Doença trofoblástica gestacional – atualização

Gestational trophoblastic disease – update

Enfermedad trofoblástica gestacional – actualización

Antônio Braga,* Bruna Obeica, Valéria Moraes, Evelise P. da Silva,
Joffre Amim-Junior, Jorge Rezende-Filho

Resumo

Doença trofoblástica gestacional é anomalia de gravidez que engloba formas clínicas benignas (mola hidatiforme completa e parcial) e malignas (mola invasora, coriocarcinoma, tumor trofoblástico do sítio placentário e tumor trofoblástico epitelióide). Sua forma mais comum, a mola hidatiforme, acomete 1:200 grávidas brasileiras. No passado era comum a paciente com mola hidatiforme apresentasse sintomatologia exuberante: hemorragia copiosa, cistos teca-luteínicos dos ovários, útero aumentado para a idade gestacional, pré-eclâmpsia precoce, hiperemese e hipertireoidismo. Hoje, com o diagnóstico precoce feito pela ultrassonografia, muitas pacientes são diagnosticadas com gestação molar ainda em fase assintomática. Todavia, este diagnóstico precoce tem dificultado a análise histopatológica do material molar, tornando as técnicas imuno-histoquímica e de biologia molecular importantes para a confirmação diagnóstica. Por seu potencial de evoluir para neoplasia trofoblástica gestacional, as pacientes acometidas por gravidez molar devem ser atendidas em Centros de Referência, onde são inicialmente submetidas ao esvaziamento uterino pela técnica de vácuo-aspiração. Nestes serviços especializados, elas também terão monitorados seus níveis de gonadotrofina coriônica humana a fim de detectar precocemente a persistência da doença e sua progressão maligna. Vale salientar que o uso rigoroso de contracepção hormonal é fundamental para manter fidedigno o marcador tumoral dessa doença. Espera-se que cerca de 20% das pacientes com mola hidatiforme evoluam para neoplasia trofoblástica, cujo tratamento quimioterápico é capaz de curar a grande maioria das pacientes, preservando sua capacidade reprodutiva que, pelo geral, não se altera. O objetivo desse artigo é rever aspectos clínicos, genéticos, patológicos e terapêuticos da doença trofoblástica gestacional, importante causa de hemorragia da gestação.

Descritores: Mola hidatiforme; Gonadotrofina Coriônica Humana; Contracepção.

Abstract

Gestational trophoblastic disease is disorder of pregnancy that encompasses clinical benign forms (complete and partial hydatidiform mole) and malignant forms (invasive mole, choriocarcinoma, placental site trophoblastic tumor and epithelioid trophoblastic tumor). Its most common form, hydatidiform mole, affects 1:200 pregnant in Brazil. In the past it was common for a patient with hydatidiform mole present exuberant symptoms: copious bleeding, theca lutein cysts of the ovary, enlarged uterus for gestational age, early preeclampsia, hyperemesis and hyperthyroidism. Nowadays, with early diagnosis made by ultrasound, many patients are still diagnosed asymptomatic. However, this situation has hindered early diagnosis histopathological analysis of molecular material, making immunohistochemistry and molecular biology major in the diagnostic. For its potential to develop into gestational trophoblastic neoplasia, patients affected by molar pregnancy should be followed in the Reference Centers, where they are initially subjected to uterine vacuum aspiration technique. In these specialized services they have also monitored levels of human chorionic gonadotropin in order to early detect residual disease and its malignant progression. It is noteworthy that the rigorous use of hormonal contraception is critical to maintain reliable tumor marker for this disease. It is expected that about 20 % of patients with hydatidiform mole progress to gestational trophoblastic neoplasia whose chemotherapy can cure the majority of patients, preserving reproductive capacity which, generally, does not affected. The purpose of this paper is to review clinical, genetic, pathological and therapeutic aspects of gestational trophoblastic disease, a major cause of hemorrhage of pregnancy.

Keywords: Hydatidiform mole; Corionic Gonadotropin, Human; Contraception.

