Fundamentos do diagnóstico e tratamento da gravidez molar

Essentials of diagnosis and treatment of molar pregnancy

Vanessa Campos[1,2]
Gabriela Paiva[1]
Marcio Barcellos[1]
Ana Clara Canelas[1]
Fernanda Freitas[1]
Juliana Poli[2,3]
Luciano Marcolino[3]
Renato Sá[2,3,4]
Evelise Pochmann da Silva[1,5]
Joffre Amim-Junior[1,5,6]
Jorge Rezende-Filho[1,5,6]
Antônio Braga[1,2,3,4,5,6]

1. Centro de Doença Trofoblástica Gestacional da Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro.
2. Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense.
3. Centro de Doença Trofoblástica Gestacional do Hospital Universitário Antonio Pedro da Universidade Federal Fluminense.
4. Professor de Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense.
5. Professor de Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro.
6. Programa de Pós-graduação em Saúde Perinatal da Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Correspondência
Professor Dr. Antônio Braga
Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro.
Rua das Laranjeiras. n. 180. Laranjeiras. Rio de Janeiro – RJ
CEP: 22240-003 - Telefone: (21) 2205-9064
E-mail: bragamed@yahoo.com.br

RESUMO

A gravidez molar, entidade clínica benigna da doença trofoblástica gestacional (DTG), é uma anomalia que afeta uma a cada 200 a 400 gestações em mulheres brasileiras, o que corresponde a uma incidência 5 a 10 vezes maior do que a encontrada nos Estados Unidos e na Europa. Esta rara afecção gestacional tem predileção pelos extremos reprodutivos, ocorre em razão da fertilização anormal e apresenta-se sob duas formas clínicas distintas: mola hidatiforme completa e mola hidatiforme parcial. A gonadotrofina coriônica humana, o marcador biológico e tumoral dessa doença, é útil para o diagnóstico, monitoramento e seguimento das pacientes acometidas por esse trofoblastoma, devendo ser dosada semanalmente após o esvaziamento uterino, para acompanhamento adequado e diagnóstico precoce de evolução maligna para neoplasia trofoblástica gestacional. Os principais desafios para tratamento de pacientes com gravidez molar abrangem o diagnóstico precoce, esvaziamento uterino imediato e seguimento pós-molar sistemático, melhorando assim o prognóstico das pacientes, sua qualidade de vida e resultados reprodutivos. É imprescindível que todo esse processo aconteça em centros de referência, onde existem equipes preparadas para o melhor atendimento e acompanhamento dessas pacientes. A atualização das estratégias diagnósticas e terapêuticas envolvidas no tratamento da DTG, foco deste trabalho, tem por objetivo melhorar esse cenário, contribuindo para o maior conhecimento sobre o assunto pela comunidade médica.

Palavras-chave: Doença trofoblástica gestacional; mola hidatiforme; gravidez

ABSTRACT

Molar pregnancy, a benign clinical entity of gestational trophoblastic disease (GTD), is an anomaly that affects 1 in every 200 to 400 pregnancies in Brazilian women; which corresponds to an incidence 5 to 10 times higher than that found in the United States and Europe. This rare gestational condition has a predilection for the extremities in the reproductive age group, arises due to abnormal fertilization and appears in two different forms: complete hydatidiform mole and partial hydatidiform mole. Human chorionic gonadotropin is a biological tumor marker, useful for the diagnosis, monitoring and follow-up of patients. The main challenges for treatment of patients with molar pregnancy include early diagnosis, prompt uterine evacuation and systematic post-molar follow-up, thus improving patient's prognosis, quality of life and reproductive outcomes. It is essential that this entire process takes place in reference centers, where there are teams prepared to provide the best care and follow-up of these patients. The focus of the present paper is the update of diagnostic and therapeutic strategies involved in the treatment of GTD aiming to improve this scenario to enhance the medical knowledge on the subject.

Keywords: Gestational trophoblastic disease; hydatidiform mole; pregnancy

INTRODUÇÃO

É a gravidez molar uma contrafação reprodutiva que representa a forma mais comum de doença trofoblástica gestacional (DTG). Sua importância reside em suas complicações clínicas que podem determinar *near miss* obstétrico ou

mesmo morte materna, bem como no risco de progressão para as formas malignas e metastáticas da DTG, chamadas de neoplasia trofoblástica gestacional (NTG).[1,2] Das características singulares dessa doença, ressalta-se a presença de marcador biológico e tumoral que faz suspeitar o diagnóstico, monitora o seguimento e atesta a cura das pacientes, representada pela gonadotrofina coriônica humana (hCG).[3] Reconhecer os fatores de risco para sua ocorrência, assim como fazer o diagnóstico precoce dessa anomalia da gestação, bem como sua progressão para a NTG, é fundamental para minorar desfechos ominosos associados com a gravidez molar. Será objeto desse artigo apresentar os fundamentos propedêuticos e clínicos essenciais para o tratamento integral dessas mulheres até sua cura.

ETIOLOGIA

A gravidez molar decorre de uma fertilização aberrante, que determina dois subtipos de mola hidatiforme que diferem sob o ponto de vista genético, mas também clínico e evolutivo, chamado mola hidatiforme completa (MHC) e parcial (MHP).[3,4]

A MHC é uma partenogênese – diploidia diândrica (Figura 1). Decorre da fertilização de um oócito cujos cromossomos maternos foram excluídos, sendo fertilizado por espermatozoide que, então, duplica seu DNA, resultando em um cariótipo androgenético homozigoto 46,XX.[5,6] Cerca de 15% a 25% das MHC originam-se após uma fertilização dispérmica de um oócito sem material genético nuclear, culminando em um ovo 46,XY ou 46,XX. Em ambos os casos, os cromossomos maternos são perdidos antes ou logo após a fertilização.[7,8]

Um pequeno número de pacientes com MHC tem uma predisposição hereditária para gestações molares recorrentes. Nesses casos, o fenótipo molar resulta de uma condição autossômica recessiva, a mola hidatiforme familiar que predispõe as mulheres a perdas gestacionais recorrentes, geralmente compatíveis com MHC.[9,10] Mutações em dois genes de efeito materno têm sido associadas a essa condição: NLRP7 (75% a 80% dos casos)[11] e, mais raramente, KHDC3L.[12] Chama atenção que esses casos de MHC têm origem genética biparental diploide, diferençando dos casos esporádicos de MHC que têm origem androgenética típica.[13,14]

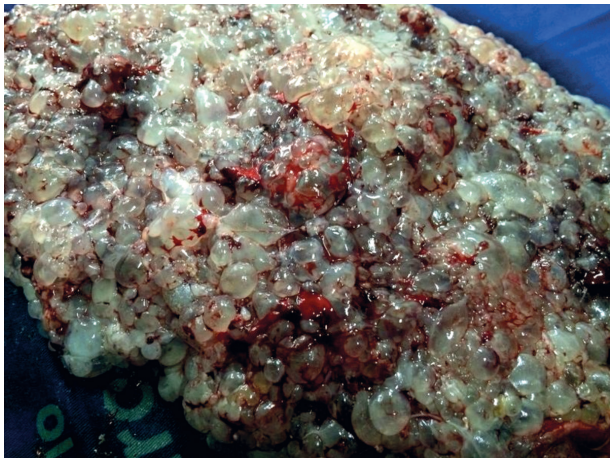

Figura 1
Macroscopia da mola hidatiforme completa.

