencial de viabilidade de cada tipo de gestação e possibilidade de prosseguir ou não com a mesma;
- Incidência e vigilância de intercorrências clínicas maternas graves;
- Risco de evolução para neoplasia trofoblástica gestacional (MHCFNC e MHP), com necessidade de seguimento pós-molar após resolução da gestação.

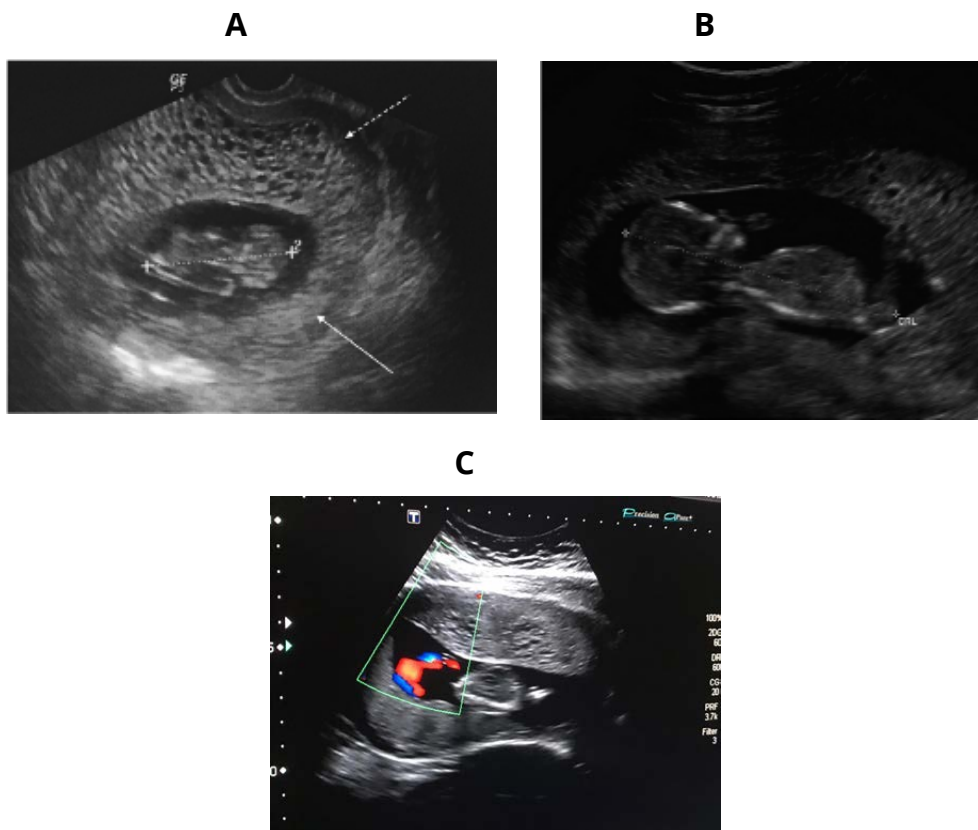
### 22.1 Gestação gemelar com mola completa e feto normal coexistente

A gestação gemelar com mola completa e feto normal coexistente (MHCFNC) é um evento raro, com incidência estimada de 1 caso em 20.000-100.000 gestações e é caracterizada pela coexistência entre uma mola hidatiforme completa e feto vivo potencialmente viável com uma placenta normal. É uma condição clínica que faz diagnóstico diferencial com mola hidatiforme parcial e displasia mesenquimal da placenta, entre as quais a única triploide e sem potencial de viabilidade é a MHP (LIN et al., 2017, LIN et al., 2020).

A MHCFNC é classicamente associada a complicações clínicas importantes: abortamentos espontâneos, sangramento vaginal, óbito fetal, pré-eclâmpsia e hipertireoidismo. Os dois maiores estudos da literatura até o momento demonstraram possibilidade de viabilidade fetal em 60% dos casos em que a conduta expectante foi adotada e que a interrupção eletiva da gestação não apresenta influência nas taxas de evolução para neoplasia trofoblástica gestacional (varia de 15 a 57%). Portanto, o aconselhamento quanto à manutenção da gestação não deve levar em conta o prognóstico oncológico e sim o risco de desenvolver complicações clínicas graves (LIN et al., 2017).

O diagnóstico intrauterino é suspeito pela clínica materna, valores de hCG elevados para idade gestacional e ultrassonografia. Para suspeita ultrassonográfica inicial dessa condição, podemos identificar duas áreas placentárias diferentes: uma massa molar (espessamento placentário com áreas císticas) e uma placenta normal associada a conceito sem malformações (Figura 20A, 20B e 20C). Muitas vezes a ultrassonografia não é capaz de concluir o diagnóstico, sendo necessário realizar procedimentos invasivos (amniocentese e biópsia de vilo corial) para obtenção de material para análise citogenética (LIN et al., 2017; LIN et al., 2019).

**Figura 20** – Gestação gemelar com mola completa e feto normal coexistente. A) Ultrassonografia abdominal demonstrando área molar (seta pontilhada) e área placentária normal (seta normal). (B) Ultrassonografia abdominal demonstrando feto normal associado a placenta posterior normal. (C) Ultrassonografia abdominal demonstrando área molar anterior e placenta normal posterior. Realizado Dopplervelocimetria de cordão umbilical, demonstrando inserção do cordão umbilical na placenta normal.



Fonte (20A e 20B): Adaptada de LIN et al, 2019.

É uma condição rara e com riscos maternos associados, sendo potencial causa de morbimortalidade materna e de evolução para neoplasia gestacional; por isso, a paciente deve ser seguida em centro de referência de tratamento em doença trofoblástica gestacional.

## 22.2 Mola hidatiforme parcial

A MHP é uma condição clínica, que de forma geral, se apresenta com espessamento placentário associado a conceito malformado, com cariótipo triploide. Além disso, apresenta risco de evolução para neoplasia trofoblástica gestacional menor que 5%. Portanto, é uma gestação inviável e que após sua resolução, há necessidade de seguimento pós-molar correto (LIN et al., 2020).

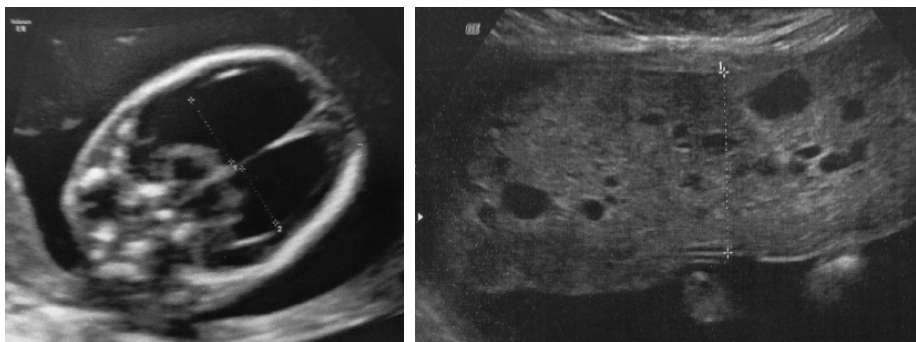
Em relação à ultrassonografia, sua suspeita diagnóstica precoce é difícil, pois a presença de conceito pode mimetizar uma gestação inicial normal (Figura 21) e com a evolução da gestação as alterações anatômicas do conceito e placentárias ficam mais evidentes (Figura 22). Na maioria dos casos de MHP o conceito perde a vitalidade, e o diagnóstico ultrassonográfico é de gestação não evolutiva com óbito embrionário sendo o diagnóstico definitivo firmado pelo exame anatomopatológico (LIN et al., 2019). No entanto, mesmo se o feto na MHP apresentar vitalidade, a gravidez deve ser interrompida devido ao risco materno e inviabilidade fetal decorrente da triploidia.

**Figura 21** - Mola hidatiforme parcial III. Ultrassonografia transvaginal precoce demonstrando a presença de embrião sem atividade cardíaca associado com placenta espessada com áreas císticas.



Fonte: Adaptada de Lin et al., 2019.

**Figura 22** – Mola hidatiforme parcial IV. Ultrassonografia abdominal tardia demonstrando placenta espessada com alterações císticas, associada a feto com severa ventriculomegalia bilateral, com 18 semanas de gestação.



Fonte: Adaptada de Lin *et al.*, 2019.

### 22.3 Displasia mesenquimal placentária

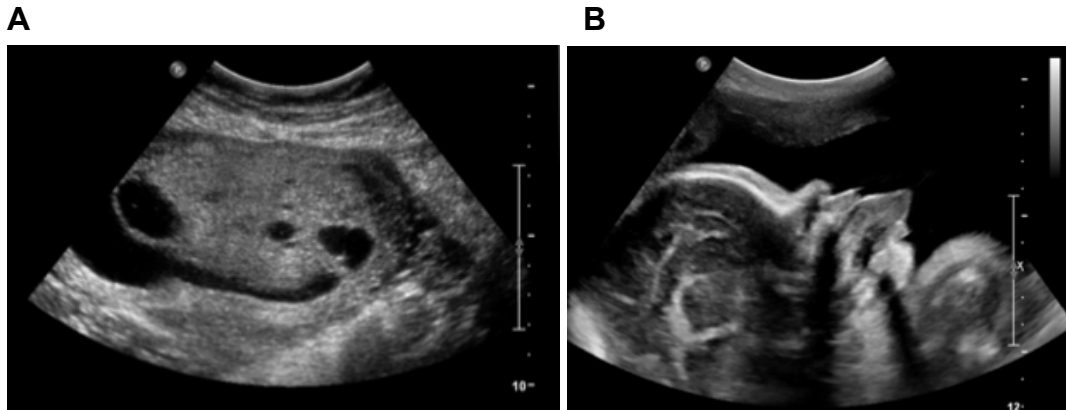
A displasia mesenquimal placentária (DMP) é uma alteração rara caracterizada pela presença de espessamento placentário associado a áreas císticas, vesiculares e com alterações vasculares (Figura 23A). Essa condição clínica pode estar associada com restrição de crescimento fetal, parto prematuro, Síndrome de Beckwith-Wiedmann (Figura 23B) e algumas síndromes cromossômicas (PARVEEN *et al.*, 2007).

Devido à presença de conceito e alterações placentárias, a DMP é diagnóstico diferencial de mola hidatiforme parcial e de mola completa com feto normal coexistente. Na gestação gemelar com feto normal coexistente e na DMP os fetos são viáveis, diferentemente da MHP.

Não há sintomatologia clínica específica, sendo a maioria de casos suspeitados pela ultrassonografia precoce de rotina, a qual apresenta espessamento placentário associado a áreas císticas e conceito normal. Os níveis de hCG têm comportamento de uma gestação normal e os níveis de alfa-fetoproteína podem estar mais elevados que o normal. Contudo, muitos casos são diagnosticados pós-parto e após a resolução da gestação não há necessidade de confirmação da regressão do hCG a níveis normais (PARVEEN *et al.*, 2007).



**Figura 23** - Displasia mesenquimal placentária. (A) Ultrassonografia abdominal demonstrando placenta espessa com áreas císticas. (B) Ultrassonografia abdominal demonstrando feto com macroglossia e grande para idade gestacional, sendo alterações sugestivas de Síndrome de Beckwith-Wiedmann.



Fonte: Google imagens

**Tabela 8** - Diagnóstico diferencial das principais causas de alterações císticas na placenta e conceito vivo.

	<b>Mola parcial</b>	<b>Gestação gemelar com mola completa e feto normal coexistente</b>	<b>Displasia mesenquimal placentária</b>
<b>Placenta</b>	Área placentária única espessada com imagens císticas	Duas áreas placentárias distintas: placenta normal e outra área placentária espessada e com áreas císticas	Área placentária única espessada com imagens císticas
<b>Conceito</b>	Inviável. Presença de mal formações e restrição de crescimento fetal.	Potencialmente viável. Sem malformações.	Potencialmente viável. Sem malformações ou associado a Síndrome de Beckwith-Wiedmann



	<b>Mola parcial</b>	<b>Gestação gemelar com mola completa e feto normal coexistente</b>	<b>Displasia mesenquimal placentária</b>
<b>Histologia</b>	Hiperplasia trofoblástica e hidropsia vilosa focal	Placenta normal: vilos normais e compatíveis com idade gestacional. Mola completa: Hidropsia vilosa e hiperplasia trofoblástica difusa e intensa.	Ausência de hiperplasia trofoblástica. Presença de hidropsia vilosa e alterações vasculares na placenta.
<b>Cariótipo</b>	Triploide	Diploide	Diploide
<b>Taxas de evolução para neoplasia trofoblástica gestacional</b>	0,5-5%	15 a 57%	Semelhante a outras gestações não molares

Fonte: adaptada de Zugaib Obstetrícia, 2020.

