LAWRENCE HSU LIN

Gestação múltipla com mola completa e feto normal coexistente:
coorte multicêntrica

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Doutor em
Ciências

Programa de Obstetrícia e Ginecologia

Orientadora: Profa. Dra. Rossana
Pulcineli Vieira Francisco

São Paulo

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Lin, Lawrence Hsu

Gestação múltipla com mola completa e feto normal
coexistente : coorte multicêntrica / Lawrence Hsu
Lin. -- São Paulo, 2017.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Obstetrícia e Ginecologia.

Orientadora: Rossana Pulcineli Vieira Francisco.

Descritores: 1.Doença trofoblástica gestacional
2.Mola hidatiforme 3.Gravidez múltipla 4.Gravidez
de gêmeos 5.Neoplasia trofoblástica gestacional
6.Near miss

USP/FM/DBD-390/17

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Marcelo Zugaib, ícone da Obstetrícia Moderna, que abriu as portas da Divisão de Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e possibilitou importantes oportunidades em minha vida.

À Profa. Dra. Rossana Pulcineli Vieira Francisco, minha orientadora, exemplo de dedicação e sensatez; agradeço por todo apoio, incentivo, motivação e pelas sábias palavras em momentos difíceis.

Ao Dr. Koji Fushida, pela oportunidade de participar do Setor de Doenças Trofoblásticas da Divisão de Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e incontáveis ensinamentos. Tenho grande admiração pela experiência, perseverança e pelo cuidado com as pacientes.

Ao Prof. Dr. Ross Berkowitz, ícone da Ginecologia Oncológica Mundial e pioneiro no estudo da Doença Trofoblástica Gestacional. Após conhecê-lo minha admiração só aumentou. É exemplo de dedicação, consideração e cortesia; um grande líder que inspira todos a sua volta.

Ao Prof. Dr. Kevin Elias, pelos inúmeros ensinamentos e inestimáveis contribuições neste trabalho; detenho grande admiração pela sua dedicação e brilhantismo.

Ao Prof. Dr. Neil Horowitz e Prof. Dr. Donald Goldstein, pelas importantes sugestões no desenvolvimento deste trabalho, por toda experiência clínica que transmitem e por tudo que representam no panorama mundial da Doença Trofoblástica Gestacional.

À Profa. Dra. Izildinha Maestá, sem ela este trabalho não seria possível. Grande incentivadora que tornou meu sonho de ir ao *New England Trophoblastic Disease Center* realidade. Minha profunda admiração pela persistência, paixão e rigor que cuida das pacientes com Doença Trofoblástica Gestacional.

À Profa. Dra. Sue Yazaki Sun, pela presença marcante durante meus anos de graduação médica, sendo a grande inspiração para iniciar minha trajetória dentro do mundo da Doença Trofoblástica Gestacional. Sua dedicação à formação médica é notável e com certeza faz a diferença para seus alunos.

Ao Prof. Dr. Antônio Rodrigues Braga Neto, pelos constantes encorajamentos para o aprimoramento acadêmico e profissional, sendo fundamental na concretização deste trabalho; grande líder na jornada daqueles que lutam para uma melhor assistência às mulheres com Doença Trofoblástica Gestacional neste país de dimensões continentais.

À Profa. Dra. Maria de Lourdes Brizot, por todas as contribuições durante a qualificação e inestimáveis ensinamentos, sendo sempre um grande exemplo pelo capricho, rigor e ética na pesquisa e na assistência.

Ao Prof. Dr. Mário Henrique Burlacchini de Carvalho, pelas valiosas sugestões durante a qualificação e importantes ensinamentos durante minha formação.

À Sra. Lucinda Cristina Pereira pela disponibilidade e auxílio em todas etapas da pós-graduação.

Ao Dr. Gilmar Osmundo Junior e à Dra. Ivy Narde, pelas preciosas contribuições na finalização da redação desta tese.

Aos meus colegas médicos assistentes, docentes, residentes, estagiários, equipe de enfermagem, psicologia, serviço social, secretaria e arquivo médico da Divisão de Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; sem essa equipe multiprofissional não poderíamos manter assistência adequada às pacientes e pesquisa nesta Instituição.

Às pacientes, pela confiança que depositam em nós para zelarmos por um de seus bens mais preciosos; a razão essencial pela qual as pesquisas são desenvolvidas para o avanço do conhecimento médico.

Um agradecimento especial às grandes mulheres da minha vida, Hsu Min Jen Lin, Lin Shyong Yun Ing (*in memoriam*) e Hsu Chan (*in memoriam*), que se sacrificaram tanto para proporcionar-me um futuro melhor.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Esta tese de Doutorado deu origem à publicação:

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

DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.01.021.

PMID: 28132722

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas, símbolos e siglas

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Abstract

1.	INTRODUÇÃO.....	1
2.	OBJETIVOS.....	9
3.	MÉTODOS.....	11
3.1.	Desenho do estudo e casuística.....	12
3.2.	Acompanhamento clínico.....	13
3.3.	Variáveis.....	14
3.4.	Definições.....	16
3.5.	Classificações.....	18
3.6.	Tamanho amostral.....	22
3.7.	Comparações entre diferentes grupos.....	23
3.8.	Análise estatística.....	23
4.	RESULTADOS.....	25
5.	DISCUSSÃO.....	37
6.	CONCLUSÕES.....	48
7.	ANEXOS.....	50
8.	REFERÊNCIAS.....	54

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

CDT	Centros de Doença Trofoblástica
CXH	<i>Charing Cross Hospital;</i>
FIGO	Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia
dL	Decilitro
hCG	Gonadotrofina Coriônica Humana
HELLP	<i>Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count</i>
IG	Idade Gestacional
KCH	<i>Kings College Hospital</i>
mg	Miligrama
MHCFC	Gestação Múltipla com Mola Completa e Feto Normal Coexistente
mL	Mililitro
mmHg	Milímetro de Mercúrio
mUI	Miliunidade Internacional
NETDC	<i>New England Trophoblastic Disease Center</i>
NTG	Neoplasia Trofoblástica Gestacional
OMS	Organização Mundial de Saúde
T4L	Tiroxina Livre
TGI	Trato gastrointestinal
TSH	Hormônio Tireoestimulante
UCLH	<i>University College London Hospital</i>
WPH	<i>Weston Park Hospital</i>
µL	Microlitro
µmol	Micromolar

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Resultado obstétrico de gestações múltiplas com mola completa e feto normal coexistente no <i>New England Trophoblastic Disease Center</i> de 1966 a 2015 e centros de doença trofoblástica brasileiros de 1990 a 2015.....	34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Estadiamento anatômico da neoplasia trofoblástica gestacional segundo a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (2000).....	22
Tabela 2 – Escore prognóstico da neoplasia trofoblástica gestacional segundo a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (2000).....	22
Tabela 3 – Dados demográficos, características clínicas e desfechos da população de estudo.....	27
Tabela 4 – Comparação das características clínicas de gestações múltiplas com mola completa e feto normal coexistente no <i>New England Trophoblastic Disease Center</i> (NETDC) e nos centros de doença trofoblástica (CDT) brasileiros de 1990 a 2015.....	28
Tabela 5 – Comparação dos resultados obstétricos e complicações clínicas de gestações múltiplas com mola completa e feto normal coexistente no <i>New England Trophoblastic Disease Center</i> (NETDC) e nos centros de doença trofoblástica (CDT) brasileiros de 1990 a 2015.....	29

Tabela 6 – Comparação dos resultados oncológicos e evolução para neoplasia trofoblástica gestacional de gestações múltiplas com mola completa e feto normal coexistente no <i>New England Trophoblastic Disease Center</i> (NETDC) e nos centros de doença trofoblástica (CDT) brasileiros de 1990 a 2015.....	30

Tabela 7 – Comparação das características clínicas de gestações múltiplas com mola completa e feto normal coexistente no <i>New England Trophoblastic Disease Center</i> (NETDC) em dois períodos diferentes: 1966-1989 e 1990-2015.	31

Tabela 8 – Comparação dos resultados obstétricos e complicações clínicas de gestações múltiplas com mola completa e feto normal coexistente no <i>New England Trophoblastic Disease Center</i> (NETDC) em dois períodos diferentes: 1966-1989 e 1990-2015.....	32

Tabela 9 – Comparação dos resultados oncológicos e evolução para neoplasia trofoblástica gestacional de gestações múltiplas com mola completa e feto normal coexistente no <i>New England Trophoblastic Disease Center</i> (NETDC) em dois períodos diferentes: 1966-1989 e 1990-2015.....	33

Tabela 10 – Comparação das características clínicas e resultados de gestações múltiplas com mola completa e feto normal coexistente que evoluíram para neoplasia trofoblástica gestacional e as que tiveram remissão espontânea, em todos períodos e localizações geográficas.....	36

Tabela 11 – Principais estudos da literatura com descrição de complicações clínicas e evolução para neoplasia trofoblástica gestacional de gestações múltiplas com mola completa e feto normal coexistente.....	41

Tabela 12 – Principais estudos da literatura com descrição de resultados obstétricos de gestações múltiplas com mola completa e feto normal coexistente.....	43

RESUMO

Lin LH. Gestação múltipla com mola completa e feto normal coexistente: coorte multicêntrica [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

Objetivo: Comparar características clínicas e resultados de gestações múltipla com mola completa e feto normal coexistente (MHCFC) no *New England Trophoblastic Disease Center* (NETDC) e em centros de doença trofoblástica (CDT) brasileiros. Métodos: Coorte retrospectiva composta por pacientes com MHCFC provenientes do NETDC (1966-2015) e quatro CDT brasileiros (1990-2015). Foram realizadas comparações referentes à localização geográfica (NETDC vs CDT brasileiros), períodos diferentes no NETDC (1966-1989 vs 1990-2015) e quanto evolução para neoplasia trofoblástica gestacional (NTG). Resultados: No período, foram identificados 12.455 casos de doença trofoblástica gestacional, sendo 72 casos de MHCFC inclusos neste estudo. As características clínicas e resultados foram semelhantes entre os casos dos CDT brasileiros (n=46) e NETDC (n=13) entre 1990 e 2015, com exceção de um número significativamente maior de condições potencialmente letais no Brasil ($p=0,046$). Não houve diferença quanto à apresentação clínica ou aos resultados em dois períodos diferentes no NETDC (13 casos de 1966-1989 vs 13 casos de 1990-2015). Houve 10 casos de interrupção eletiva da gestação (14% das 70 gestações em que o resultado obstétrico estava disponível) e 36 nascimentos de fetos viáveis (60% das 60 gestações nas quais se optou por conduta expectante). A taxa de NTG foi de 46% (31 de 68 casos em que o

resultado quanto evolução para NTG estava disponível); os casos que progrediram para NTG apresentaram níveis mais elevados de gonadotrofina coriônica (250.000 mUI/mL vs 120.000 mUI/mL; $p=0,026$), menor idade gestacional no término da gravidez (17 semanas vs 28,5 semanas; $p<0,001$), menor viabilidade fetal (27% vs 69%; $p<0,001$), maior taxa de evolução para abortamento espontâneo (35% vs 9%; $p=0,020$) e mais interrupções da gestação por conta de intercorrências clínicas graves (26% vs 0%; $p=0,003$). No entanto, a interrupção eletiva da gestação não teve associação com o desenvolvimento de NTG. Conclusões: A maior diferença regional nas MHCFC foi a presença de mais condições potencialmente letais no Brasil. Quando adotada conduta expectante, houve possibilidade de nascimento de feto viável na maior parte das MHCFC. Foi observada elevada taxa de evolução para NTG em MHCFC. A interrupção eletiva da gravidez não influenciou a progressão para NTG, porém interrupções da gestação por complicações clínicas graves, evolução da gestação para abortamento espontâneo, menor idade gestacional no término da gestação, menor viabilidade fetal e níveis elevados de gonadotrofina coriônica foram associados ao desenvolvimento de NTG em MHCFC.

Descritores: doença trofoblástica gestacional; mola hidatiforme; gravidez de gêmeos; gravidez múltipla; neoplasia trofoblástica gestacional; near miss.