Já a MHP é uma triploidia diândrica (Figura 2). Pelo geral, origina-se da fertilização de um oócito, que conserva seu material genético, por dois espermatozoides haploides ou, menos comumente, por um espermatozoide diploide, gerando um ovo 69,XXX, 69,XXY ou, mais raramente, 69,XYY. São excepcionais os casos de MHP tetraploides ou em mosaico.[14-16]

EPIDEMIOLOGIA

É incerta a epidemiologia da gravidez molar.[3,17] No Brasil, por não ser doença de notificação compulsória e, para além, em não sendo o produto conceptual oriundo de abortamentos sistematicamente enviado para patologia, sua estimativa remonta aos Centros de Referência (CR) devotados ao tratamento dessa doença. Contudo, conquanto a gravidez molar parece acometer 1:2000 mulheres que engravidam na Europa e 1:1000 gestantes nos Estados Unidos, aventa-se ser moléstia mais comum no Brasil e no Sudeste Asiático, quando tumultua cerca de 1:200-400 gestações.[18-21]

Figura 2
Macroscopia da mola hidatiforme parcial tardia, com feto apresentando importantes malformações.

Consigna-se como os dois principais fatores de risco para ocorrência da gravidez molar a gestação nos extremos reprodutivos e a história obstétrica anterior desse trofoblastoma.[22]

Ainda que a grande maioria das gestações molares ocorra em mulheres entre 19 e 34 anos, esse risco encorpa-se entre adolescentes e mulheres com idade materna avançada.[23-26] O risco de desenvolver MHC em uma população de mulheres em idade fértil é quase duas vezes para mulheres com menos de 21 anos e mais de 35 anos, e 7,5 vezes maior para mulheres com mais de 40 anos, sugerindo um risco aumentado de gametogênese anormal e fertilização do oócito nos extremos de idade reprodutiva, por imaturidade reprodutiva ou senescência ovular.[27-30]

Com relação ao antecedente de gravidez molar, estudos americanos e britânicos relataram que mulheres com esse comemorativo obstétrico têm 1% a 2% de risco de recorrência molar em gestações subsequentes, em comparação com uma incidência de 0,1% na população geral. A taxa de recorrência é muito maior após duas gestações molares (16% a 28%).[17] Após duas gestações molares, o risco de uma terceira mola hidatiforme é de 15% a 20%,[31-33] e o risco não diminui com a mudança de parceiro.[34] Além disso, essas

pacientes são mais propensas a desenvolver NTG pós-molar em seus episódios subsequentes.[35,36]

Ainda que controverso, a dieta também tem sido sugerida como fator de risco para a gravidez molar, tendo em vista a alta frequência dessa anomalia em países onde a desnutrição é comum, podendo explicar as diferenças globais na incidência da mola hidatiforme. Regiões com maior incidência de deficiência de vitamina A também apresentam maior incidência de gravidez molar. Estudos de caso-controle feitos nos Estados Unidos (EUA) e na Itália indicaram que o risco de MHC aumenta progressivamente com a diminuição da ingestão de gordura animal e caroteno, um precursor da vitamina A. Eles também mostraram uma relação inversa entre gordura animal e proteína animal na dieta e o risco de apresentar MHC.[37-39] Contudo, estudo brasileiro não encontrou essa associação entre a dieta e a ocorrência de gravidez molar.[40]

SINTOMATOLOGIA DA GRAVIDEZ MOLAR

A apresentação clínica da mola hidatiforme modificou-se com a incorporação da ultrassonografia (US) no diagnóstico da gravidez, antecipando o reconhecimento da gravidez molar ainda no primeiro trimestre da gestação.[4,41,42] Isso faz com que cerca de 50% das pacientes com esse diagnóstico na gravidez estejam assintomáticas, tornando raras algumas complicações clínicas, como pré-eclampsia precoce, hipertireoidismo e insuficiência respiratória. Todavia, o reconhecimento da sintomatologia associada à gravidez molar é ainda fundamental para a suspeição clínica de casos não avaliados pelas técnicas biofísicas. Nesse sentido, qualquer mulher gestante que apresente hemorragia genital, útero aumentado para a idade gestacional, cistos tecaluteínicos dos ovários, pré-eclampsia grave ultraprecoce, hiperêmese gravídica, hipertireoidismo e complicações pulmonares na gestação deverá ser minuciosamente avaliada quanto à possibilidade de estar com gravidez molar.[43,44]

A hemorragia genital indolor é o sintoma mais prevalente da gravidez molar, acometendo cerca de 50% das pacientes. Esse sinal apresenta-se entre a 4ª e a 16ª semana de amenorreia, e mesmo quando a doença é descoberta precocemente o sangramento continua tendo prevalência elevada nos casos de MHC. Ainda assim, apenas 5% das pacientes vão apresentar anemia (hemoglobina < 9mg/dL).[45-47] Diante de hemorragia copiosa, estratégias de ressuscitação volêmica, hemoderivados e pronto esvaziamento uterino estabelecerão as bases do controle clínico. Nos casos em que a paciente refere hemorragia de repetição, a administração de plasma fresco congelado pode ser útil, notadamente nos casos em que há prolongamento do tempo de protrombina e do tempo de

tromboplastina parcial. Nos casos mais graves, em que a hemorragia além de copiosa é persistente, pode o tromboelastograma auxiliar na escolha do melhor tratamento dessas pacientes com gravidez molar hemorrágica.[3,17,48]

Por ser a mola hidatiforme doença tumoral, que se caracteriza por uma hiperplasia trofoblástica, cerca de 40% das pacientes cursarão com o volume uterino quatro centímetros acima do tamanho esperado para a idade gestacional, configurando-se o útero aumentado, como ilustra-nos a Figura 3. Nesses casos, além de maior risco de evolução maligna, sabe-se que essas pacientes cursam com maior ocorrência de perfuração uterina durante o esvaziamento molar, além de maior risco para embolização trofoblástica com grave acometimento pulmonar.[49,50]

A hiper-reação luteínica presente entre as pacientes com gravidez molar deve-se ao estímulo exagerado de hCG, além de maior sensibilidade ovariana a esse hormônio. Nesses casos, os ovários apresentam-se com grandes e múltiplos cistos, bilaterais e multiloculados, com líquido claro no seu interior, como bem mostram as Figuras 4 e 5. Trata-se de situação benigna associada a 25% dos casos de mola hidatiforme. Sendo seu tamanho proporcional à atividade gonadotrófica da massa trofoblástica, a avaliação de seu maior diâmetro (> 6cm) é dado relevante no estabelecimento do fator prognóstico, podendo ser responsável pela lenta queda dos níveis de hCG no seguimento pós-molar e maior risco de progressão para a NTG. Em geral, a conduta clínica a ser adotada é de vigilância estrita, pois a regressão dos cistos dá-se espontaneamente em torno de 6 a 8 semanas, após o esvaziamento uterino, com a normalização do hCG. Sabe-se que 3% das pacientes com gravidez molar e cistos tecaluteínicos de volume aumentado podem evolver para complicações, necessitando de abordagem por cirurgião habilidoso. Casos de abdome agudo podem ser originados por torção anexial ou até mesmo rotura dos cistos volumosos, tornando imperiosa a exploração cirúrgica por laparotomia ou laparoscopia. Pensando sempre na possibilidade de preservação dos ovários, o cirurgião precisa verificar a presença de sinais de necrose, que podem ser indicadores da necessidade de uma ooforectomia.[6,51,52]

Figura 3
Útero aumentado para a idade gestacional em paciente com gravidez molar.