## 23 MALFORMAÇÕES ARTERIOVENOSAS UTERINAS APÓS DOENÇA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL

### 23.1 Introdução

A malformação arteriovenosa uterina (MAVu) é alteração vascular rara que decorre da dilatação do antigo espaço intervilo da intimidade miometrial que permite fluxo direto do sistema arterial para o venoso, sem participação capilar. Também pode ser denominada como fistula arteriovenosa, angioma cavernoso, angioma pulsátil, arteriectasia e aneurisma cirsóide (PEITSIDIS et al., 2011).

Pode ser classificada em congênita ou adquirida. Na forma congênita, há diferenciação anômala no plexo capilar primitivo, resultando em comunicação anormal entre artérias e veias (fistula). Já a forma adquirida tem etiopatogenia relacionada a episódios traumáticos na matriz uterina tais como: curetagem, carcinoma endometrial e cervical, cicatriz uterina de cesariana, exposição da mulher ao dietilestilbestrol e a doença trofoblástica gestacional (DTG), que é a principal etiologia da MAVu adquirida (YELA et al., 2014; HONG et al., 2020).

Na DTG, o trofoblasto apresenta anaplasia acentuada e atividade mitótica elevada. As vilosidades coriônicas penetram nos vasos uterinos, proliferam e promovem alteração no leito vascular. Tais alterações cursam com destruição e substituição do endotélio dos vasos, invasão da parede arterial, com destruição das fibras elásticas e musculares da camada média, promovendo alteração vascular significativa, tornando a parede das artérias de espessas a delgadas, saculares e flácidas. Essas alterações podem causar a MAVu. A incidência de MAVu pós-DTG é de 0,2%. A maioria das mulheres afetadas encontra-se na faixa etária de 20 a 40 anos (ZYGUNT et al., 2003; CHEN et al., 2013).

### 23.2 Diagnóstico

O principal sintoma é o sangramento uterino anormal, semelhante a um abrir e fechar de torneira (sangramento abundante, seguido de cessar abrupto). Outros sintomas incluem dor abdominal baixa, dispareunia e anemia. Em casos graves, pode haver repercussão cardiovascular, produzindo dispneia, fadiga e, até mesmo, descompensação cardíaca. Sinais como sopro audível, frêmito na virilha ou massa pulsátil no exame manual podem ser observados, assim como membros inferiores edemaciados pela estase venosa (CHEN et al., 2013).

Os profissionais de saúde atuantes em serviços da atenção primária podem, em primeiro momento, realizar um hCG urinário e solicitar uma ultrassonografia. Frente

ao hCG negativo e uma ultrassonografia com suspeita de uma alteração miometrial/ massa uterina, a paciente deve ser encaminhada para um centro de referência que disponibiliza de exames subsidiários de maior complexidade e poderá realizar a confirmação diagnóstica e o tratamento adequado destas mulheres.

Para o diagnóstico, o método padrão é a angiografia pélvica, mas pode-se utilizar também a ultrassonografia com Dopplerfluxometria, a tomografia computadorizada (TC), a ressonância nuclear magnética (RNM) e a histeroscopia (ICHIKAWA *et al.*, 2003, YOON *et al.*, 2016, GIURAZZA *et al.*, 2021).

A angiografia mostra hipertrofia bilateral das artérias uterinas, cujo sangue é drenado rapidamente para uma massa tortuosa de veias (YOON *et al.*, 2016).

A ultrassonografia com dopplervelocimetria com avaliações como o espectro de onda, índice de resistência, índice de pulsatilidade e velocidade sistólica máxima fornecem indícios muito satisfatórios para o diagnóstico. Os achados incluem massa mal definida, heterogênea, com múltiplas estruturas hipoeecóicas císticas ou tubuliformes de tamanhos variados, além de espessamentos endometriais e miometrial focal ou assimétrico, ou seja, áreas heterogêneas no miométrio com hipervascularização miometrial com marcada turbulência no fluxo sanguíneo, além de diminuição no índice de pulsatilidade e de resistência e aumento na velocidade sistólica máxima, na ausência de DTG, atestada pela normalidade dos níveis do hCG. A dopplerfluxometria evidencia shunt arteriovenoso com fluxo de baixa resistência e alta velocidade. Diagnósticos diferenciais com achados ultrassonográficos semelhantes incluem mola invasora e outras lesões hipervasculares, tais como produtos retidos da concepção (RPOC – *retained products of conception*) e placentação anormal. Esta diferenciação é importante, uma vez que a curetagem não é terapêutica nos casos de MAVu e pode exacerbar o sangramento (FARIAS *et al.*, 2014).

A TC helicoidal com reconstrução tridimensional pode demonstrar massa pélvica aumentada, com vasos tortuosos na região anexial, além de visualizar toda a dimensão da alteração vascular (GIURAZZA *et al.*, 2021).

A Ressonância Magnética é um excelente método para determinar extensão da doença e ajudar na confirmação diagnóstica. Seus achados incluem: útero volumoso, múltiplas áreas hipointensas, massa mal definida, interrupção focal ou difusa da zona juncional, flow voids serpiginosos e vasos parametriaes proeminentes. As características das fistulas incluem múltiplas áreas hipointensas, aumento do volume da matriz uterina com distorção em sua anatomia e dilatação dos vasos uterinos (GIURAZZA *et al.*, 2021).

A histeroscopia pode evidenciar a malformação vascular como uma massa pulsátil, rubra e alargada na parede uterina, ou como um coágulo que foi visualizado na cavidade uterina, com uma região vascular azulada pulsátil na parede anterior (GIURAZZA *et al.*, 2021).

### 23.3 Tratamento

O tratamento da MAVu contempla desde a conduta expectante, reservado às pacientes assintomáticas, até a histerectomia, indicada às pacientes sintomáticas e refratárias ao tratamento realizado. Atualmente, a terapêutica com embolização seletiva da vasculatura uterina tem mostrado resultados promissores, principalmente naquelas que mantêm desejo reprodutivo. Antes da embolização transarterial uterina, o tratamento conservador (conduta expectante ou medicamentosa), e a ligadura das artérias uterinas (uni ou bilateralmente) ou histerectomia eram os tratamentos disponíveis (SIDHU *et al.*, 2010).

A embolização das artérias uterinas oferece a grande vantagem de manter a capacidade reprodutiva, mas tem como desvantagens a recorrência das fístulas e a necessidade de equipe capacitada e recursos técnicos rebuscados e dispendiosos para sua realização. A embolização consiste na injeção de pequenas partículas nos vasos sanguíneos que irrigam a malformação arteriovenosa. A obstrução desses vasos tem como objetivo a isquemia da lesão. O procedimento deve ser realizado em sala de hemodinâmica e por profissional médico especializado em radiologia intervencionista. Sob anestesia, realiza-se o acesso do cateter pela artéria femoral (uni ou bilateral), que acompanhado por angiografia com subtração digital, chega até as artérias uterinas (distalmente aos ramos alvos da embolização). Estas então são embolizadas com partículas, sendo as mais utilizadas: partículas de álcool polivinil (PVA) e microesferas. O procedimento termina quando há diminuição do fluxo da injeção do contraste nas artérias uterinas com a imagem de endpoint ou poda de árvore. É necessária que seja mantida uma observação clínica por 24 a 48 horas devido a potenciais complicações imediatas. Após alta hospitalar, a eficácia é avaliada frequentemente, por exames de imagem, verificando-se a ausência do fluxo sanguíneo no local embolizado (WANG *et al.*, 2012, CHEN *et al.*, 2013).

Uma revisão sistemática sobre o tema de MAVu após DTG que analisou 49 casos publicados. A idade média das mulheres foi de 29 anos, 50% eram nuligestas e 88% das mulheres apresentavam sangramento vaginal anormal e 82% das mulheres foram tratadas com embolização sendo a taxa de sucesso de 85%. Foram identificadas 20 gestações após a embolização uterina e 90% delas foram bem-sucedidas (TOUHAMI *et al.*, 2014).

Mas a embolização é um procedimento eletivo e nos casos de sangramento vaginal excessivo pode-se utilizar uma sonda Foley intrauterina a fim de tamponar a hemorragia. Persistindo o quadro e havendo risco de morte, pode-se optar pela ligadura cirúrgica da artéria ílica interna, procedimento nem sempre fácil, reservado a cirurgiões experientes. Indisponíveis tais recursos, recorre-se à histerectomia total abdominal sempre avaliando o risco de mortalidade e o desejo reprodutivo da mulher. A curetagem uterina deve ser proscrita pelo risco de piorar o quadro de sangramento (VILOS *et al.*, 2019, GIURAZZA *et al.*, 2021).

Em pacientes hemodinamicamente estáveis, pode-se optar pelo tratamento medicamentoso que necessita de um acompanhamento cuidadoso. O tratamento farmacológico apresenta uma baixa taxa de sucesso. Pode-se utilizar maleato de metilergonovina, danazol e análogos de GnRH com taxa de sucesso limitado. Alguns estudos mostram resultados favoráveis com o uso do acetato de medroxiprogesterona 150 mg por via intramuscular trimestral, seguido de etinilestradiol 0,05 mg e levonorgestrel 0,25 mg em uso regular posterior. Ressalta-se que o tratamento medicamentoso só deve ser instituído nas mulheres hemodinamicamente estáveis e cujo seguimento possa ser realizado ininterruptamente, pelo risco sempre presente de hemorragia (ORIDE *et al.*, 2014, VILOS *et al.*, 2019).

A Unidade Básica de Saúde pode acompanhar as mulheres assintomáticas que são tratadas clinicamente com o respaldo do serviço de referência para receber casos que não respondam de forma adequada ao tratamento clínico e necessitem de uma intervenção de urgência. Os casos de urgência (mulheres com instabilidade hemodinâmica) devem ser encaminhados para os Hospitais de mais fácil acesso para a estabilização da mulher. Para o tamponamento do útero com balão (sonda Foley) em geral utiliza-se uma sonda de grosso calibre (14/16), introduzida no interior do corpo uterino e insuflar o cuff com 20 a 30 mL de soro fisiológico mantendo o balão dentro do útero por 24 a 48 horas. Após estabilização das mulheres e caso elas tenham desejo reprodutivo, essas mulheres devem ser encaminhadas aos Centros/serviços de Referências para o tratamento que permita a preservação de seu útero. É importante frisar que a curetagem deve ser evitada, pois pode piorar o sangramento.

## 24 MORTALIDADE MATERNA



Mulheres acometidas por doença trofoblástica gestacional (DTG) podem cursar com desfecho letal em dois cenários distintos: durante a gravidez molar ou por ocasião da neoplasia trofoblástica gestacional (NTG). A gravidez molar, notadamente aquela com idade gestacional avançada, pode apresentar complicações clínicas, por vezes graves: hemorragia, pré-eclâmpsia precoce, hipertireoidismo, síndrome de angústia respiratória, coagulação intravascular disseminada, embolização trofoblástica. Essas complicações clínicas podem levar ao óbito, especialmente em países em desenvolvimento (COHLE *et al.*, 1985; TSAKOK *et al.*, 1983). Cabe destacar que o diagnóstico precoce da mola hidatiforme, possibilitado pela ultrassonografia, fez com a ocorrência destas complicações sofresse redução significativa (TIDY *et al.*, 2021). Já a abordagem da NTG sofreu mudanças importantes com o advento da quimioterapia, havendo melhora considerável do prognóstico destas pacientes nas últimas décadas.

