

Risk factors and prognosis of Gestational Trophoblastic Disease

Fatores de risco e prognóstico na Doença Gestacional do Trofoblasto

Mariana Lopes Marques¹, Isabel Santos Silva²

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra – Pólo III – Ciências da Saúde
Maternidade de Bissaya Barreto, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Abstract

Gestational trophoblast disease (GTD) is a heterogeneous group of rare diseases related to the abnormal development of the trophoblast during pregnancy. Associated risk factors include advanced maternal age and a history of molar pregnancy, which vary according to the subtype of anomaly. In benign forms, prognosis is determined by monitoring blood human chorionic gonadotropin (β -hCG) values after treatment. In malignant forms, it is established by the correlation between two classification systems that allow tumours to be categorized into risk groups for resistance to treatment.

Keywords: Gestational trophoblastic disease; Hydatidiform mole; Gestational trophoblastic neoplasia; Risk factors; Prognosis.

Resumo

A Doença Gestacional do Trofoblasto (DGT) é um conjunto heterogêneo de doenças raras relacionadas com o desenvolvimento anormal do trofoblasto na gravidez. Entre os fatores de risco associados destacam-se a idade materna avançada e antecedente de gestação molar, que variam de acordo com o subtipo de anomalia. A determinação do prognóstico, nas formas benignas, é feita pela monitorização dos valores de gonadotropina coriônica humana sanguínea (β -hCG), após tratamento. Nas formas malignas, é estabelecido pela correlação entre dois sistemas de classificação que permite categorizar os tumores em grupos de risco de resistência ao tratamento.

Palavras-chave: Doença gestacional do trofoblasto; Mola hidatiforme; Neoplasia gestacional do trofoblasto; Fatores de risco; Prognóstico.

INTRODUÇÃO

A DGT é considerada uma das doenças ginecológicas e obstétricas com melhor taxa de cura¹. Consiste numa gravidez inviável que resulta de uma fertilização incorreta e da proliferação anómala de tecido trofoblástico nas vilosidades placentárias.² Engloba um espectro de tumores, com origem na placenta, que inclui anomalias benignas como molas hidatiformes parciais

(MHP), molas hidatiformes completas (MHC), nódulo do leito placentar e nódulo placentar expansivo e anomalias malignas, como mola hidatiforme invasiva (MHI), coriocarcinoma, tumor trofoblástico do leito placentar (TTLP) e tumor trofoblástico epitelióide (TTE)^{3,4}.

A incidência da DGT em países desenvolvidos é de cerca de 1 por 714 nascimentos.⁵ As formas mais comuns de apresentação são as molas hidatiformes, que, apesar de serem benignas, podem evoluir para formas malignas^{3,6}.

A suspeita do diagnóstico é estabelecida pela apresentação clínica, pela realização de ecografia pélvica e

1. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra – Pólo III – Ciências da Saúde.

2. Maternidade de Bissaya Barreto, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal.

pela medição dos níveis sanguíneos de β -hCG^{3,7,8}. Na maioria dos casos, as mulheres apresentam-se assintomáticas, no entanto a clínica pode incluir hemorragia vaginal abundante, útero com tamanho superior para a idade gestacional e a presença de quistos teca-luteínicos ováricos pela exposição a elevados valores de β -hCG.⁸ Associadamente, algumas mulheres desenvolvem, também, pré-eclâmpsia, hiperêmese gravídica e hipertireoidismo.^{8,9} Por sua vez, o diagnóstico definitivo é estabelecido por confirmação histológica e o tratamento depende da evolução da anomalia e prognóstico associado⁷.

No passado, a DGT estava associada a morbidade e mortalidade significativas. Atualmente, através da melhoria das condições socioeconômicas, das mudanças dos estilos de vida e, principalmente, dos avanços na monitorização médica, a incidência da DGT diminuiu significativamente e as taxas de cura são superiores a 90%, mesmo na presença de metástases^{9,10}.