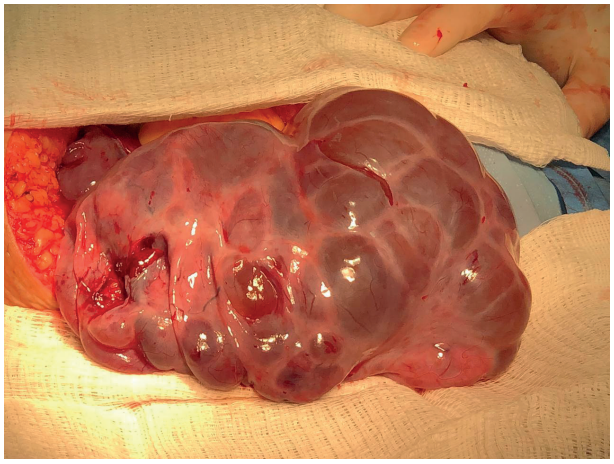

Figura 4
Cistos tecaluteínicos dos ovários em paciente com gravidez molar.

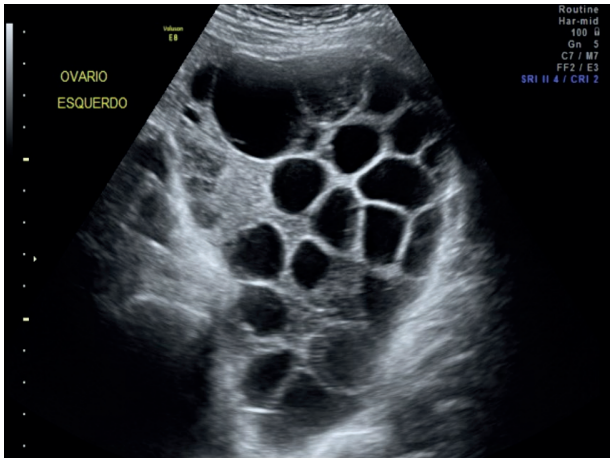

Figura 5
Ultrassonografia mostrando corte longitudinal de um ovário acometido por cistos tecaluteínicos em paciente com gravidez molar.

O diagnóstico de pré-eclampsia ultraprecoce, acometendo gestações com menos de 20 a 24 semanas, faz suspeitar da ocorrência de mola hidatiforme. Trata-se de complicação grave, causada pela acentuada hiperplasia trofoblástica, felizmente rara nos dias atuais. Pode a mola hidatiforme precipitar não apenas os casos de pré-eclampsia, como suas formas graves como a eclampsia e síndrome de HELLP. Sua sintomatologia exuberante não difere daquela descrita em gestações não molares. O tratamento clínico desses casos é o mesmo de uma paciente com pré-eclampsia grave, e que incluem o uso de sulfato de magnésio a 50% para prevenir o quadro convulsivo e melhorar o prognóstico materno, além de anti-hipertensivos para controle da pressão arterial. Não se deve postergar o esvaziamento uterino. A seguir, o controle pressórico deve ser alcançado através do uso de anti-hipertensivos habituais.[53,54]

A ocorrência de hiperêmese gravídica pode causar não apenas perda de peso, como distúrbios hidroeletrolíticos e metabólicos, podendo determinar a síndrome de Wernicke-Korsakoff. Por isso, a reposição de tiamina associada à hidratação e aos antieméticos, precedendo a infusão de glicose, constitui as estratégias farmacológicas para o tratamento dos vômitos incoercíveis associados à gravidez molar. Por certo, apenas o esvaziamento uterino será capaz de extinguir esse quadro.[41,42]

A ocorrência de hipertireoidismo associado à gravidez molar deve-se à semelhança estrutural entre a subunidade alfa hCG e o hormônio estimulante da tireoide (TSH). O hipertireoidismo clínico está presente em 5% dos casos de mola hidatiforme e ocasionalmente a crise tireotóxica se desenvolve com quadro clínico exuberante. Com o diagnóstico precoce, a incidência do hipertireoidismo assintomático reduziu

para 1%.[55] A expressão clínica da crise tireotóxica consiste de taquicardia, hipertensão arterial, tremores finos, intolerância ao calor, fraqueza muscular, sudorese, miopatia tireotóxica, reflexos hiperativos, perda de peso e irritabilidade. Os testes hormonais mostram níveis baixos de TSH (ou mesmo ausente) e aumentados de T_3 e T_4 livres associados a níveis muito elevados de hCG, chegando a mais de 1 milhão UI/L.[56] O tratamento dessa condição consiste no esvaziamento uterino após o bloqueio da tireoide e a utilização de medicamento básico para o hipertireoidismo, como propiltiouracil, associado a medicamento de controle dos sintomas periféricos como o propranolol e de bloqueadores do sítio do hormônio tireoidiano, como o iodo. A plasmaférese pode ser ainda uma boa opção terapêutica no manejo pré-operatório dos casos graves. A demora em remover o tecido molar, esperando o controle clínico, pode ser danosa.[57,58]

Cerca de 1% das mulheres morre por complicações pulmonares durante ou logo após o esvaziamento uterino molar.[59] No intercurso da vácuo-aspiração é preciso atenção e cuidado na administração de líquidos, pois a sobrecarga congestiva do coração esquerdo pode levar a graves complicações pulmonares. Twiggs et al. demonstraram complicações pulmonares agudas em 10% das mulheres com mola hidatiforme (MH).[58] Esse número aumenta para 25% a 30% quando estamos diante de úteros volumosos com outros fatores associados como: anemia, pré-eclampsia, hipertireoidismo, hiper-hidratação, associados à deportação trofoblástica. O tratamento ideal para complicações pulmonares inclui suporte ventilatório, monitoração central e o esvaziamento uterino imediato.

As literaturas nacional e internacional demonstram claramente que os casos com desfecho fatal tiveram origem quando o esvaziamento molar foi postergado. A embolia trofoblástica ocorre porque a vilosidade coriônica penetra nos canais venosos do miométrio, deixando os lindes da pelve, sendo levado pelas veias uterinas à veia cava inferior, ao coração e aos pulmões. O quadro cardiorrespiratório é grave e pode confundir com insuficiência cardíaca ou embolia pulmonar. Alguns autores acreditam que a indução prévia do esvaziamento uterino da gravidez molar possa aumentar o risco de embolização trofoblástica.[56,61] Há ainda o maior risco de ocorrência de NTG entre aquelas pacientes que cursaram com essas complicações pulmonares.[62]

DIAGNÓSTICO CLÍNICO, LABORATORIAL E ULTRASSONOGRÁFICO DA GRAVIDEZ MOLAR

O diagnóstico da mola hidatiforme ocorre geralmente no primeiro trimestre de gravidez. A anamnese e o exame físico deixam entrever situações suspeitas: hemorragia, útero aumentado para a idade gestacional, vômitos incoercíveis, massas

pélvicas anexiais, pré-eclampsia ultraprecoce, hipertireoidismo e complicações pulmonares – já referidas.