ABSTRACT

Lin LH. Multiple pregnancies with complete mole and coexisting normal fetus: multicenter cohort [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2017.

Objective: To determine the clinical characteristics and outcomes of multiple pregnancies with complete mole and coexisting normal fetus (CHMCF) in New England Trophoblastic Disease Center (NETDC) and Brazilian trophoblastic disease centers (BTDC). Methods: Retrospective non-concurrent cohorts comprised of CHMCF from NETDC (1966-2015) and four BTDC (1990-2015). Comparisons were made regarding: geographical location from 1990 to 2015 (NETDC vs BTDC), two different periods of time in NETDC (1966-1989 vs 1990-2015) and patients who developed gestational trophoblastic neoplasia (GTN) with the ones that spontaneously regressed. Results: From a total of 12,455 cases of gestational trophoblastic disease seen at the referral centers, 72 CHMCF were identified. Clinical characteristics and outcomes were similar between BTDC (n=46) and NETDC (n=13) from 1990 to 2015, apart from a much higher frequency of potentially life-threatening conditions in Brazil (p=0.046). There were no significant changes in the clinical presentation or outcomes in two different time periods in NETDC (13 cases in 1966-1989 vs 13 cases in 1990-2015). Ten pregnancies were electively terminated (14% of 70 cases with available obstetric outcome) and 36 resulted in viable live infants (60% of 60 pregnancies that were expectantly managed). The rate of GTN was 46% (31 out of 68 cases with available information on GTN development); the

cases that progressed to GTN presented with higher chorionic gonadotropin levels (250.000 mIU/mL vs 120.000 mIU/mL; $p=0.026$), lower gestational age at the end of pregnancy (17 weeks vs 28,5 weeks; $p<0,001$), lower fetal viability (27% vs 69%; $p<0,001$), higher rate of spontaneous abortions (35% vs 9%; $p=0.020$) and higher frequency of termination of pregnancy due to medical complications (26% vs 0%; $p=0.003$) when compared to those with spontaneous remission. However, elective termination of pregnancy was not associated with GTN development. Conclusions: The main regional difference in CHMCF was related to a higher rate of potentially life-threatening conditions in Brazil. Most of the women with CHMCF who were managed expectantly delivered a viable fetus. CHMCF exhibited a high GTN rate. Elective termination of pregnancy did not influence the risk for GTN; however the need for termination due to severe medical complications, spontaneous abortions, lower gestational age at the end of pregnancy, lower fetal viability and higher hCG levels were associated with GTN progression in CHMCF.

Descriptors: gestational trophoblastic disease; hydatidiform mole; pregnancy, twin; pregnancy, multiple; trophoblastic neoplasms; near miss, healthcare

1.INTRODUÇÃO

A doença trofoblástica gestacional é um grupo de condições caracterizadas pela proliferação anormal das células trofoblásticas provenientes da placenta. A mola hidatiforme é a forma mais comum de doença trofoblástica gestacional, além de ser a única condição benigna. As demais formas malignas são denominadas em conjunto de neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) e incluem: mola invasora, coriocarcinoma, tumor trofoblástico de sítio placentário e tumor trofoblástico epitelióide (1,2). A doença trofoblástica gestacional possui um marcador biológico preciso, a gonadotrofina coriônica humana (hCG), sendo que há correlação linear entre os níveis de hCG, número de células trofoblásticas e tamanho do tumor nos casos de mola hidatiforme, mola invasora e coriocarcinoma (3,4).

A mola hidatiforme tem incidência de cerca de um caso para 1.000 gestações em países desenvolvidos, como os Estados Unidos da América (1,5). No Brasil não há dados fidedignos sobre a frequência real da doença, pois a maior parte dos estudos disponíveis são baseados em estatísticas de centros de referência que superestimam a ocorrência da doença, mas acredita-se que a incidência possa ser mais elevada que nos países desenvolvidos (6–8). Apesar de ser primariamente uma condição benigna, uma parcela das gestações molares pode evoluir para NTG (1,2). Fatores prognósticos têm sido associados com a progressão para NTG, como: idade materna avançada, valores elevados de hCG, tamanho uterino grande para idade gestacional, presença de cistos tecaluteínicos com mais de 6 cm e complicações clínicas (5).

Em gestações únicas, a diferenciação entre a mola completa e mola parcial constitui importante fator prognóstico, sendo que a mola completa

apresenta uma taxa de evolução para NTG de até 20%, ao passo que a mola parcial não ultrapassa 5% (1,2,5,9). Essas duas entidades são diferenciadas por características clínicas, histopatológicas e genéticas distintas (10–12). Na mola completa há presença de proliferação de tecido placentário com hidropisia vilosa e hiperplasia trofoblástica difusas e ausência de conceito, sendo geneticamente caracterizada por diploidia androgenética. As molas completas podem ser originárias da fecundação de um oócito por um espermatozoide, com duplicação da carga genética paterna e deleção da materna, porém também podem advir da fertilização de um oócito por dois espermatozoides (fenômeno chamado de dispermia) com exclusão dos cromossomos maternos (10,12,13). Na mola parcial, a hidropisia vilosa e hiperplasia trofoblástica são focais e geralmente há presença de um conceito com malformações e inviável. A mola parcial surge através de dispermia, com manutenção de dois haplótipos paternos e um materno, dando origem a triploidia androgenética (10,12,13). Devido às alterações mais marcantes na mola completa, as manifestações clínicas e complicações médicas também são mais exuberante (1).

A apresentação clássica da mola hidatiforme única é caracterizada por sangramento genital e aumento uterino excessivo em relação à idade gestacional, sendo possível observar à ultrassonografia imagem típica, caracterizada por conteúdo intrauterino heterogêneo com múltiplas formações císticas na mola completa e espessamento placentário com alterações císticas associado a feto malformado na mola parcial (2,5). Nos casos mais tardios é comum o aparecimento de complicações clínicas como hemorragia genital, hiperêmese gravídica, pré-eclâmpsia, hipertireoidismo e embolia trofoblástica,

que podem tornar-se condições potencialmente letais e representar causas de *near miss* materno e mortalidade materna (14,15). A Organização Mundial de Saúde (OMS) define *near miss* materno como “uma mulher que quase faleceu, mas sobreviveu a complicações que ocorreram no período da gestação, parto ou no período de até 42 dias após o término da gravidez” e morte materna como “morte de uma mulher durante a gestação ou dentro de um período de 42 dias após o término da gestação, devida a qualquer causa relacionada com ou agravada pela gravidez, porém não devida a causas acidentais ou incidentais” (16).

Nos países desenvolvidos é infrequente o diagnóstico tardio da mola hidatiforme única, pois geralmente se apresenta no primeiro trimestre como uma gestação não evolutiva, mimetizando o quadro de abortamento não molar (5,17). Dessa forma, o aparecimento de complicações clínicas da gestação molar é raro em países desenvolvidos, ao contrário de países em desenvolvimento, sugerindo que existe diferença na apresentação clínica dependendo da localização geográfica (8,14,18). Apesar do diagnóstico das molas hidatiformes únicas ser cada vez mais precoce, não se observa diminuição da incidência de NTG, sendo que o prognóstico da mola hidatiforme não parece estar relacionado com a idade gestacional do término da gravidez (17,19).

O tratamento da mola hidatiforme em gestação única consiste em esvaziamento uterino e seguimento pós-molar. O esvaziamento uterino é idealmente realizado com aspiração uterina elétrica, sendo o material enviado para confirmação histológica (2,9). O seguimento pós-molar é de grande

importância, pois com o acompanhamento clínico e dosagens seriadas de hCG é possível estabelecer diagnóstico precoce da NTG (2,9,20).

Uma forma particular de apresentação clínica da doença trofoblástica gestacional é a gestação múltipla com mola completa e feto normal coexistente (MHCFC). Essa entidade é rara, com incidência estimada de um caso para 20.000 a 100.000 gestações (21,22). A etiopatogenia deste tipo de gestação não é bem esclarecida; Niemann et al (2008) pesquisaram por cariótipo, hibridização *in situ* e análise de 13 *loci* de microssatélites a contribuição parental dos alelos em sete casos de MHCFC. Demonstraram que essas gestações parecem advir da fertilização de um oócito por um ou mais espermatozoides, seguidos de anormalidades na duplicação e clivagem das células embrionárias (23,24).

Na literatura, há aparente associação de MHCFC com procedimentos de reprodução assistida, tratamentos cada vez mais utilizados por conta de as mulheres postergarem a maternidade (24–26). Métodos de reprodução assistida estão associados a aumento de gestações múltiplas, principalmente pela possibilidade do envolvimento de mais de um oócito na gênese dos conceptos. No entanto, os resultados dos estudos de Niemann *et al* (2008) e Hsu *et al* (2008) demonstram o envolvimento de apenas um oócito em MHCFC (24,27). É possível que a infertilidade isoladamente seja fator de risco para anormalidades na fertilização e clivagem embrionária; dessa forma, tratamentos de reprodução assistida apenas estariam possibilitando que pacientes inférteis alcançassem a gestação, não estando diretamente ligados à etiopatogenia da MHCFC (24).

O diagnóstico da MHCFC geralmente é realizado por ultrassonografia, sendo possível observar uma placenta com alteração molar (tecido espessado, heterogêneo e com múltiplas áreas císticas de permeio) e uma placenta normal associada a um feto sem malformações (28,29). Ao deparar-se com esses achados, é importante realizar o diagnóstico diferencial com mola parcial e displasia mesenquimal da placenta, por meio da análise citogenética ou exame histopatológico após o término da gestação, devido às diferentes taxas de evolução para NTG e de viabilidade fetal nestas gestações (28,30–32). Na mola parcial, os fetos não são viáveis, diferentemente dos casos de displasia mesenquimal da placenta e MHCFC. O risco de progressão para NTG em gestações com molas hidatiformes é elevado em relação às pacientes com displasia mesenquimal, que apresentam o mesmo risco daquelas com outras gestações não molares (30–32).

Diversos relatos na literatura têm associado MHCFC com intercorrências clínicas clássicas de molas hidatiformes de diagnóstico tardio, levando a maior risco de desenvolver complicações potencialmente letais e *near miss* materno, podendo culminar em morte materna (15,16). No entanto, a frequência dessas complicações em MHCFC na literatura é variável; a hemorragia genital esteve presente em 0 a 34% (33–36), a pré-eclâmpsia de 0 a 40% (28,33–39) e o hipertireoidismo de 0 a 50% nas maiores casuísticas publicadas (33,34,36,38).

Desfechos obstétricos adversos, como abortamentos e óbitos intrauterinos espontâneos também têm sido associados à MHCFC, com frequência de 11 a 80% na literatura (28,33–40). Há relatos de MHCFC nas quais a mola completa assume a posição de uma placenta prévia, podendo chegar a apresentar acretismo placentário, sendo difícil o diagnóstico

diferencial com a mola invasora (41). Taxas variáveis de viabilidade do conceito de 20 a 71% são encontradas nos estudos sobre MHCFC quando adotado um limite de viabilidade fetal de 24 semanas (28,33–40). A prematuridade também é uma preocupação nos casos de MHCFC, sendo que o parto de termo é relatado em até 42% das MHCFC (28,33–40).

A taxa de evolução para NTG nas MHCFC relatada na literatura é variável. Alguns estudos mostram elevada evolução para NTG (27 a 57%) em MHCFC (33–37,40), ao passo que outras casuísticas exibem taxas de evolução para doença maligna semelhante a molas completas únicas (menor que 20%) (21,38,39).

Os fatores relacionados à evolução para NTG em MHCFC não são bem conhecidos. Não se sabe ao certo o benefício da interrupção da gestação nos casos de MHCFC. Apesar da interrupção da gestação diminuir a chance de complicações clínicas da gestação, Sebire *et al* (2002) mostraram manutenção do risco de NTG independente da interrupção eletiva da gravidez no primeiro trimestre (21). A prática de interromper a gestação foi variável nos estudos da literatura, sendo indicada de 0 a 62% de forma eletiva e de 0 a 71% por conta de complicações clínicas graves, refletindo também a variabilidade na manifestação de intercorrências da gestação (28,33–40). As diferentes políticas de saúde e condutas frente a interrupção da gestação nos Estados Unidos da América e Brasil possibilitariam o estudo da influência da interrupção da gestação em MHCFC.