Resumen

Enfermedad trofoblástica gestacional es una anomalía del embarazo que engloba formas clínicas benignas (mola hidatiforme completa y parcial) y malignas (mola invasora, coriocarcinoma, tumor trofoblástico del sitio placentario y tumor trofoblástico epiteloide). Su forma más común, la mola hidatiforme, afecta a 1:200 embarazadas brasileñas. En el pasado era común que la paciente con mola hidatiforme presentase sintomatología abundante: hemorragia copiosa, quistes tecaluteínicos en ovarios, útero aumentado para la edad gestacional, preeclampsia precoz, hipéremesis e hipertireoidismo. Hoy, con el diagnóstico precoz hecho por la ultrasonografía, muchas pacientes son diagnosticadas con gestación molar aún en fase asintomática. Todavía, este diagnóstico precoz ha dificultado el análisis histopatológico del material molar, volviendo las técnicas inmunohistoquímica y de biología molecular importantes para la confirmación diagnóstica. Por el potencial de evolucionar a neoplasia trofoblástica gestacional, las pacientes afectadas por embarazo molar deben ser atendidas en Centros de Referencia, donde son inicialmente sometidas al vaciamiento uterino por la técnica de aspiración al vacío. En estos servicios especializados, ellas también tendrán monitoreados sus niveles de gonadotrofina coriónica humana a fin de detectar precozmente la persistencia de enfermedad y su progresión maligna. Vale destacar que el uso riguroso de contracepción hormonal es fundamental para mantener fidedigno el marcador tumoral de esa enfermedad. Se espera que cerca del 20% de las pacientes con mola hidatiforme evolucionen para neoplasia trofoblástica, cuyo tratamiento quimioterápico es capaz de curar la gran mayoría de las pacientes, preservando su capacidad reproductiva que, por lo general, no se altera. Este artículo pretende examinar aspectos clínicos, genéticos, patológicos y terapéuticos de la enfermedad trofoblástica gestacional, importante causa de hemorragia de la gestación.

Palabras clave: mola hidatiforme, gonadotrofina coriónica humana; contracepción.

Introdução

A doença trofoblástica gestacional (DTG) engloba grupo heterogêneo de proliferação celular originada a partir do epitélio trofoblástico placentário, com formas clínicas benignas, representadas pela mola hidatiforme completa (MHC) e parcial (MHP) e por formas malignas, representadas pela mola invasora, coriocarcinoma, tumor trofoblástico do sítio placentário e tumor trofoblástico epiteloide, agrupados sob o epíteto de neoplasia trofoblástica gestacional (NTG).¹⁻³ O denominador comum da DTG é a presença da gonadotrofina coriônica humana (hCG), marcador biológico de gravidez.¹⁻³

Com o surgimento da ultrassonografia (US) e a sistematização de quimioterapia para tratamento da NTG, foi possível diagnosticar precocemente as pacientes com DTG, poupando-as de manifestações sintomáticas graves⁴ e preservando sua função reprodutiva.⁵⁻⁷

Todavia, avanços na Medicina trouxeram muitos desafios para o seguimento e tratamento de pacientes com DTG: propedêutica complementar para diagnóstico; papel da histopatologia em molas hidatiformes (MH) de idade gestacional precoce; nuances do seguimento hormonal com hCG e futuro reprodutivo destas pacientes.⁸

Deste modo, é objetivo dessa revisão oferecer visão atualizada sobre DTG, enfatizando aspectos

clínicos e terapêuticos de seu seguimento.

Desenvolvimento

Epidemiologia e fatores de risco

Estima-se que a MH ocorra em 1:200-400 gestações no Brasil,^{7,8} cerca de 5 a 10 vezes mais frequente que na América do Norte e Europa.¹⁻³

Constitui a idade materna avançada importante fator de risco que concorre para a ocorrência de MHC, onerando as mulheres acima de 40 anos com chance 5 a 10 vezes maior de desenvolver esta doença se comparadas com mulheres jovens.⁹ No entanto, devido ao maior número de gravidezes em mulheres jovens, a maior parte das MH ocorre em gestantes entre 20-30 anos.^{7,9} É importante ressaltar que a idade materna não se encontra associada ao risco de desenvolver MHP, diferentemente da história pregressa de abortamento espontâneo ou infertilidade.⁹ Vale também salientar que a história obstétrica de MH é importante fator de risco para a ocorrência de nova MH em gravidez subsequente.¹⁰

Aspectos clínicos

O sangramento transvaginal constitui sintomatologia mais frequente da MH e geralmente ocorre entre a sexta e décima sexta semana de gestação em 80 a 90% dos casos.¹⁻³ Trata-se

Figura 1. Cisto teca-luteínico bilateral dos ovários. Caso operado pelo professor Antonio Braga no Centro de Referência do Hospital Universitário Antonio Pedro da Universidade Federal Fluminense devido rotura e hemoperitônio.