Atualmente, as taxas de cura global das mulheres tratadas por NTG são superiores a 99%. Em casos de NTG de baixo-risco, estas taxas são próximas de 100%. Nos casos de alto-risco, mesmo com o advento de regimes antineoplásicos mais eficazes, a cura é alcançada em 94% dos casos (ABU-RUSTUM *et al.*, 2019). A detecção precoce da forma maligna, seguida de adequada quimioterapia, promove cura em grande parte das pacientes com preservação da capacidade reprodutiva (ACOG, 2004).

Importante estudo brasileiro levantou a situação atual da NTG e os principais fatores de risco para o óbito por esta doença (FREITAS *et al.*, 2020). A taxa de letalidade global da NTG no Brasil é de 4,08%, sendo na doença de baixo-risco 1,26% e na doença de alto-risco 23%. A redução da letalidade da NTG no Brasil nos últimos 50 anos foi dramática, tanto na doença de alto risco como de baixo risco, declinando em mais de 90% no geral. Com a melhora do estadiamento da doença e do sistema de escore prognóstico OMS/FIGO e com o estabelecimento de Centro/serviço de Referência pelo país, a taxa de letalidade da NTG em pacientes de baixo risco se estabilizou no Brasil desde 2003, e atualmente atinge-se praticamente 100% de cura. O manejo apropriado dos casos de NTG de alto risco é particularmente crítico. Demora em iniciar quimioterapia, ocorrência de doença metastática, principalmente em cérebro e fígado, e quimiorresistência foram importantes variáveis clínicas associadas ao óbito pela NTG de alto risco (FREITAS *et al.*, 2020). De forma semelhante à doença de baixo risco, a ocorrência de doença metastática na NTG de alto risco está associada ao aumento do intervalo de tempo entre o término da gravidez antecedente e o início da quimioterapia, o que também propicia a ocorrência de quimiorresistência.

Sabe-se que a ocorrência de coriocarcinoma (RR 4,78), doença metastática (RR 18,88), a ausência de quimioterapia no tratamento inicial (RR 5,60) e a doença de alto

risco (RR 2,91) são fatores de risco para o óbito (FREITAS et al., 2020). No entanto, independente da apresentação da NTG ser de baixo ou alto risco, um dos mais importantes fatores associados à letalidade, e o único fator de risco verdadeiramente modificável, é o tratamento iniciado fora de um Centro/serviço de Referência (RR 4,55). Pacientes não acompanhadas apresentam maior demora em iniciar o tratamento adequado. Este pode ser um ponto bastante relevante, sobretudo num país de dimensões continentais como o Brasil.

Desta forma, a estratégia central para que as mulheres brasileiras portadoras de DTG ou NTG recebam tratamento adequado e sejam curadas, e obtenhamos redução de mortes é encaminhá-las para centro/serviço de referência. Atualmente temos 41 Centro de Referência de Doença Trofoblástica Gestacional distribuídos atualmente por todo o território nacional, onde receberão tratamento imediato, adequado e especializado.

## 25 REFERÊNCIA E CONTRARREFERÊNCIA



### 25.1 Introdução

A organização dos fluxos de atendimento de paciente com doença trofoblástica gestacional é importante para se reduzir a morbimortalidade relacionada a essa patologia. O acolhimento e abordagem oportunos, por equipes multiprofissionais, nos diversos pontos de atenção da rede de saúde, tem o potencial de impactar positivamente no cuidado dessas pacientes.

### 25.2 Unidade de atenção primária

A Atenção Básica ou Primária à saúde (APS) é a porta de entrada preferencial para o Sistema Único de Saúde (SUS) e atua como centro articulador de acessos às Redes de Atenção à Saúde (RAS), (Ministério da Saúde Política Nacional de Atenção Básica, 2012) – da qual faz parte a Rede Cegonha, estratégia instaurada pelo governo federal em 2011 e que tem em dois de seus objetivos o acompanhamento do pré-natal e a redução da mortalidade materna (Portaria 1459, 24 de junho 2011 Ministério da Saúde. Institui no âmbito do Sistema Único de Saúde- SUS – a Rede Cegonha).

Geralmente ao descobrirem a gestação as mulheres assistidas pelo SUS, procuram atendimento na unidade da APS do território de sua residência para iniciarem/seguirem o pré-natal, conforme a descentralização e a capilaridade do nosso sistema de saúde público e que aumentam a oportunidade do diagnóstico da mola hidatiforme (MH).

A identificação precoce da paciente com MH pela APS, responsável pela coordenação do cuidado e ordenação da rede, tem por intenção prover o acompanhamento imediato desta pela equipe de saúde do seu território, programar seu projeto terapêutico singular (PTS) e instrumentalizar seu itinerário assistencial dentro dos níveis de atenção à saúde por meio da Regulação do SUS. É importante que tal abordagem ocorra de forma interdisciplinar por equipes multiprofissionais, que envolvam a enfermagem, a psicologia, o serviço social, médicos dentre outros.

Pela lógica da hierarquização e descentralização dos serviços prestados pelas redes de atenção à saúde e integrados aos serviços de maior complexidade, a organização do acesso assistencial da paciente com mola hidatiforme deve ter na grade de referência e contra referência a pactuação necessária ajustada e definida entre os entes federados para que a integralidade da atenção seja possível. É essencial, no contexto da abordagem das pacientes com MH, integrar os Centros de Referência de Doença Trofoblástica Gestacional (CRDTG) nacionais, de forma oficial, na rede de cuidado dessas pacientes (DANTAS et al., 2012; BRAGA et al., 2016a).



Corroborando a essa vertente, a Política Nacional de Regulação do SUS (Portaria 1559, agosto 2008, Ministério da Saúde, regulamentado na portaria de consolidação nº2) atribui em seu artigo 8º como competências regulatórias a garantia do acesso aos serviços de saúde de forma adequada, a garantia dos princípios de equidade e integralidade, a adequação dos fluxos de assistência e a construção e viabilização das grades de referência e contrarreferência, afirmando assim, a ampla oferta dos serviços no SUS.

Conforme a Política Nacional de Atenção Básica (Ministério da Saúde Política Nacional de Atenção Básica, 2012), para o cumprimento da funcionalidade das Redes de Atenção à Saúde, a APS deve ser resolutiva, detectando os potenciais riscos e articulando os possíveis cuidados. Assim, para a identificação da mulher com MH assintomática torna-se necessário recursos nem sempre encontrados em seu território, cabendo ao gestor municipal sanar a previsibilidade desse vazio assistencial da média complexidade, ao articular com outras estruturas das redes de saúde, referências para outros pontos de atenção com oferta regular de ultrassonografia e dosagem de hCG quantitativo. A operacionalização desse acesso deve ser efetuada por meio da microrregulação, pela própria APS, em tempo adequado e sem entraves burocráticos, visto o potencial risco para a mulher na confirmação desse diagnóstico.

Diante de uma gestante, assintomática, com ultrassonografia sugestiva de MH, a mesma deve ser encaminhada imediatamente para uma Unidade Hospitalar, com especialista em ginecologia e obstetrícia (usualmente uma maternidade), conforme a grade local da Rede de Urgência e Emergência para Unidade Hospitalar pactuada para fins de investigação e implantação da terapêutica indicada.

Nos casos de gestantes com sangramento vaginal no início da gravidez, atendidas na APS, especialmente, se associado a útero aumentado para idade gestacional e/ou hiperêmese gravídica, surgimento de hipertensão arterial, sinais de hipertireoidismo, deve-se suspeitar de MH e solicitar ultrassonografia obstétrica para surpreender tal diagnóstico. Caso os sintomas apresentados pela paciente sugiram risco iminente para sua saúde, a gestante deve ser encaminhada, imediatamente, para atendimento de urgência, capaz de realizar tratamento adequado da MH.

É também atribuição da APS acompanhar e acolher, após alta hospitalar, pacientes que realizaram esvaziamento uterino por MH ou que apresentaram suspeita de mola durante um esvaziamento uterino de rotina. O objetivo desse acolhimento é monitorar a paciente, certificando-se que ela esteja em uso de contracepção efetiva e, que esteja realizando adequadamente o seguimento pós-molar, com a realização de hCG quantitativo seriado para uma detecção precoce e oportuna de uma possível persistência da doença e diagnóstico de NTG. Tal seguimento pós-molar deve ser realizado preferencialmente em um serviço de referência ou CRDTG próximo de sua residência. Ressaltando que a regulação deve ser efetuada no modelo de urgência referenciada, ou seja, por demanda espontânea independente de vagas pré-estabelecidas em plataformas de regulação (ambulatório porta aberta).

Na impossibilidade do deslocamento/ acesso da paciente para um CRDTG ou uma referência regional de seguimento pós-molar, a APS deve assumir esse seguimento, de forma responsável e conjunta com o CRDTG ou serviço de referência, por meio de teleconsultoria médica, (ou seja, consulta realizada entre o profissional médico da APS com o profissional médico da CRDTG de sua referência regional, estadual ou nacional e por intermédio de instrumento de telecomunicação bidirecional para norteamiento de condutas terapêuticas). A paciente com diagnóstico ou suspeita de MH necessita do monitoramento e de atendimento por um intervalo de tempo considerável, no mínimo por 6 meses.

Destaca-se a importância da participação das categorias profissionais do serviço social, da enfermagem e/ou da psicologia no acompanhamento da paciente assistida pela APS, tendo em conta a possibilidade da teleconsulta direta desses profissionais do CRDTG com a paciente, conforme os códigos de ética de seus conselhos, para que seja estreitado o entendimento do estar doente dessa paciente, acolhendo-a em sua plenitude e, sempre que necessário, proceder com a navegação no SUS para que não ocorra o risco dessa paciente se perder no seu itinerário assistencial. De suma importância que, também participe desse processo, a equipe multiprofissional da APS, para dirimir eventuais questionamentos da paciente e mesmo para promover educação continuada do CRDTG ou serviço de referência com a equipe local. Além disso, o apoio psicológico para pacientes que tiveram MH ou mesmo NTG deve ser incentivado. É frequente a presença de sequelas emocionais, com inseguranças e incertezas, especialmente em relação ao seu futuro reprodutivo.

Já nos casos de persistência da DTG, utilizando-se dos critérios de platô e elevação dos níveis de hCG, bem definidos nesse documento, diagnostica-se NTG, espectro maligno da DTG, e faz-se necessário que esta paciente seja direcionada, imediatamente, ao serviço especializado no trato da doença neoplásica, ou seja, a um CRDTG. É importante ressaltar que a NTG é considerada uma das neoplasias da espécie humana mais curável, e, portanto atrasos no encaminhamento podem significar o risco de uma morte materna prevenível. O tratamento de pacientes com NTG em centros de referência reduzem a morbimortalidade relacionada à doença e outras complicações em razão da doença (BRAGA et al., 2016a; DANTAS et al., 2012). Importante salientar que a liberação da APAC, autorização de procedimento de alta complexidade, em tempo oportuno, colabora para o bom prognóstico do tratamento quimioterápico. Na maioria dos casos de NTG não há exame histopatológico confirmatório da neoplasia, devendo ser juntado à APAC o laudo histopatológico de mola hidatiforme, quando disponível, e os laudos de hCG, pelo menos dois, em ascensão ou três em platô. Em casos de NTG pós gestação não molar, anexar exames de imagem mostrando comprometimento uterino e/ou sistêmico e laudos de hCG com valor elevado.

Nas situações em que não é exequível a continuidade do tratamento no CRDTG, perante barreiras geográficas ou mesmo socioculturais, a referência via regulação para uma Unidade de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) deve ser considerada, atentando-

se a especificidade do Plano de Atenção Oncológica de cada estado e a comunicação deste UNACON com o CRDTG responsável pelo teleatendimento/monitoramento dessa paciente.