A apresentação clínica da mola hidatiforme em gestação única é diferente em países desenvolvidos e em desenvolvimento (18), no entanto não se sabe quais são as particularidade na MHCFC. O manejo clínico e a história

natural de MHCFC não são bem estabelecidos na literatura, sendo que as taxas de complicação clínica, resultados obstétricos e evolução para NTG são controversos. As casuísticas mundiais exibem grande diversidade de resultados, sendo que não se sabe a origem dessas diferenças; se são ocasionadas pelos pequenos tamanhos amostrais, pelo viés de estudos realizados em centros de referências ou se são oriundas de reais diferenças regionais na manifestação e comportamento da doença.

2. OBJETIVOS

Este estudo que avaliou pacientes com gestação múltipla com mola completa e feto normal coexistente teve por objetivo:

- Estudar as diferenças na apresentação clínica, complicações médicas, resultados obstétricos e evolução para NTG em:
  - Diferentes localizações geográficas
  - Períodos temporais diferentes
- Identificar fatores associados à evolução para NTG.

3. MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo e casuística

Trata-se de um estudo retrospectivo multicêntrico de coortes não concorrentes que incluiu todas as pacientes com diagnóstico de MHCFC provenientes do *New England Trophoblastic Disease Center* (NETDC), *Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School* de 1966 a 2015 e de quatro centros de doença trofoblástica (CDT) brasileiros (CDT de Botucatu, CDT do Rio de Janeiro, CDT do Hospital São Paulo e CDT do Hospital das Clínicas) de 1990 a 2015. Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética sob número 53602916.0.1001.0068 e cadastrado na Plataforma Brasil (Anexo 7.1).

Foram inclusos apenas os casos em que houve confirmação histopatológica após o término da gestação por patologista especializado em patologia placentária e perinatal. Nos casos em que havia dúvida diagnóstica, foi utilizada imunohistoquímica com p57^{KIP2}, ploidia ou exame citogenético. Pacientes com diagnóstico de mola parcial, gestação múltipla com mola parcial e feto normal coexistente e displasia mesenquimal da placenta não foram inclusas no estudo. Os prontuários, exames laboratoriais e de imagem das pacientes atendidas nos CDT das Instituições participantes foram revisados.

A coleta de dados nos múltiplos centros de referência foi realizada utilizando tabela padronizada com as variáveis estudadas pelos seguintes pesquisadores:

- NETDC – Dr. Lawrence Hsu Lin;
- CDT de Botucatu – Profa. Dra. Izildinha Maestá;
- CDT do Rio de Janeiro – Prof. Dr. Antônio Rodrigues Braga Neto;
- CDT do Hospital São Paulo – Profa. Dra. Sue Yazaki Sun;

- CDT do Hospital das Clínicas – Dr. Koji Fushida e Dr. Lawrence Hsu Lin.

Por tratar-se de um estudo retrospectivo, nem todos os dados foram possíveis de serem obtidos em todas as pacientes. As pacientes em que algumas informações não eram acessíveis foram incluídas apenas nas análises das variáveis disponíveis.

3.2 Acompanhamento clínico

Todas as pacientes foram acompanhadas por equipe especializada em gestação de alto risco e doença trofoblástica gestacional nos centros de referência.

A idade gestacional foi estimada utilizando a data da última menstruação (expressa em semanas), sendo confirmada pela ultrassonografia realizada no centro de referência. A estimativa ultrassonográfica da idade gestacional realizada até 13 semanas e 6 dias foi baseada no comprimento cabeça-nádega do conceito normal. Em avaliações após 14 semanas de idade gestacional, a datação ultrassonográfica foi baseada em fórmulas de regressão, que levam em consideração as seguintes medidas da biometria do feto normal: diâmetro biparietal, circunferência cefálica, circunferência abdominal e comprimento do fêmur. Foi adotada a idade gestacional estimada pela ultrassonografia como correta, caso houvesse diferença maior que sete dias entre a idade gestacional calculada pela data da última menstruação e a ultrassonografia (42).

Após o final da gestação, as pacientes foram acompanhadas com dosagens semanais ou quinzenais seriadas de hCG até atingirem níveis

normais, sendo posteriormente seguidas mensalmente por 6 meses. Todos os centros de referência utilizaram *kits* de detecção de hCG baseado em método de quimioluminescência com sensibilidade de pelo menos 5 mUI/mL. Nos casos em que os valores de hCG estavam acima do limiar de detecção, o maior nível de hCG detectável foi computado no estudo.

O diagnóstico de NTG foi estabelecido conforme os critérios da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) (9,43):

- Elevação dos níveis de hCG (variação acima de 10%) por 2 semanas em 3 medidas (0, 7 e 14 dias).
- Estabilização dos valores de hCG (variação menor que 10%) por 3 semanas em 4 medidas (0, 7, 14 e 21 dias).
- Evidência histológica de NTG.
- Doença metastática na presença de níveis elevados de hCG.

As pacientes com NTG foram classificadas conforme o estadiamento anatômico e escore prognóstico da FIGO (2000) (9,43). Aquelas a que não foram atribuídos escores da FIGO previamente foram reclassificadas retrospectivamente a partir dos dados em prontuário.

3.3 Variáveis

Variáveis relacionadas às seguintes categorias foram analisadas:

- apresentação clínica e complicações médicas;
- resultados obstétricos;
- progressão para NTG e resultados oncológicos;
- condições potencialmente letais, *near miss* materno e morte materna conforme classificação da OMS (16).

Foram analisadas as seguintes variáveis quanto à apresentação clínica e complicações médicas:

- idade da paciente;
- número de gestações;
- paridade;
- antecedentes gestacionais (número de abortamentos, gestações ectópicas ou molas hidatiformes anteriores);
- uso de técnicas de reprodução assistida (estimulação ovariana, indução da ovulação, inseminação intrauterina, fertilização *in vitro* ou injeção intracitoplasmática);
- idade gestacional no diagnóstico;
- nível de hCG no diagnóstico;
- análise citogenética ou ploidia;
- intercorrências clínicas da gestação (hemorragia genital, pré-eclâmpsia, hipertireoidismo clínico e desconforto respiratório).

Quanto ao resultado obstétrico foram avaliados:

- interrupção da gestação eletiva ou conduta expectante;
- desfecho das gestações em conduta expectante:
  - abortamento espontâneo;
  - óbito intrauterino;
  - parto pré-termo;
  - parto de termo;
  - interrupção da gestação por complicação clínica grave;

- realização de histerotomia;
- realização de histerectomia periparto;
- idade gestacional ao final da gestação;
- valor de hCG ao final da gestação;
- viabilidade fetal.

Quanto à progressão para NTG e resultados oncológicos foram avaliados:

- tempo necessário para regressão dos valores de hCG;
- evolução para NTG;
- presença de metástases;
- estadiamento anatômico segundo a FIGO (2000);
- escore prognóstico segundo a FIGO (2000);
- tipo de quimioterapia utilizada;
- número de ciclos de quimioterapia;
- resistência à quimioterapia;
- recidiva da NTG.

3.4 Definições

- Abortamentos espontâneos: gestações interrompidas espontaneamente antes de 20 semanas (44).
- Viabilidade fetal: de acordo com o guia de recomendações da OMS sobre intervenções para melhorar o resultado de partos prematuros, a viabilidade fetal depende de recursos hospitalares locais e antes de 24 semanas a

chance de sobrevivência fetal sem morbidade considerável é muito baixa mesmo em serviços com muitos recursos; dessa forma, foi considerado viável, o conceito que nasceu vivo com pelo menos 24 semanas de idade gestacional (45).

- Parto pré-termo: parto que ocorreu com idade gestacional igual ou menor que 36 semanas e seis dias (45).
- Hemorragia genital: sangramento vaginal excessivo que motivou internação hospitalar, instabilidade hemodinâmica, transfusão sanguínea, interrupção da gestação ou parto.
- Pré-eclâmpsia: hipertensão (pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica ≥ 90 mmHg) associada a proteinúria em amostra isolada maior que uma cruz ou pelo menos 300 mg em urina de 24 horas (46).
- Hipertireoidismo clínico: níveis de hormônio tireoestimulante (TSH) abaixo de 0,5 mUI/mL e tiroxina livre (T4L) acima do limite de normalidade do teste utilizado, na presença de sintomas e sinais clássicos (como taquicardia, tremor, temperatura corporal elevada, entre outros) ou necessidade de uso de beta-bloqueadores (15,47).
- Desconforto respiratório: quadro agudo de taquipneia e/ou dispneia com presença de infiltrado pulmonar ou derrame pleural à radiografia (15,47).
- *Near miss* materno: a OMS define *near miss* materno como “uma mulher que quase faleceu, mas sobreviveu a complicações que ocorreram no período da gestação, parto ou no período de até 42 dias após o término da gravidez” (16).

- Morte materna: segundo a OMS morte materna é “morte de uma mulher durante a gestação ou dentro de um período de 42 dias após o término da gestação, devida a qualquer causa relacionada com ou agravada pela gravidez, porém não devida a causas acidentais ou incidentais” (16).
- Resistência à quimioterapia: estabilização dos valores de hCG em pelo menos 3 semanas (variação menor que 10%) ou elevação de pelo menos 10% em 2 medidas de hCG semanais na vigência de tratamento quimioterápico (48).
- NTG recidivante: elevação dos níveis de hCG ou novas metástases após o término do tratamento, na ausência de novo evento gestacional (49).

3.5 Classificações

Near miss materno segundo a classificação da OMS inclui (16):

- Critérios clínicos de *near miss* materno:
  - cianose aguda;
  - padrão respiratório de *gaspings*;
  - frequência respiratória maior que 40 ou menor que 6 movimentos por minuto;
  - choque (estado persistente de pressão arterial sistólica menor que 90 mmHg e diastólica menor que 60 mmHg com pulso de pelo menos 120 batimentos por minuto, apesar de reposição volêmica agressiva de pelo menos 2 litros);

- oligúria (diurese menor que 30 ml/hora por 4 horas ou 400 ml em 24 horas) não responsiva à reposição volêmica ou diuréticos;
  - coagulopatia clínica (ausência de coagulação de punção periférica intravenosa após 7 a 10 minutos);
  - perda de consciência (escala de coma de Glasgow menor que 10) por mais de 12 horas;
  - perda de consciência associada à ausência de pulso ou batimentos cardíacos;
  - acidente vascular cerebral (déficit neurológico que persiste por mais de 24 horas ou que é interrompido pelo óbito do paciente dentro de 24 horas);
  - paralisia completa;
  - icterícia na presença de pré-eclâmpsia.
- Critérios de *near miss* materno baseado em dados laboratoriais:
    - saturação de oxigênio menor que 90% por mais de 60 minutos;
    - relação da pressão arterial de oxigênio/fração inspirada de oxigênio menor que 200 mmHg;
    - creatinina sérica maior ou igual a 300 µmol/L ou 3,5 mg/dL;
    - bilirrubina sérica maior que 100 µmol/L ou 6,0 mg/dL;
    - pH menor que 7,1;
    - lactato maior que 5;
    - plaquetopenia grave (contagem de plaquetas menor que 50.000/µL);

- perda de consciência associada à glicosúria e cetonúria.
- Critérios de *near miss* materno baseados no manejo clínico:
  - uso contínuo de drogas vasoativas (como dopamina, epinefrina ou norepinefrina);
  - histerectomia por infecção ou hemorragia;
  - transfusão de 5 unidades ou mais de concentrado de hemácias;
  - intubação e ventilação por 60 minutos ou mais não relacionada a procedimento anestésico;
  - diálise por conta de insuficiência renal aguda;
  - ressuscitação cardiopulmonar.

