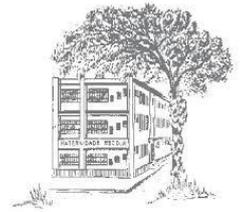




UFRJ

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
MATERNIDADE ESCOLA



LANA DE LOURDES AGUIAR LIMA

**AVALIAÇÃO DE VARIÁVEIS PREDITIVAS DE SUCESSO DO TRATAMENTO DE
PACIENTES COM MALFORMAÇÃO ARTERIOVENOSA UTERINA APÓS
DOENÇA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL**

RIO DE JANEIRO

Janeiro 2017

LANA DE LOURDES AGUIAR LIMA

AVALIAÇÃO DE VARIÁVEIS PREDITIVAS DE SUCESSO DO TRATAMENTO DE
PACIENTES COM MALFORMAÇÃO ARTERIOVENOSA UTERINA APÓS DOENÇA
TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Saúde Perinatal da Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos à obtenção do título de Mestre Profissional em Saúde Perinatal.

Orientador: Prof. Dr. Antônio Rodrigues Braga

Co-orientador: Prof. Dr. Raphael Câmara M. Parente

Rio de Janeiro

2017

AVALIAÇÃO DE VARIÁVEIS PREDITIVAS DE SUCESSO DO TRATAMENTO DE
PACIENTES COM MALFORMAÇÃO ARTERIOVENOSA UTERINA APÓS DOENÇA
TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL

Lana de Lourdes Aguiar Lima

Orientador: Prof. Antônio Rodrigues Braga Neto

Co-orientador: Prof. Dr. Raphael Câmara M. Parente

Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Mestrado Profissional em Saúde Perinatal da Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Saúde Perinatal.

Aprovada por:

Presidente, Prof. Antônio Rodrigues Braga Neto

Prof. Joffre Amim Junior

Prof. Daniela Angerame Yela Gomes

Prof. Renato Augusto Moreira de Sá

Prof. Ana Paula Vieira dos Santos Esteves

Rio de Janeiro

Janeiro 2017

Lima, Lana de Lourdes Aguiar

Avaliação de variáveis preditivas de sucesso do tratamento de pacientes com malformação arteriovenosa uterina após doença trofoblástica gestacional/ Lana de Lourdes Aguiar Lima. - Rio de Janeiro: UFRJ/ME, 2017.

xi, 30f.: il.; 31cm

Orientador: Antônio Rodrigues Braga Neto

Dissertação (mestrado) – UFRJ/ME/Programa de Mestrado Profissional em Saúde Perinatal, 2017.

Referências Bibliográficas: f. 43-47.

1. Mola Hidatiforme. 2. Neoplasia Trofoblástica Gestacional. 3. Malformação Arteriovenosa uterina. I Braga Neto, Antônio Rodrigues. II Universidade Federal do Rio de Janeiro, Maternidade Escola. III Avaliação de variáveis preditivas de sucesso do tratamento de pacientes com malformação arteriovenosa uterina após doença trofoblástica gestacional.

Dedico esse trabalho às pessoas que sempre estiveram ao meu lado:

A meus familiares, que renovam e completam a minha vida;

À Júlia e Maruska, minhas grandes amigas, por me aguentarem diariamente;

À Iracema, meu apoio e incentivo;

A Deus, porque nada acontece por acaso.

AGRADECIMENTOS

Ao Raphael, por todo carinho, parceria e por ter aceitado esse desafio comigo e ter trabalhado tão esforçadamente nesse projeto. Sem ele, nada disso estaria acontecendo.

Ao meu estimado orientador, Antônio Braga, por todo apoio e dedicação direcionados a mim e ao nosso estudo.

Ao querido e incansável professor Joffre, pela doação ilimitada, muito além do que o cabe ao dever de um grande mestre.

À Ana Paula, por todas as suas aulas estimulantes e por ser tão acolhedora.

À Berenice, Juan e Letícia, pela ajuda e amizade inestimável que construímos.

Aos amigos de turma, por transformarem esses 2 anos em lembranças saudosas.

A todos os funcionários da Maternidade Escola, pelo ambiente criativo e amigável que construíram e me receberam.

LISTA DE ABREVIACÕES E SIGLAS

ACO	Anticoncepcional Combinado Oral
AMPD	Acetato de Medroxiprogesterona de Depósito
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
DTG	Doença Trofoblástica Gestacional
EMA/CO	Etoposide/Metotrexate/Actinomicina-D/ Ciclofosfamida/Vincristina
EP/EMA	Etoposide/Cisplatina/ Etoposide/Metotrexate/Actinomicina-D
FIGO	Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia
GnRH	Hormônio Liberador de Gonadotrofinas
hCG	Gonadotrofina Coriônica humana
IP	Índice de Pulsatilidade
IR	Índice de Resistência
MAV	Malformação Arteriovenosa
MAVu	Malformação Arteriovenosa uterina
MH	Mola Hidatiforme
MHC	Mola Hidatiforme Completa
MHP	Mola Hidatiforme Parcial
MTX/FC	Metotrexate/Ácido folínico
NTG	Neoplasia Trofoblástica Gestacional
OMS	Organização Mundial de Saúde
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
SUS	Sistema Único de Saúde
TC	Tomografia Computadorizada
US	Ultrassonografia
VEGF	Fatores de Crescimento do Endotélio Vascular
VSM	Velocidade Sistólica Máxima