Outrossim, pensar na reabilitação da paciente que realizou tratamento de DTG é essencial em nível de APS, que deve estar preparada para caso seja necessário amparo específico, prevendo a integralidade da assistência em saúde e a manutenção da viabilidade do prosseguimento da paciente em suas atividades diárias.

Em relação à alta da paciente que não evoluiu com NTG e que não estiver vinculada a CRDTG, a APS deve acolher a paciente e, se for desejo da mulher tentar uma nova gestação, e ocorrendo uma nova gravidez, a mesma deve ser acompanhada rigorosamente via pré-natal de risco habitual. Recomenda-se que pacientes com história de DTG em gestação anterior realizem ultrassonografia obstétrica, de forma precoce, nas gravidezes subsequentes para surpreender um novo quadro de mola hidatiforme. Se ocorrer alguma sintomatologia compatível com reincidência de mola hidatiforme, a APS deve acionar o CRDTG de referência, assim como solicitar ultrassonografia obstétrica imediatamente, caso ainda não tenha sido realizada.

A alta da paciente referenciada para o UNACON deve ser trabalhada em conjunto com o CRTDG polo e a APS e, a implantação de medidas de acompanhamento, por consenso técnico entre estes, assim como a liberação para uma nova gestação.

**Tabela 9 - Atribuições da APS.**

Atribuições da APS
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Identificar, de forma oportuna, a mulher com DTG</li> <li>• Acolher a paciente com DTG, de forma integral e multidisciplinar</li> <li>• Referenciar a mulher diagnosticada com MH para ponto de atenção hospitalar de urgência com serviço de ginecologia/obstetrícia</li> <li>• Acolher a paciente contra referenciada da atenção hospitalar/UPA/CRDTG/ UNACON</li> <li>• Acompanhar as pacientes após o esvaziamento uterino molar que ainda não se encontram em serviço de referência</li> <li>• Apoiar o CRDTG no acolhimento, acompanhamento e seguimento das pacientes com DTG</li> <li>• Monitorar as pacientes em seguimento pós-molar, realizando busca ativa nas pacientes com baixa adesão ao mesmo</li> <li>• Supervisionar a paciente em relação ao uso adequado de contraceptivos durante todo o seguimento pós esvaziamento</li> <li>• Participar de matriciamento junto ao CRDTG e/ou UNACON sempre que necessário</li> <li>• Acompanhar gestantes nas gravidezes subsequentes, garantindo ultrassonografia obstétrica precoce para surpreender diagnóstico de DTG</li> </ul>

Fonte: do autor.

### 25.3 Unidade/Serviço de pronto atendimento

Comumente a mulher que está com alguma exacerbação clínica não compatível com o curso rotineiro de uma gestação recorre a uma Unidade de Pronto Atendimento (UPA) ou um serviço de Pronto Socorro, quer seja por enjoos incoercíveis, sangramentos ou por outra sintomatologia. Inclusive, o diagnóstico de uma gestação pode ser efetuado nesta estrutura.

Destaca-se que UPAs são unidades com demanda espontânea e integrantes da Rede de Urgência e Emergência, que atendem casos de baixa e média complexidade 24 horas por dia e que se integram em rede com a atenção primária à saúde e a atenção hospitalar. As UPAs necessitam estar inseridas nas centrais de regulação municipais/estaduais para que seja viabilizada a retaguarda de leitos, as consultas especializadas, as cirurgias e os procedimentos de complexidade variados (Manual Instrutivo da Rede de Atenção às Urgências e Emergências no Sistema Único de Saúde, Ministério da Saúde, 2013)

Deve-se considerar que o diagnóstico de MH pode não sofrer suspeição na Unidade/ Serviço de Pronto Atendimento, frente à ausência de métodos diagnósticos mais precisos. Dessa forma, toda paciente com clínica de sangramento vaginal, em idade reprodutiva que for atendida em uma Unidade/ Serviço de Pronto Atendimento, especialmente se associado a outros sintomas de gravidez (atraso menstrual, emese gravídica, mastalgia, dentre outros), deve-se solicitar minimamente exame de gravidez (dependendo da gravidade do quadro, realizar na própria unidade) e, se positivo, ser complementado por uma ultrassonografia obstétrica.

No caso de imagem suspeita de MH, a paciente deve ser referenciada para ponto de atenção hospitalar constante na grade de referência municipal/regional apto a realizar o tratamento da mola hidatiforme, que consiste no esvaziamento uterino. Deve-se aventar a possibilidade de transferência para o CRDTG de sua referência regional/estadual, nos casos que se julgarem necessário.

**Tabela 10 - Atribuições da Unidade/ Serviço de Pronto Atendimento .**

<b>Atribuições da Unidade/ Serviço de Pronto Atendimento</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Solicitar teste de gravidez nas pacientes com sangramento vaginal, sem causa definida, e suspeita de gravidez</li> <li>• Suspeitar de mola hidatiforme em pacientes com sangramento vaginal e teste de gravidez confirmada.</li> <li>• Solicitar ultrassonografia pélvica transvaginal para gestantes com sangramento vaginal e suspeita de mola hidatiforme.</li> <li>• Encaminhar paciente com imagem suspeita de MH para ponto de atenção hospitalar, preferencialmente nos CRDTG.</li> </ul>

Fonte: do autor.

## 25.4 Unidade hospitalar

A entrada hospitalar da paciente com MH pode ser efetuada de modo referenciado, por emergência, porta aberta ou via regulação de leitos.

No modo referenciado pela APS, a internação comumente ocorre para a conclusão diagnóstica da MH e tem por intenção além do esvaziamento molar, o encaminhamento do produto do vácuo aspiração do material intrauterino para a anatomia patológica para confirmação ou exclusão da doença trofoblástica gestacional. A continuidade da atenção após a alta da paciente com estabilidade hemodinâmica deve ser a referência para o CRDTG ou serviço de referência no modelo de regulação “demanda espontânea” ou contra referenciada para a APS com o matriciamento efetuado pelo CRTDG polo junto a APS.

Em alguns casos com maior gravidade, a entrada pode ocorrer através regulação entre hospitais, estando indicado à permanência da paciente em unidades\ maternidades capazes de: 1) abordar complicações relacionadas à MH e NTG (tais como hemorragias importantes, edema agudo de pulmão, embolia trofoblástica, crise tireotóxica, pré-eclâmpsia, complicações de doença metastática, dentre outros); 2) garantir um seguimento após esvaziamento uterino com maior segurança, inclusive em unidades de cuidados de terapia intensiva (CTI) quando necessário; 3) garantir tratamento quimioterápico da NTG, nos casos necessários. Sugere-se que casos complicados sejam abordados em um CRDTG, sempre que possível.

Outras formas de ingresso na atenção hospitalar podem ocorrer pela regulação, a partir da Unidade/serviço de Pronto Atendimento via central de regulação de leitos e por pactuação de competência municipal e, por demanda espontânea para unidades hospitalares com emergência aberta.

Outras pacientes ainda poderão ser encaminhadas para unidades hospitalares especializadas, tais como os CRDTG, para atender pacientes com suspeita ou confirmação de NTG. Tais unidades hospitalares devem estar aptas a viabilizar tratamento quimioterápico, e cirúrgico nos casos que necessitarem. É importante a presença de equipe multidisciplinar nesses centros de tratamento.

Independente da forma de acesso ao hospital, imprescindível que a apresentação da internação no hospital por meio da autorização de internação hospitalar (AIH) no Sistema de Informações Hospitalares contenha o código dos procedimentos relacionados à DTG no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPMs do SUS (SIGTAP), assim como os CIDs relacionados para que a partir dos tabuladores oficiais do Ministério da Saúde (Tabwin e Tabnet) a estratificação da paciente que padece de DTG seja possível, gerando dados epidemiológicos para que políticas públicas possam ser implementadas a partir do diagnóstico do panorama brasileiro.

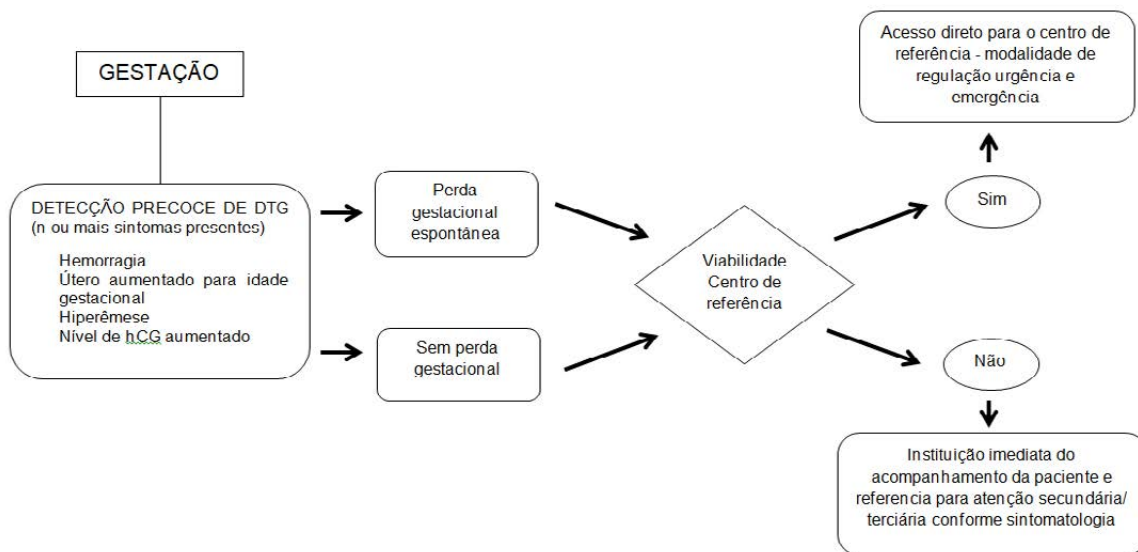
A alta da paciente do ambiente hospitalar, seja para CRDTG, serviço de referência ou para APS, deve ser efetuada visando o planejamento reprodutivo da mulher, para que o seguimento pós-molar seja concluído a contento. Recomenda-se que para as pacientes submetidas a esvaziamento uterino, seja prescrito contraceptivo efetivo, com exceção do DIU, já no momento da alta hospitalar para evitar gestações durante o seguimento pós-molar e que elas já tenham definidos, o local e a data da primeira consulta de seguimento após o esvaziamento uterino por DTG.

**Tabela 11** - Atribuições da atenção hospitalar.

<b>Atribuições da Atenção Hospitalar</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Realizar o esvaziamento uterino dos quadros de MH</li> <li>● Encaminhar o produto da vácuo aspiração uterina para anatomia patológica</li> <li>● Orientar todas as pacientes submetidas a esvaziamentos uterinos a buscarem o resultado de anatomopatológico</li> <li>● Contactar ou solicitar busca ativa a APS de pacientes com resultado de anatomopatológico sugestivo de DTG</li> <li>● Tratar complicações relacionadas a DTG</li> <li>● Tratar pacientes com NTG, assim como suas complicações.</li> <li>● Referenciar a paciente para CRDTG, serviço de referência ou contra referenciar para a APS;</li> <li>● OS CRDTG devem estar aptos a tratar casos de MH, com ou sem complicações</li> <li>● Os CRDTG devem estar aptos a viabilizar tratamento quimioterápico, e cirúrgico (nos casos que necessitarem) nas pacientes com NTG.</li> <li>● Encaminhar para o SISAIH (Sistema Gerador do Movimento da Unidades Hospitalares) os códigos dos procedimentos principais relacionados com a DTG compatibilizados com os CIDs referentes a DTG.</li> </ul>

Fonte: do autor.