Condições potencialmente letais segundo a classificação da OMS incluem (16):

- Distúrbios hemorrágicos:
  - descolamento prematuro de placenta;
  - placenta acreta, increta ou percreta;
  - gestação ectópica;
  - hemorragia pós-parto;
  - rotura uterina.
- Distúrbios hipertensivos:
  - pré-eclâmpsia grave;
  - eclâmpsia;
  - hipertensão grave;
  - encefalopatia hipertensiva;

- síndrome HELLP (*Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count*).
- Indicadores de gravidade no manejo clínico:
  - transfusão sanguínea;
  - acesso venoso central;
  - histerectomia;
  - admissão em unidade de terapia intensiva;
  - internação hospitalar prolongada (mais de 7 dias pós-parto);
  - intubação não relacionada a procedimento anestésico;
  - reabordagem cirúrgica;
  - intervenção cirúrgica.
- Outros distúrbios sistêmicos:
  - endometrite;
  - edema pulmonar;
  - insuficiência respiratória;
  - convulsões;
  - sepse;
  - choque;
  - plaquetopenia menor que 100.000/ μ L
  - crise tireotóxica.

O estadiamento anatômico e escore prognóstico da NTG segundo a FIGO (2000) encontram-se na tabela 1 e 2 (9,43).

Tabela 1 – Estadiamento anatômico da neoplasia trofoblástica gestacional segundo a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (2000).

Estadio	Descrição
I	Tumor trofoblástico confinado ao corpo uterino.
II	Tumor trofoblástico estendendo-se para os anexos ou vagina, mas limitando-se a estruturas genitais.
III	Tumor trofoblástico estendendo-se ao pulmão, com ou sem acometimento do trato genital.
IV	Outros sítios de metástases.

Adaptado de Ngan *et al*, 2012(9).

Tabela 2 – Escore prognóstico da neoplasia trofoblástica gestacional segundo a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (2000).

Fator de risco / Escore	0	1	2	4
Idade	<40	>40	-	-
Antecedente gestacional	Mola	Aborto	Termo	-
Intervalo da gestação índice, meses	<4	4 a 6	7 a 12	>12
hCG pré-tratamento, mUI/mL	<10 ³	10 ³ a 10 ⁴	10 ⁴ a 10 ⁵	>10 ⁵
Tamanho do maior tumor, cm	-	3 a 4	≥5	-
Sítio das metástases	Pulmão	Baço, rim	TGI	Cérebro, fígado
Número de metástases	-	1 a 4	5 a 8	>8
Falha de quimioterapia prévia	-	-	Agente único	≥2 agentes

Adaptado de Ngan *et al*, 2012(9).TGI: trato gastrointestinal

3.6 Tamanho amostral

Como o presente estudo aborda uma condição rara, foi optado por amostra por conveniência no período de estudo. O poder do teste foi calculado baseado em uma das associações que apresentou significância estatística e

relevância clínica, levando em consideração a frequência do evento nos grupos de comparação e valor de α de 0,05.

3.7 Comparações entre diferentes grupos

Inicialmente, os grupos foram comparados quanto à localização geográfica em um período de tempo semelhante, dessa forma foram comparadas a casuística de MHCFC do NETDC com os casos dos CDT brasileiros de 1990 a 2015.

Em seguida, as MHCFC em dois períodos de tempo (1966-1989 e 1990-2015) foram comparadas para observar se houve mudanças nas características e resultados deste tipo de condição ao longo do tempo. Essa análise foi possível apenas nos dados provenientes do NETDC, devido à disponibilidade de informações clínicas em extenso período de tempo.

Por fim, foi optado por combinar os dados de todos períodos e localizações geográficas para gerar um panorama mais amplo sobre resultados obstétricos e maior poder de análise quanto a progressão para NTG. A casuística combinada de MHCFC foi então dividida em dois grupos de comparação para identificar fatores relacionados à evolução para NTG: 1) pacientes que evoluíram para NTG; 2) pacientes que tiveram remissão espontânea após término da gravidez.

3.8 Análise estatística

Os resultados foram expressos em médias $\pm$ desvio padrão para variáveis quantitativas e proporções para variáveis qualitativas. As médias foram comparadas utilizando o teste t de *student* não pareado em variáveis de

distribuição normal e o teste de Mann-Whitney para variáveis de distribuição não normal, ao passo que as proporções foram analisadas por meio do teste exato de Fisher. Foi considerado estatisticamente significativo quando as comparações apresentaram valor de $p < 0,05$. As variáveis foram expressas em forma de mediana nas tabelas por conta da distribuição não normal.

4. RESULTADOS

No período de estudo, 12.455 casos de doença trofoblástica gestacional foram identificados, sendo 72 pacientes com diagnóstico de MHCFC; destas, 46 eram provenientes dos CDT brasileiros no período de 1990 a 2015, 13 do NETDC de 1990 a 2015 e 13 do NETDC de 1966 a 1989. Nos centros brasileiros, cinco casos foram originados do CDT de Botucatu, 26 do CDT do Rio de Janeiro, três do CDT do Hospital São Paulo e 12 do CDT do Hospital das Clínicas.

Os dados gerais da população de estudo estão resumidos na Tabela 3. Setenta pacientes apresentavam gestação gemelar com uma mola completa e co-gemelar normal, uma paciente no CDT do Hospital das Clínicas teve uma gestação trigemelar com uma mola completa e dois fetos normais e uma paciente no NETDC apresentou uma gestação trigemelar com uma mola completa, um feto normal e um saco gestacional anembrionado. Treze por cento das pacientes com MHCFC receberam algum tipo de tratamento de reprodução assistida.

As características clínicas e resultados de MHCFC no NETDC e nos CDT brasileiros foram semelhantes, com exceção de uma taxa significativamente maior de condições potencialmente letais segundo a classificação da OMS nos CDT brasileiros (63% nos CDT brasileiros vs 30% no NETDC, $p=0,046$) (Tabelas 4, 5 e 6). Apesar da diferença nas taxas de *near miss* materno não ter sido estatisticamente significante, não houve casos de *near miss* materno no NETDC em comparação com 21% nos CDT brasileiros ($p=0,18$). A taxa de histerotomia foi significativamente maior nos CDT brasileiros ($p=0,015$), porém a taxa de evolução para NTG foi semelhante nos dois grupos (47% nos CDT brasileiros vs 42% no NEDTC, $p=1$).

Tabela 3 – Dados demográficos, características clínicas e desfechos da população de estudo.

Número de casos (n)	72
Local, n (%)	
Centros de doença trofoblástica brasileiros	46/72 (64%)
<i>New England Trophoblastic Disease Center</i>	26/72 (36%)
Idade, mediana (mínimo – máximo)	28.5 (18 – 41) ^a
Numero de gestações, mediana	2 (1 - 5) ^b
Paridade, mediana	0 (0 - 4) ^b
Mola prévia, n (%)	3/69 (4%) ^b
Tratamento de reprodução assistida, n (%)	9/70 (13%) ^a
IG no diagnóstico, semanas, mediana (mínimo – máximo)	15 (9 - 30) ^c
IG no término da gestação, semanas, mediana (mínimo – máximo)	24 (11 - 40) ^d
hCG no diagnóstico, mUI/mL, mediana (mínimo – máximo)	400.000 (1.048 - 2.469.000) ^e
hCG o término da gestação, mUI/mL, mediana (mínimo – máximo)	200.000 (1.048 - 1.670.600) ^f
Análise citogenética ou ploidia, n (%)	30/66 (45%) ^g
Complicações clínicas, n (%)	41/63 (65%) ^h
Interrupção eletiva da gestação antes de 24 semanas, n(%) ^a	
Interrupção eletiva	10/70 (14%)
Conduta expectante	60/70 (86%)
Resultados obstétricos dos casos em conduta expectante, n (%) ^a	
Abortamento	11/60 (18%)
Morte intrauterina	6/60 (10%)
Parto prematuro	25/60 (42%)
Parto de termo	11/60 (18%)
Interrupção da gestação por complicações clínicas antes de 24 semanas	7/60 (12%)
Viabilidade fetal, n (%)	36/60 (60%) ^b
Evolução para NTG, n (%)	31/68 (46%) ⁱ
Morte materna, n (%) ^b	1/69 (1,4%)

^a Informação não disponível em 2 pacientes; ^b Informação não disponível em 3 pacientes; ^c Informação não disponível em 7 pacientes; ^d Informação não disponível em 5 pacientes; ^e Informação não disponível em 12 pacientes; ^f Informação não disponível em 15 pacientes; ^g Informação não disponível em 6 pacientes; ^h Informação não disponível em 9 pacientes; ⁱ Informação não disponível em 4 pacientes; IG: idade gestacional; hCG: gonadotrofina coriônica humana; NTG: neoplasia trofoblástica gestacional.

Tabela 4 – Comparação das características clínicas de gestações múltiplas com mola completa e feto normal coexistente no *New England Trophoblastic Disease Center* (NETDC) e nos centros de doença trofoblástica (CDT) brasileiros de 1990 a 2015.

	NETDC 1990-2015 (n=13)	CDT brasileiros 1990-2015 (n=46)	Valor de p
Idade, mediana (mínimo – máximo)	34 (18-41)	28 (18-41)	0,067
Número de gestações, mediana	2 (1-5)	1,5 (1-5)	0,028
Paridade, mediana	1 (0-3)	0 (0-4)	0,180
Mola prévia, n (%)	1/13 (8%)	1/46 (2%)	0,395
Tratamento de reprodução assistida, n (%)	2/13 (15%)	5/46 (11%)	0,648
Idade gestacional no diagnóstico, semanas, mediana (mínimo – máximo)	15 (12 - 22) ^a	15 (9-23)	0,581
Idade gestacional no término da gestação, semanas, mediana (mínimo – máximo)	21 (11-38) ^a	25 (13-40)	0,708
hCG no diagnóstico, mUI/mL, mediana (mínimo – máximo)	221.331 (34.366 - 1.365.080) ^b	500.000 (2.545 - 2.052.500) ^b	0,142
hCG o término da gestação, mUI/mL, mediana (mínimo – máximo)	114.633 (18.361- 1.365.080) ^c	210.000 (28.764 - 1.670.600) ^c	0,183
Análise citogenética ou ploidia, n (%)	9/11 (82%) ^a	22/46 (48%)	0,051

^a Informação não disponível em 2 pacientes; ^b Informação não disponível em 1 pacientes; ^c Informação não disponível em 3 pacientes; CDT: centros de doença trofoblástica; hCG: gonadotrofina coriônica humana;

Tabela 5 – Comparação dos resultados obstétricos e complicações clínicas de gestações múltiplas com mola completa e feto normal coexistente no *New England Trophoblastic Disease Center* (NETDC) e nos centros de doença trofoblástica (CDT) brasileiros de 1990 a 2015.

	NETDC 1990-2015 (n=13)	CDT brasileiros 1990-2015 (n=46)	Valor de p
Interrupção da eletiva gestação antes de 24 semanas, n (%)			
Interrupção eletiva	1/12 (8%) ^a	6/46 (13%)	1
Conduta expectante	11/12 (92%) ^a	40/46 (87%)	1
Resultados obstétricos dos casos em conduta expectante, n (%)			
Abortamento	4/11 (37%) ^a	7/40 (18%)	0,222
Morte intrauterina	2/11 (18%) ^a	4/40 (10%)	0,598
Parto prematuro	2/11 (18%) ^a	18/40 (45%)	0,166
Parto de termo	2/11 (18%) ^a	6/40 (15%)	1
Interrupção da gestação por complicações clínicas antes de 24 semanas	1/11 (9%) ^a	5/40 (12%)	1
Viabilidade fetal, n (%)	4/12 (33%) ^a	24/46 (52%)	0,336
Histerotomia, n (%)	2/11 (18%) ^b	29/46 (63%)	0,015
Histerectomia periparto, n (%)	2/11 (18%) ^b	7/46 (15%)	1
Complicações clínicas, n (%)	6/10 (60%) ^c	32/46 (70%)	0,711
Hemorragia genital, n (%)	5/10 (50%) ^c	31/46 (67%)	0,468
Pré-eclâmpsia, n (%)	3/10 (30%) ^c	17/46 (37%)	0,511
Hipertireoidismo clínico, n (%)	0/10 (0%) ^c	9/46 (20%)	0,185
Insuficiência respiratória, n (%)	0/10 (0%) ^c	7/46 (15%)	0,330
Condições potencialmente letais, n (%)	3/11 (27%) ^b	29/46 (63%)	0,045
Número absoluto de condições potencialmente letais	5	69	
<i>Near miss</i> materno, n (%)	0/11 (0%) ^b	10/46 (22%)	0,180
Número absoluto de <i>near miss</i> materno	0	22	
Morte materna, n (%)	0/12 (0%) ^a	1/46 (2%)	1

^a Informação não disponível em 1 paciente; ^b Informação não disponível em 2 pacientes; ^c Informação não disponível em 3 pacientes; NETDC: *New England Trophoblastic Disease Center*; CDT: centros de doença trofoblástica;

Tabela 6 – Comparação dos resultados oncológicos e evolução para neoplasia trofoblástica gestacional de gestações múltiplas com mola completa e feto normal coexistente no *New England Trophoblastic Disease Center* (NETDC) e nos centros de doença trofoblástica (CDT) brasileiros de 1990 a 2015.