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características demográficas de pacientes com malformação arteriovenosa uterina após doença trofoblástica, de acordo com a presença e intensidade de sangramento.....	32
Tabela 2 – Resultados dos tratamentos de pacientes com malformação arteriovenosa uterina (MAVu) após doença trofoblástica gestacional, de acordo com a presença e a intensidade do sangramento.....	34
Tabela 3 – Risco relativo de ocorrer choque hemorrágico classe III-IV entre as pacientes com malformação arteriovenosa uterina (MAVu) após doença trofoblástica gestacional.....	35
Tabela 4 – Risco relativo de variáveis preditivas do sucesso do tratamento com terapia medicamentosa ou com embolização das artérias uterinas para pacientes com malformação arteriovenosa uterina (MAVu) após doença trofoblástica gestacional.....	36

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Diagrama de fluxo resumindo a derivação da população estudada.....	31
---	----

RESUMO

AVALIAÇÃO DE VARIÁVEIS PREDITIVAS DE SUCESSO DO TRATAMENTO DE PACIENTES COM MALFORMAÇÃO ARTERIOVENOSA UTERINA APÓS DOENÇA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL

Lana de Lourdes Aguiar Lima

Orientador: Antônio Rodrigues Braga Neto

Co-orientador: Prof. Dr. Raphael Câmara M. Parente

Resumo da Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Mestrado Profissional em Saúde Perinatal da Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Saúde Perinatal.

Introdução: Malformação arteriovenosa uterina (MAVu) é uma alteração vascular rara, com poucos casos relatados na literatura. As MAVus podem ser congênitas ou adquiridas. A maioria é adquirida, com grande variedade de causas, incluindo doença trofoblástica gestacional (DTG). O tratamento padrão é a embolização. Há poucos relatos de tratamento medicamentoso e não se sabe quais as pacientes que são candidatas a este tipo de abordagem e quais as variáveis preditivas que permitam o uso de medicamentos no tratamento da MAVu.

Objetivo: Avaliar os fatores preditivos de sucesso dos tipos de tratamento de pacientes com MAVu após DTG.

Materiais e métodos: Coorte retrospectiva com pacientes diagnosticados com MAVu e seguidas em um dos 12 centros brasileiros de referência em DTG.

Resultados: A prevalência de MAVu após DTG foi de 0,7% (56/8.193). Das 56 pacientes incluídas no estudo, 39 (69,6%) eram assintomáticas ou classificadas no grupo choque hemorrágico classe I-II, e 17 (30,4%) foram classificadas no grupo choque hemorrágico classe III-IV. As pacientes do primeiro grupo apresentaram uma taxa de 92,6% de sucesso com o tratamento farmacológico e de apenas 50% com a embolização.

Conclusões: Existem duas formas clínicas de MAVu após DTG (assintomática/oligossintomática e sintomática), com respostas terapêuticas variáveis. Nas pacientes assintomáticas ou oligossintomáticas (grupo choque hemorrágico classe I-II), tanto a conduta expectante quanto o tratamento farmacológico podem ser utilizados com segurança.

Palavras-chave: mola hidatiforme; neoplasia trofoblástica gestacional; malformação arteriovenosa uterina.

ABSTRACT

EVALUATION OF PREDICTIVE VARIABLES OF SUCCESSFUL TREATMENT OF PATIENTS WITH UTERINE ARTERIOVENOUS MALFORMATION AFTER GESTATIONAL TROFOBLASTIC DISEASE

Lana de Lourdes Aguiar Lima

Orientador: Antônio Rodrigues Braga Neto

Co-orientador: Prof. Dr. Raphael Câmara M. Parente

Abstract da Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Mestrado Profissional em Saúde Perinatal da Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Saúde Perinatal.

Introduction: Uterine arteriovenous malformation (MAVu) is a rare vascular change, with few cases reported in the literature. The MAVus can be congenital or acquired. Most are acquired, with a variety of causes, including gestational Trophoblastic Disease (DTG). The standard treatment is embolization. There are few reports of drug treatment and which patients are candidates for this kind of approach and what predictive variables that allow the use of drugs in the treatment of the MAVu.

Objective: Evaluate predictive factors of success of the types of treatment of patients with MAVu after DTG.

Material and methods: Retrospective cohort with patients diagnosed with MAVu and followed in one of 12 Brazilian reference centres in DTG.

Results: The prevalence of MAVu after DTG was 0.7% (56/8,193). Of the 56 patients included in the study, 39 (69.6%) were asymptomatic or classified in group hemorrhagic shock class I-II, and 17 (30.4%) were classified as group hemorrhagic shock class III-IV. The patients in the first group had a 92.6% success rate with the pharmacological treatment and only 50% with embolization.

Conclusions: There are two clinical forms of MAVu after DTG (asymptomatic/shock classe I-II and symptomatic shock class III-IV), with different therapeutic responses. In asymptomatic patients or group hemorrhagic shock class I-II, so watchful waiting as the pharmacological treatment can be used safely.

Keywords: hydatidiform mole; trophoblastic neoplasia; uterine arteriovenous malformation.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 JUSTIFICATIVA	19
3 OBJETIVO	20
3.1 Objetivo geral	20
3.2 Objetivo específico	20
4 PACIENTES E MÉTODO	21
4.1 Tipo de pesquisa	21
4.2 Amostra	22
4.2.1 Cálculo do tamanho amostral	22
4.3 Conduta na mola hidatiforme	23
4.4 Tratamento da neoplasia trofoblástica gestacional	24
4.5 Critérios para diagnóstico de MAVu	24
4.6 Tratamento da MAVu	25
4.7 Critérios de inclusão e exclusão	26
4.7.1 Critérios de inclusão	26
4.7.2 Critérios de exclusão	26
5 VARIÁVEIS DO ESTUDO	27
6 ANÁLISE ESTATÍSTICA	28
7 RESULTADOS FINAIS	29
8 DISCUSSÃO	37
9 CONSIDERAÇÕES FINAIS	41
10 CONCLUSÃO	42
REFERÊNCIAS	43
APÊNDICE A – TERMO DE CONFIDENCIALIDADE E SIGILO	48
APÊNDICE B – PROJETO APLICATIVO	49
APÊNDICE C – 1º ARTIGO	67
APÊNDICE D – 2º ARTIGO	77
APÊNDICE E – 3º ARTIGO	89
ANEXO A – ACEITE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	109

1 Introdução

A malformação arteriovenosa uterina (MAVu) é alteração vascular rara, com poucos casos descritos na literatura (TIMMERMAN et al., 2000) (HICKEY; FRASER, 2000). Trata-se de dilatação do antigo espaço intervuloso da intimidade miometrial que permite fluxo direto do sistema arterial para o venoso, sem participação capilar (CHAPMAN; LUTZ, 1985).