Figura 2. Macroscopia de mola hidatiforme completa de segundo trimestre. Material obtido por esvaziamento uterino por vácuo-aspiração feita pelo professor Antonio Braga no Centro de Referência da Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Notar as vesículas de grandes dimensões e a ausência de anexos fetais

de sangramento vermelho-vivo que se alterna com borra de café, com intensidade variável, por vezes de grande monta, excepcionalmente acompanhado por eliminação de vesículas. Ainda assim, apenas 5% das pacientes vão cursar com hemoglobina < 10 g/dL.¹¹

Cerca de 50% das pacientes apresentam útero aumentado para a idade gestacional, que diminui após o sangramento e volta a crescer pela proliferação do trofoblasto remanescente intrauterino.⁷

Possivelmente pelo reflexo dos elevados níveis de estrogênio, progesterona e gonadotrofina coriônica circulantes, as pacientes com MH cursam com hiperemese gravídica, não raro necessitando de internação hospitalar e tratamento específico. Felizmente, com o diagnóstico da MH sendo realizado cada vez mais precocemente, a prevalência da hiperemese gravídica nestas pacientes, que era de cerca de 30%, hoje não chega a 10%.^{7,11}

As pacientes com MH podem apresentar cistos teca-luteínicos dos ovários, encontrados em cerca de 16% das pacientes.⁷ Sua regressão espontânea determina a abstenção cirúrgica, exceto nos excepcionais casos de torção anexial ou ruptura hemorrágica (Figura 1).

Da mesma forma, houve redução dos casos de pré-eclâmpsia precoce (menos de 20 semanas de gestação), que acometia um terço das pacientes com MH, mas que hoje é raro.⁷ Ainda assim, trata-se de importante intercorrência clínica

e que deve ser tratada de modo rigoroso com anti-hipertensivo e anticonvulsivante nos casos graves, não se devendo postergar o esvaziamento uterino.

Determinadas complicações clínicas devem ser consideradas após o procedimento de retirada da MH, dentre as quais insuficiência pulmonar, que pode ocorrer em 27% dos casos de MH com útero medindo ≥ 16 centímetros.⁶ Clinicamente essas pacientes apresentam-se obnubiladas, taquipnéicas e taquicárdicas logo após o esvaziamento uterino. O caráter multifatorial do acometimento pulmonar descrito resulta da embolização do tecido molar aos vasos pulmonares, determinando as complicações cardiovasculares.^{6,11} Estes casos tornam-se ainda mais dramáticos quando está associado o hipertireoidismo.¹⁻³

Aspectos genéticos

De modo a analisar as diferenças genéticas entre MHC e MHP, deve-se atenção especial ao fato de que a MHC é geralmente diploide.¹² Há de assinalar-se ainda que seus cromossomos nucleares são de origem paterna, e, desta forma, é a maioria 46 XX.¹² A utilização de marcadores polimórficos demonstrou que geralmente a MHC caracteriza-se pela monoespermia, surgindo a partir da fertilização de oócito anucleado por apenas um espermatozoide haploide que então se duplica. Ao passo que na MHP o cariótipo é triploide, havendo duas possibilidades: a primeira

Figura 3. Macroscopia de mola hidatiforme parcial de segundo trimestre. Material obtido por esvaziamento uterino feito pelo professor Antonio Braga no Centro de Referência da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro. Observar malformação fetal grosseira no fechamento da parede abdominal e presença placentária focal de vesículas hidatiformes.

fundamenta-se no fato de haver a possibilidade de falha na primeira ou segunda divisão meiótica, durante a gametogênese, ou fertilização de um óvulo normal por 2 espermatozoides – dispermia.¹²

Patologia

Chama atenção o contraste macroscópico e microscópico de ambos os tipos de MH. A MHC apresenta-se, à macroscopia, com vesículas na totalidade placentária, vigente ausência de conceito e anexos (cordão / membranas). As vesículas, descritas como “cachos de uva”, são translúcidas, cheias de líquido claro, com diâmetro de 1 a 1,5 mm no primeiro trimestre e de 1,5 a 3 cm no segundo trimestre (Figura 2).