	NETDC 1990-2015 (n=13)	CDT brasileiros 1990-2015 (n=46)	Valor de p
Evolução para NTG, n (%)	5/12 (42%) ^a	21/45 (47%) ^a	1
Tempo para regressão dos valores de hCG, semanas, mediana (mínimo – máximo)	16,14 (5,42-86) ^b	12 (5-33,14) ^c	0,186
Estadiamento anatómico pela Classificação da FIGO, mediana (mínimo – máximo)	1 (1-3)	1 (1-3)	1
Estadiamento prognóstico pela Classificação da FIGO, mediana (mínimo – máximo)	1 (0-5) ^a	3 (0-8)	1
hCG no diagnóstico de NTG, mediana (mínimo – máximo)	14.327 (9-76.644) ^a	15,000 (32-137.285)	0,979
Resistência à quimioterapia, n (%)	1/5 (25%)	2/21 (9%)	0,488
NTG recidivante, n (%)	2/5 (40%)	1/21 (5%)	0,056

^a Informação não disponível em 1 pacientes; ^b Informação não disponível em 2 pacientes; ^c Informação não disponível em 4 pacientes; NETDC: *New England Trophoblastic Disease Center*; CDT: centros de doença trofoblástica; hCG: gonadotrofina coriônica humana; NTG: neoplasia trofoblástica gestacional; FIGO: Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia;

Com relação às características da MHCFC no NETDC ao longo do tempo, não houve diferença significativa quando comparadas as casuísticas em dois períodos diferentes (1966-1989 vs 1990-2015) (Tabelas 7, 8 e 9).

Tabela 7 – Comparação das características clínicas de gestações múltiplas com mola completa e feto normal coexistente no *New England Trophoblastic Disease Center* (NETDC) em dois períodos diferentes: 1966-1989 e 1990-2015.

	NETDC 1966-1989 (n=13)	NETDC 1990-2015 (n=13)	Valor de p
Idade, mediana (mínimo – máximo)	27 (23-39) ^a	34 (18-41)	0,194
Numero de gestações, mediana	2 (1-5) ^b	2 (1-5)	0,144
Paridade, mediana	0 (0-4) ^b	1 (0-3)	0,384
Mola prévia, n (%)	1/10 (10%) ^b	1/13 (8%)	1
Tratamento de reprodução assistida, n (%)	2/11 (18%) ^a	2/13 (15%)	1
Idade gestacional no diagnóstico, semanas, mediana (mínimo – máximo)	20 (10-30) ^c	15 (12-22) ^a	0,562
Idade gestacional no término da gestação, semanas, mediana (mínimo – máximo)	24 (11-38) ^b	21 (11-38) ^a	0,968
hCG no diagnóstico, mUI/mL, mediana (mínimo – máximo)	347.500 (1.480 - 2.469.000) ^e	221.332 (34.366 - 1.365.080) ^d	*
hCG o término da gestação, mUI/mL, mediana (mínimo – máximo)	197.000 (1.048- 806.200) ^e	60.126 (18.361- 1.365.080) ^c	*
Análise citogenética ou ploidia, n (%)	5/9 (56%) ^f	9/11 (82%) ^a	0,336

^a Informação não disponível em 2 pacientes; ^b Informação não disponível em 3 pacientes; ^c Informação não disponível em 5 pacientes; ^d Informação não disponível em 1 paciente; ^e Informação não disponível em 9 pacientes; ^f Informação não disponível em 4 pacientes; * Análise estatística não foi possível devido a informação não disponível ou amostra pequena; NETDC: *New England Trophoblastic Disease Center*; hCG: gonadotrofina coriônica humana;

Tabela 8 – Comparação dos resultados obstétricos e complicações clínicas de gestações múltiplas com mola completa e feto normal coexistente no *New England Trophoblastic Disease Center* (NETDC) em dois períodos diferentes: 1966-1989 e 1990-2015.

	NETDC 1966-1989 (n=13)	NETDC 1990-2015 (n=13)	Valor de p
Interrupção eletiva da gestação antes de 24 semanas, n (%)			
Interrupção eletiva	3/12 (25%) ^a	1/12 (8%)	0,640
Conduta expectante	9/12 (75%) ^a	11/12 (92%)	0,590
Resultados obstétricos dos casos em conduta expectante, n (%)			
Abortamento	0/9 (0%) ^a	4/11 (37%)	0,094
Morte intrauterina	0/9 (0%) ^a	2/11 (18%)	0,479
Parto prematuro	5/9 (56%) ^a	2/11 (18%)	0,160
Parto de termo	3/9 (33%) ^a	2/11 (18%)	0,617
Interrupção da gestação por complicações clínicas antes de 24 semanas	1/9 (11%) ^a	1/11 (9%)	1
Viabilidade fetal, n (%)	7/11 (63%) ^b	4/12 (33%) ^a	0,220
Histerotomia, n (%)	1/11 (9%) ^b	1/11 (9%) ^b	1
Histerectomia periparto, n (%)	2/11 (18%) ^b	1/11 (9%) ^b	1
Complicações clínicas, n (%)	3/7 (42%) ^c	6/10 (60%) ^d	*
Hemorragia genital, n (%)	1/7 (14%) ^c	5/10 (50%) ^d	*
Pré-eclâmpsia, n (%)	2/7 (28%) ^c	1/10 (10%) ^d	*
Hipertireoidismo clínico, n (%)	0/7 (0%) ^c	0/10 (0%) ^d	*
Insuficiência respiratória, n (%)	0/7 (0%) ^c	0/10 (0%) ^d	*
Morte materna, n (%)	0/11 (0%) ^b	0/12 (0%) ^a	1

^a Informação não disponível em 1 paciente; ^b Informação não disponível em 2 pacientes; ^c Informação não disponível em 6 pacientes; ^d Informação não disponível em 3 pacientes; * Análise estatística não foi possível devido a informação não disponível ou amostra pequena; NETDC: *New England Trophoblastic Disease Center*;

Tabela 9 – Comparação dos resultados oncológicos e evolução para neoplasia trofoblástica gestacional de gestações múltiplas com mola completa e feto normal coexistente no *New England Trophoblastic Disease Center* (NETDC) em dois períodos diferentes: 1966-1989 e 1990-2015.

	NETDC 1966-1989 (n=13)	NETDC 1990-2015 (n=13)	Valor de p
Tempo para regressão dos valores de hCG, semanas, mediana (mínimo – máximo)	14,85 (6,75-87,14) ^a	15,35 (5,42-86) ^b	0,881
Evolução para NTG, n (%)	5/11 (45%) ^b	5/12 (42%) ^c	1
Estadiamento anatômico pela Classificação da FIGO, mediana (mínimo – máximo)	1 (1-3)	2 (1-3)	*
Estadiamento prognóstico pela Classificação da FIGO, mediana (mínimo – máximo)	3 (1-4)	0 (0-5) ^c	*
hCG no diagnóstico de NTG, mediana (mínimo – máximo)	23.921 (105-76.330) ^c	197 (9-76.644) ^c	*
Resistência à quimioterapia, n (%)	1/5 (20%)	1/4 (25%) ^c	1
NTG recidivante, n (%)	1/5 (20%)	2/4 (50%) ^c	0.524

^a Informação não disponível em 3 pacientes; ^b Informação não disponível em 2 pacientes; ^c Informação não disponível em 1 paciente; * Análise estatística não foi possível devido a informação não disponível ou amostra pequena; NETDC: *New England Trophoblastic Disease Center*; hCG: gonadotrofina coriônica humana; NTG: neoplasia trofoblástica gestacional; FIGO: Federação Internacional de Ginecologia e Obstetria.

Como não houve diferença entre os resultados obstétricos no NETDC e nos CDT brasileiros, as casuísticas foram combinadas para fornecer um panorama dos desfechos obstétricos na população de estudo. A figura 1 resume os achados de 70 MHCFC, pois o resultado obstétrico não estava disponível em duas pacientes. Dez gestações foram interrompidas eletivamente antes de 24 semanas, 36 pacientes tiveram parto de recém nascidos vivos após viabilidade (60% das 60 pacientes em conduta expectante), sete MHCFC foram interrompidas por conta de complicações maternas graves antes de 24 semanas (12% das 60 pacientes em conduta

expectante) e 17 pacientes apresentaram gestação não evolutiva (28% das 60 pacientes em conduta expectante evoluíram com abortamento, óbito intrauterino ou parto prematuro antes da viabilidade fetal). Nenhuma paciente apresentou morte intrauterina após a viabilidade fetal.

Figura 1 – Resultado obstétrico de gestações múltiplas com mola completa e feto normal coexistente no *New England Trophoblastic Disease Center* de 1966 a 2015 e centros de doença trofoblástica brasileiros de 1990 a 2015.

Devido às características semelhantes entre os diferentes intervalos de tempo e localizações geográficas, as casuísticas foram combinadas para maior poder na comparação entre as pacientes que evoluíram para NTG e aquelas que regrediram espontaneamente. A taxa global de NTG em MHCFC foi de 46% (31 dos 68 casos em que o resultado quanto evolução para NTG estava disponível). Os casos que progrediram para NTG (n=31) apresentaram níveis mais elevados de hCG no término da gestação (250.000 mUI/mL vs 120.000 mUI/mL; $p=0,026$), menor idade gestacional no término da gravidez (17 semanas vs 28,5 semanas; $p<0,001$), menor viabilidade fetal (27% vs 69%; $p<0,001$), maior evolução da gestação para abortamento espontâneo (35% vs 9%; $p=0,02$) e maior necessidade de interrupção da gravidez por intercorrências clínicas (23% vs 0%, $p=0,003$) quando comparados com pacientes com regressão espontânea (n=37) (Tabela 10). Não houve associação entre interrupção eletiva da gestação e evolução para NTG. As taxas de histerotomia e histerectomia também foram semelhantes nos dois grupos. Nenhuma paciente recebeu quimioterapia profilática ou foi submetida a um segundo esvaziamento uterino.

O poder do teste obtido da associação entre a evolução para NTG e interrupção da gestação por conta de complicações clínicas graves antes da viabilidade foi de 85,8%. Foi levado em consideração a frequência de casos em que a gestação foi interrompida por intercorrências graves no grupo que evoluiu para NTG (6 de 23 casos) e no grupo que apresentou remissão espontânea (0 de 34 casos), e valor de α de 0,05.

Tabela 10 – Comparação das características clínicas e resultados de gestações múltiplas com mola completa e feto normal coexistente que evoluíram para neoplasia trofoblástica gestacional e as que tiveram remissão espontânea, em todos períodos e localizações geográficas.