A primeira descrição data de 1926 por Dubreuil e Loubat (1926), a partir da qual vem recebendo sinonímia abundante conforme o entendimento dos autores: aneurisma cirsoide, aneurisma arteriovenoso, fístula arteriovenosa, aneurisma racemoso, hemangioma cavernoso, angioma cavernoso, arterioectasia, angioma pulsátil e malformação arteriovenosa (FLEMING et al., 1989).

É classificada como congênita ou adquirida. Na forma congênita, há diferenciação anômala no plexo capilar primitivo, resultando em comunicação anormal entre artérias e veias (fístula) e é habitual a presença destas alterações vasculares em diversas áreas do organismo, notadamente no cérebro; presente no útero, não se associa, no geral, à hemorragia (BELLER et al., 1988). Já a forma adquirida tem etiopatogenia relacionada a episódios traumáticos na matriz uterina, tais como: curetagem (BISCARO, BRAGA, BERKOWITZ, 2015), carcinoma endometrial e cervical (YANG et al., 2005), cicatriz uterina de cesariana (VILOS et al., 2015) e exposição da mulher ao dietilestilbestrol. Consta ser a doença trofoblástica gestacional (DTG) a causa mais importante desta forma (HOFFMAN et al., 1997).

A DTG é evento reprodutivo anômalo em que há crescimento anárquico do tecido de revestimento das vilosidades coriônicas - trofoblasto, possuindo graus variáveis de invasão e cujas formas clínicas são representadas pela mola hidatiforme (parcial e completa), mola invasora, coriocarcinoma, tumor trofoblástico do sítio placentário e tumor trofoblástico epitelióide (BRAGA et al., 2014). Na DTG, sobretudo na neoplasia trofoblástica gestacional (NTG), apresentando o trofoblasto anaplasia acentuada e atividade mitótica elevada, as vilosidades coriônicas penetram nos vasos uterinos, proliferam e promovem alteração no leito vascular. Tais alterações cursam com destruição e substituição do endotélio dos vasos, invasão da parede arterial com destruição das fibras elásticas e musculares da camada média, promovendo alteração vascular significativa, tornando a parede das artérias de espessas a delgadas, saculares e flácidas. Essas alterações, analisadas com subsídios da arteriografia pélvica, mostram aumento do tamanho e da intensidade da vascularização do útero, aspecto irregular e tortuoso das artérias miometriais e veias contrastadas sugerindo a existência de comunicações arteriovenosas vigente de DTG. Antes do desvendamento dos casos de MAVu, após a remissão

da doença, esperava-se também a regressão das modificações vasculares, acreditando-se que a comunicação arteriovenosa fosse resposta vascular autolimitada à fisiopatologia da DTG. Ocorre que algumas pacientes permaneciam com alterações vasculares no útero (fístulas arteriovenosas), mesmo após a cura, induzindo a associação destas com a moléstia trofoblástica, notadamente nos casos de neoplasia trofoblástica gestacional tratados com antiblásticos (BELFORT; BRAGA; FREIRE, 2006).

A incidência de MAVu pós-DTG relatada na literatura é de 0,2% (BELFORT; BRAGA; FREIRE, 2006). No entanto, a maioria dos artigos relata série pequena de casos e, ainda estes, advindos de unidades de referência, provavelmente, não refletindo um comportamento populacional. A maioria das mulheres afetadas encontra-se na faixa etária de 20 a 40 anos (TIMMERMAN et al., 2000), mas já foi relatada em pacientes de 18 a 72 anos (CHEN et al., 2013).

O sangramento uterino sem causa aparente e com início abrupto, é o elemento sintomatológico mais frequente desta entidade. Outros sintomas incluem dor abdominal baixa, dispareunia e anemia secundária à perda sanguínea. Em casos graves, pode haver repercussão cardiovascular produzindo dispneia, fadiga e, até mesmo, descompensação cardíaca. Sinais como sopro audível, frêmito na virilha ou massa pulsátil no exame manual podem ser observados, assim como membros inferiores edemaciados pela estase venosa (CHEN et al., 2013).

Ainda que o método padrão para o diagnóstico da MAVu seja a angiografia pélvica, a ultrassonografia (US) com Dopplerfluxometria tem-se mostrado recurso semiótico de valor, com vantagem de ser procedimento inócuo e não invasivo (ICHIKAWA et al., 2003). A tomografia computadorizada (TC), a histeroscopia e a ressonância nuclear magnética (RNM) também ganham espaço no diagnóstico desta anomalia vascular.