Sem dúvida, a dosagem de hCG mostra valores elevados, frequentemente maiores que 100.000 UI/L, muitas vezes não compatível com a idade gestacional, auxiliando no diagnóstico. Ainda de valia será a dosagem de hCG nos casos em que a histopatologia é inconclusiva (notadamente em casos de aborto hidrópico) ou quando não se dispõe de avaliação histopatológica de produto de esvaziamento uterino.[1-4]

O diagnóstico da gravidez molar foi revolucionado pelo emprego da US. A MHC é facilmente visualizada pela US, quando se observa eco endometrial hiperecoico, preenchido por imagens hipoecogênicas, irregulares, centrais ou margeando o miométrio, na ausência de embrião-feto (Figura 6). É frequente o útero encontrar-se aumentado para a idade gestacional e os ovários apresentarem policistose (múltiplas formações císticas, de 4cm a 8cm, anecogênico, bem delimitado, geralmente bilateral). Nesses casos, 80% das MHC são diagnosticadas à US. O impacto da idade gestacional nesse diagnóstico é inquestionável. Estima-se que cerca de 25% a 50% das gestações molares não são diagnosticadas ao ultrassom pela idade gestacional precoce com que os exames são feitos.[17,44]

O diagnóstico da MHP, estando íntegro o feto, não oferece dificuldade após a 12ª semana de gestação. A suspeita diagnóstica é fortalecida ao se visualizar imagens de feto com áreas hidrópicas e hiperecogênicas tipo "flocos de neve" no sítio placentário. O feto apresenta malformações grosseiras, mais bem percebidas no segundo trimestre (Figura 7). A US reconhecerá 90% das MHP com as alterações clássicas descritas. Infelizmente, esse não é o cenário mais frequente. Em verdade, o cenário da MHP diagnosticada precocemente é tão inespecífico que faz com que mais de 70% desses casos não sejam diagnosticados pela US.[63]

Figura 6
Ultrassonografia mostrando útero aumentado de tamanho, preenchido por áreas amorfas, hipoecogênicas, estando ausentes embrião e anexos, compatíveis com mola hidatiforme completa.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DA GRAVIDEZ MOLAR

Há que se considerar duas situações clínicas distintas que servirão como diagnóstico diferencial da gravidez molar.

A primeira situação é a displasia mesenquimatosa da placenta (DMP). Trata-se de anomalia obstétrica bissexta, com

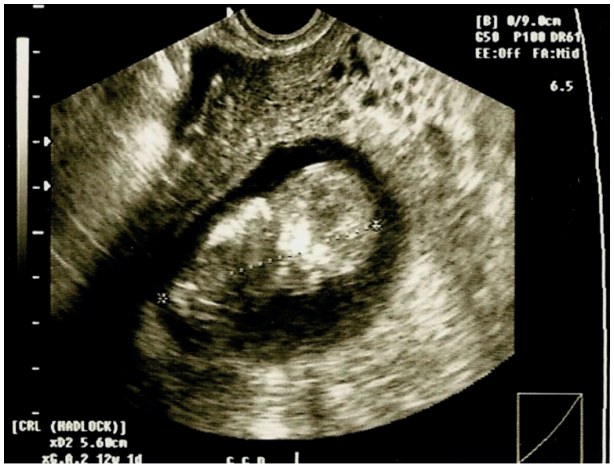

Figura 7
Ultrassonografia mostrando útero com saco gestacional contendo embrião, com área de implantação trofoblástica contendo imagens sugestivas de vesículas hidatiformes.

incidência descrita de 0,002%. Acometendo mais fetos femininos (razão de 3,6:1), a DMP caracteriza-se pela presença de placentomegalia, com vilosidades coriais anômalas, exibindo múltiplos cistos proeminentes e orientados perpendicularmente à placa coriônica, apresentando vasos coriônicos tortuosos, dilatados e trombosados no terceiro trimestre. Sob o ponto de vista histopatológico, essas placentas cursam com vilosidades coriônicas aumentadas e hidrópicas com cisternas centrais envolvidas por um estroma laxo, mixoide e rico em mucina ácida. Todavia, não exibe proliferação trofoblástica ou inclusão trofoblástica no estroma – elemento que permite diferenciar a DMP das doenças trofoblásticas. Em se tratando dos aspectos macroscópicos e ultrassonográficos, as alterações da DMP são praticamente indistinguíveis daquelas presentes na MHP. Uma vez que a DMP pode coexistir com presença de um feto viável e normal, é de extrema importância fazer este diagnóstico diferencial, de forma a prevenir interrupções da gravidez desnecessárias. As principais complicações da DMP são a restrição de crescimento, a morte fetal e o parto pré-termo. A DMP está associada à síndrome de Beckwith-Wiedemann em aproximadamente 25% dos casos.[64]

E a segunda situação é a gravidez molar gemelar, em que uma gravidez normal coexiste com uma gravidez molar. A coexistência do feto com degeneração molar é relativamente rara, ocorrendo em 1:22.000 a 100.000 gestações. O achado é mais frequente na mola parcial e pode estar presente na gestação gemelar. Na maioria dessas gestações gemelares molares o diagnóstico é feito pela ultrassonografia, que mostra massa cística, complexa, distinta da unidade fetoplacentária. As complicações médicas das molas com fetos são maiores e incluem hipertireoidismo, hemorragia e pré-eclampsia. Comparadas com a gravidez molar única, as gestações gemelares com mola e feto não estão oneradas com maior risco de progressão para NTG pós-molar ou de apresentar a forma metastática demandando tratamento com quimioterapia combinada.