A compreensão dos fatores de risco permite aos profissionais de saúde identificarem as mulheres grávidas que podem estar em maior risco de desenvolver DGT, o que possibilita um diagnóstico mais precoce. A avaliação dos fatores de prognóstico influencia o desfecho clínico e a progressão da doença, individualizando o tratamento ao tipo de anomalia e tornando-o cada vez mais eficaz¹¹.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão com base numa pesquisa bibliográfica em diferentes bases de dados, como a Pubmed e Google Scholar, entre julho e dezembro de 2023. A pesquisa baseou-se nas seguintes associações de palavras: *Gestational Trophoblastic Disease/Risk factors of Gestational Trophoblastic Disease/Prognostic factors of Gestational Trophoblastic Disease/FIGO staging for Gestational Trophoblastic Neoplasia*. Apenas foram consideradas publicações em língua portuguesa e inglesa, com datas de publicação entre o ano 2000 e 2023, permitindo, com esta janela temporal de publicação, conhecer a evolução do conhecimento sobre a patologia. Com base na leitura do título e/ou abstract de 115 artigos (após remoção de duplicados) foram selecionados 40 artigos e três livros de referência na área da Gineco-

logia e Obstetria, o *Beckmann and Ling's Obstetrics and Gynecology 8th Edition*¹², *Comprehensive Gynecology 8th Edition*¹ e *Manual de Ginecologia – Volume I*¹³, que cumprem os objetivos a que o presente artigo se propõe.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

1. Fatores de Risco

Os principais fatores de risco identificados são a idade materna precoce e avançada e o antecedente de gravidez molar. Fatores como o número de partos, antecedentes de abortos e uso de contraceptivos orais revelam poder ter alguma influência no desenvolvimento da DGT, no entanto com menos incidência e em estudo para confirmação. Outros fatores como hábitos tabágicos, consumo de álcool, dieta, estados socioeconômicos e exposição a herbicidas ainda apresentam uma evidência muito limitada no desenvolvimento de DGT^{11,14,15}.

O maior fator de risco associado ao desenvolvimento das formas benignas da DGT, precursoras de formas malignas, é a idade materna avançada. O risco associado estabelece-se de forma bimodal. Isto é, em comparação com o risco para o grupo etário dos 21-35 anos, o risco de MHC é quase o dobro para as mulheres com menos de 21 anos e mais de 35 anos e cerca de sete vezes superior para mulheres com mais de 40 anos^{9,16}. No extremo superior da idade materna, o aumento do risco traduz-se na gametogênese e fertilização anormais¹⁶, devido à formação anormal da zona pelúcida do óvulo das mulheres que facilita a penetração do espermatozoide e promove o desenvolvimento de uma mola hidatiforme¹⁷. O mecanismo associado à idade materna precoce pode associar-se a possíveis defeitos endócrinos no período perimenarca que aumentam a predisposição da ovulação de ovócitos anormais resultando no desenvolvimento de molas¹⁸.

Por outro lado, comparando os tipos de mola hidatiformes, a MHC é mais comum nos extremos da idade reprodutiva, enquanto a MHP é mais frequente após os 20 anos e a sua incidência aumenta com a idade^{13,17}.

O antecedente de gravidez molar apresenta um risco de cerca de 1 a 2 % quando é apenas um antecedente, enquanto dois antecedentes de gravidez molar

umentam o risco de recorrência para cerca de 15 a 20%^{2,6}. Correspondendo o antecedente de gravidez molar a um risco 10 a 20 vezes superior ao da população em geral⁹. O risco de recorrência de uma MHC é superior ao de MHP, sendo que, na maioria dos casos a recorrência é do mesmo tipo histológico⁶. O aumento do risco de recorrência de uma gravidez molar sugere a existência de uma predisposição genética da mulher para o desenvolvimento anormal destas gravidezes^{19,20}. Atualmente, já foram identificadas mutações em 2 genes maternos, NLRP7 e KHDC3L, que estarão na origem da ocorrência de molas hidatiformes recorrentes e relacionadas com a síndrome Mola Hidatiforme Familiar^{6,21,22}.

As apresentações malignas da DGT podem ter diferentes origens, sendo que cerca de 50 a 80% dos casos evoluem a partir de mola hidatiforme²³. Deste modo, o antecedente de gravidez molar apresenta relevância não só pela sua recorrência, como também pela possível progressão para formas malignas de apresentação.