## Fluxograma 2 – Regulação a partir da APS.



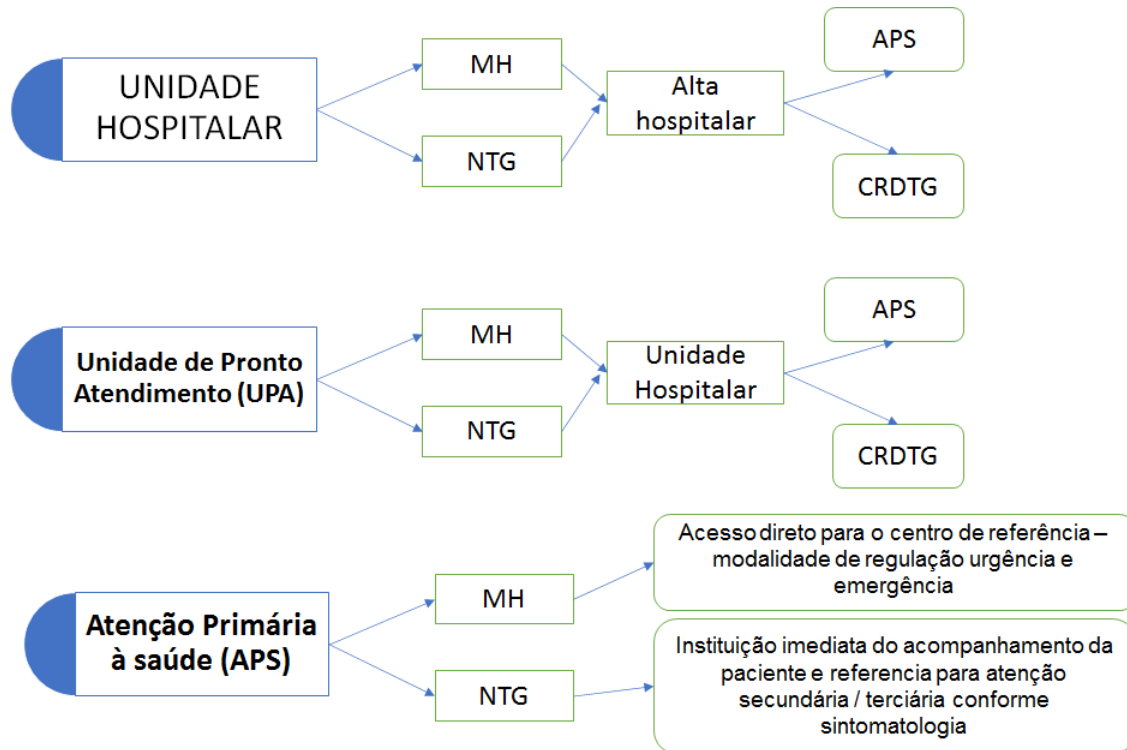
Fonte: do autor.

## Gráfico 1 - Referência e contra referência entre os serviços de saúde.



Fonte: do autor.

**Fluxograma 3** – Fluxo de atendimento de doença trofoblástica gestacional.



Fonte: do autor.





Abu-Rustum NR, Yashar CM, Bean S, Bradley K, Campos SM, Chon HS, Chu C, Cohn D, Crispens MA, Damast S, Dorigo O, Eifel PJ, Fisher CM, Frederick P, Gaffney DK, Han E, Huh WK, Lurain JR, Mariani A, Mutch D, Nagel C, Nekhlyudov L, Fader AN, Remmenga SW, Reynolds RK, Sisodia R, Tillmanns T, Ueda S, Wyse E, McMillian NR, Scavone J. Gestational Trophoblastic Neoplasia, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 1 Nov 2019;17(11):1374-1391.

ACOG Committee on Gynecologic Practice. Avoiding inappropriate clinical decisions based on false-positive human chorionic gonadotropin test results. Int J Gynaecol Obstet. Feb 2003;80(2):231-3.

Alifrangis C, Agarwal R, Short D, Fisher RA, Sebire NJ, Harvey R, Savage PM, Seckl MJ. EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic neoplasia: good outcomes with induction low-dose etoposide-cisplatin and genetic analysis. J Clin Oncol. 10 Jan 2013;31(2):280-6.

Altieri A, Franceschi S, Ferlay J, Smith J, La Vecchia C. Epidemiology and etiology of gestational trophoblastic diseases. Lancet Oncol. 2003; 4: 670-8.

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 n 53. Obstet Gynecol. 2004;103:1365-77.

Appelboom G, Detappe A, LoPresti M, Kunjachan S, Mitrasinovic S, Goldman S, Chang SD, Tillement O. Stereotactic modulation of blood-brain barrier permeability to enhance drug delivery. Neuro Oncol. 2016;18(12):1601-1609.

Balachandran K, Salawu A, Ghorani E, Kaur B, Sebire NJ, Short D, Harvey R, Hancock B, Tidy J, Singh K, Sarwar N, Winter MC, Seckl MJ. When to stop human chorionic gonadotrophin (hCG) surveillance after treatment with chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasia (GTN): A national analysis on over 4,000 patients. Gynecol Oncol. Out 2019;155(1):8-12.

Barber EL, Schink JC, Lurain JR. Hepatic metastasis in gestational trophoblastic neoplasia: patient characteristics, prognostic factors, and outcomes. J Reprod Med. Jun-Mai 2014;59(5-6):199-203.

Belfort P, Madi JM, Grillo BM, Viggiano M. Neoplasia trofoblástica gestacional: Controvérsias. 1. ed. Rio de Janeiro: Editora Rubio; 2007.

Berkowitz RS, Bernstein MR, Laborde O, Goldstein DP. Subsequent pregnancy experience in patients with gestational trophoblastic disease. New England Trophoblastic Disease Center, 1965-1992. J Reprod Med. 1994;39(3):228-232.

Bianconi MI, Otero S, Storino C, Jankilevich G. Role of Capecitabine in the Management of Gestational Trophoblastic Neoplasia: A Drug for Two Settings. J Reprod Med. Mai-Jun 2017;62(5-6):250-6.

Biscaro A, Braga A, Berkowitz RS. Diagnosis, classification and treatment of gestational trophoblastic neoplasia. Rev Bras Ginecol Obstet. Jan 2015;37(1):42-51.

Blagden SP, Foskett MA, Fisher RA, Short D, Fuller S, Newlands ES, Seckl MJ. The effect of early pregnancy following chemotherapy on disease relapse and foetal outcome in women treated for gestational trophoblastic tumours. *Br J Cancer* 2002;86(1):26-30.

Bolze PA, Mathe M, Hajri T, You B, Dabi Y, Schott AM, Patrier S, Massardier J, Golfier F. First-line hysterectomy for women with low-risk non-metastatic gestational trophoblastic neoplasia no longer wishing to conceive. *Gynecol Oncol.* Ago 2018;150(2):282-287.

Bolze PA, Riedl C, Massardier J, Lotz JP, You B, Schott AM, Hajri T, Golfier F. Mortality rate of gestational trophoblastic neoplasia with a FIGO score of  $\geq 13$ . *Am J Obstet Gynecol.* Mar 2016;214(3):390.e1-8.

Bower M, Newlands ES, Holden L, Short D, Brock C, Rustin GJ, Begent RH, Bagshawe KD. EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic tumors: results from a cohort of 272 patients. *J Clin Oncol.* Jul 1997;15(7):2636-43.

Braga A, Burlá M, Freitas F, Uberti E, Viggiano M, Sun SY, Maestá I, Elias KM, Berkowitz RS; 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.* Mai-Jun 2016a;61(5-6):224-9.

Braga A, Elias KM, Horowitz NS, Berkowitz RS. Treatment of high-risk gestational trophoblastic neoplasia and chemoresistance/relapsed disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* Jul 2021b;74:81-96.

Braga A, Elias KM, Horowitz NS, Berkowitz RS. When less is more: regarding the use of chest X-ray instead of computed tomography in screening for pulmonary metastasis in postmolar gestational trophoblastic neoplasia. *Br J Cancer.* Mar 2021a;124(6):1033-1034.

Braga A, Maestá I, Michelin OC, Delmanto LR, Consonni M, Rudge MV, Belfort P. Maternal and perinatal outcomes of first pregnancy after chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasia in Brazilian women. *Gynecol Oncol.* Mar 2009;112(3):568-71.

Braga A, Mora P, de Melo AC, Nogueira-Rodrigues A, Amim-Junior J, Rezende-Filho J, Seckl MJ. Challenges in the diagnosis and treatment of gestational trophoblastic neoplasia worldwide. *World J Clin Oncol.* 24 Feb 2019a;10(2):28-37.

Braga A, Sun SY, Maestá I, Uberti E. Doença trofoblástica gestacional. Protocolo Febrasgo – Obstetrícia, nº 23/Comissão Nacional Especializada em Doença Trofoblástica Gestacional) FEMINA, 2019b; 47(1): 6-17.

Braga A, Torres B, Burlá M, Maestá I, Sun SY, Lin L, Madi JM, Uberti E, Viggiano M, Elias KM, Berkowitz RS. Is chemotherapy necessary for patients with molar pregnancy and human chorionic gonadotropin serum levels raised but falling at 6months after uterine evacuation?. *Gynecol Oncol.* Dez 2016b;143(3):558-564.

Brown J, Naumann R W, Seckl M J, Schink J. 15 years of progress in gestational trophoblastic disease: scoring, standardization, and salvage. *Gynecol Oncol.* 2016; 144 (1): 200–207.

Buss L, Tolstrup J, Munk C, Bergholt T, Ottesen B, Grønbaek M, Kjaer SK. Spontaneous abortion: a prospective cohort study of younger women from the general population in Denmark. Validation,

occurrence and risk determinants. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2006;85(4):467-75.

Cagayan MS, Magallanes MS. The role of adjuvant surgery in the management of gestational trophoblastic neoplasia. *J Reprod Med*. Jul 2008;53(7):513-8.

Chen Y, Wang G, Xie F, Wang B, Tao G, Kong B. Embolization of uterine arteriovenous malformation. *Iran J Reprod Med*. 2013; 11(2):159-66.

Cheng H, Yang J, Ren T, Zhao J, Feng F, Wan X, Xiang Y. Gestational Trophoblastic Neoplasia With Urinary System Metastasis: A Single Center Experience. *Front Oncol*. 8 Jul 2020;10:1208.

CID-10 Classificação estatística internacional de doenças. Organização Mundial da Saúde. 10ªed. 2007 Ed EDUSP.

Cohle SD, Petty CS. Sudden death caused by embolization of trophoblast from hydatidiform mole. *J Forensic Sci*. 1985;30:1279-83.

Cole LA, Butler SA, Khanlian SA, Giddings A, Muller CY, Seckl MJ, Kohorn EI. Gestational trophoblastic diseases: 2. Hyperglycosylated hCG as a reliable marker of active neoplasia. *Gynecol Oncol*. Ago 2006;102(2):151-9.

Cole LA, Muller CY. Hyperglycosylated hCG in the management of quiescent and chemorefractory gestational trophoblastic diseases. *Gynecol Oncol*. 2010b;116(1):3-9.

Cole LA. HCG variants, the growth factors which drive human malignancies. *Am J Cancer Res*. 2012;2(1):22-35.

Cole LA. Hyperglycosylated hCG, a review. *Placenta*. Ago 2010a;31(8):653-64.

Cole LA. Phantom hCG and phantom choriocarcinoma. *Gynecol Oncol*. 1998;71(2):325-9.

Cunningham FG, Leveno SL, Bloom JS, Dashe JS, Spong CY, Hoffman BL, Casey BM. *Williams Obstetrics*. 25ª. ed. McGraw-Hill Education: 2018.

Dantas PRS, Maestá I, Cortés-Charry R, Growdon WB, Braga A, Rudge MV, Berkowitz RS. Influence of hydatidiform mole follow-up setting on postmolar gestational trophoblastic neoplasia outcomes: a cohort study. *J Reprod Med*. Jul-Ago 2012;57(7-8):305-9.

Dantas PRS, Maestá I, Filho JR, Junior JA, Elias KM, Howoritz N, Braga A, Berkowitz RS. 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*. Nov 2017;147(2):364-370.

De Nola R, Schönauer L M, Fiore M G, Loverro M, Carriero C, Di Naro E. Management of placental site trophoblastic tumor: two case reports. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(48):134-139.

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

Di Mattei V, Mazzetti M, Perego G, Rottoli S, Mangili G, Bergamini A, Cioffi R, Candiani M. Psychological aspects and fertility issues of GTD. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. Jul 2021;74:53-66.