A angiografia é a técnica padrão-ouro para o diagnóstico de MAVu (YOON et al., 2016). As imagens clássicas de angiografia exibem hipertrofia bilateral das artérias uterinas cujo sangue é drenado rapidamente para uma massa tortuosa de veias. Atualmente, o procedimento invasivo divide espaço com propedêutica moderna e conservadora, representada pelo exame ultrassonográfico. A ultrassonografia em escala de cinza é associada à Dopplervelocimetria colorida (TIMMERMAN et al., 2003), cujo espectro de onda, índice de resistência (IR), índice de pulsatilidade (IP) e velocidade sistólica máxima (VSM) fornecem indícios muito satisfatórios para o diagnóstico (TULLIUS et al., 2015). Os achados incluem massa mal definida, heterogênea, com múltiplas estruturas hipoecóicas císticas ou tubuliformes, de tamanhos variados, além de espessamentos endometrial e miometrial focal ou assimétrico

(TORRES; STONES; THAMES, 1979). A Dopplerfluxometria evidencia *shunt* arteriovenoso com fluxo de baixa resistência e alta velocidade. A análise espectral pode predizer o grau de arterialização da lesão vascular e ajudar a definir o tratamento. Diagnósticos diferenciais com achados ultrassonográficos semelhantes incluem mola invasora e outras lesões hipervasculares, tais como produtos retidos da concepção e placentação anormal. Esta diferenciação é importante, uma vez que a curetagem não é terapêutica nos casos de MAVu e pode exacerbar o sangramento (FARIAS et al., 2014). Embora a ultrassonografia com Dopplerfluxometria possa sugerir fortemente presença de MAVu, sua habilidade em determinar precisamente a extensão da lesão na pelve pode ser limitada e a RNM é um excelente método para determinar extensão da doença e ajudar na confirmação diagnóstica. Seus achados incluem: útero volumoso, massa mal definida, interrupção focal ou difusa da zona juncional, *flow voids* serpiginosos e vasos parametriaes proeminentes. As características das fístulas incluem múltiplas áreas hipointensas, aumento do volume da matriz uterina com distorção em sua anatomia e dilatação dos vasos uterinos (NASU et al., 2002). Sendo recurso propedêutico ainda pouco acessível, é importante que mais estudos sejam realizados a fim de elucidar as possibilidades da RNM nesta afecção.

Na década de noventa, surgiram na literatura os primeiros trabalhos de pacientes com MAVu submetidas à histeroscopia. Dois casos foram relatados desde então. No primeiro, a malformação vascular foi descrita como uma massa pulsátil, rubra e alargada na parede uterina (MANOLITSAS; HURLEY; GILFORD, 1994). No segundo, um coágulo foi visualizado na cavidade uterina, com uma região vascular azulada pulsátil na parede anterior. A angiografia confirmou o diagnóstico de MAVu e a paciente foi eficientemente tratada com embolização (CHITTAWAR et al., 2013).

Em relação à TC helicoidal com reconstrução tridimensional, essa pode demonstrar massa pélvica aumentada com vasos tortuosos na região anexial além de visualizar toda a dimensão da alteração vascular (GULATI et al., 2000). No relato original desta técnica aplicada ao diagnóstico de MAVu, fez-se uso em quatro casos. Por ter conseguido determinar com precisão tanto o tamanho, como a extensão e a vascularização das fístulas, a TC foi fundamental para a escolha da melhor terapêutica, as quais, neste estudo, foram histerectomia ou embolização.

O tratamento da MAVu contempla desde a conduta expectante, reservado às pacientes assintomáticas; até a histerectomia, naquelas sintomáticas e refratárias ao tratamento realizado. Atualmente, terapêutica com embolização seletiva da vasculatura uterina tem mostrado resultados promissores, principalmente naquelas que mantêm desejo reprodutivo.

Antes da embolização transarterial uterina, o tratamento conservador (conduta expectante ou medicamentosa) e a ligadura das artérias uterinas (uni ou bilateralmente) ou histerectomia eram os tratamentos disponíveis. Wu e colaboradores (2001) relataram os resultados obtidos em uma paciente na pós-menopausa com hemorragia por MAVu após DTG, tratada por laparoscopia seguida de coagulação bipolar dos vasos uterinos, resultando na diminuição dos níveis de impedância e fluxo vascular à US com Dopplerfluxometria.

Com relação à terapêutica intervencionista conservadora, a embolização das artérias uterinas oferece a grande vantagem de manter a capacidade reprodutiva e tornou-se uma alternativa bem reconhecida à intervenção cirúrgica (histerectomia) para o tratamento da MAVu (HOFFMAN et al., 1997). Desvantagem do procedimento reside na recorrência das fístulas após embolização e por exigir pessoal treinado, recursos técnicos rebuscados e dispendiosos para sua realização. O primeiro caso relatado de embolização da artéria uterina por transcaterização data de 1982 (FORSSMAN; LUNDBERG; SCHERSTEN, 1982), a partir do qual o procedimento difundiu-se.

Malformações congênicas tendem a ter múltiplas artérias de alimentação e veias drenando, enquanto as adquiridas tendem a ter artérias de alimentação simples ou bilaterais, não sendo alimentadas por artérias extrauterinas e não tendo um leito próprio. Dadas estas características estruturais que as difere, MAVus adquiridas são geralmente consideradas mais fáceis de tratar por embolização arterial do que as congênicas (HOFFMAN et al., 1997)