Quanto ao número de partos, os estudos defendem que se correlaciona inversamente com o risco de desenvolver neoplasia gestacional do trofoblasto (NGT), devido à falta de exposição prévia ao processo de gravidez, o que pode resultar numa maior vulnerabilidade às anormalidades associadas à NGT na formação da placenta¹¹.

Antecedentes de abortos de repetição podem estar associados ao aumento do risco do desenvolvimento de molas hidatiformes, porém, considerar este antecedente como um fator de risco para a persistência e progressão da doença para formas malignas é controversa²⁴.

O uso de contraceptivos orais é um fator que gera discussão sobre o seu efeito no desenvolvimento de DGT. Inicialmente considerava-se que a toma de contraceptivos orais aumentava o risco, contudo, novos estudos foram realizados e refutaram essa afirmação²⁵.

Atualmente parece não existir qualquer associação entre o uso de contraceptivos orais e o surgimento de DGT¹³. No entanto, ainda estão a ser realizados diversos estudos com o intuito de relacionar a toma de contraceptivos orais e o desenvolvimento de NGT, durante a monitorização de β -hCG, após uma gravidez molar^{25,26}.

2. Prognóstico

2.1. Molas Hidatiformes

O prognóstico das molas hidatiformes é estabelecido

pela variação dos valores séricos de β -hCG após remoção cirúrgica do tecido trofoblástico anómalo. Se os valores circulantes de β -hCG decrescerem progressivamente no tempo até atingirem valores normais, então a mola hidatiforme presente é considerada benigna e o prognóstico de cura é bom. Se os valores subirem ou estabilizarem em valores anormais, na ausência de uma nova gravidez, a mola hidatiforme é maligna e o prognóstico é determinado pela associação de diferentes fatores^{13,27}.

Os fatores de pior prognóstico relacionados com o maior risco de desenvolvimento de NGT pós-molar incluem idade superior a 40 anos, níveis de β -hCG pré-evacuação superiores a 100.000 IU/L, tamanho uterino aumentado (superior ao tamanho considerado normal às 20 semanas de gestação viável) e a presença de quistos teca-luteínicos ováricos de diâmetro superior a 6 centímetros^{3,6}.

2.2. Neoplasias Gestacional do Trofoblasto

O prognóstico de uma NGT é muito bom, mesmo na presença de metástases. A taxa de cura ronda os 100% em mulheres de baixo risco e cerca de 80% das mulheres tratadas com quimioterapia de agente único ou poliquimioterapia conseguem voltar a engravidar²⁷.

Os principais indicadores de prognóstico das neoplasias da DGT incluem o tipo histológico da neoplasia, os níveis séricos de β -hCG pré-tratamento e a extensão da disseminação da doença¹¹. Outros fatores consistem no intervalo da gravidez até ao início do tratamento com quimioterapia, na natureza da gravidez prévia e no eventual insucesso do tratamento inicial aplicado.

Quanto ao tipo histológico, os de pior prognóstico são os TTLP e os TTE que apresentam as maiores taxas de mortalidade entre as diferentes formas malignas da DGT, contudo são os mais raros. Cerca de 30% dos TTLP evoluem desfavoravelmente e 15% destes tornam-se fatais com metastização locorregional e à distância bem como taxas elevadas de recidivas²⁸. No caso dos TTE, o comportamento maligno é agressivo, 40% dos tumores são diagnosticados em fase de disseminação extrauterina e no mínimo 10% são fatais²⁸. Por outro lado, apesar do coriocarcinoma apresentar elevado risco metastático com potencial proliferativo e invasivo (metástases pulmonares em cerca de 80% dos ca-

sos)²⁹, é das neoplasias com melhor prognóstico pela capacidade de cura e melhor resposta à terapêutica³⁰.

Os níveis séricos de β -hCG pré-tratamento são um fator de prognóstico dominante. Quanto mais elevados os valores, maior é o risco de resistência ao tratamento de primeira linha e aos tratamentos de quimioterapia de agente único. A medição de β -hCG é um marcador específico para diagnóstico e monitorização das respostas ao tratamento, traduzindo quantitativamente a carga tumoral, devido à sua elevada especificidade ao tumor^{8,9,30,31}.