Para pacientes com mola e feto coexistente, a US deve ser repetida para que sejam afastadas outras doenças, como o hematoma retroplacentário, anormalidades da placenta não molar e degradação

miomatosa. Se a suspeita de gravidez molar e feto coexistente persistir, a US deve investigar a presença de malformações congênitas que favorecem o diagnóstico de MHP. Nos casos de fetos sem malformações aparentes, o estudo de seu cariótipo é mandatório a fim de excluir-se triploidia. Em casos de diploidia, seguimento pré-natal rigoroso pode ser instituído, incluindo-se radiografia de tórax na gestante a fim de afastar metástases pulmonares. Ausentes anomalias fetais e metástases, a gravidez pode prosseguir, embora deva a paciente ser avisada da maior incidência de complicações (sangramento, parto pré-termo, pré-eclampsia), assim como do risco aumentado de doença trofoblástica pós-molar depois do esvaziamento ou do parto. O seguimento molar, visto adiante, é o mesmo da mola isolada e a placenta deve ser examinada histologicamente.[65,66]

TRATAMENTO DA GRAVIDEZ MOLAR

Uma vez identificadas as pacientes com suspeita de DTG, elas deverão ser encaminhadas para Centro de Referência em DTG, onde serão submetidas ao esvaziamento uterino da mola hidatiforme. No Estado do Rio de Janeiro estão vinculados à Sociedade Brasileira de Doença Trofoblástica Gestacional e reconhecidos pelo Ministério da Saúde do Brasil os serviços da Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro e o Hospital Universitário Antonio Pedro da Universidade Federal Fluminense. Estudos demonstram que pacientes acompanhadas nos Centros de Referência têm dez vezes menor morbidade e mortalidade: melhor controle dos sintomas clínicos da mola, menores complicações cirúrgicas do esvaziamento uterino, início mais precoce e oportuno da quimioterapia para o tratamento de NTG e, por isso, cursam com menores escores de risco, quimiorresistência e ocorrência de metástase. É visto também que metástases ocorrem com menor frequência nos Centros de Referência do que em outras instituições.[21,67,68]

Na avaliação inicial dessas pacientes no CR, além de anamnese minuciosa e exame físico completo, são recomendados os seguintes exames pré-operatórios: tipo sanguíneo, fator Rh (aplicar imunoglobulina anti-Rh nas pacientes que forem Du negativo), hemograma completo, AST, ALT, EAS, raio X de tórax, hCG. Pacientes com fundo-de-útero maior que 16 centímetros devem ter avaliados ainda os níveis de TSH e T_4 livre a fim de diagnosticar hipertireoidismo e eletrocardiograma para avaliar a função cardíaca. Reserva de concentrados de hemácias deve ser feita para todos os casos. Salienta-se que estão proscritos os métodos de esvaziamento uterino por prostaglandinas ou ocitocina, incriminadas em aumentar o risco de embolização trofoblástica.

A vácuo-aspiração elétrica, como mostra a Figura 8, é o método de escolha, quando comparada à curetagem uterina, independente do volume uterino, para pacientes

com desejo reprodutivo, pois representa menor risco de perfuração e de formação de sinéquias.[69] No entanto, alguns cuidados são necessários, quando diante de úteros compatíveis com 16 semanas de gestação ou mais. Alguns recomendam a associação de US peroperatória, além da infusão de ocitocina (20 unidades em 500mL de solução salina) ao se iniciar o esvaziamento uterino para minimizar o risco de perfuração.[1,17] Caso o acidente ocorra, a vácuo-aspiração deve ser suspensa e uma laparotomia realizada. Procede-se revisão da hemostasia, do sistema gastrointestinal e esvaziamento uterino sob visão direta.[56]

Uma alternativa à vácuo-aspiração elétrica é a técnica de aspiração manual intrauterina (AMIU). Trata-se de um sistema de aspiração em que um sistema de válvula e êmbolo modificado aspiram para dentro de uma seringa de 60mL o conteúdo intrauterino, através de cânula inserida dentro do útero e conectada a este sistema, como mostra a Figura 9. Alguns trabalhos já demonstram a semelhança entre os dois métodos no que se refere à eficácia e à aceitação, podendo ser mais seguro que a vácuo-aspiração elétrica. A despeito da possibilidade de empregar-se esse método com anestesia paracervical, seu uso não é recomendado para o esvaziamento uterino molar, pelo maior tempo do procedimento.[69-71]

A alta hospitalar pode ser oferecida após 12 a 24 horas do procedimento, estáveis as condições clínicas da paciente e ausentes as complicações associadas da gravidez molar.

O esvaziamento completo do útero é essencial para diminuir o risco de sequelas malignas. A fim de evitar-se tal condição,

Figura 8
Vácuo-aspiração elétrica uterina para tratamento da gravidez molar.

Figuras 9
Aspiração manual intrauterina para esvaziamento do útero molar. Notar que são empregadas várias seringas a fim de diminuir o tempo total do procedimento cirúrgico.

tornou a US per ou pós-operatória medida rotineira. Sistematizamos o emprego da vídeo-histeroscopia para esses casos, que se tem mostrado bastante benéfico.

A histerectomia, com preservação dos ovários, pode ser considerada uma alternativa se a prole já estiver concluída, como ilustra a Figura 10.[29,30,72]

A indução do abortamento e a histerotomia não são recomendadas para esvaziamento uterino. Esses métodos aumentam o risco de embolização trofoblástica, assim como o de progressão para NTG.[4,56]

ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO DA GRAVIDEZ MOLAR

Após o esvaziamento uterino inicia-se o seguimento pós-molar, cujo objetivo é monitorar a curva de hCG a fim de detectar evolução para NTG. Seu princípio fundamental é a dosagem sérica semanal de hCG até que se atinja três dosagens consecutivamente normais (valores inferiores a 5 UI/L), alcançando-se assim a remissão da doença. Mais da metade das pacientes apresentarão regressão completa de hCG para valores dentro da normalidade após dois meses de esvaziamento molar. Posteriormente, as dosagens devem ser realizadas mensalmente por seis meses a fim de garantir a cura da MH.[1,4,6]

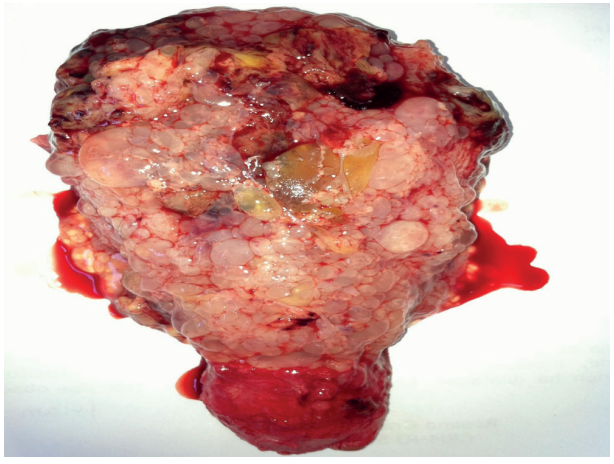

Figura 10
Histerectomia de útero molar em paciente com prole definida e idade materna avançada.

A molécula de hCG é complexa e há inúmeros testes para sua dosagem, ainda que nenhum deles tenha sido feito especificamente para o seguimento da DTG, mas tão-somente para o diagnóstico de gravidez. Para o seguimento pós-molar, recomenda-se o uso do quite DPC Immulite, pois é capaz de analisar todas as frações de hCG. Quando isto não for possível, deve-se dar preferência ao uso do mesmo quite a fim de evitar-se variações no método de leitura hormonal.