Em revisão da literatura realizada por Badawy e colaboradores (2001), foram analisados 25 casos de MAVu pós-DTG tratados por embolização entre 1982 e 1999. A taxa de êxito, após uma a duas embolizações, foi de 96%. Apenas uma paciente apresentou complicação, esta representada por parestesia transitória com paralisia do braço esquerdo, dificuldade na inserção do dispositivo para embolização e persistência de coloração azulada na cérvix e parede vaginal. A revisão mostrou que as pacientes se recuperavam bem após o procedimento e mantinham a função uterina normal, com ciclos menstruais regulares, vez ser a embolização procedimento seletivo que bloqueia os vasos principais que nutrem a fístula e poupam a circulação colateral ovariana que nutre o útero. O tratamento conservador facultava nova gravidez. O primeiro caso de gestação após embolização de fístula arteriovenosa foi de paciente que, aos 27 anos, teve mola invasora, tratada com um ciclo de metotrexate e ácido fólico (MTX/FC) (TACCHI; LOOSE, 1988). Após remissão, iniciou episódios repetidos de hemorragia, apresentando sequela vascular. Foi submetida à embolização da artéria uterina no ano de 1985; engravidou 10 meses após, tendo a gestação evoluído até a 30ª semana, quando foi hospitalizada com dores abdominal, lombar e com perda de líquido. Foi realizada cesárea de emergência após uma

cardiotocografia não tranquilizadora, nascendo concepto feminino, pesando 1.389 g. Três outros casos de gestações complicadas foram relatados: dois deles com placenta prévia e um com parto pré-termo. Tais resultados negativos aventaram a hipótese de que a hipovascularização decorrente da embolização uterina pudesse afetar a placentação e o crescimento fetal.

Até o momento, há somente uma revisão sistemática sobre o tema de MAVu após DTG que analisou os dados clínicos de 49 casos publicados. A idade média das mulheres diagnosticadas com MAVu foi de 29 anos (variação 15-49). A paridade média foi de dois filhos (intervalo de 1-8) e 50% das mulheres eram nuligestas. Mola hidatiforme completa foi o diagnóstico mais comum (48%). No geral, 44 pacientes (88%) eram sintomáticas e apresentavam sangramento vaginal anormal crônico ou agudo. Apenas três pacientes tiveram um nível indetectável de β -hCG no momento do diagnóstico. Espaço hipoeicoico no miométrio é o achado mais relevante na ultrassonografia, mas o padrão-ouro considerado pelos estudos que foram analisados para o diagnóstico definitivo de MAVu é o exame angiográfico. Embolização das artérias uterinas foi a opção de tratamento mais comum realizada em 82% dos pacientes e foi bem-sucedido em controlar o sangramento em 85% dos casos. Foram identificadas 20 gestações após a embolização uterina e 90% delas foram bem-sucedidas. Concluíram que devido ao risco de hemorragia intensa com risco de morte, o diagnóstico de MAVu deve ser sempre considerado em pacientes com história de sangramento vaginal inexplicável recorrente após NTG. Embolização angiográfica é bem-sucedida na maioria dos casos e não parece comprometer possíveis gravidezes futuras (TOUHAMI et al., 2014).

A maior casuística já relatada de casos tratados de MAVu após DTG é a do Charing Cross Hospital do Reino Unido que tratou dezenove pacientes com embolização no período entre 2000 e 2009, sendo que em quatro delas houve necessidade de um segundo procedimento e em apenas uma houve abordagem cirúrgica. O efeito colateral mais comum foi a dor pélvica, a qual foi tratada com opiáceo. Nove engravidaram com 12 filhos resultantes (MCGRATH et al., 2012). Em nenhum desses casos foi tentado tratamento medicamentoso.

Em revisão feita por nosso grupo, foram consignados sete casos de MAVu após DTG, nenhum dos quais tratado mediante embolização da artéria uterina (BELFORT; BRAGA; FREIRE, 2006). Duas pacientes engravidaram na vigência de MAVu 12 meses depois do último ciclo antiblástico. As gravidezes foram acompanhadas em centro especializado, sendo possível monitorar precocemente a concomitância da gestação e das fístulas arteriovenosas. Como mencionado, as gravidezes foram exitosas e os conceptos hígidos. Merece evocada a extração manual da placenta em uma das pacientes e a sua morfologia sucenturiada e com acretismo

parcial. Ambas as situações foram observadas em uma de nossas pacientes. Impossível determinar nesse caso se a hemorragia descrita se deveu à área de inserção da placenta acreta ou se relacionada às fístulas. Todavia, a despeito da hemorragia e da hipotonia, a situação foi facilmente controlada pela conjugação de derivado ergótico e ocitocina. Sentilhes e colaboradores (2010) avaliaram taxas de hemorragia pós-parto para determinar a porcentagem de alterações menstruais após embolização, mostraram que 15 dos 68 casos tinham amenorreia ou oligomenorreia. Conquanto 19 pacientes tenham engravidado, recidiva de sangramento no pós-parto ocorreu em seis pacientes (31,6%), sangramento devido à placenta prévia em duas pacientes e placenta acreta e febre pós-parto de mais de 38,5°C foram observados significativamente mais frequentemente nestas pacientes. Peitsidis e colaboradores (2011) relataram gravidez em 17 de 100 pacientes que se submeteram à embolização para MAVu. Uma paciente apresentou incontrolável hemorragia com sete semanas de gravidez necessitando de uma histerectomia. Outra paciente nessa casuística apresentou ruptura espontânea de membranas com 28 semanas, enquanto uma terceira apresentou pré-eclâmpsia com 34 semanas. De acordo com o estudo de Berkane e Moutafoff-Borie (2010), foram observadas as seguintes condições em 50 pacientes que atingiram a gravidez depois de passar por embolização para MAVu ou miomas: apresentação anômala (17%), recém-nascido pequeno para a idade gestacional (7%), parto prematuro (28%), cesariana (58%) e hemorragia pós-parto (13%).