O fator de extensão e disseminação da doença correlaciona-se com o número e localização das metástases, refletindo a progressão do tumor³¹. Os pulmões são o local mais comum de metastização, em cerca de 80% das neoplasias metastizadas⁸ e na maioria dos casos, é o primeiro órgão metastizado por disseminação pela via hematogénica³². Com a evolução da neoplasia, simultaneamente às metástases pulmonares, surgem metástases noutros órgãos, como rim, baço, trato gastrointestinal, fígado e cérebro. As metástases relacionadas com um pior prognóstico são as hepáticas e cerebrais. As metástases hepáticas são responsáveis por hemorragias maciças intra-abdominais que podem colocar em risco de vida as mulheres^{3,8}. As metástases cerebrais surgem em cerca de 10% das neoplasias metastizadas e estão associadas a dano neurológico por necrose central e hemorragia intracerebral^{8,32,33}.

O intervalo da gravidez até ao início do tratamento com quimioterapia é um marcador de prognóstico que correlaciona proporcionalmente o intervalo de tempo com a probabilidade do desenvolvimento de malignidade do tumor, ou seja, quanto maior o intervalo, mais avançado será o grau de malignidade³¹ e menor a taxa de sobrevivência³⁴.

A existência de gravidezes prévias não molares (de termo, abortos e ectópicas) são um fator de pior prognóstico do que a existência de gravidezes prévias molares^{34,35}. Na maioria dos casos, a mola hidatiforme benigna ou a MHI desenvolvem-se após uma gestação que resultou em aborto, enquanto, a maioria dos casos de coriocarcinoma ocorrem após uma gestação de termo²⁴.

Assim, apesar de antecedente de gravidezes molares constituir um fator de risco para o desenvolvimento da DTG, no caso de estabelecimento do prognóstico, o antecedente de gravidez de termo torna-se um fator com

QUADRO I. SISTEMA DE ESTADIAMENTO ANATÓMICO DA FIGO PARA NEOPLASIA GESTACIONAL DO TROFOBlasto.

Estadio	Descrição
I	Confinado ao corpo uterino
II	Estende-se para fora do útero (anexos, vagina, ligamento largo), mas limita-se às estruturas genitais
III	Estende-se aos pulmões, com ou sem envolvimento do trato genital
IV	Dissemina-se para todos os outros locais distantes (por ex., cérebro, fígado, rins, trato gastrointestinal)

Quadro adaptado com autorização de *Diagnosis and management of gestational trophoblastic disease: 2021 update*¹⁶

maior relevância por se associar ao surgimento de formas de apresentação com maior gravidade como o coriocarcinoma.

O insucesso do tratamento anterior é um fator não só de pior prognóstico como também um preditor do tipo de tratamento futuro a realizar, ou seja, a escolha do tipo de quimioterapia a administrar após uma tentativa de tratamento depende do tipo administrado previamente, variando, assim, consoante se trate de agente único ou poliquimioterapia^{32,36}.

2.2.1. Sistemas de classificação

O prognóstico das formas malignas da DGT é estabelecido pela correlação entre o sistema de estadiamento de FIGO (Quadro I), que associa os estadios (I, II, III, IV) referentes à distribuição anatómica da doença, e o *score* de risco da OMS. Este *score* apresenta-se na forma de uma tabela (Quadro II) composta por oito fatores que, associados, permitem calcular o risco da neoplasia desenvolver quimiorresistência a terapias de agente único^{16,31,37}. A classificação é apresentada pelo estadio em numeração romana – I, II, III ou IV – seguida do valor numérico resultante do cálculo dos fatores de prognóstico da tabela¹⁶.

Os doentes são estratificados em duas categorias em que um *score* inferior ou igual a 6 indica baixo risco de resistência a quimioterapia de agente único como metotrexato ou actinomicina-D, e um *score* superior a

QUADRO II. SISTEMA DE PONTUAÇÃO DA OMS BASEADO NOS FATORES DE PROGNÓSTICO MODIFICADOS PELA FIGO.