Fundamental no seguimento pós-molar é contracepção sistemática a fim de evitar-se gravidez pelo menos até seis meses após o seu nível de hCG ter retornado ao nível normal (valor de referência para não grávidas), para garantir que qualquer *plateau* ou elevação dos níveis de hCG identifiquem a transformação maligna da mola hidatiforme em NTG. Para se evitar tal condição, é importante saber quais os métodos contraceptivos são seguros para o uso sistemático durante o seguimento pós-molar, período de vigilância hormonal dos níveis de hCG. Para essas pacientes pode-se recomendar,

com segurança, métodos hormonais (via oral, vaginal, transdérmico, injetável e implante), além dos métodos de barreira. Os dispositivos intrauterinos e o sistema intrauterino liberador de levonorgesterol estão contraindicados até a remissão da doença, pelo risco de perfuração uterina nos casos de mola invasora ou de coriocarcinoma uterino.[73]

DIAGNÓSTICO DE NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL

A forma clínica da NTG apresenta variações de acordo com a doença inicial, como também de sua extensão e diagnóstico histológico. Algumas características como útero aumentado, sangramento vaginal e cistos tecaluteínicos presentes nos ovários podem ser indicativos de NTG pós-molar. Entretanto, sabe-se que mais de 50% das pacientes com NTG não apresentam esses achados clínicos e, por isso, o diagnóstico clássico da NTG é realizado quando se identificam os critérios exarados pela Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique para o diagnóstico de NTG: 4 dosagens semanais de hCG em *plateau* ou 3 dosagens semanais ascendentes do hCG; casos de histopatologia evidenciando coriocarcinoma.[74] A European Society for Medical Oncology ainda acrescenta os seguintes critérios para diagnóstico de NTG: presença de metástase no cérebro, fígado, sistema gastrointestinal ou massa maior que 2cm no raio X de tórax, como mostra a Figura 11.[6] Vale salientar que o diagnóstico da NTG é químico-hormonal, prescindindo da histopatologia, em especial pelo risco de hemorragias cataclísmicas pelas biópsias inapropriadas. A detecção precoce dessa forma maligna, seguida de tratamento adequado, promove a cura de quase todas as pacientes, com plena preservação da capacidade reprodutiva.[75]

IMPACTO DA GRAVIDEZ MOLAR NO FUTURO REPRODUTIVO

A gravidez molar traz consigo preocupações em relação às gestações subsequentes e fertilidade, podendo afetar a qualidade de vida das pacientes acometidas por essa doença.[76]

Sabe-se que antecedente de MH aumenta o risco de recorrência da doença, que ocorre em cerca de 0,8% a 2% das pacientes com história pregressa de DTG.[77]

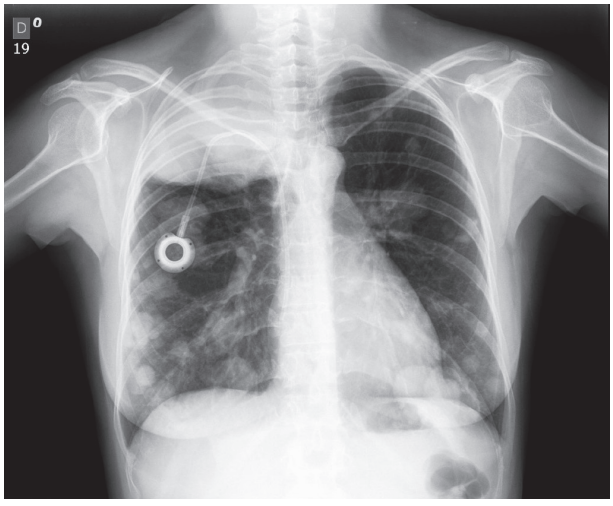

Figura 11
Metástase pulmonar de neoplasia trofoblástica gestacional vista à radiografia de tórax.

Apesar dessa constatação as pacientes podem esperar futuras gestações com resultados semelhantes do que é encontrado na população geral. Contudo, pelo risco elevado de nova gravidez molar, exames de ultrassonografia devem ser realizados no primeiro trimestre da gestação subsequente a fim de confirmar o desenvolvimento normal da gestação. Todo o produto da gravidez deverá ser enviado para estudo anatomopatológico. Ademais, deve o hCG ser medido seis semanas após qualquer tipo de gravidez (abortamento, prenhez ectópica, parto) a fim de excluir coriocarcinoma gestacional não molar.[77,78]

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Não obstante infrequente, é a gravidez molar 5 a 10 vezes mais comum no Brasil do que nos Estados Unidos e Europa. Por isso, qualquer gestante com quadro de hemorragia genital, acompanhada ou não por útero aumentado para a idade gestacional, cistos tecaluteínicos, hiperêmese, pré-eclampsia ultraprecoce, hipertireoidismo ou complicações respiratórias deverá ser submetida à US pélvica-transvaginal a fim de excluir a gravidez molar.

Feito o diagnóstico dessa moléstia, devem as pacientes ser encaminhadas para Centro de Referência onde o esvaziamento uterino feito por vácuo-aspiração monitorado pela ultrassonografia ou vídeo-histeroscopia será realizado.

O seguimento pós-molar, cuja essência é a monitoração semanal dos níveis de hCG até a remissão da doença, permitirá reconhecer precocemente os casos de NTG pós-molar e instituir a quimioterapia apropriada, com sua elevada taxa de cura. Nesse período a contracepção é essencial a fim de manter fidedigno o marcador biológico dessa doença.

Após a alta do seguimento, vigilância obstétrica na gestação subsequente será capaz de despistar a ocorrência de mola hidatiforme de repetição, ainda que isso venha a acometer apenas 1% a 2% das pacientes.

O tratamento dessas pacientes feito em Centro de Referência, rigoroso, sistemático e pontual, garante as melhores taxas de sucesso, preservação da fertilidade e cura, focando em um cuidado humanizado, holístico e integral dessas mulheres acometidas por essa moléstia tão invulgar da gestação.

REFERÊNCIAS

1. Berkowitz RS, Goldstein DP. Current advances in the management of gestational trophoblastic disease. Gynecologic Oncology. 2013;128(1):3-5.
2. Ngan HY, Kohorn EI, Cole LA, Kurman RJ, Kim SJ, Lurain JR et al. Trophoblastic disease. Int J Gynaecol Obstet 2012;119 (Suppl 2):S130-6.
3. Tse KY, Ngan HYS. Gestational trophoblastic disease. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2012;26(3):357-70.