	NTG ^a (n=31)	Regressão (n=37)	Valor de p
Idade, mediana (mínimo – máximo)	30 (18-41)	27 (18-41) ^b	0,054
Numero de gestações, mediana	2 (1-5) ^b	2 (1-5)	0,522
Paridade, mediana	0 (0-4) ^b	0 (0-4)	0,960
Mola prévia, n (%)	1/30 (3%) ^b	2/37 (5%)	1
Tratamento de reprodução assistida, n (%)	5/31 (16%)	4/37 (11%)	0,500
Idade gestacional no término da gestação, semanas, mediana (mínimo – máximo)	17 (11 - 39) ^c	28.5 (11-40) ^b	0,002
hCG no término da gestação, mUI/mL, mediana (mínimo – máximo)	250.000 (33.648 - 1.670.600) ^d	120.000 (1.048 - 1.365.080) ^e	0,026
Complicações clínicas, n (%)	18/28 (64%) ^f	22/34 (65%) ^f	1
Interrupção eletiva da gestação antes de 24 semanas, n (%) ^g			
Interrupção eletiva	7/30 (23%)	3/37 (8%)	0,098
Conduta expectante	23/30 (77%)	34/37 (92%)	0,098
Resultados obstétricos dos casos em conduta expectante, n (%)			
Abortamento	8/23 (35%) ^b	3/34 (9%)	0,020
Morte intrauterina	1/23 (4%) ^b	5/34 (15%)	0,384
Parto prematuro	7/23 (31%) ^b	18/34 (53%)	0,110
Parto de termo	1/23 (4%) ^b	8/34 (23%)	0,069
Interrupção da gestação por complicações clínicas antes de 24 semanas	6/23 (26%) ^b	0/34 (0%)	0,003
Viabilidade fetal, n (%)	8/30 (27%) ^b	25/36 (69%) ^b	0,001
Histerotomia, n (%)	13/31 (42%)	19/36 (53%) ^b	0,464
Histerectomia periparto, n (%)	3/31 (10%)	6/36 (17%) ^b	0,488
Condições potencialmente letais, n (%)	17/29 (59%) ^c	18/34 (53%) ^f	0,800
<i>Near miss</i> materno, n (%)	5/29 (17%) ^c	4/34 (12%) ^f	0,721

^a Informação quanto evolução para NTG não disponível em 4 pacientes; ^b Informação não disponível em 1 paciente; ^c Informação não disponível em 2 pacientes; ^d Informação não disponível em 5 pacientes; ^e Informação não disponível em 7 pacientes; ^f Informação não disponível em 3 pacientes; NTG: neoplasia trofoblástica gestacional; hCG: gonadotrofina coriônica humana; OMS: Organização Mundial de Saúde.

5. DISCUSSÃO

Ainda há controvérsias sobre a apresentação clínica, resultados obstétricos e progressão para NTG em MHCFC, devido à raridade desta entidade e relatos discrepantes ao redor do mundo. No atual trabalho, as diferenças regionais de MHCFC foram abordadas comparando casuística proveniente de centros de referência no Brasil e Estados Unidos da América em um mesmo período de tempo (1990-2015). A maior parte das variáveis não foi diferente entre os grupos de estudo, exceto pela maior frequência de condições potencialmente letais no Brasil pela classificação da OMS (16).

Em molas completas únicas, complicações clínicas são frequentemente associadas ao atraso na identificação desta condição, no entanto o diagnóstico tardio não explicaria a diferença observada neste estudo, uma vez que a idade gestacional no diagnóstico e no final da gravidez foi semelhante nos CDT brasileiros e no NETDC (15,18). A frequência aumentada de condições potencialmente letais no Brasil também não pode ser explicada apenas pela diferença no acesso aos serviços de saúde, uma vez que a taxa de interrupção eletiva da gestação foi semelhante nas diferentes localizações geográficas, além de algumas das condições potencialmente letais não serem evitáveis em MHCFC (por exemplo, embolia trofoblástica, trombocitopenia). Uma explicação plausível para a disparidade nas complicações seria o diferente comportamento da doença por conta de fatores genéticos e ambientais dependendo da localização regional; fato observado em outros modelos de doenças (50). Também é possível que, após o diagnóstico de uma complicação médica, como sangramento genital ou pré-eclâmpsia, a velocidade e a intensidade da intervenção médica possam variar nos diferentes sistemas de saúde, além de possíveis atrasos na busca de cuidados pelos

pacientes em situações extremas principalmente nas populações com dificuldade no acesso a serviços de saúde. Devido à dificuldade de acesso à saúde em alguns locais no Brasil, algumas pacientes também possivelmente apresentavam um estado basal de saúde mais comprometido (51).

Analisando os casos no NETDC nas últimas cinco décadas, não houve mudança significativa na apresentação da doença, ao contrário do demonstrado em molas completas únicas (17). Mesmo com o evidente progresso na medicina perinatal ao longo dos anos, não foi observada melhora dos resultados obstétricos de MHCFC, apoiando a noção de que o fator determinante em MHCFC poderia estar mais fortemente relacionado à biologia trofoblástica e não apenas à intervenção médica. À semelhança das molas completas únicas, o risco de evolução para NTG permaneceu o mesmo ao longo do tempo, favorecendo a hipótese que a transformação maligna pós-molar não depende do manejo clínico, mas do comportamento da célula trofoblástica (17,52).

As taxas de complicações clínicas (63%), condições potencialmente letais (56%) e *near miss* materno (16%) foram bastante elevadas na casuística geral, sendo muito mais altas que em molas completas única (15,47). Nos estudos na literatura, a frequência de complicações clínicas é variável, possivelmente devido à classificação diferente das condições e disponibilidade dos dados recuperados, uma vez que alguns dos CDT não estão diretamente envolvidos no seguimento da gestação (28,33–40).

A hemorragia vaginal foi mais comumente encontrada neste estudo (59%) que no restante da literatura (14-34%), sendo que a definição utilizada

no presente trabalho foi mais ampla, não se limitando apenas aos casos graves que levaram ao término da gravidez (Tabela 11) (33–36).

A frequência de hipertireoidismo deste estudo foi menor (14%) que a relatada por outros na literatura (28-50%), possivelmente pelo fato de que foram incluídos na análise apenas os casos com sinais clínicos, e não aqueles que apresentassem simplesmente alterações laboratoriais (Tabela 11) (33,34,36,38).

A taxa de pré-eclâmpsia na literatura varia de 3% a 40%, sendo que o atual estudo apresenta frequência dentro deste intervalo (32%) (Tabela 11) (28,33–39). Como nem todos os trabalhos forneceram a definição utilizada para a pré-eclâmpsia, a interpretação da variabilidade desse achado foi limitada. Alguns estudos apenas incluíram casos de pré-eclâmpsia grave que motivaram interrupção da gestação, o que subestimaria a taxa geral desta complicação (37). Kihara *et al* (2012) identificaram a pré-eclâmpsia como fator de risco associado a desfecho fetal desfavorável em MHCFC (39). Semelhantemente, Suksai *et al* (2017) observaram que MHCFC que desenvolveram complicações clínicas apresentaram piores resultados obstétricos (53).

Apesar da alta taxa de intercorrências clínicas no presente estudo, a necessidade de interrupção da gestação por complicações graves foi de 12% nas pacientes em conduta inicialmente expectante. A interrupção da gravidez devido a complicações varia de 0 a 71% na literatura, uma vez que a opção por este método pode depender de múltiplos fatores, incluindo a aceitação social e cultural da prática e os recursos disponíveis para atendimento adequado de pacientes em situação grave nos serviços de saúde (28,33–40) (Tabela 12).

Tabela 11 – Principais estudos da literatura com descrição de complicações clínicas e evolução para neoplasia trofoblástica gestacional de gestações múltiplas com mola completa e feto normal coexistente.

	Matsui <i>et al</i> , 2000 (35)	Kihara <i>et al</i> , 2012 (39)	Lee <i>et al</i> , 2010 (36)	Kutuk <i>et al</i> , 2014 (38)	Niemann <i>et al</i> , 2007 (34)	Massardier <i>et al</i> , 2009 (33)	Niemann <i>et al</i> , 2013 (37)	Wee & Jauniaux, 2005 (28)	Fishman <i>et al</i> , 1998 (40)	Lin <i>et al</i> , 2017 ^d
Número de casos	18 e 72 ^a	15	6	7	8	14	90	8	7	72
Intervalo de tempo	ND	1991-2011	1998-2008	2007-2012	1986-2003	1999-2006	1998-2011	1996-2004	1966-1997	1966-2016
Local	Japão - pesquisa nacional	Japão - Chiba	Coréia do Sul - Seoul	Turquia	Dinamarca	França-Lion	Reino Unido - CXH & WPH	Reino Unido - UCLH & KCH	EUA - Chicago	Brasil & EUA - Boston
Hemorragia genital	3 (17%) ^b	ND	2 (34%) ^b	ND	0 (0%)	2 (14%) ^b	ND	ND	ND	37 (59%)
Pré-eclâmpsia	5 (28%) ^b	6 (40%)	1 (17%)	1 (14%)	0 (0%)	4 (29%)	3 (3%) ^b	1 (12%)	ND	20 (32%)
Hipertireoidismo	ND	ND	3 (50%)	2 (28%)	0 (0%)	4 (29%)	ND	ND	ND	9 (14%)
Evolução para NTG	9/18 (50%) 22/72 (31%)	1 (14%)	3 (50%)	1 (14%)	2 (25%)	7 (50%)	24 (27%)	3 (37%)	4 (57%)	31 (46%)

^a o estudo de Matsui *et al* (2000) incluiu 72 casos na análise de progressão para NTG e 18 casos para apresentação clínica e resultados; ^b necessidade de interrupção da gestação; ^d Informação não disponível em 9 casos para complicações clínicas e 4 casos para progressão para NTG; ND: Não disponível; CXH: *Charing Cross Hospital*; WPH: *Weston Park Hospital*; UCLH: *University College London Hospital*; KCH: *Kings College Hospital*; NTG: neoplasia trofoblástica gestacional.

A única morte materna neste estudo foi decorrente de insuficiência respiratória aguda durante a interrupção da gravidez, indicada por pré-eclâmpsia grave no diagnóstico inicial de MHCFC. O óbito provavelmente foi causado por quadro de embolia trofoblástica maciça precipitada pelo uso de prostaglandina sintética, agravado por edema pulmonar. Apesar da taxa de mortalidade materna neste estudo ser elevada, o único caso que culminou em óbito teve seu manejo de acordo com os protocolos mundiais desde a sua chegada no centro de referência. O intuito da interrupção eletiva em MHCFC visa minimizar complicações graves, no entanto neste caso, a paciente já manifestava intercorrência grave na apresentação inicial, não sendo possível considerar essa opção terapêutica. A interrupção eletiva da gestação foi indicada em 0 a 62,5% na literatura, sendo observada em 14% dos casos no presente estudo; tal variação deve ser ocasionada pelo desconhecimento do real comportamento clínico da MHCFC na literatura, além das diferentes atitudes frente a essa prática ao redor do mundo (Tabela 12) (28,33–40).

Um importante questionamento no manejo de pacientes com MHCFC é a possibilidade de alcançar a viabilidade fetal. A literatura relata chance de atingir a viabilidade variando de 20 a 71%, quando não se leva em consideração as gestações interrompidas eletivamente, ao passo que 11 a 80% das MHCFC evoluem para abortamento ou óbito intrauterino (Tabela 12) (28,33–40). O presente estudo encontrou chance de 60% de alcançar a viabilidade fetal se fosse adotada conduta expectante, sendo que 31% dos fetos que atingiram a viabilidade nasceram de termo. Não houve casos de morte intrauterina após 24 semanas, sugerindo que não há necessidade de indicar o parto após a viabilidade sem uma razão óbvia materna ou fetal.

Tabela 12 – Principais estudos da literatura com descrição de resultados obstétricos de gestações múltiplas com mola completa e feto normal coexistente.