Fator de prognóstico	Pontuação de FIGO			
	0	1	2	4
Idade (anos)	<40	>40	–	–
Gestação anterior	Mola hidatiforme	Aborto	Termo	–
Intervalo entre o final da gestação anterior e o início da quimioterapia (meses)	<4	4 - 6	7 - 12	>12
Valor de β -hCG pré-tratamento (mIU/mL)	<10 ³	>10 ³ - 10 ⁴	> 10 ⁴ - 10 ⁵	> 10 ⁵
Tamanho do maior tumor uterino (cm)	<3	3 - 4	\geq 5	–
Localização das metástases	Pulmão	Baço, Rim	Trato gastrointestinal	Cérebro, Fígado
Número de metástases identificado	0	1 - 4	5 - 8	>8
Insucesso da quimioterapia anterior	–	–	Agente único	\geq 2 agentes de quimioterapia

Quadro adaptado com autorização de *Diagnosis and management of gestational trophoblastic disease: 2021 update*¹⁶

6 indica alto risco de resistência a quimioterapia de agente único, exigindo um tratamento com poliquimioterapia intravenosa, como a combinação de etoposídeo, metotrexato, actinomicina-D, ciclofosfamida e vincristina (EMA-CO)^{3,16,31,37-39}.

Dentro de cada categoria ainda é possível subdividir os doentes de acordo com a resistência e risco.

Esta classificação teve como principal objetivo permitir, no momento do diagnóstico de neoplasia, prever a resposta do tumor ao tipo de quimioterapia, determinar o prognóstico associado e evitar o tratamento inadequado³¹. A taxa de cura para mulheres de baixo risco (*score* abaixo ou igual a 6) é de cerca de 100%, com taxas de recorrência menores que 5%, e, para mulheres de alto risco (*score* acima de 6) é de 94%^{7,40}.

Contudo, este sistema de classificação não é aplicável às formas raras de neoplasia de TTLP e TTE³⁹. Nestes casos, o estadiamento e o prognóstico são determinados pela associação do sistema de estadiamento de FIGO (Quadro I) e o intervalo de tempo entre o diagnóstico e a última gravidez^{8,28}. Pelo sistema anatómico de FIGO, os estadios II-IV apresentam pior prognóstico do que o estadio I. Enquanto tumores em estadio I de doença localizada podem apenas necessitar de tratamento cirúrgico por curetagem ou receção miometrial, tumores de estadios II a IV, com invasão difusa uterina associada, implicam tratamento cirúrgico por histerectomia com linfadenectomia associado a poliquimioterapia, e ainda possível salpingectomia bilate-

ral com ooforectomia diferida^{4,38,40,41}. Quanto ao intervalo de tempo entre o diagnóstico e a última gravidez, acima dos 48 meses o prognóstico é pior e a taxa de sobrevivência menor⁴.

Doentes com pior prognóstico, independentemente do estadio anatómico, devem ser submetidas a quimioterapia agressiva à base de cisplatina ou até a tratamentos experimentais de quimioterapia ou imunoterapia, simultaneamente ao tratamento cirúrgico^{3,38,40}.

Para além do estadio de FIGO avançado e intervalo da última gravidez superior a 48 meses¹⁶, podem surgir outros fatores de pior prognóstico nestes tumores, como a presença de células neoplásicas com clarificação citoplasmática, elevado índice mitótico (>5/10 campos de maior ampliação), invasão miometrial em profundidade (>1/3 interno), necrose de coagulação extensa e invasão linfovascular²⁸.

A taxa de cura nestes tumores é de aproximadamente 100% em doença não metastática e de 50 a 60% em doença metastática³.

3. Complicações

Associado à DGT devem-se realçar não só as complicações orgânicas causadas pelo tumor (benigno ou maligno) e pelas metástases e as complicações iatrogênicas provocadas pelos tratamentos, como também, é de grande importância o impacto psicológico e psicossocial que advém do diagnóstico e de todo o seguimento.

Perante o diagnóstico de DGT, a mulher confronta-se com uma inesperada mudança de planos. A esperança e a alegria de uma gravidez são substituídas pela necessidade de adaptação e resiliência para lidar com uma doença potencialmente grave, sobre a qual pouco devem saber^{42,43}.