4. 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;203:531-539.
5. Fisher RA, Newlands ES. Gestational trophoblastic disease: molecular and genetic studies. J Reprod Med 1998;43:81-97.
6. Seckl MJ, Sebire NJ, Fisher RA, Golfier F, Massuger L, Sessa C. ESMO Guidelines Working Group. Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2013;24(6):39-50.
7. Fisher RA, Maher GJ. Genetics of gestational trophoblastic disease. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2021;74:29-41.
8. Elias KM, Berkowitz RS, Horowitz NS. State-of-the-Art Workup and Initial Management of Newly Diagnosed Molar Pregnancy and Postmolar Gestational Trophoblastic Neoplasia. J Natl Compr Canc Netw. 2019;17(11):1396-1401.
9. Kou YC, Shao L, Peng HH, et al. A recurrent intragenic genomic duplication, other novel mutations in NLRP7 and imprinting defects in recurrent biparental hydatidiform moles. Mol Hum Reprod. 2008;14:33-40.
10. Deveault C, Qian JH, Chebaro W, et al. NLRP7 mutations in women with diploid androgenetic and triploid moles: a proposed mechanism for mole formation. Hum Mol Genet. 2009;18:888-897.
11. Murdoch S, Djuric U, Mazhar B, Seoud M, Khan R, Kuick R, et al. Mutations in NALP7 cause recurrent hydatidiform moles and reproductive wastage in humans. Nat Genet. 2006;38:300-302.
12. Parry DA, Logan CV, Hayward BE, Shires M, Landolsi H, Diggle C, et al. Mutations causing familial biparental hydatidiform mole implicate c6orf221 as a possible regulator of genomic imprinting in the human oocyte. Am J Hum Genet. 2011;89:451-458.
13. Eagles N, Sebire NJ, Short D, Savage PM, Seckl MJ, Fisher RA. Risk of recurrent molar pregnancies following complete and partial hydatidiform moles. Hum Reprod. 2015;30:2055-2063.
14. Moglabey YB, Kircheisen R, Seoud M, El Mogharbel N, Van den Veyver I, Slim R. Genetic mapping of a maternal locus responsible for familial hydatidiform moles. Hum Mol Genet. 1999;8:667-71.
15. Lawler SD, Fisher RA, Pickthall VJ, Povey S, Evans MW. Genetic studies on hydatidiform moles. I. The origin of partial moles. Cancer Genet Cytogenet. 1982;5:309-320.
16. Jacobs PA, Szulman AE, Funkhouser J, Matsuura JS, Wilson CC. Human triploidy: relationship between parental origin of the additional haploid complement and development of partial hydatidiform mole. Ann Hum Genet. 1982;46:223-231.
17. Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. Lancet 2010;28(376(9742):717-29.
18. Bracken MB. Incidence and aetiology of hydatidiform mole: an epidemiological review. Br J Obstet Gynaecol 1987; 94: 1123-1135.
19. Strohl AE, Lurain JR. Clinical epidemiology of gestational trophoblastic disease. Curr Obstet Gynecol Rep. 2013;3(1):40-43.
20. Braga A, Uberti EM, Fajardo M do C, Viggiano M, Sun SY, Grillo BM, et al. Epidemiological report on the treatment of patients with gestational trophoblastic disease in 10 Brazilian referral centers: results after 12 years since International FIGO 2000 Consensus. J Reprod Med 2014;59(5-6):241-247.
21. Braga A, Souza PO, Esteves APVS, Padron L, Uberti E, Viggiano M, et al. Brazilian network for gestational trophoblastic disease study group consensus on management of gestational trophoblastic disease. J Reprod Med 2018;63(3):261-270.
22. Parazzini F, Mangili G, La Vecchia C, et al. Risk factors for gestational trophoblastic disease: a separate analysis of complete and partial hydatidiform moles. Obstet Gynecol. 1991;78(6):1039-1045.
23. Gockley AA, Melamed A, Joseph NT, Clapp M, Sun SY, Goldstein DP, et al. The effect of adolescence and advanced maternal age on the incidence of complete and partial molar pregnancy. Gynecol Oncol. 2016;140(3):470-473.

24. Parazzini F, La Vecchia C, Pampallona S. Parental age and risk of complete and partial hydatidiform mole. Br J Obstet Gynaecol. 1986;93(6):582-585.
25. Sebire NJ, Foskett M, Fisher RA, et al. Risk of partial and complete hydatidiform molar pregnancy in relation to maternal age. BJOG. 2002;109(1):99-102.
26. Braga A, Growdon WB, Bernstein M, Maestá I, Rudge MV, Goldstein DP, et al. Molar pregnancy in adolescents. J Reprod Med. 2012;57(5-6):225-230.
27. Rauh-Hain JA, Growdon WB, Braga A, Goldstein DP, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic neoplasia in adolescents. J Reprod Med. 2012;57(5-6):237-242.
28. Garner EI, Goldstein DP, Feltmate CM, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. Clin Obstet Gynecol 2007; 50:112-22.
29. Elias KM, Shoni M, Bernstein M, Goldstein DP, Berkowitz RS. Complete hydatidiform mole in women aged 40 to 49 years. J Reprod Med. 2012;57(5-6):254-258.
30. Elias KM, Goldstein DP, Berkowitz RS. Complete hydatidiform mole in women older than age 50. J Reprod Med. 2010;55(5-6):208-212.
31. Bagshawe KD, Dent J, Webb J. Hydatidiform mole in England and Wales 1973-83. Lancet 1986;328:673-677.
32. Garrett LA, Garner EI, Feltmate CM, Goldstein DP, Berkowitz RS. Subsequent pregnancy outcomes in patients with molar pregnancy and persistent gestational trophoblastic neoplasia. J Reprod Med. 2008;53:481-486.
33. Sebire NJ, Fisher RA, Foskett M, Rees H, Seckl MJ, Newlands ES. Risk of recurrent hydatidiform mole and subsequent pregnancy outcome following complete or partial hydatidiform molar pregnancy. BJOG 2003;110:22-26.
34. Tuncer ZS, Bernstein MR, Wang J, Goldstein DP, Berkowitz RS. Repetitive hydatidiform mole with different male partners. Gynecol Oncol. 1999;75(2):224-226.
35. Sand PK, Lurain JR, Brewer JL. Repeat gestational trophoblastic disease. Obstet Gynecol. 1984;63:140-144.
36. Berkowitz RS, Im SS, Bernstein MR, Goldstein DP. Gestational trophoblastic disease: subsequent pregnancy outcome, including repeat molar pregnancy. J Reprod Med 1998; 43:81-86.
37. Parazzini F, La Vecchia C, Mangili G, Caminiti C, Negri E, Cecchetti G, et al. Dietary factors and risk of trophoblastic disease. Am J Obstet Gynecol. 1988;158(1):93-99.
38. Berkowitz RS, Cramer DW, Bernstein MR, Cassells S, Driscoll SG, Goldstein DP. Risk factors for complete molar pregnancy from a case-control study. Am J Obstet Gynecol. 1985;152(8):1016-1020.
39. Berkowitz RS, Bernstein MR, Harlow BL, Rice LW, Lage JM, Goldstein DP et al. Case-control study of risk factors for partial molar pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1995;173(3 Pt 1):788-794.
40. Ferraz L, Ramos CAB, Braga A, Velarde LGC, Elias KM, Horowitz NS, et al. Association between antioxidant vitamins and oxidative stress among patients with a complete hydatidiform mole. Clinics 2020;75:e1724.
41. Soto Wright V, Bernstein M, Goldstein DP, Berkovitz RS. The changing clinical presentation of complete molar pregnancy. Obstet Gynecol 1995;86(5):775-779.
42. Belfort B, Braga A. The Changing Clinical Presentation of Molar Pregnancy. Rev Bras Ginecol Obstet 2004;26(6):483-488.
43. Andrade JM. Hydatidiform mole and gestational trophoblastic disease. Rev Bras Ginecol Obstet 2009;31(2):94-101.
44. Berkowitz RS, Goldstein DP. Molar Pregnancy. N Engl J Med 2009;360 (16):1639-1645.
45. Mangili G, Garavaglia E, Cavoretto P, Gentile C, Scarfone G, Rabaiotti E. Clinical presentation of hydatidiform mole in northern Italy: has it changed in the last twenty years? Am J Obstet Gynecol 2008;198(3):302.e1-4.