Já a MHP caracteriza-se pela presença focal de vesículas hidatiformes na placenta, associada à presença de conceito ou anexos fetais. As vesículas são menores (5 mm no primeiro trimestre até 2 cm no segundo trimestre) e menos hidrópicas e entremeiam área de vilosidades normais (Figura 3).

A microscopia segue os critérios morfológicos exarados por Szulman & Surti.¹³ A descrição clássica da MHC, válida para os casos de segundo trimestre, apresenta todas as vilosidades coriais volumosas-gigantes, avasculares, com dilatação cística, hidropisia, com cisterna central. Há marcada e universal hiperplasia e anaplasia trofoblástica. Estão ausentes embrião-feto / anexos. Já a MHP apresenta algumas vilosidades coriais

Figura 4. Ultrassonografia sugestiva de mola hidatiforme completa. São evidentes as formações anecogênicas permeando a cavidade endometrial. Imagem feita pela Dra. Valéria Moraes no Centro de Referência do Hospital Universitário Antonio Pedro da Universidade Federal Fluminense.

volumosas, cisternas centrais menos evidentes, entremeada por vilosidades sem hidropisia. As membranas ovulares estão sempre presentes e o conceito, por vezes. A hiperplasia trofoblástica é multifocal, com discreta anaplasia, e envolve frequentemente só o sinciciotrofoblasto. Há vasos contendo hemácias nucleadas, fetais, a indicar existência de conceito, ainda que seus remanescentes não possam ser evidenciados pela consequente degeneração do embrião.¹⁴

Diagnóstico da mola hidatiforme

O diagnóstico da MH 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 anexas e pré-eclâmpsia precoce; não sendo raro na atualidade pacientes assintomáticas.^{5,6}

Sem dúvida, a dosagem de hCG mostra valores elevados, frequentemente maior que 100.00,00 mUI/mL, 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.

O diagnóstico da MH foi revolucionado pelo emprego da US. A MHC é facilmente visualizada pela US, quando se observa eco endometrial hiperecoico, preenchido por imagens hipo-ane-

Figura 5. Ultrassonografia compatível com mola hidatiforme parcial. Percebe-se a presença embrionária algo hidrópica diante de área placentária repleta de material amorfo e sonoluscente. Imagem feita pela Dra. Valéria Moraes no Centro de Referência do Hospital Universitário Antonio Pedro da Universidade Federal Fluminense.

cogênicas, irregulares, centrais ou margeando o miométrio, na ausência de embrião-feto (Figura 4). É frequente o útero encontrar-se aumentado para a idade gestacional e os ovários apresentarem policistose (múltiplas formações císticas, de 4 a 8 cm, anecogênicas, bem delimitadas, geralmente bilaterais - Figura 4). Nesses casos, 80% das MHC são diagnosticadas a US.¹⁵ O impacto da idade gestacional nesse diagnóstico é inquestionável. Estima-se que cerca de 25 a 50% das gestações molares não sejam diagnosticadas pela US pela idade gestacional precoce com que os exames são feitos.¹⁶

O diagnóstico da MHP não será difícil após a 12ª semana de gestação, quando a visualização do feto (pelo geral hidrópico) acompanhado de placenta com áreas hiperecogênicas tipo “flocos de neve” traz a suspeição dessa anomalia da gestação (Figura 5). O feto apresenta malformações grosseiras, melhor vistas no segundo trimestre. A US reconhecerá 90% das MHP com as alterações clássicas descritas. Infelizmente, esse não é o cenário mais frequente.¹⁷ 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.¹⁸

Tratamento

Uma vez identificadas as pacientes com suspeita de DTG, elas deverão ser encaminhadas para Centros de Referência onde serão submetidas ao

esvaziamento uterino da mola hidatiforme.¹⁹ No Estado do Rio de Janeiro estão vinculados à Sociedade Brasileira de Doença Trofoblástica Gestacional os Ambulatórios de Doença Trofoblástica da Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro (que incorporou o Centro de Doenças Trofoblásticas da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro) e do Hospital Universitário Antonio Pedro da Universidade Federal Fluminense. Demais de anamnese minuciosa e exame físico completo, são recomendados os seguintes exames pré-operatórios: tipo sanguíneo, fator Rh (aplicar imunoglobulina anti-Rh nas pacientes com MHP que forem Du negativo), hemograma completo, AST, ALT, EAS, RX de tórax, hCG. Pacientes com fundo de útero maior que 20 cm deve ter avaliado ainda os níveis de TSH, T4 livre a fim de diagnosticar hipertireoidismo e eletrocardiograma para avaliar a função cardíaca.¹⁻³ 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.⁶ Recomenda-se o uso de vácuo-aspiração, uma vez que a curetagem concorre para maior chance de perfuração uterina, amolecidos e aumentados estão estes úteros. Recomenda-se parcimônia na infusão de ocitocina durante o esvaziamento uterino, reservada para os casos de hemorragia.⁶

Seguimento pós-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.