O impacto psicológico pode manifestar-se clinicamente por distúrbios de humor, ansiedade, fadiga, raiva, confusão e problemas sexuais, afetando não só a mulher individualmente, como também o casal e a sua relação⁴³.

CONCLUSÃO

A DGT é atualmente uma entidade rara, dado que a evolução da medicina permitiu a otimização do seu diagnóstico e tratamento. Contudo as inúmeras particularidades que apresenta e o impacto físico e psicológico nas doentes justificam o estudo pormenorizado das suas características.

Como fatores de risco, a idade materna avançada e os antecedentes de gravidez molar revelam-se os mais importantes para a identificação das mulheres com maior probabilidade de desenvolver a doença. O reconhecimento dos fatores de risco é imperativo na criação de protocolos de triagem eficazes para a realização de um diagnóstico precoce.

Após o diagnóstico, é a correlação dos fatores de prognóstico, que permite prever o curso da doença, quer em anomalias benignas como malignas, e adaptar as decisões terapêuticas à doente. A análise dos fatores de prognóstico permite distinguir as mulheres com fatores de prognóstico mais desfavoráveis que necessitam de tratamento mais agressivo, das que apresentam bom prognóstico e que podem ser acompanhadas de forma menos invasiva¹¹.

Deste modo, torna-se essencial um diagnóstico rápido e tratamento apropriado para atuar sobre a doença e as suas complicações orgânicas bem como um acompanhamento psicológico desde o início de todo o processo. Este seguimento deve ser realizado em centros especializados que permitem providenciar às doentes um tratamento multidisciplinar, melhorando as taxas de sobrevivência e a qualidade de vida. A centralização do tratamento em centros de referência também é im-

portante por permitir a criação de uma base de dados nacionais ao reunir todos os casos diagnosticados e realizar mais estudos para conhecimento da doença^{13,43}.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nica A, Bouchard-Fortier G, Covens A. Gestational trophoblastic disease. Em: *Comprehensive Gynecology 8th Edition*. Elsevier; 2022. p. 754-767.e3.
2. Stevens FT, Katzorke N, Tempfer C, Kreimer U, Bizjak GI, Fleisch MC, et al. Gestational Trophoblastic Disorders: An Update in 2015. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. Outubro de 2015;75(10):1043-50.
3. Lukinovic N, Malovrh EP, Takac I, Sobocan M, Knez J. Advances in diagnostics and management of gestational trophoblastic disease. *Radiol Oncol*. 1 de Dezembro de 2022;56(4):430-9.
4. Frijstein MM, Lok CAR, van Trommel NE, Ten Kate-Booij MJ, Massuger LFAG, van Werkhoven E, et al. Management and prognostic factors of epithelioid trophoblastic tumors: Results from the International Society for the Study of Trophoblastic Diseases database. *Gynecol Oncol*. Fevereiro de 2019;152(2):361-7.
5. Tempfer C, Horn LC, Ackermann S, Beckmann MW, Dittrich R, Einkenkel J, et al. Gestational and Non-gestational Trophoblastic Disease. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k Level, AWMF Registry No. 032/049, December 2015). *Geburtshilfe Frauenheilkd*. Fevereiro de 2016;76(2):134-44.
6. Horowitz NS, Eskander RN, Adelman MR, Burke W. Epidemiology, diagnosis, and treatment of gestational trophoblastic disease: A Society of Gynecologic Oncology evidenced-based review and recommendation. *Gynecol Oncol*. Dezembro de 2021;163(3):605-13.
7. Tidy J, Seckl M, Hancock BW. Management of Gestational Trophoblastic Disease: Green-top Guideline No. 38 – June 2020. *BJOG*. 1 de Fevereiro de 2021;128(3):e1-27.
8. Lok C, Frijstein M, van Trommel N. Clinical presentation and diagnosis of Gestational Trophoblastic Disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 1 de Julho de 2021;74:42-52.
9. 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*. Dezembro de 2010;203(6):531-9.
10. Smith H. Gestational trophoblastic disease epidemiology and trends. *Clinical Obstetrics Gynecology*. 2003;46(3):541-56.
11. Carvalho AR, Serra IGSS. Fatores de risco e prognóstico em neoplasia trofoblástica gestacional: Uma revisão. *Research, Society and Development*. 27 de Setembro de 2023;12(9):e13812943348.
12. Casanova R, Chuang A, R. Goepfert A, A. Hueppchen N, M. Weiss P, R. B. Beckmann C, et al. Beckmann and Ling's *Obstetrics and Gynecology 8th Edition*. 2019. 910-919 p.
13. Ayres De Campos D, Freire de Oliveira C. Doença gestacional do trofoblasto. Em: *Manual de Ginecologia*. 2011. p. 449-60.