Se o quadro clínico hemorrágico exigir pela sua gravidade um tratamento imediato, pode ser útil a instalação de cateter de Foley intrauterino a fim de tamponar a hemorragia. Persistindo o quadro e havendo risco de morte, pode-se optar pela ligadura cirúrgica da artéria íliaca interna, procedimento nem sempre fácil, reservado a cirurgiões experientes. Indisponíveis tais recursos, recorre-se à histerectomia total abdominal, considerada então, cirurgia salvadora, principalmente naquelas mulheres com prole constituída. O exame anatomopatológico da peça cirúrgica haverá de revelar a natureza vascular da lesão: numerosos e irregulares cordões vasculares, de diferentes diâmetros, variando de 20 µm a alguns milímetros, presença de ectasia focal luminal, ausência de processo inflamatório, áreas delimitadas de hemorragia recente e antiga, além da dificuldade em diferenciar artérias e veias pela presença de elementos ambíguos nas estruturas vasculares característicos da MAVu (EL-TORKY; GILTMAN; MAIJUB, 1986). Curetagem uterina deve ser proscrita, nada ajudando e condicionando, ao revés, hemorragia (EL-AGWANY, 2014).

Em pacientes hemodinamicamente estáveis, uma tentativa de tratamento medicamentoso pode ser considerada. No entanto, como são muito poucos os relatos sobre o

uso de produtos farmacêuticos no tratamento da MAVu, o acompanhamento cuidadoso é necessário.

O tratamento farmacológico não era visto como tendo bons resultados, mas, alguns autores têm apresentado resultados interessantes com fármacos no tratamento da MAVu (BELFORT; BRAGA; FREIRE, 2006). A administração de maleato de metilergonovina, danazol e de análogos de GnRH tiveram sucesso limitado (ORIDE; KANASAKI; MIYAZAKI, 2014). Flynn e Levine (1996) relataram o desaparecimento de MAVu depois de administrar maleato de metilergonovina durante uma semana, enquanto Onoyama e colaboradores (2001) relataram nascimento a termo de uma criança normal após o tratamento com a mesma droga. Em outro relato, após falha da embolização, a MAVu desapareceu após o uso de danazol por duas semanas, sugerindo um efeito direto da medicação tanto na artéria uterina quanto no endométrio (TAKEUCHI et al., 2003). Além disso, o desaparecimento da MAVu tem sido relatado após seis meses de administração de agonistas de GnRH e um conceito saudável nasceu cinco meses mais tarde por parto vaginal (NONAKA et al., 2011). Em um relato de caso, observou-se o desaparecimento de uma MAVu após administração de norgestrel/etinilestradiol em paciente com intenso sangramento após curetagem (ORIDE; KANASAKI; MIYAZAKI, 2014).

Estudo anterior de nosso grupo mostrou resultados favoráveis com o uso do acetato de medroxiprogesterona 150 mg por via intramuscular trimestral, seguido de etinilestradiol 0,05 mg e levonorgestrel 0,25 mg em uso regular posterior. Ainda que nossas pacientes tenham cessado o sangramento, saliente-se que o tratamento medicamentoso só deve ser instituído naquelas hemodinamicamente estáveis e cujo seguimento possa ser realizado ininterruptamente, pelo risco sempre presente de hemorragia (BELFORT; BRAGA; FREIRE, 2006).

Vale citar que em pacientes assintomáticas com MAVu após curetagem, há descrição de resolução sem qualquer tratamento (SELLERS et al., 2013).

A malformação vascular afeta, predominantemente, mulheres jovens em idade reprodutiva, razão pela qual se busca tratamento conservador, melhorando o prognóstico.

É ainda um desafio o tratamento de pacientes com MAVu após DTG. Por ser uma entidade rara, ainda muito pouco estudada, as opções terapêuticas ainda não foram comparadas a fim de se estabelecer variáveis preditoras de sucesso terapêutico.

2 Justificativa

A embolização é aceita como um procedimento seguro e efetivo no tratamento da MAVu. Porém, a maioria dos estudos que demonstram bons resultados clínicos e manutenção da capacidade reprodutiva são oriundos de países desenvolvidos, nos quais a oferta, tanto de recursos técnicos e subsídios, quanto de profissionais capacitados, não são empecilhos ao tratamento. Por outro lado, não é isenta de riscos, mormente os relacionados à função procriadora.

A estimativa é que no Brasil, a ocorrência de DTG seja de 5 a 10 vezes mais comum do que nos Estados Unidos e na Europa, afetando muitas mulheres jovens, nulíparas e com desejo reprodutivo. O tratamento das pacientes diagnosticadas com MAVu após DTG no Brasil, sendo este um país em desenvolvimento, é um grande desafio. Infelizmente, a embolização não está sempre disponível no sistema público brasileiro e o seu custo no setor privado da saúde (R\$ 5 a R\$ 18 mil reais, a depender do material utilizado) é inacessível para a grande maioria das pacientes com MAVu após DTG, esta que, geralmente, possui restritas condições socioeconômicas.

De frente a essas dificuldades, desde 2004, alguns centros brasileiros de referência em DTG têm tratado pacientes com MAVu com acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMPD) ou anticoncepcional oral combinado de baixa dose (ACO), baseados em relatos de casos prévios publicados, nos quais alguns tratamentos medicamentosos (metilergonovina, danazol, 15-metilprostaglandina F2 alfa, hormônio liberador de gonadotrofina), e, principalmente, métodos anticoncepcionais hormonais (estrogênio combinado com progesterona ou progesterona isolada), foram usados com sucesso.

Tendo em vista esta realidade, justificamos a importância da avaliação da terapia medicamentosa como primeira opção em casos selecionados com objetivo final de otimizar recursos, causar menos efeitos deletérios e, claro, não comprometendo o sucesso do tratamento. Seria importante, frente a estas premissas, a predição com maior acurácia daquelas pacientes que poderiam ter como sua primeira alternativa de tratamento o uso de progestógenos ou anticoncepcionais orais combinados.

3 Objetivos

3.1 Objetivo geral

Avaliar os fatores preditivos de sucesso dos tipos de tratamento de pacientes com MAVu após DTG.