	Matsui <i>et al</i> , 2000 (35)	Kihara <i>et al</i> , 2012 (39)	Lee <i>et al</i> , 2010 (36)	Kutuk <i>et al</i> , 2014 (38)	Niemann <i>et al</i> , 2007 (34)	Massardier <i>et al</i> , 2009 (33)	Niemann <i>et al</i> , 2013 (37)	Wee & Jauniaux, 2005 (28)	Fishman <i>et al</i> , 1998 (40)	Lin <i>et al</i> , 2017 ^a (60)
Número de casos	18	17	6	7	8	14	90	8	7	72
Interrupção eletiva da gestação	5/18 (28%)	2/17 (12%)	1/6 (17%)	2/7 (29%)	5/8 (62,5%)	3/14 (21%)	39/90 (43%) ^b	1/8 (12,5%)	0/7 (0%)	10/70 (14%)
Conduta expectante	13/18 (72%)	15/17 (88%)	5/6 (83%)	5/7 (71%)	3/8 (37,5%)	11/14 (79%)	51/90 (57%) ^c	7/8 (87,5%)	7/7 (100%)	60/70 (86%)
Abortamento e morte intrauterina	2/13 (11%)	9/15 (60%)	2/5 (40%)	4/5 (80%)	2/3 (67%)	4/11 (36%)	17/90 (19%) ^d	2/7 (29%)	ND	17/60 (28%)
Interrupção por complicações clínicas	8/13 (44%)	1/15 (7%)	2/5 (40%)	0/5 (0%)	0/3 (0%)	4/11 (36%)	5/51 (10%)	0/7 (0%)	5/7 (71%)	7/60 (12%)
Viabilidade fetal	3/13 (23%)	5/15 (34%)	1/5 (20%)	1/5 (20%)	1/3 (33%)	3/11 (27%)	29/51 (57%)	5/7 (71%)	2/7 (28%)	36/60 (60%)

^a Informação não disponível em 2 casos para resultados obstétricos; ^b a informação do número de gestações eletivamente interrompidas do estudo de Niemann *et al* (2013) está associada com os casos de abortamentos espontâneos antes de 14 semanas; ^c os casos de conduta expectante do estudo de Niemann *et al* (2013) não inclui os casos de abortamento espontâneo antes de 14 semanas; ^d informações sobre abortamentos e mortes intrauterinas do estudo de Niemann *et al* (2013) inclui apenas aqueles que aconteceram após as 14 semanas; ND: Não disponível; CXH: Charing Cross Hospital; WPH: Weston Park Hospital; UCLH: University College London Hospital; KCH: Kings College Hospital.

Embora a interrupção eletiva da gestação diminua a taxa de complicações clínicas, não foi observada a associação entre interrupção eletiva e o prognóstico quanto à evolução para NTG, mostrando que a decisão de interromper uma MHCFC não deve basear-se no risco de desenvolver doença maligna. Os resultados atuais corroboram com o estudo de Sebire *et al* (2002) que também não encontrou diferença quanto à progressão para NTG nas pacientes que interromperam a gestação eletivamente no primeiro trimestre daquelas que ultrapassaram 14 semanas de idade gestacional (21).

Achados notáveis neste estudo foram a associação entre a evolução para NTG com necessidade de interrupção da gestação devido a complicações graves, abortamentos espontâneos como desfecho gestacional, menor idade gestacional no final da gravidez, menor viabilidade fetal e altos níveis de hCG. A produção de hCG reflete o comportamento das células trofoblásticas e particularmente níveis elevados de hCG são considerados um marcador de alto risco para desenvolvimento de NTG em gestações molares únicas (5,54). Em MHCFC, níveis elevados de hCG e a tendência de sua elevação durante a gravidez foram associados a desfecho fetal desfavorável, uma vez que a queda do valor de hCG com o evoluir da gestação pode estar relacionada com diminuição do tecido molar (36,39,53,55). O estudo de Niemann *et al* (2013) mostra redução progressiva do risco de NTG com o avançar da gestação, sendo a taxa de NTG em gestações que terminaram no primeiro trimestre de 33% (11/33), no segundo trimestre de 30% (9/30) e no terceiro trimestre de 14,8% (4/27) (37); corroborando com os resultados deste estudo que indicam que MHCFC que evoluem com abortamento espontâneos, com complicações clínicas graves e que apresentam término da gestação mais precoce com

menor viabilidade fetal possuem comportamento mais invasivo. Os resultados sugerem que a biologia do trofoblasto pode influenciar na apresentação clínica e no curso da doença, sendo que gestações molares mais agressivas teriam maior probabilidade de desenvolver NTG (5,52,54).

Outra questão controversa reside no risco de MHCFC progredir para NTG. Os estudos na literatura relatam taxa de NTG entre 14 a 57% (Tabela 11) (28,33–40). A maior casuística sobre este assunto é do *Charing Cross Hospital* e *Weston Park Hospital*, que incluíram 90 casos de MHCFC com risco de 27% para NTG, ligeiramente superior a molas completas únicas (37). Uma pesquisa nacional realizada por Matsui *et al* (2000), também relatou taxa elevada de NTG (31%) em 72 casos de MHCFC no Japão (35). O estudo atual mostrou risco alto de evolução para NTG (46% de 68 casos de MHCFC) a semelhança dos trabalhos anteriores. Essa disparidade de resultados pode ser explicada por dois motivos: real comportamento diferencial da doença em diferentes localizações geográficas ou devido a excesso de representação de casos NTG em um centro de referência em comparação a dados populacionais. No entanto, dada a raridade e as dúvidas no manejo de MHCFC, a maior parte das pacientes que são diagnosticadas com esta condição tende a ser tratada em centros de referência, diminuindo o viés em relação a casuísticas populacionais.

O trabalho de Schmitt *et al* (2013) mostrou maior taxa de evolução para NTG após normalização dos valores de hCG em MHCFC (9,5%) que em molas completas únicas (0,36%) (56). Na casuística do presente trabalho, foi observada a regressão espontânea em 54 das pacientes (37/68) após o término da MHCFC, no entanto, após intervalo de anos, três dessas pacientes

apresentaram episódio de NTG após gestação subsequente não molar; como o material biológico desses tumores não estava disponível, não foi possível determinar qual gravidez deu origem aos tumores trofoblásticos (57). Outro fato incomum na coorte atual foi uma paciente que após quatro anos da remissão de uma NTG estágio I de baixo risco, diagnosticada no seguimento pós-molar de MHCFC, apresentou recidiva tardia com doença metastática. Esses achados em conjunto demonstram um possível potencial mais agressivo de MHCFC quanto à progressão tumoral.

Os pontos fortes deste estudo incluem: o tamanho da amostra, a disponibilidade de informações sobre eventos relacionados à gravidez e a possibilidade de avaliar diferentes características regionais pela mesma equipe de pesquisa. Apesar do valor absoluto de casos não ser grande, esta é a segunda maior casuística mundial de MHCFC, dada a raridade desta condição. O poder do teste calculado a partir da associação entre evolução para NTG e interrupção da gestação por complicações clínicas graves foi elevado, demonstrando que o tamanho amostral obtido neste estudo foi adequado para as comparações mais relevantes. Esta variável foi escolhida para o cálculo do poder do teste, por apresentar diferença estatística e grande importância clínica.

Uma das limitações deste estudo foi sua natureza retrospectiva, no entanto, por conta da baixa incidência de MHCFC, não é factível a realização de estudos prospectivos. Devido ao extenso período de tempo avaliado no NETDC, não foi possível recuperar uma parcela dos dados, especialmente em casos mais antigos que datam desde 1966, limitando as comparações estatísticas e as interpretações. Outro ponto a ser ressaltado é o fato que os

dados foram coletados em diferentes centros, possivelmente com recursos desiguais e manejo heterogêneo; no entanto todos os centros participantes são afiliados a hospitais universitários de ensino superior com equipe multiprofissional especializada em doença trofoblástica e gestação de alto risco.

A MHCFC é uma condição rara, na qual há escassez de estudos na literatura. O presente trabalho demonstrou achados importantes que contribuem para o avanço da compreensão da história natural da doença trofoblástica gestacional. Ainda são necessários mais pesquisas para melhor elucidar o comportamento e etiopatogenia desta condição. Técnicas de biologia molecular podem auxiliar no entendimento da gênese da MHCFC, ao passo que estudos maiores multicêntricos podem melhor delinear as condutas no manejo clínico destas pacientes.

6. CONCLUSÕES

Houve diferença na apresentação clínica de MHCFC em localizações geográficas diferentes com mais condições potencialmente letais em centros de referência do Brasil.

As MHCFC não apresentaram mudança significativa na sua apresentação clínica e resultados ao longo do tempo no NETDC.

Quando adotada conduta expectante, houve possibilidade de nascimento de feto viável na maior parte das pacientes com MHCFC.

A taxa de evolução para NTG em MHCFC foi elevada e associada à necessidade de interrupção da gravidez por complicações clínicas graves, abortamentos espontâneos, menor viabilidade fetal, menor idade gestacional no término da gestação e maiores níveis de hCG. No entanto, a interrupção eletiva da gestação não influenciou o risco de progressão para NTG.

7. ANEXOS

7.1 Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Gestação gemelar com mola hidatiforme e feto coexistente no Brasil e nos Estados Unidos da América

Pesquisador: Rossana Pulcineli Vieira Francisco

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 53602916.0.1001.0068

Instituição Proponente: HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.482.024

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo retrospectivo multicêntrico de coortes (5 centros brasileiros e 1 norte-americano) não concorrentes que incluirá pacientes com diagnóstico de gestação gestação gemelar com mola hidatiforme e feto coexistente desde 1975 a 2015. Serão avaliadas variáveis demográficas, apresentação clínica, intercorrências médicas, resultados obstétricos e evolução para neoplasia. Resultados esperados: As condições diferenciadas de saúde entre os Estados Unidos da América e Brasil e possibilidades de interromper a gestação conferem características distintas da gestação gestação gemelar com mola hidatiforme e feto coexistente nos dois países.

Objetivo da Pesquisa:

Estudar as diferenças demográficas, de apresentação clínica, complicações médicas, resultados obstétricos e evolução para neoplasia entre pacientes com gestação gemelar com mola hidatiforme e feto coexistente no Brasil e nos Estados Unidos da América.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Por ser um estudo retrospectivo, não há riscos diretos à saúde das pacientes analisadas. O único risco possível seria indireto, de se perder a confidencialidade ou mesmo a integridade dos dados do prontuário. Para maior proteção e confiabilidade, os prontuários serão examinados por um grupo limitado de pesquisadores, dentro da instituição, não sendo permitida a reprodução dos

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappelq.adm@hc.fm.usp.br

Continuação do Parecer: 1.482.024

documentos constantes no prontuário, em parte ou no todo. A identidade das pacientes também será preservada, sendo utilizada na análise do banco de dados apenas a sigla das iniciais dos nomes. Não obstante, os pesquisadores se comprometem expressamente a manter a confidencialidade dos dados acessados dos prontuários.

Não haverá benefícios diretos às pacientes envolvidas, mas permitirá a obtenção de maior conhecimento científico sobre o tema.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto com fundamentação e delineamento adequado ao propósito.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Solicita dispensa do TCLE por ser estudos retrospectivo.

Recomendações:

Enviar a carta de concordância do Estados Unidos

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_652969.pdf	26/02/2016 15:52:29		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_PESQUISA_17_02_16.pdf	26/02/2016 15:52:01	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO_17_02_16.pdf	26/02/2016 15:49:39	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Outros	CAPPESQ_17_02_16.pdf	24/02/2016	Rossana Pulcineli	Aceito

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
 Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA
USP - HCFMUSP

Continuação do Parecer: 1.482.024

Outros	CAPPESQ_17_02_16.pdf	15:06:02	Vieira Francisco	Aceito
Outros	CARTA_APROVA_CEP_17_02_16.pdf	24/02/2016 15:01:01	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Outros	CARTA_APROVA_CIAPP_17_02_16.pdf	24/02/2016 15:00:16	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Outros	Co_participante_CDT_UNESP.pdf	24/02/2016 14:59:19	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Outros	Declar_de_co_particip.pdf	24/02/2016 14:58:07	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 07 de Abril de 2016

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador)

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

8. REFERÊNCIAS

---

1. 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.
2. Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *Lancet.* 2010;376(9742):717–29.
3. Bagshawe K. Endocrinology and treatment of trophoblastic tumours. *J Clin Path.* 1976;29:140–4.
4. Cole LA. hCG , its free subunits and Its metabolites. Roles in pregnancy and trophoblastic disease. *J Reprod Med.* 1998;43(1):3–10.
5. Berkowitz RS, Goldstein DP. Clinical practice. Molar pregnancy. *N Engl J Med.* 2009;360(16):1639–45.
6. Fernandes M, Marques C. Mola Hidatiforme. Alguns dos seus problemas histopatológicos e clínicos. *Rev Ginecol Obs.* 1957;100:741–56.
7. Sun SY, Amed AM, Bertini AM, Camano L. Incidência da mola hidatiforme na Escola Paulista de Medicina. *Rev Assoc Med Bras.* 1992;38(4):217–20.
8. Braga A, Uberti EMH, Fajardo MDC, 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.* 2013;59(5–6):241–7.