Diestel MCF, Uberti EMH, Lacerda ME, Spagnol LO, & Silva IL. Aspectos psicossociais da doença trofoblástica gestacional: Importância dos “Grupos de Ajuda”. *Acta Oncológica Brasileira*. 2001; 21(01): 183-186.

Eiriksson L, Dean E, Sebastianelli A, Salvador S, Comeau R, Jang JH, Bouchard Fortier G, Osborne R, Sauthier P. Guideline No. 408: Management of Gestational Trophoblastic Diseases. *J Obstet Gynaecol Can*. 2021;43(1):91-105.e1.

Eysbouts YK, Massuger LFAG, Int'Hout J, Lok CAR, Sweep FCGJ, Ottevanger PB. The added value of hysterectomy in the management of gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol*. Jun 2017;145(3):536-542.

Farias MS, Silva LFD, Brandão MAG, Guedes MVC, Pontes KMA, Lopes ROP. Radiological findings of uterine arteriovenous malformation: a case report of an unusual and life-threatening cause of abnormal vaginal bleeding. *Radiol Bras*. 2014; 47(2):122-4.

FEBRASGO, Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia, Manual de anticoncepção 2015. São Paulo, 2015. Disponível em <https://central3.to.gov.br/arquivo/494569>.

FIGO ONCOLOGY COMMITTEE. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2002;77(3): 285–287.

Foulmann K, Guastalla JP, Caminet N, Trillet-Lenoir V, Raudrant D, Golfier F, Schott AM. What is the best protocol of single-agent methotrexate chemotherapy in nonmetastatic or low-risk metastatic gestational trophoblastic tumors? A review of the evidence. *Gynecol Oncol*. Jul 2006;102(1):103-10.

Freitas F, Braga A, Viggiano M, Velarde LGC, Maesta I, Uberti E, Madi JM, Yela D, Fernandes K, Silveira E, Leal E, Sun SY, Dos Santos Esteves APV, Filho JR, Junior JA, Elias KM, Horowitz NS, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic neoplasia lethality among Brazilian women: A retrospective national cohort study. *Gynecol Oncol*. Ago 2020;158(2):452-459.

Frijstein MM, Lok CAR, Coulter J, van Trommel NE, Ten Kate-Booij MJ, Golfier F, Seckl MJ, Massuger LFAG. Is there uniformity in definitions and treatment of gestational trophoblastic disease in Europe? *Int J Gynecol Cancer*. 2019;29(1):108-112.

FSRH, The Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare. Guideline Executive Summary: Contraception After Pregnancy. Jan 2017. Disponível em: <https://www.fsrh.org/documents/contraception-after-pregnancy-guideline-january-2017>.

Gadducci A, Carinelli S, Guerrieri M E, Aletti G D. Placental site trophoblastic tumor and epithelioid trophoblastic tumor: clinical and pathological features, prognostic variables and treatment strategy. *Gynecol Oncol*. 2019; 153 (7): 684–693.

Genest DR, Berkowitz RS, Fisher RA, Newlands ES, Fehr M. Gestational trophoblastic disease. In: Tavassoli FA, Devilee P, editors. *World Health Organization Classification of Tumors*. Lyon: Tumors of the breast and female genital tract. IARC Press; 2003. p. 250–4

Ghorani E, Kaur B, Fisher RA, Short D, Joneborg U, Carlson JW, Akarca A, Marafioti T, Quezada SA, Sarwar N, Seckl MJ. Pembrolizumab is effective for drug-resistant gestational trophoblastic neoplasia. *Lancet*. 25 Nov 2017;390(10110):2343-2345.

Ghorani E, Ramaswami R, Smith RJ, Savaga PM, Seckl JS. Anti-Müllerian Hormone in Patients Treated with Chemotherapy for Gestational Trophoblastic Neoplasia Does Not Predict Short-Term Fertility. *J Reprod Med*. 2016;61(5-6):205-209.

Giurazza F, Corvino F, Silvestre M, Cavaglià E, Amodio F, Cangiano G, De Magistris G, Niola R. Uterine arteriovenous malformations. *Semin Ultrasound CT MR*. 2021; 42(1):37-45.

GOVERNO DO ESTADO RIO GRANDE DO SUL. SECRETARIA DA SAÚDE. Manual para os novos gestores municipais (2021-2024) referente à Atenção Básica. 1 ed. Porto Alegre: 2021. Disponível em: <https://saude.rs.gov.br/atencao-basica-ou-primaria-principal-porta-de-entrada-para-o-sistema-unico-de-saude-sus>.

Granero GS, Bonfim IHFB, Santos AS. O impacto e a dimensão psicológica da doença trofoblástica gestacional: um estudo de caso. *Revista Família, Ciclos de vida e Saúde no Contexto Social*. 2018;6(4).

Hancock BW, Tidy J. Placental site trophoblastic tumour and epithelioid trophoblastic tumour. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. Jul 2021;74:131-148.

Hansmann I. Chromosome aberrations in metaphase II-oocytes stage sensitivity in the mouse oogenesis to amethopterin and cyclophosphamide. *Mut Res Gen Toxicol*. 1974;22(2):175-191.

Hattnawi KK, Khader YS, Alyahya MS, Al-Sheyab N, Batieha A. Rate, determinants, and causes of stillbirth in Jordan: Findings from the Jordan Stillbirth and Neonatal Deaths Surveillance (JSANDS) system. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020 29;20(1):571.

Hong W, Wang BY, Wu ZP, Gao F, Li SD, Li XC. Systematic retrospective analysis of 13 cases of uterine arteriovenous fistula: Pathogeny, diagnosis, treatment and follow-up *J Obstet Gynaecol Res*. 2020;46(7):1117-27.

Horn LC, Eienkel J, Hoehn AK. Classification and morphology of gestational trophoblastic disease. *Cur Obstet Gynecol Reports*. 2014; 3(1): 44-54.

Horowitz NS, Wenzel LB. Psychosocial consequences of gestational trophoblastic disease. In: Hancock BW, Seckl MJ, Berkowitz RS, Cole LA. *Gestational Trophoblastic Disease*. 4. ed. Sheffield: International Society for the Study of Trophoblastic Diseases; 2015. p. 1-9.

Hoskins PJ, Le N, Kumar A, Pina A, Sabourin JN, Kim H, Osborne RJ. Single or two drug combination therapy as initial treatment for low risk, gestational trophoblastic neoplasia. A Canadian analysis. *Gynecol Oncol*. Mai 2020;157(2):367-371.

Howard SC, McCormick J, Pui CH, Buddington RK, Harvey RD. Preventing and Managing Toxicities of High-Dose Methotrexate. *Oncologist*. Dez 2016;21(12):1471-1482.

Hui P. Gestational trophoblastic tumors: a timely review of diagnostic pathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2019; 143:65–74.

Ichikawa Y, Nakauchi T, Sato T, Oki A, Tsunoda H, Yoshikawa H. Ultrasound diagnosis of uterine arteriovenous fistula associated with placental site trophoblastic tumor. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003; 21(6): 606-8.

Jareemit N, Horowitz NS, Goldstein DP, Berkowitz RS, Elias KM. Outcomes for relapsed versus resistant low risk gestational trophoblastic neoplasia following single-agent chemotherapy. *Gynecol Oncol*. Dez 2020;159(3):751-757.

Jewell EL, Aghajanian C, Montovano M, Lewin SN, Baser RE, Carter, J. Association of  $\beta$ -hCG Surveillance with Emotional, Reproductive, and Sexual Health in Women Treated for Gestational Trophoblastic Neoplasia. *J Womens Health (Larchmt)*. 2017;27 (3) :387-393.

Jorens PG. Nonthrombotic Pulmonary Embolism (Air, Amniotic Fluid, Fat, Tumor) [Internet]. Disponível em: <https://www.pulmonologyadvisor.com/home/decision-support-in-medicine/pulmonary-medicine/nonthrombotic-pulmonary-embolism-air-amniotic-fluid-fat-tumor/>.

Kaur B, Short D, Fisher RA, Savage PM, Seckl MJ, Sebire NJ. Atypical placental site nodule (APSN) and association with malignant gestational trophoblastic disease; a clinicopathologic study of 21 cases. *Intern J Gynecol Pathol*. 2015; 34(2):152-8.

Kim JH, Park DC, Bae SN, Namkoong SE, Kim SJ. Subsequent reproductive experience after treatment for gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol*. 1998;71(1):108-112.

Kong Y, Yang J, Jiang F, Zhao J, Ren T, Li J, Wang X, Feng F, Wan X, Xiang Y. Clinical characteristics and prognosis of ultra high-risk gestational trophoblastic neoplasia patients: A retrospective cohort study. *Gynecol Oncol*. Jul 2017;146(1):81-86.

Lidegaard Ø, Mikkelsen AP, Egerup P, Kolte AM, Rasmussen SC, Nielsen HS. Pregnancy loss: A 40-year nationwide assessment. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020;99(11):1492-1496.

Lima L de LA, Parente RCM, Maestá I, Junior JÁ, Filho JF de R, Montenegro CAB, Braga A. Correlações clinicoradiológicas em pacientes com doença trofoblástica gestacional. *Radiol Bras*. Jul-Ago 2016;49(4):241–250.

Lima LLA, Padron L, Câmara R, Sun SY, Rezende J Filho, Braga A. The role of surgery in the management of women with gestational trophoblastic disease. *Rev Col Bras Cir*. Jan-Fev 2017;44(1):94-101.

Lin HL. Doença trofoblástica gestacional. In: Zugaib M, Francisco RPV. Zugaib obstetrícia. 4. ed. Barueri: Manole; 2020.

Lin LH, Maestá I, Braga A, Sun SY, Fushida K, Francisco RPV, Elias KM, Horowitz N, Goldstein DP, Berkowitz RS. Multiple pregnancies with complete mole and coexisting normal fetus in North and South America: A retrospective multicenter cohort and literature review. *Gynecol Oncol*. Abr 2017;145(1):88-95.

Lin LH, Polizio R, Fushida K, Francisco RPV. Imaging in Gestational Trophoblastic Disease. *Semin Ultrasound CT MR*. 2019; 40(4): 332-49

Linnakaari R, Helle N, Mentula M, Bloigu A, Gissler M, Heikinheimo O, Niinimäki M. Trends in the incidence, rate and treatment of miscarriage-nationwide register-study in Finland, 1998-2016. *Hum Reprod*. 1 Nov 2019;34(11):2120-2128.

Lok C, van Trommel N, Massuger L, Golfier F, Seckl M. Clinical Working Party of the EOTTD. Practical clinical guidelines of the EOTTD for treatment and referral of gestational trophoblastic disease. *Eur J Cancer*. Mai 2020;130:228-240



Lok CAR, Houwen C, Kate-Booij MJ, van Eijkeren MA, Asnink AC. Pregnancy after EMA/CO for gestational trophoblastic disease: a report from the Netherlands. *BJOG*. 2003;110(6):560-566.

Lurain JR, Schink JC. Importance of salvage therapy in the management of high-risk gestational trophoblastic neoplasia. *J Reprod Med*. Jun 2012;57(5-6):219-24.

Lurain JR. Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. *Am J Obstet Gynecol*. 2010; 203 (6): 531-39.

Lurain JR. Gestational Trophoblastic disease II: classification and management of gestational Trophoblastic neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:11-18.

Lurain JR. Treatment of Metastatic Gestational Trophoblastic Neoplasia. *ISSTD Book*. 4ª. Ed. 2015. 17;1 – 36.

Lybol C, Sweep FC, Harvey R, Mitchell H, Short D, Thomas CM, Ottevanger PB, Savage PM, Massuger LF, Seckl MJ. Relapse rates after two versus three consolidation courses of methotrexate in the treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol*. Jun 2012;125(3):576-9.