46. Sasaki S. Clinical presentation and management of molar pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2003;17(6):885-892.
47. Bahasadri S, Kashanian M. Clinical presentation of molar pregnancy at a teaching hospital in Iran, 1996–2006. Inter J Gynecol Obstet 2011;115(2):194-195.
48. Belfort P, Bueno LG, Novaes CE, Rezende J. Hemorrhagic Complications of Gestational Trophoblastic Disease. Rev Bras Ginecol Obstet 2004;26(7):551-556.
49. Hurteau JA. Gestational Trophoblastic Disease: Management of hydatidiform mole. Clin Obstet Gynecol 2003;46(3):557-569.
50. Sasaki S. Clinical presentation and management of molar pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2003;17(6):885-892.
51. Tiezzi DG, Andrade JM, Candido dos Reis FJ, Lombardi W, Marana HRC. Risk factors for persistent gestational trophoblastic disease. Rev Bras Ginecol Obstet 2005;27(6):331-339.
52. Maestá I, Rudge MVC, Abreu ES, Dalben I, Peraçoli JC. Clinical and Histopathological Predictors of Gestational Trophoblastic Tumor after Complete Hydatidiform Mole. Rev Bras Ginecol Obstet 2000; 22(3):167-173.
53. Maestá I, Peraçoli JC, Passos JR, Borges VTM, Pedrazzani CD, Rudge MVC. Complete Hydatidiform Mole and Eclampsia: A Case Report. Rev Bras Ginecol Obstet 2003;25(6):445-448.
54. Barrón Rodríguez JL, Saucedo FP, Carmona JC, González FJF, Soto Ruíz OA. Mola parcial y preeclampsia atípica: reporte de un caso y revisión de la bibliografía. Ginecol Obstet Mex 2012;80(12):783-787.
55. Erturk E, Bostan H, Saracoglu S, Erciyes N, Eroglu A. Total intravenous anesthesia for evacuation of a hydatidiform mole and termination of pregnancy in a patient with thyrotoxicosis. Inter J Obstet Anest 2007; 16(4):363-366.
56. Maestá I, Rudge MVC, Calderon IMP, Peraçoli JC. Doença Trofoblástica Gestacional: situações especiais e complicações da mola hidatiforme completa e da mola parcial. Femina 1998;26(2):93-97.
57. Erbil Y, Tihan D, Azezli A, Salmaslioglu A, Ozluk Y, Buyukoren A, et al. Severe hyperthyroidism requiring therapeutic plasmapheresis in a patient with hydatidiform mole. Gynecol Endocrinol July 2006; 22(7): 402-404.
58. Twiggs LB. Nonneoplastic complications of molar pregnancy. Clin Obstet Gynecol 1984;27(1):199-210.
59. Delmis J, Pfeifer D, Ivanisevica M, Forkob JI, Hlupicb L. Sudden death from trophoblastic embolism in pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2000;92(2):225-227.
60. Hankins GDV, Wendel GD, Snyder RR, Cunningham FG. Trophoblastic embolization during molar evacuation: Central hemodynamic observations. Obstet Gynecol 1987;69(3 Pt 1):368-372.
61. Huberman RP, Fon GT, Bein ME. Benign molar pregnancies: pulmonary complications. AJR 1982;138(1):71-74.
62. Orr JW, Austin JM, Hatch KD, Shingleton HM, Younger JB, Boots LR. Acute pulmonar edema associated with molar pregnancies: A high risk fator for development of persistent trophoblastic disease. Am J Obstet Gynecol 1980;136(3):412-415.
63. Jauniaux E. Ultrasound diagnosis and follow-up of gestational trophoblastic disease. Ultrasound Obstet Gynecol 1998;11(5):367-377.
64. Parveen Z, Tongson-Ignacio JE, Fraser CR, Killeen JL, Thompson KS. Placental Mesenchymal Dysplasia. Arch Pathol Lab Med. 2007; 131 (1): 131-137.
65. Lin HL. Doença trofoblástica gestacional. In: Zugaib M, Francisco RPV. Zugaib obstetrícia. 4. ed. Barueri: Manole; 2020.
66. Lin LH, Maestá I, Braga A, Sun SY, Fushida K, Francisco RPV, et al. 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.

67. Braga A, Burlá M, Freitas F, Uberti E, Viggiano M, Sun SY, et al. Brazilian Network for Gestational Trophoblastic Disease Study Group. Centralized Coordination of decentralized assistance for patients with gestational trophoblastic disease in Brazil: a viable strategy for developing countries. J Reprod Med 2016;61(5-6):224-229.
68. Freitas F, Braga A, Viggiano M, Velarde LGC, Maesta I, Uberti E, et al. Gestational trophoblastic neoplasia lethality among Brazilian women: A retrospective national cohort study. Gynecol Oncol 2020;158(2):452-459.
69. Padrón L, Rezende Filho J, Amim Junior J, Sun SY, Charry RC, Maestá I, et al. Manual Compared With Electric Vacuum Aspiration for Treatment of Molar Pregnancy. Obstet Gynecol;131(4):652-659, 2018.
70. Goldberg AB, Dean G, Kang MS, Youssof S, Darney PD. Manual Versus Electric Vacuum Aspiration for Early First-Trimester Abortion: A Controlled Study of Complication Rates. Obstet Gynecol 2004;103(1);101-7.
71. Wen J, Cai Q, Deng F, Li Y. Manual versus electric vacuum aspiration for first-trimester abortion: a systematic review. BJOG 2008;115(1):5-13.
72. 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 2017;44(1):94-101.
73. Dantas PRS, Maestá I, Filho JR, Junior JA, Elias KM, Howoritz N, et al. Does hormonal contraception during molar pregnancy follow-up influence the risk and clinical aggressiveness of gestational trophoblastic neoplasia after controlling for risk factors? Gynecol Oncol 2017;147(2):364-370.
74. Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique Oncology Committee. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000. Int J Gynaecol Obstet 2002;77(3):285-287.
75. Braga A, Mora P, de Melo AC, Nogueira-Rodrigues A, Amim-Junior J, Rezende-Filho J, et al. Challenges in the diagnosis and treatment of gestational trophoblastic neoplasia worldwide. World J Clin Oncol. 2019;10(2):28-37.
76. França ACG, Uberti EMH, Muller KP, Cardoso RB, Giguer F, El Beitune P, et al. Emotional and Clinical Aspects Observed in Women with Gestational Trophoblastic Disease: A Multidisciplinary Action. Rev Bras Ginecol Obstet 2022.
77. Madi JM, Paganella MP, Litvin IE, Viggiano M, Wendland EM, Elias KM, et al. Perinatal outcomes of first pregnancy after chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasia: a systematic review of observational studies and meta-analysis. American Journal of Obstetrics and Gynecology 2021.
78. Ngan HYS, Seckl MJ, Berkowitz RS, Xiang Y, Golfier F, Sekharan PK, et al. Diagnosis and management of gestational trophoblastic disease: 2021 update. Int J Gynaecol Obstet. 2021;155(1):86-93.