14. Al Riyami N, Al Riyami M, Al Hajri AT, Al Saidi S, Salman B, Al Kalbani M. Gestational Trophoblastic Disease at Sultan Qaboos University Hospital: Prevalence, Risk Factors, Histological Features, Sonographic Findings, and Outcomes. *Oman Med J*. Maio de 2019;34(3):200-4.
15. Karimi-Zarchi M, Mortazavizadeh MR, Soltani-Gerdefarmanrzi M, Rouhi M, Yazdian-Anari P, Ahmadiyeh MH. Investigation of Risk Factors, Stage and Outcome in Patients with Gestational Trophoblastic Disease since 2001 to 2011 in Iran-Yazd. *Int J Biomed Sci*. Dezembro de 2015;11(4):166-72.
16. 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*. Outubro de 2021;155(Suppl 1):86-93.
17. Altman AD, Bentley B, Murray S, Bentley JR. Maternal Age-Related Rates of Gestational Trophoblastic Disease [Internet]. Vol. 112, *Obstet Gynecol*. 2008. Disponível em: <http://journals.lww.com/greenjournal>
18. Sebire NJ, Foskett M, Fisher RA, Rees H, Seckl M, Newlands E. Risk of partial and complete hydatidiform molar pregnancy in relation to maternal age. *BJOG*. 22 de Janeiro de 2002;109(1):99-102.
19. 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*. 22 de Janeiro de 2003;110(1):22-6.
20. Capozzi VA, Butera D, Armano G, Monfardini L, Gaiano M, Gambino G, et al. Obstetrics outcomes after complete and partial molar pregnancy: Review of the literature and meta-analysis. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 1 de Abril de 2021;259:18-25.
21. Buza N. Gestational Trophoblastic Disease: Contemporary Diagnostic Approach. *Surg Pathol Clin*. 1 de Junho de 2022;15(2):197-218.
22. Buza N, Hui P. Genotyping diagnosis of gestational trophoblastic disease: frontiers in precision medicine. *Modern Pathology*. 1 de Setembro de 2021;34(9):1658-72.
23. Ramírez LAC, Maestá I, Bianconi MI, Jankilevich G, Otero S, Mejía CRV, et al. Clinical Presentation, Treatment Outcomes, and Resistance-related Factors in South American Women with Low-risk Postmolar Gestational Trophoblastic Neoplasia. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. Agosto de 2022;44(8):746-54.
24. Kumar N, Saxena YK, Rath AK, Chitra R, Kumar P. Host and risk factors for gestational trophoblastic disease: a hospital-based analysis from India. *Med Sci Monit*. Outubro de 2003;9(10):CR442-7.
25. Costa HLF, Doyle P. Influence of oral contraceptives in the development of post-molar trophoblastic neoplasia-A systematic review. *Gynecol Oncol*. 2006;100(3):579-85.
26. Braga A, Maestá Phd I, Short Bsc D, Savage P, Harvey Phd R, Seckl MJ. Modern hormone contraceptive use before hCG remission does not increase the risk of gestational trophoblastic neoplasia following complete hydatidiform mole.
27. Alazzam M, Young T, Coleman R, Hancock B, Drew D, Wilson P, et al. Predicting gestational trophoblastic neoplasia (GTN): is urine hCG the answer? *Gynecol Oncol*. Setembro de 2011;122(3):595-9.
28. Sociedade Portuguesa de Ginecologia. *Cancro Ginecológico – Consensos Nacionais 2020 (Versão atualizada 2023)*. Em 2023. p. 163-80.
29. Marques V, Cunha T. Doença Trofoblástica Gestacional. *Acta Radiológica Portuguesa*. 2012;35-40.
30. Silva ALM da, Monteiro K do N, Sun SY, Borbely AU. Gestational trophoblastic neoplasia: Novelty and challenges. *Placenta*. 1 de Dezembro de 2021;116:38-42.