3.2 Objetivos específicos

- 1- Determinar a prevalência e o perfil de pacientes com MAVu após DTG acompanhadas em doze Centros de referência no Brasil.
- 2- Avaliar a resposta às diferentes modalidades terapêuticas empregadas no tratamento da MAVu após DTG.
- 3- Elaborar protocolo terapêutico para as pacientes portadoras MAVu baseado nas evidências clínicas encontradas.

4 Pacientes e métodos

Este estudo foi realizado por meio de coleta de dados de prontuários de pacientes acompanhadas no Centro de Doença Trofoblástica Gestacional do Rio de Janeiro. Este passou por avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa com seres humanos da Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro (ANEXO-A).

Com o objetivo de alcançar uma maior casuística pela raridade da enfermidade, todos os outros centros de referência brasileiros foram contactados e convidados a participar com os dados de suas pacientes. Esses centros integram a *Brazilian Network for Gestational Trophoblastic Disease Study Group*, grupo de pesquisa formalmente constituído e reconhecido pela Associação Brasileira de Doença Trofoblástica Gestacional e pela *International Society for the Study of Trophoblastic Disease* (ISSTD) (BRAGA et al., 2016).

Por ser um estudo retrospectivo, não houve o preenchimento do termo de consentimento livre e esclarecido pelas pacientes participantes. A dispensa foi justificada ao sistema CEP/CONEP e o termo confidencialidade e sigilo foi assinado (APÊNDICE-A). Os pesquisadores responsáveis pelo projeto comprometeram-se a manter a confidencialidade e privacidade dos dados coletados com o objetivo de preservar as informações e o anonimato/imagem dos sujeitos da pesquisa.

4.1 Tipo de pesquisa

Este é um estudo de coorte retrospectiva com pacientes diagnosticados com gestação molar e seguidos em um dos 12 centros brasileiros de referência em DTG: no Rio de Janeiro (Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Hospital Universitário Antônio Pedro da Universidade Federal Fluminense, enfermaria da maternidade da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro – dados coletados por Antônio Braga e conferidos por Lana Lima e Fernanda Freitas), em Goiânia (Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás – dados coletados por Maurício Viggiano e conferidos por Lana Lima), em Porto Alegre (enfermaria da maternidade Mario Totta do Hospital Irmandade da Santa Casa de Misericórdia – dados coletados por Elza Uberti e conferidos por Lana Lima), em Caxias do Sul (Hospital Geral de Caxias do Sul – dados coletados José Mauro Madi e conferidos por Lana Lima), em São Paulo (Hospital São Paulo da Universidade Federal de São Paulo e Hospital das Clínicas de São Paulo da Universidade de São Paulo – dados coletados por Sue Yazaki Sun e Lawrence Hsu Lin e conferidos por Lana Lima), em Botucatu (Hospital das Clínicas da Universidade

Estadual de São Paulo – dados coletados por Izildinha Maestá e conferidos por Lana Lima), em Aracaju (Universidade Federal de Sergipe – dados coletados por Marina Nogueira e conferidos por Lana Lima), em João Pessoa (Universidade Federal da Paraíba – dados coletados por Cláudio Paiva e conferidos por Lana Lima), em Natal (Universidade Federal do Rio Grande do Norte – dados coletados por Maria do Carmo Lopes de Melo e conferidos por Lana Lima) de janeiro de 1987 a janeiro de 2016.

4.2 Amostra

A amostra foi composta por pacientes que foram diagnosticadas com gestação molar, confirmada por estudo histopatológico e, durante o seguimento pós-molar ou após NTG, foram diagnosticadas com MAVu.

Estas pacientes foram classificadas, na época do diagnóstico da MAVu, de acordo com a classificação de choque hemorrágico do Colégio Americano de Cirurgiões: classe I, II, III ou IV, baseados na perda sanguínea (< 750, 750-1500, 1500-2000, > 2000 ml); na frequência de pulso (< 100, 100-120, 120-140, >140 por minuto); na pressão arterial (normal ou alta, normal, reduzida, reduzida); frequência respiratória (14-20, 20-30, 30-40, >40 incursões por minuto); no fluxo urinário (> 30, 20-30, 5-15 ml/hora, ausente); no sistema nervoso central/ estado mental (normal, ansioso, confuso, letárgico) respectivamente. Esses pacientes foram categorizadas em dois grupos: assintomática/ choque hemorrágico classe I-II ou choque hemorrágico classe III-IV.

Pacientes com os prontuários médicos incompletos ou que tenham descontinuado o seguimento da MAVu foram excluídas do estudo.

4.2.1 Cálculo do tamanho amostral

O cálculo do tamanho amostral foi feito baseado nos dados parcos que temos sobre a enfermidade pelo seu caráter muito raro. Usando a premissa que cerca de 1/200 gravidezes são complicadas por DTG (BELFORT; BRAGA; FREIRE, 2006) e que 0.7% desses casos têm o surgimento de MAVu, temos uma prevalência aproximada de 0,035% de MAVu nas gravidezes. O p1 representa a taxa de sucesso do tratamento padrão que é a embolização e que os estudos situam como algo de 90% e p2 seria a taxa de sucesso teórica global do tratamento medicamentoso que estimamos em 40%. Com isso, o delta, que é a diferença dos dois valores, é de 50%. Esse segundo valor de 40% foi uma estimativa, já que casos mais graves não são

tratados atualmente com medicamentos de forma geral, e somente poucos relatos de casos, aqueles que apresentam sucesso da terapia, tendem a ser publicados. Foi estimado também que teríamos um número semelhante de casos tratados com embolização e tratamento medicamentoso nos nossos centros, sendo a proporção N1 (tratamento com embolização) igual N2 (tratamento com remédios). Utilizamos um alpha de 5% e um poder de 80%, os quais são padrão para estudo de doenças raras. Chegamos então a um N mínimo total de 34, sendo 17 em cada grupo.