Lybol C, Thomas CM, Blanken EA, Sweep FC, Verheijen RH, Westermann AM, Boere IA, Reyners AK, Massuger LF, van Hoesel RQ, Ottevanger PB. Comparing cisplatin-based combination chemotherapy with EMA/CO chemotherapy for the treatment of high risk gestational trophoblastic neoplasia. *Eur J Cancer*. Mar 2013;49(4):860-7.

Maestá I, de Freitas Segalla Moreira M, Rezende-Filho J, Bianconi MI, Jankilevich G, Otero S, Correa Ramirez LA, Sun SY, Elias K, Horowitz N, Braga A, Berkowitz R. Outcomes in the management of high-risk gestational trophoblastic neoplasia in trophoblastic disease centers in South America. *Int J Gynecol Cancer*. Set 2020;30(9):1366-1371.

Maestá I, Michelin OC, Traiman P, Braga A, Delmanto LRMG, Consonni M. Tratamento da neoplasia trofoblástica gestacional de alto risco resistente à quimioterapia. *Femina*. Dez 2007;35(12):797-804.

Maesta I, Nitechi R, Desmarais CCF. Effectiveness and toxicity of second line actinomycin D in patients with methotrexate-resistant postmolar low-risk gestational Trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol*. 2020;157:362-368.

Maestá I, Nitecki R, Horowitz NS, Goldstein DP, de Freitas Segalla Moreira M, Elias KM, Berkowitz RS. Effectiveness and toxicity of first-line methotrexate chemotherapy in low-risk postmolar gestational trophoblastic neoplasia: The New England Trophoblastic Disease Center experience. *Gynecol Oncol*. Jan 2018;148(1):161-167.

Mai CT, Isenburg JL, Canfield MA, Meyer RE, Correa A, Alverson CJ, Lupo PJ, Riehle-Colarusso T, Cho SJ, Aggarwal D, Kirby RS; National Birth Defects Prevention Network. National population-based estimates for major birth defects, 2010-2014. *Birth Defects Res*. 1 Nov 2019;111(18):1420-1435.

Maia AL, Scheffel RS, Meyer ELS, Mazeto GMFS, de Carvalho GA, Graf H, Vaisman M, Maciel LMZ, Ramos HE, Tincani AJ, de Andrada NC, Ward LS. Consenso brasileiro para o diagnóstico

e tratamento do hipertireoidismo: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2013; 57/3.

Matsui H, Iitsuka Y, Seki K, Sekiya S. Pregnancy outcome after treatment with etoposide (VP-16) for low-risk gestational trophoblastic tumor. *Int J Gynecol Cancer.* 1999;9(2):166-169.

Matsui H, Iitsuka Y, Suzuka K, Yamazawa K, Tanaka N, Seki K, Sekiya S. Risk of abnormal pregnancy completing chemotherapy for gestational trophoblastic tumor. *Gynecol Oncol.* Feb 2003;88(2):104-7.

McNeish IA, Strickland S, Holden L, Rustin GJ, Foskett M, Seckl MJ, Newlands ES. Low-risk persistent gestational trophoblastic disease: outcome after initial treatment with low-dose methotrexate and folinic acid from 1992 to 2000. *J Clin Oncol.* 1 Abr 2002;20(7):1838-44.

Meirow D, Schiff E. Appraisal of chemotherapy effects on reproductive outcome according to animal studies and clinical data. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2005;34: 21-25.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Política Nacional de Atenção Básica. 2012. [Acesso em 02/09/2021]. Disponível em: <http://189.28.128.100/dab/docs/publicacoes/geral/pnab.pdf>.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. PORTARIA Nº 1.459, DE 24 DE JUNHO DE 2011. Institui, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS - a Rede Cegonha. [Acesso em 02/09/2021]. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2011/prt1459\\_24\\_06\\_2011.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2011/prt1459_24_06_2011.html).

MINISTÉRIO DA SAÚDE. PORTARIA Nº 1.559, DE 1º DE AGOSTO DE 2008. Institui a Política Nacional de Regulação do Sistema Único de Saúde - SUS. [Acesso em 02/09/2021]. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2008/prt1559\\_01\\_08\\_2008.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2008/prt1559_01_08_2008.html).

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria SAS/MS nº 1247, de 10 de novembro de 2014 Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Anemia por Deficiência de Ferro. *Diário Oficial da União*, 11 Nov 2014.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. SIA/SUS Sistema de informações ambulatoriais. Manual de bases técnicas: Oncologia. 26. ed. Brasília: O Ministério;2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção especializada à Saúde: departamento de atenção especializada. Manual Instrutivo da Rede de Atenção às Urgências e Emergências no Sistema Único de Saúde (SUS) [Internet]. 1 Ed. Brasília: Editora do Ministério da Saúde;2013. [Acesso em 10/09/2021]. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_instrutivo\\_rede\\_atencao\\_urgencias.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_instrutivo_rede_atencao_urgencias.pdf).

Mondal SK, Mandal S, Bhattacharya S, Panda UK, Ray A, Als SM. Expression of P57 immunomarker in the classification and differential diagnosis of partial and complete hydatidiform moles. *J Lab Physicians.* 2019; 11:270-274.

Mora PAR, Sun SY, Velarde GC, Filho JR, Uberty EH, Dos Santos Esteves APV, Elias KM, Horowitz NS, Braga A, Berkowitz RS. Can carboplatin or etoposide replace actinomycin-d for second-line treatment of methotrexate resistant low-risk gestational trophoblastic neoplasia? *Gynecol Oncol.* Mai 2019;153(2):277-285.



Morris JL, Winikoff B, Dabash R, Weeks A, Faundes A, Gemzell-Danielsson K, Kapp N, Castleman L, Kim C, Ho PC, Visser GHA. FIGO's updated recommendations for misoprostol used alone in gynecology and obstetrics. *Int J Gynecol Obstet* 2017; 138:363-6.

Nakamura B, Cowan M, Griffin BB, Victoria Fischer J, Lurain JR, Strohl AE. Successful management of stage IV epithelioid trophoblastic tumor using multimodality treatment: A case report. *Gynecol Oncol Rep*. Ago 2021;37:100802.

Neubauer NL, Strohl AE, Schink JC, Lurain JR. Fatal gestational trophoblastic neoplasia: An analysis of treatment failures at the Brewer Trophoblastic Disease Center from 1979-2012 compared to 1962-1978. *Gynecol Oncol*. 2015; 138(2):339-342.

Newlands ES, Holden L, Seckl MJ, McNeish I, Strickland S, Rustin GJ. Management of brain metastases in patients with high-risk gestational trophoblastic tumors. *J Reprod Med*. Jun 2002;47(6):465-71.

Newlands ES, Mulholland PJ, Holden L, Seckl MJ, Rustin GJS. Etoposide and Cisplatin/Etoposide, Methotrexate, and Actinomycin D (EMA) Chemotherapy for Patients With High-Risk Gestational Trophoblastic Tumors Refractory to EMA/Cyclophosphamide and Vincristine Chemotherapy and Patients Presenting With Metastatic Placental Site Trophoblastic Tumors. *J Clin Oncol*. 14 Feb 2000;18(4):854-854.

Newlands ES. The management of recurrent and drug-resistant gestational trophoblastic neoplasia (GTN). *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. Dez 2003;17(6):905-23.

Ngan HY, Kohorn EI, Cole LA, Kurman RJ, Kim SJ, Lurain JR, Seckl MJ, Sasaki S, Soper JT. Trophoblastic disease. *Int J Gynaecol Obstet*. Out 2012;119 Suppl 2:S130-6.

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 Gynecol Obstet*. 2018; 143: 79-85.

Ngan HY, Wong LC, Ma HK. Reproductive performance of patients with gestational trophoblastic disease in Hong Kong. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1988;67(1):11-14.

Ngu SF, Chan KK. Management of Chemoresistant and Quiescent Gestational Trophoblastic Disease. *Curr Obstet Gynecol Rep*. 4 Jan 2014;3(1):84-90.

Organização Pan-Americana de Saúde. Recomendações assistenciais para prevenção, diagnóstico e tratamento da hemorragia obstétrica. Estratégia Zero morte materna por hemorragia pós-parto. Brasília: OPAS; 2018.

Oride A, Kanasai H, Miyazaki K. Disappearance of a uterine arteriovenous malformation following long-term administration of oral norgestrel/ ethinyl estradiol. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014; 40(6): 1807-10.

Osborne RJ, Filiaci VL, Schink JC, Mannel RS, Behbakht K, Hoffman JS, Spirtos NM, Chan JK, Tidy JA, Miller DS. Second Curettage for Low-Risk Nonmetastatic Gestational Trophoblastic Neoplasia. *Obstet Gynecol*. Set 2016;128(3):535-542.

Padrón L, Rezende Filho J, Amim Junior J, Sun SY, Charry RC, Maestá I, Elias KM, Horowitz N, Braga A, Berkowitz RS. Manual Compared With Electric Vacuum Aspiration for Treatment of Molar Pregnancy. *Obstet Gynecol*;131(4):652-659, 2018.

Pandian Z, Seckl MJ, Smith R, Lees DAR. Gestational choriocarcinoma: an unusual presentation with response to gemcitabine and surgery. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. Abr 2004;111(4):382–4.

Parveen Z, Tongson-Ignacio JE, Fraser CR, Killeen JL, Thompson KS. Placental Mesenchymal Dysplasia. *Arch Pathol Lab Med*. 2007; 131 (1): 131-137.

Peitsidis P, Manolakos E, Tsekoura V, Kreienberg R, Schwentner L. Uterine arteriovenous malformations induced after diagnostic curettage: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet*. 2011; 284:1137–51.

Pektasides D, Rustin GJ, Newlands ES, Begent RH, Bagshawe KD. Fertility after chemotherapy for ovarian germ cell tumours. *Br J Obstet Gynaecol*. 1987;94(5):477-479.

Peraçoli JC, Borges VTM, Ramos JGL, Cavalli RC, Costa SHAM, Oliveira LG, Souza FLP, Korkes HA, Brum IR, Costa ML, Junior MDC, Sass N, Diniz ALD, Prado CAC, Filho EVC. Pré-eclâmpsia/ eclâmpsia. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2018. (Protocolo FEBRASGO – Obstetrícia, nº 8/Comissão Nacional Especializada em Hipertensão na Gestação).

Petersen RW, Ung K, Holland C, Quinlivan JA. The impact of molar pregnancy on psychological symptomatology, sexual function, and quality of life. *Gynecol Oncol*. Mai 2005;97(2):535-542.

Pires LV, Uberti EMH, Fajardo MC, Vieira da cunha AG, Rosa MW, Ayub ACK, El Beitune P. Role of hysterectomy in the management of patients with Gestational Trophoblastic neoplasia – importance of receiving treatment in Reference Centers. *J Reprod Med*, 2012;57:359-368.

Powles T, Savage PM, Stebbing J, Short D, Young A, Bower M, Pappin C, Schmid P, Seckl MJ. A comparison of patients with relapsed and chemo-refractory gestational trophoblastic neoplasia. *Br J Cancer*. 12 Mar 2007;96(5):732-7.

Prakash U, Sridevi V, Dhanushkodi M. Gestational trophoblastic neoplasia – Fertility outcomes and survival. *Indian J Gynecol Oncology*. 2018;16:73.

Qian XQ, Chen LL, Li BH, Cheng XD, Wan XY. Long-term outcome of patients with persistent low-level elevation of human chorionic 1. gonadotrophin. *J Obstet Gynaecol Res*. 2016;42(06):694–700.

Ramos MM. Preditores Clínicos de Hipertireoidismo em Mulheres com Mola Hidatiforme Completa [Tese de Doutorado]. Botucatu: Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho”, 2021.

Regan L, Rai R. Epidemiology and the medical causes of miscarriage. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2000;14(5):839-854.

Rey Valzacchi GM, Odetto D, Chacon CB, Wernicke A, Xiang Y. Placental site trophoblastic disease. *Int J Gynecol Cancer* 2020;30(1):144-149.

Rezende J, Montenegro CAB. Obstetrícia fundamental. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2013.