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, tão somente para o diagnóstico de gravidez.^{20,21} Para o seguimento pós-molar, recomenda-se o uso do kit 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 kit a fim de evitar-se variações no método de leitura hormonal. Fundamental no seguimento pós-molar é a contracepção sistemática a fim de evitar-se gravidez, cujo hCG placentário não permitiria diferenciar hCG de origem tumoral.

Diagnóstico da neoplasia trofoblástica gestacional

Para os casos em que a remissão não vem espontaneamente, são utilizados os critérios exarados pela FIGO²² para o diagnóstico de NTG: 4 dosagens semanais de hCG em plateau ou 3 dosagens semanais ascendentes do hCG; casos de histopatologia evidenciando coriocarcinoma, ou presença de metástase no cérebro, fígado, sistema gastrointestinal ou massa maior que 2 cm no RX de tórax.¹⁻³ Vale salientar que o diagnóstico da NTG é químico-hormonal,²³ prescindindo da histopatologia.²⁴

Desempenho reprodutivo futuro

Aquelas que tiveram remissão espontânea da MH apresentam 99% de chance de desenvolver gravidez normal. Há risco de 1% de nova MH,⁹ o que, embora pequeno, é cerca de 4 a 50 vezes maior se comparado com a população em geral.¹⁰ Assim, diante de uma nova gravidez, devem as pacientes ser orientadas a ter especial atenção à US de primeiro trimestre a fim de detectar precocemente MH de repetição. Da mesma forma, ao término de qualquer gravidez, a paciente deve submeter-se a dosagem de hCG após 42 dias a fim de afastar a possibilidade de NTG.²⁵

Conclusão

A DTG representa grave complicação obstétrica que, se não tratada em Centros de Referências, pode cursar com morte materna. Com o avanço da ultrassonografia obstétrica, esta anomalia da gravidez tem sido cada vez mais precocemente diagnosticada, fazendo com que métodos diagnósticos mais modernos precisem ser incorporados à propedêutica laboratorial desta doença. Uma vez diagnosticadas com gravidez molar, as pacientes devem submeter-se ao esvaziamento uterino pela técnica de vácuo-aspiração, mais segura e eficaz que a curetagem uterina. No seguimento pós-molar é fundamental que ela seja seguida por especialistas que conhecem o comportamento da curva de eliminação de hCG a fim de diagnosticar precocemente a evolução para NTG e iniciar seu tratamento – iminentemente quimioterápico. Tratada de forma adequada,

observa-se elevada taxa de cura da DTG, com preservação da capacidade reprodutiva – que não se mostra prejudicada, antevendo-se prole saudável.

Referências

1. Tse KY, Ngan HY. Gestational trophoblastic disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2012;26(3):357-70.
2. 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):531-9.
3. Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *Lancet.* 2010;28(376(9742):717-29.
4. Kingdon SJ, Coleman RE, Ellis L, Hancock BW. Deaths from gestational trophoblastic neoplasia: any lessons to be learned? *J Reprod Med.* 2012;57(4):293-6.
5. Soper JT, Mutch DG, Schink JC. Committee on Practice Bulletins-Gynecology, American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin n.53. Diagnosis and treatment of gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol.* 2004;103(6):1365-77.
6. Tidy J, Hancock BW. The management of gestational trophoblastic disease. Green-top Guideline No. 38. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Available in: [http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/GT38 Management Gestational0210.pdf](http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/GT38%20Management%20Gestational0210.pdf). Accessed 20/07/2012.
7. Belfort P, Braga A. The changing clinical presentation of molar pregnancy. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2004;26(6):483-8.
8. Maesta I, Braga A. Challenges of the treatment of patients with gestational trophoblastic disease. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2012;34(4):143-6.
9. Garner EI, Goldstein DP, Feltmate CM, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *Clin Obstet Gynecol.* 2007; 50:112-22.
10. Belfort P, Braga A. Recurrent gestational trophoblastic disease. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2003;25(1):61-6.
11. Soto-Wright V, Bernstein M, Goldstein DP, et al. The changing clinical presentation of complete molar pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1995;86:775-79.
12. Ronnett BM, De Scipio C, Murphy KM. Hydatidiform moles: ancillary techniques to refine diagnosis. *Int J Gynecol Pathol.* 2011;30(2):101-16.
13. Szulman A B, Surti U. The syndromes of hydatidiform mole. I. Cytogenetic and morphological correlations. *Am J Obstet Gynecol.* 1978;131:665-71.
14. Hoffner L, Surti U. The genetics of gestational trophoblastic disease: a rare complication of