9. Ngan HYS, Kohorn EI, Cole LA, Kurman RJ, Kim SJ, Lurain JR, et al. Trophoblastic disease. *Int J Gynecol Obstet*. 2012 Oct;119 Suppl:S130-6.
10. Szulman A, Surti U. The syndromes of hydatidiform mole. I. Cytogenetic and morphologic correlations. *Am J Obstet Gynecol*. 1978;131(6):665–71.
11. Szulman A, Surti U. The syndromes of hydatidiform mole. II. Morphologic evolution of the complete and partial mole. *Am J Obstet Gynecol*. 1978;132(1):20–7.
12. Kajii T, Ohama K. Androgenetic origin of hydatidiform mole. *Nature*. 1977;268(5621):633–4.
13. Fisher RA, Hodges MD. Genomic Imprinting in Gestational Trophoblastic Disease - A Review. *Placenta*. 2003;24 Suppl A(17):S111-8.
14. Cagayan MSFS. Hydatidiform mole and its complications: review of patient profiles and management at the University of the Philippines - Philippine General Hospital. *J Reprod Med*. 2014;(59):235–40.
15. Sun SY, Goldstein DP, Bernstein MR, Horowitz NS, Mattar R, Maestá I, et al. Maternal near miss according to world health organization classification among women with a hydatidiform mole: Experience at the New England trophoblastic disease center, 1994-2013. *J Reprod Med*. 2016;61(3):210–4.
16. Say L, Souza JP, Pattinson RC. Maternal near miss - towards a standard tool for monitoring quality of maternal health care. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol*. 2009;23(3):287–96.
17. Sun SY, Melamed A, Goldstein DP, Bernstein MR, Horowitz NS, Moron

- AF, et al. Changing presentation of complete hydatidiform mole at the New England Trophoblastic Disease Center over the past three decades: Does early diagnosis alter risk for gestational trophoblastic neoplasia? *Gynecol Oncol*. 2015;138(1):46–9.
18. Soares RR, Maestá I, Colón J, Braga A, Salazar A, Charry RC, et al. Complete molar pregnancy in adolescents from North and South America: clinical presentation and risk of gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol*. 2016;142(3):496–500.
19. Braga A, Moraes V, Maestá I, Amim Júnior J, Rezende-Filho J de, Elias K, et al. Changing trends in the clinical presentation and management of complete hydatidiform mole among Brazilian women. *Int J Gynecol Cancer*. 2016;26(5):984–90.
20. Seckl MJ, Sebire NJ, Fisher RA, Massuger L, Sessa C. Gestational trophoblastic disease: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24(Suppl 6):vi39-50.
21. Sebire NJ, Foscett M, Paradinas FJ, Fisher RA, Francis RJ, Short D, et al. Outcome of twin pregnancies with complete hydatidiform mole and healthy co-twin. *Lancet*. 2002;359(9324):2165–6.
22. Steller MA, Genest DR, Bernstein MR, Lage JM, Goldstein DP, Berkowitz RS. Clinical features of multiple conception with partial or complete molar pregnancy and coexisting fetuses. *J Reprod Med*. 1994;39(3):147–54.
23. Rosenbusch B. Co-existence of a diploid hydatidiform mole and a normal fetus: mysterious events at the pronuclear stage. *Hum Reprod*. 2008;23(12):2876–7.

24. Niemann I, Bolund L, Sunde L. Twin pregnancies with diploid hydatidiform mole and co-existing normal fetus may originate from one oocyte. *Hum Reprod.* 2008;23(9):2031–5.
25. Bovicelli L, Ghi T, Pilu G, Farina A, Savelli L, Simonazzi G, et al. Prenatal diagnosis of a complete mole coexisting with a dichorionic twin pregnancy: case report. *Hum Reprod.* 2004;19(5):1231–4.
26. Lin YH, Huang LW, Hwang JL. Complete hydatidiform mole with a coexisting fetus resulting from in vitro fertilization. *Int J Gynaecol Obs.* 2005;90(1):10–1.
27. Hsu C, Lee I, Su M, Lin Y, Hsieh C, Chen P, et al. Triple genetic identities for the complete hydatidiform mole, placenta and co-existing fetus after transfer of a single in vitro fertilized oocyte: case report and possible mechanisms. *Hum Reprod.* 2008;23(12):2686–91.
28. Wee L, Jauniaux E. Prenatal diagnosis and management of twin pregnancies complicated by a co-existing molar pregnancy. *Prenat Diagn.* 2005;25(9):772–6.
29. Jauniaux E, Nicolaides KH. Early ultrasound diagnosis and follow-up of molar pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1997;9(1):17–21.
30. Woo GW, Rocha FG, Gaspar-Oishi M, Bartholomew ML, Thompson KS. Placental mesenchymal dysplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205(6):e3–5.
31. Jauniaux E. Perinatal features associated with placental mesenchymal dysplasia. *Placenta.* 1997;18:701–6.

32. Nayeri UA, West AB, Nardini HKG, Copel JA. Systematic review of sonographic findings of placental mesenchymal dysplasia and subsequent pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41(4):366–74.
33. Massardier J, Golfier F, Journet D, Frappart L, Zalaquett M, Schott AM, et al. Twin pregnancy with complete hydatidiform mole and coexistent fetus. Obstetrical and oncological outcomes in a series of 14 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;143(2):84–7.
34. Niemann I, Sunde L, Petersen LK. Evaluation of the risk of persistent trophoblastic disease after twin pregnancy with diploid hydatidiform mole and coexisting normal fetus. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197(1):1–5.
35. Matsui H, Sekiya S, Hando T, Wake N, Tomoda Y. Hydatidiform mole coexistent with a twin live fetus: a national collaborative study in Japan. *Hum Reprod.* 2000;15(3):608–11.
36. Lee SW, Kim MY, Chung JH, Yang JH, Lee YH, Chun YK. Clinical findings of multiple pregnancy with a complete hydatidiform mole and coexisting fetus. *J Ultrasound Med.* 2010;29(2):271–80.
37. Niemann I, Fisher R, Sebire N, M Wells, D Short, J Tidy, et al. Update on UK outcomes for women with twin pregnancies comprising a complete hydatidiform mole (CHM) and a normal co-twin. In: XVII World Congress on Gestational Trophoblastic Disease. 2013. p. 57 (abstract).
38. Kutuk MS, Ozgun MT, Dolanbay M, Batukan C, Uludag S, Basbug M. Sonographic findings and perinatal outcome of multiple pregnancies associating a complete hydatiform mole and a live fetus: A case series. *J*

- Clin Ultrasound. 2014;42(8):465–71.
39. Kihara M, Usui H, Tanaka H, Inoue H, Matsui H, Shozu M. Complicating preeclampsia as a predictor of poor survival of the fetus in complete hydatidiform mole coexistent with twin fetus. J Reprod Med. 2012;57(7–8):325–8.
  40. Fishman DA, Padilla LA, Keh P, Cohen L, Frederiksen M, Lurain JR. Management of twin pregnancies consisting of a complete hydatidiform mole and normal fetus. Obstet Gynecol. 1998;91(4):546–50.
  41. Aguilera M, Rauk P, Ghebre R, Ramin K. Complete hydatidiform mole presenting as a placenta accreta in a twin pregnancy with a coexisting normal fetus: case report. Case Rep Obstet Gynecol. 2012;2012:405085.
  42. Committee on Obstetric Practice, the American Institute of Ultrasound in Medicine and the Society for Maternal-Fetal Medicine. Committee Opinion No 700: Methods for Estimating the Due Date. Obstet Gynecol. 2017;129(5):e150-4.
  43. Ngan HYS, Bender H, Benedet JL, Jones H, Montrucoli GC, Pecorelli S. Gestational trophoblastic neoplasia, FIGO 2000 staging and classification. Int J Gynecol Obstet. 2003;83 Suppl 1:175–7.
  44. ACOG Practice Bulletin No. 102: management of stillbirth. Obstet Gynecol. 2009;113(3):748–61.
  45. World Health Organization. WHO Recommendations on Interventions to Improve Preterm Birth Outcomes [Internet]. WHO Recommendations on Interventions to Improve Preterm Birth Outcomes. 2015 [cited 2017 Aug 1]. p. 98. Available from:

http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/preterm-birth-guideline/en/

46. Roberts JM, Druzin M, August PA, Gaiser RR, Bakris G, Granger JP, et al. ACOG Guidelines: Hypertension in pregnancy. American College of Obstetricians and Gynecologists. 2012. 1-100 p.
47. Sun SY, Melamed A, Joseph NT, Gockley AA, Goldstein DP, Bernstein MR, et al. Clinical presentation of complete hydatidiform mole and partial hydatidiform mole at a regional trophoblastic disease center in the United States over the past 2 decades. *Int J Gynecol Cancer*. 2016;26(2):367–70.
48. Maestá I, Growdon B, Goldstein DP, Bernstein MR, Horowitz NS, Vieira M, et al. Prognostic factors associated with time to hCG remission in patients with low-risk postmolar gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol*. 2013;130(2):312–6.
49. Yang J, Xiang Y, Wan X, Yang X. Recurrent gestational trophoblastic tumor: Management and risk factors for recurrence. *Gynecol Oncol*. 2006;103(2):587–90.
50. Elliott P, Best N. Geographic patterns of disease [Internet]. Wiley StatsRef: Statistics Reference Online. John Wiley & Sons, Ltd.; 2014 [cited 2017 Aug 1]. p. 1–7. Available from: http://www.wiley.com/legacy/wileychi/eob/pdfs/eob2_geographic.pdf
51. Rocha TAH, Silva NC, Amaral P V, Barbosa ACQ, Thomaz EBAF, Queiroz RCDS, et al. Access to emergency care services: a transversal ecological study about Brazilian emergency health care network. *Public*

Health. 2017;3:9–15.

52. Sebire NJ, Path FRC, Seckl MJ. Immunohistochemical staining for diagnosis and prognostic assessment of hydatidiform moles: current evidence and future directions. *J Reprod Med*. 2009;55(5–6):236–46.
53. Suksai M, Suwanrath C, Kor-anantakul O, Geater A, Hanprasertpong T, Atjimakul T, et al. Complete hydatidiform mole with co-existing fetus: predictors of live birth. *Eur J Obstet Gynecol*. 2017;212:1–8.
54. Berkowitz RS, Goldstein DP, DuBeshter B, Bernstein M. Management of complete hydatidiform mole. *J Reprod Med*. 1987;32(9):634–9.
55. Okumura M, Fushida K, Francisco R, Schultz R, Zugaib M. Massive necrosis of a complete hydatidiform mole in a twin pregnancy with a surviving coexistent fetus. *J Ultrasound Med*. 2014;33(1):177–9.
56. Schmitt C, Doret M, Massardier J, Hajri T, Schott A, Raudrant D, et al. Risk of gestational trophoblastic neoplasia after hCG normalisation according to hydatidiform mole type. *Gynecol Oncol*. 2013;130(1):86–9.
57. Fisher R, Soteriou B, Meredith L, Paradinas F, Newlands E. Previous hydatidiform mole identified as the causative pregnancy of choriocarcinoma following birth of normal twins. *Int J Gynecol Cancer*. 1995;5(1):64–70.