Rotmensch S, Cole LA. False diagnosis and needless therapy of presumed malignant disease in women with false-positive human chorionic gonadotropin concentrations. *Lancet*. 26 Fev 2000;355(9205):712-5.

Rustin GJ, Newlands ES, Begent RH, Dent J, Bagshawe KD. Weekly alternating etoposide, methotrexate, and actinomycin/vincristine and cyclophosphamide chemotherapy for the treatment of CNS metastases of choriocarcinoma. *J Clin Oncol*. 1989;7(7):900-903.

Savage P, Kelpandides I, Tuthill M, Short D, Seckl MJ. Brain metastases in gestational trophoblast neoplasia: an update on incidence, management and outcome. *Gynecol Oncol*. 2015;137(1):73-6.

Schink JC, Filiaci V, Huang HQ, Tidy J, Winter M, Carter J, Anderson N, Moxley K, Yabuno A, Taylor SE, Kushnir C, Horowitz N, Miller DS. An international randomized phase III trial of pulse actinomycin-D versus multi-day methotrexate for the treatment of low risk gestational trophoblastic neoplasia; NRG/GOG 275. *Gynecol Oncol*. Ago 2020;158(2):354-360.

Sebire NJ, Rees H, Paradinas F, Seckl M, Newlands E. The diagnostic implications of routine ultrasound examination in histologically confirmed early molar pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001; 18(6): 662-5.

Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *The Lancet*. 28 Ago 2010; 376: 717-729.

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*. Out 2013;24 Suppl 6:vi39-50.

Shorbagi A, Aksoy S, Kilickap S, Güler N. Successful salvage therapy of resistant gestational trophoblastic disease with ifosfamide and paclitaxel. *Gynecol Oncol*. Mai 2005;97(2):722-3.

Sidhu HK, Prasad G, Jain V, Kalra J, Gupta V, Khandelwal N. Pelvic artery embolization in the management of obstetric hemorrhage. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2010;89(8):1096-9.

Silva ACB da, Passos JP, Signorini Filho RC, Braga A, Mattar R, Sun SY. Uterine Rescue in High-Risk Gestational Trophoblastic Neoplasia Treated with EMA-CO by Uterine Arteries Embolization due to Arteriovenous Malformations. *Rev Bras Ginecol E Obstetrícia RBGO Gynecol Obstet*. Abr 2021;43(04):323-8.

Snyder JA, Haymond S, Parvin CA, Gronowski AM, Grenache DG. Diagnostic considerations in the measurement of human chorionic gonadotropin in aging women. *Clin Chem*. Out 2005;51(10):1830-5.

Soper JT. Gestational Trophoblastic Disease: Current Evaluation and Management. *Obstet Gynecol*. 2021; 137(2): 355-370.

Soto-Wright V, Bernstein M, Goldstein DP, Berkowitz RS. The changing clinical presentation of complete molar pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1995 Nov;86(5):775-9.

Sun SY, Goldstein DP, Bernstein MR, Horowitz NS, Mattar R, Maestá I, Braga A, Berkowitz RS. Maternal Near Miss According to World Health Organization Classification Among Women with a Hydatidiform Mole: Experience at the New England Trophoblastic Disease Center, 1994-2013. *J Reprod Med*. Mai-Jun 2016a;61(5-6):210-4.

Sun SY, Melamed A, Goldstein DP, Bernstein MR, Horowitz NS, Moron AF, Maestá I, Braga A, Berkowitz RS. Changing presentation of complete hydatidiform mole at the New England Trophoblastic Disease Center over the past three decades: does early diagnosis alter risk for

gestational trophoblastic neoplasia? *Gynecol Oncol.* Jul 2015;138(1):46-9.

Sun SY, Melamed A, Joseph NT, Gockley AA, Goldstein DP, Bernstein MR, Horowitz NS, Berkowitz RS. Clinical Presentation of Complete Hydatidiform Mole and Partial Hydatidiform Mole at a Regional Trophoblastic Disease Center in the United States Over the Past 2 Decades. *Int J Gynecol Cancer.* Fev 2016b;26(2):367-70.

Tidy, J, Seckl, M, Hancock, BW, on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of Gestational Trophoblastic Disease. *BJOG.* Fev 2021;128: e1–e27.

Touhami O, Gregoire J, Noel P, Trinh XB, Plante M. Uterine arteriovenous malformations following gestational trophoblastic neoplasia: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014; 181:54-9.

Tranouli A, Georgiou D, Sayasneh A, Tidy J. Gestational trophoblastic neoplasia: a meta-analysis evaluating reproductive and obstetrical outcomes after administration of chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer.* 2019;29(6):1021-1031.

Tsakok FH, Koh S, Ilancheran A, Poh WK, Ratnam SS. Maternal death associated with hydatidiform molar pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 1983;21:485-90.

Uberti EMH, Fajardo MC, Cunha AGV, Frota SS, Braga A, Ayub ACK. 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):258-265.

Vargas R, Barroilhet LM, Esselen K, Diver E, Bernstein M, Goldstein DP, Berkowitz RS. Subsequent pregnancy outcomes after complete and partial molar pregnancy, recurrent molar pregnancy, and gestational trophoblastic neoplasia: an update from the New England Trophoblastic Disease Center. *J Reprod Med.* Mai-Jun 2014;59(5-6):188-94.

Viggiano MGC, Martins LA. Função Reprodutiva após quimioterapia na Doença Trofoblástica Gestacional. In: *Neoplasia Trofoblástica Gestacional - Controvérsias.* Belfort P, Madi JM, Grillo BM, Viggiano M. Rio de Janeiro: Ed. Rubio; 2007. p. 259-262.

Vilos AG, Oraif A, Machado M, Abu-Rafea B, Vilos GA. Resolution of Uterine Arteriovenous Malformation and Maintenance of Reproduction in 20 Women Treated with a GnRH Agonist Concomitantly with an Aromatase Inhibitor and Tranexamic Acid. *J Obstet Gynaecol Can.* 2019;41(6):772-781.

Vogel JP, Chawanpaiboon S, Moller AB, Watananirun K, Bonet M, Lumbiganon P. The global epidemiology of preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018; 52:3-12

Wang Z, Chen J, Shi H, Zhou K, Sun H, Li X, Pan J, Zhang X, Liu W, Yang N, Jin Z. Efficacy and safety of embolization in iatrogenic traumatic uterine vascular malformations. *Clin Radiol.* 2012;67(6):541-5.

Williams J, Short D, Dayal L, Strickland S, Harvey R, Tin T, Savage PM, Seckl MJ. Effect of early pregnancy following chemotherapy on disease relapse and fetal outcome in women treated for gestational trophoblastic neoplasia. *J Reprod Med.* Mai-Jun 2014;59(5-6):248-54.

Winder AD, Mora AS, Berry E, Lurain JR. The “hook effect” causing a negative pregnancy test in a patient with an advanced molar pregnancy. *Gynecol Oncol Rep.* 7 Jun 2017;21:34-36.

Winter MC, Tidy JA, Hills A, Ireson J, Gillett S, Singh K, Hancock BW, Coleman RE. Risk adapted single-agent dactinomycin or carboplatin for second-line treatment of methotrexate resistant low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol.* Dez 2016;143(3):565-570.

Woolas RP, Bower M, Newlands ES, Seckl M, Short D, Holden L. Influence of chemotherapy for gestational trophoblastic disease on subsequent pregnancy outcome. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998;105(9):1032-1035.

Yang J, Xiang Y, Wan X, Feng F, Ren T. Primary treatment of stage IV gestational trophoblastic neoplasia with floxuridine, dactinomycin, etoposide and vincristine (FAEV): A report based on our 10-year clinical experiences. *Gynecol Oncol.* Out 2016;143(1):68–72.

Yarandi F, Mousavi A, Abbaslu F, Aminimoghaddam S, Nekuie S, Adabi K, Hanjani P. Five-Day Intravascular Methotrexate Versus Biweekly Actinomycin-D in the Treatment of Low-Risk Gestational Trophoblastic Neoplasia: A Clinical Randomized Trial. *Int J Gynecol Cancer.* Jun 2016;26(5):971-6.

Yela DA, Yoneida J, Brasil L. Uterine arteriovenous malformation after gestational trophoblastic disease: a report of two cases. *J Reprod Med.* 2014;59(7-8):417-20.

Yoon DJ, Jones M, Taani JA, Buhimschi C, Dowell JD. A Systematic Review of Acquired Uterine Aterteriovenous Malformations: Pathophysiology, Diagnosis, and Transcatheter Treatment. *Am J Perinatol Rep.* 2016; 6(1): 6-14.

You B, Pollet-Villard M, Fronton L, Labrousse C, Schott AM, Hajri T, Girard P, Freyer G, Tod M, Tranchand B, Colomban O, Ribba B, Raudrant D, Massardier J, Chabaud S, Golfier F. Predictive values of hCG clearance for risk of methotrexate resistance in low-risk gestational trophoblastic neoplasias. *Ann Oncol.* Ago 2010;21(8):1643-1650.

Zhao Y, Zhang W, Duan W. Management of gestational trophoblastic neoplasia with 5-fluorouracil and actinomycin D in northern China. *J Reprod Med.* Fev 2009;54(2):88–94.

Zygmunt M, Herr F, Munstedt K, Lang U, Liang OD. Angiogenesis and vasculo-logenesis in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003;110 (Suppl.1): S10–8

ACESSE A **CARTILHA RESUMIDA** SOBRE MOLA HIDATIFORME PARA **PACIENTES**:



ACESSE A **CARTILHA COMPLETA** SOBRE MOLA HIDATIFORME PARA **PACIENTES**:

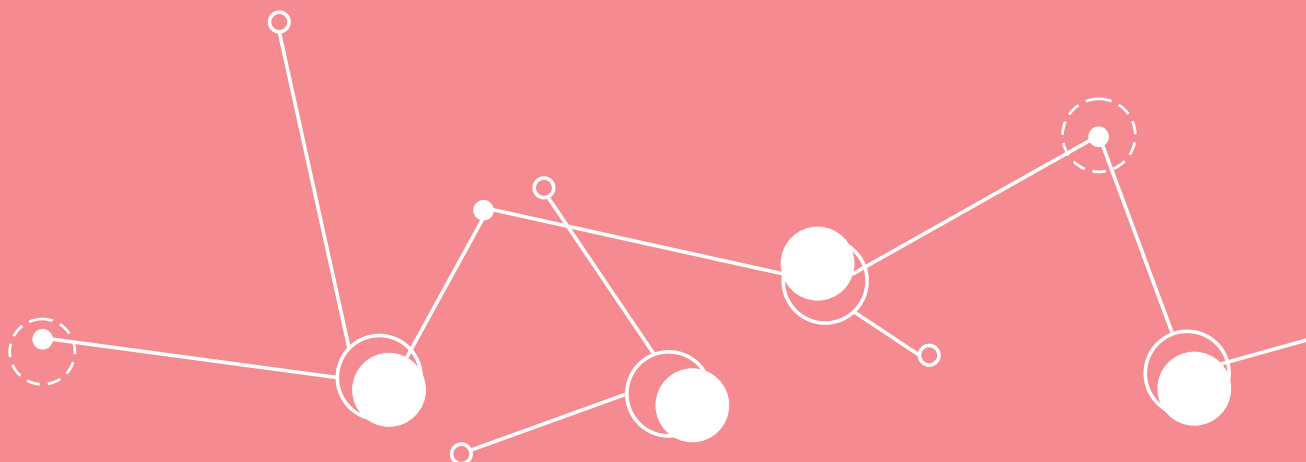


ACESSE A **CARTILHA COMPLETA** SOBRE MOLA HIDATIFORME PARA  
**PROFISSIONAIS DA SAÚDE**:



ACESSE A **LISTA DE CENTROS DE REFERÊNCIA** EM DOENÇA TROFOBLÁSTICA  
GESTACIONAL NO BRASIL:





**DISQUE  
SAÚDE 136**

Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde  
[www.saude.gov.br](http://www.saude.gov.br)



MINISTÉRIO DA  
SAÚDE

GOVERNO  
FEDERAL