31. Weng Y, Liu Y, Benjoed C, Wu X, Tang S, Li X, et al. Evaluation and simplification of risk factors in FIGO 2000 scoring system for gestational trophoblastic neoplasia: a 19-year retrospective analysis. *J Zhejiang Univ Sci B*. 15 de Março de 2022;23(3):218-29.
32. Kong Y, Wang W, Lin J, Wan X, Feng F, Ren T, et al. Management and Predictors of Treatment Failure in Patients with Chemo-Resistant/Relapsed Gestational Trophoblastic Neoplasia with Lung Metastasis. *J Clin Med*. 1 de Dezembro de 2022;11(24).
33. Borella F, Cosma S, Ferraioli D, Preti M, Gallio N, Valabrega G, et al. From Uterus to Brain: An Update on Epidemiology, Clinical Features, and Treatment of Brain Metastases From Gestational Trophoblastic Neoplasia. *Front Oncol*. 13 de Abril de 2022;12.
34. Lybol C, Centen DW, Thomas CMG, Ten Kate-Booij MJ, Verheijen RHM, Sweep FCGJ, et al. Fatal cases of gestational trophoblastic neoplasia over four decades in the Netherlands: A retrospective cohort study. *BJOG*. Novembro de 2012;119(12):1465-72.
35. Albright BB, Myers ER, Moss HA, Ko EM, Sonalkar S, Havrilesky LJ. Surveillance for gestational trophoblastic neoplasia following molar pregnancy: a cost-effectiveness analysis. *Am J Obstet Gynecol*. Novembro de 2021;225(5):513.e1-513.e19.
36. Kong Y, Zong L, Cheng H, Jiang F, Wan X, Feng F, et al. Management and risk factors of recurrent gestational trophoblastic neoplasia: An update from 2004 to 2017. *Cancer Med*. Abril de 2020;9(7):2590-9.
37. Hancock BW. Staging and classification of gestational trophoblastic disease. *Bailliere's Best Practice and Research in Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2003;17(6):869-83.
38. Biscaro A, Braga A, Berkowitz RS. Diagnosis, classification and treatment of gestational trophoblastic neoplasia. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. Janeiro de 2015;37(1):42-51.
39. Clark JJ, Slater S, Seckl MJ. Treatment of gestational trophoblastic disease in the 2020s. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 1 de Fevereiro de 2021;33(1):7-12.
40. Soper JT. Gestational Trophoblastic Disease: Current Evaluation and Management. *Obstetrics and gynecology*. 1 de Fevereiro de 2021;137(2):355-70.
41. Schmid P, Nagai Y, Agarwal R, Hancock B, Savage PM, Sebire NJ, et al. Prognostic markers and long-term outcome of placental-site trophoblastic tumours: a retrospective observational study. *The Lancet*. 4 de Julho de 2009;374(9683):48-55.

42. França ACG, Uberti EMH, Muller KP, Cardoso RB, Gieger F, El Beitune P, et al. Emotional and Clinical Aspects Observed in Women with Gestational Trophoblastic Disease: A Multidisciplinary Action. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia*. 1 de Abril de 2022;44(4):343-51.

43. Rodriguez N, Goldstein DP, Berkowitz RS. Treating gestational trophoblastic disease. *Expert Opin Pharmacother*. Dezembro de 2010;11(18):3027-39.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

MM: Redação e revisão crítica do manuscrito. ISS: Revisão crítica do manuscrito.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não ter conflitos de interesse na realização do presente estudo.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Mariana Lopes Marques

E-mail: mariana.l.marques2000@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0009-1095-7854>

RECEBIDO EM: 08/05/2024

ACEITE PARA PUBLICAÇÃO: 12/11/2024