- pregnancy. *Cancer Genet.* 2012;205(3):63-77.
15. Deavers MT, Kalhor N, Silva EG. Diagnostic problems with trophoblastic lesions. *Arch Pathol Lab Med.* 2008;132(2):168-74.
 16. Kani KK, Lee JH, Dighe M, Moshiri M, Kolokythas O, Dubinsky T. Gestational trophoblastic disease: multimodality imaging assessment with special emphasis on spectrum of abnormalities and value of imaging in staging and management of disease. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2012;41(1):1-10.
 17. Kirk E, Papageorgiou AT, Condous G, Bottomley C, Bourne T. The accuracy of first trimester ultrasound in the diagnosis of hydatidiform mole. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29(1):70-5.
 18. Alhamdan D, Bignardi T, Condous G. Recognising gestational trophoblastic disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2009; 23:565-73.
 19. Dantas PRS, Maesta I, Cortés-Charry R, Growdon WB, Braga A, Rudge MVC, Berkowitz RS. Influence of hydatidiform mole follow-up setting on postmolar gestational trophoblastic neoplasia outcomes: a cohort study. *J Reprod Med.* 2012;57(4):305-9.
 20. Delmanto LRMG, Maestá I, Braga A, Michelin OC, Passos JRS, Gaiotto FR, Rudge MVC. A curva de regressão da gonadotrofina coriônica humana é útil no diagnóstico precoce da neoplasia trofoblástica gestacional pós-molar? *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2007;29(10):506-10.
 21. Cole LA. New discoveries on the biology and detection of human chorionic gonadotropin. *Reprod Biol Endocrinol.* 2009;7(1):8.
 22. FIGO Oncology Committee Report. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia: 2000. *Int J Gynecol Obstet.* 2002;77(3):285-7.
 23. Sasaki S, Sasaki Y. Clinical management of trophoblastic disease in Japan. In: *Gestational Trophoblastic Disease.* Hancock BH, Seckl MJ, Berkowitz RS, Cole LA editors. 3 ed. International Society for the Study of Trophoblastic Diseases. 2009. Available in: www.isstd.org. Access on: 03/07/2014.
 24. Kim BW, Cho H, Kim H, Nam EJ, Kim SW, Kim S, Kim YT, Kim JH. Human chorionic gonadotrophin regression rate as a predictive factor of postmolar gestational trophoblastic neoplasm in high-risk hydatidiform mole: a case-control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012;160(1):100-5
 25. Braga A, Maesta I, Michelin OC, Delmanto LRG, Consonni M, Rudge MVC, Belfort P. Maternal and perinatal outcomes of first pregnancy after chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasia in Brazilian women. *Gynecol Oncol.* 2009;112(3):568-71

Antonio Braga

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia. Faculdade de Medicina. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil.

Departamento de Obstetrícia. Maternidade do Hospital Universitário Antonio Pedro. Universidade Federal Fluminense. Niterói, RJ, Brasil.

Bruna Obeica

Programa de Pós-graduação em Obstetrícia. Hospital Universitário Antonio Pedro. Universidade Federal Fluminense. Niterói, RJ, Brasil.

Valéria Moraes

Serviço de Obstetrícia. Maternidade do Hospital Universitário Antonio Pedro. Universidade Federal Fluminense. Niterói, RJ, Brasil.

Evelise P. da Silva

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia. Faculdade de Medicina. Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Joffre Amim-Junior

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia. Faculdade de Medicina. Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Jorge Rezende-Filho

Disciplina de Obstetrícia. Departamento de Obstetrícia. Faculdade de Medicina. Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.