4.3 Conduta na mola hidatiforme

Quando as pacientes ingressaram em um centro de doença trofoblástica gestacional, as avaliações clínicas, laboratoriais (dosagem do hCG) e por imagem (ultrassonografia pélvica com Doppler) foram os elementos utilizados para fundamentar o diagnóstico de DTG. Os tipos de mola hidatiforme, MHC e MHP, foram identificados pelo achado macroscópico do material retirado no esvaziamento uterino, exame histopatológico e imunohistoquímico (p57kip2) quando necessário (FERRAZ et al., 2015).

O tratamento da MH foi realizado em duas fases: o esvaziamento uterino, realizado por vácuo-aspiração ou dilatação e curetagem; e o seguimento pós-molar, com dosagem seriada do hCG sérico a cada duas semanas até os títulos se normalizarem, seguindo-se com intervalos mensais por seis meses (SEBIRE et al., 2007) (DELMANTO et al., 2007).

Com base nas características da curva de regressão do hCG pós-molar, as pacientes foram classificadas em duas categorias: remissão espontânea ou NTG pós-molar. Foi considerada remissão espontânea da MH quando a paciente obteve três dosagens consecutivas normais de hCG (< 5 mUI/ml). NTG pós-molar foi diagnosticada de acordo com os critérios da FIGO que estabelece curva do hCG em platô ou em ascensão. O platô é definido por quatro valores ou mais do hCG, por pelo menos três semanas consecutivas (1^o, 7^o, 14^o e 21^o dias), enquanto que o aumento do valor do hCG em 10% ou mais, por pelo menos duas semanas consecutivas (1^o, 7^o e 14^o dias) indica curva em ascensão. Adicionalmente, qualquer aumento do hCG detectável por seis meses após o esvaziamento molar ou resultado de exame histopatológico de coriocarcinoma, foram considerados para diagnóstico de NTG (NGAN et al., 2002).

4.4. Tratamento da neoplasia trofoblástica gestacional

A NTG foi classificada de baixo ou alto risco para falha do tratamento quimioterápico por agente único conforme o escore de risco FIGO (NGAN et al., 2002).

Antes do início do tratamento quimioterápico, as pacientes com NTG foram avaliadas quanto à doença metastática pelo exame clínico e ginecológico, ultrassonografia transvaginal com Doppler e radiografia de tórax. Pacientes com acometimento pulmonar na radiografia de tórax realizaram tomografia computadorizada (TC) de tórax e TC ou ressonância magnética de abdome e de crânio para determinar a extensão da doença.

As pacientes com NTG de baixo risco (escore de risco ≤ 6) receberam tratamento quimioterápico por agente único (metotrexate ou actinomicina-D). Aquelas com NTG de alto risco (escore de risco ≥ 7) foram tratadas com múltiplos agentes, regime EMA/CO (etoposide, metotrexate, actinomicina-D alternando com ciclofosfamida e vincristina) e EP/EMA (etoposide e cisplatina na fase 1 e EMA na fase 2) (NEWLANDS; PARADINAS; FISHER, 1999) (MICHELIN et al., 2007) nos casos de quimiorresistência ao regime EMA/CO. Independentemente do escore de risco, resistência ao tratamento quimioterápico primário foi definida por platô ou elevação do hCG durante três semanas consecutivas. Nestes casos, mudança de protocolo quimioterápico foi prontamente estabelecida (BISCARO; BRAGA; BERKOWITZ, 2015).

Tratamento cirúrgico foi realizado em casos selecionados, devido a complicações da NTG, como hemorragia, infecção ou quimiorresistência.

Depois de completar o tratamento quimioterápico, as pacientes com NTG foram acompanhadas com dosagens mensais do hCG pelo período de pelo menos um ano, após obtenção do primeiro valor normal.

Durante o seguimento da MH e NTG, as pacientes foram orientadas a evitar gravidez utilizando contracepção hormonal oral combinada de baixa dose (BRAGA et al., 2015). Pacientes com MH e remissão espontânea puderam planejar gravidez após seis meses, enquanto aquelas com NTG, depois de um ano do término do tratamento quimioterápico (BRAGA et al. 2009).

4.5 Critérios para diagnóstico de MAVu

Dentre os critérios diagnósticos para MAVu pela ultrassonografia com Dopplerfluxometria, foram contempladas a visualização de áreas heterogêneas no miométrio

com hipervascularização miometrial com marcada turbulência no fluxo sanguíneo, além de diminuição no índice de pulsatilidade (IP) e de resistência (IR) e aumento na velocidade sistólica máxima (VSM), na ausência de NTG, atestada pela normalidade dos níveis do hCG (KRISHNASWAMY, et al. 2014).

À RNM, o diagnóstico de MAVu foi relacionado à presença de massa miometrial mal definida, interrupção focal ou difusa da zona juncional, *flow voids* serpiginosos e vasos parametriais proeminentes. As características das fístulas incluem múltiplas áreas hipointensas, aumento do volume da matriz uterina com distorção em sua anatomia e dilatação dos vasos uterinos (KRISHNASWAMY et al., 2014).

4.6 Tratamento da MAVu

Todas as pacientes diagnosticadas com MAVu foram orientadas de que o tratamento padrão-ouro é a embolização seletiva das artérias uterinas. No entanto, já que esta terapia não está, geralmente, disponível no sistema público de saúde brasileiro, às pacientes que não poderiam se submeter imediatamente a este tratamento, foi oferecido o uso de AMPD, 150mg, a cada 90 dias, por via intramuscular ou ACO contendo 30 mcg de etinilestradiol e 150mcg de levonorgestrel. Foi informado a todas as pacientes de que estas drogas não tinham indicação na bula ou aprovação da ANVISA para esta finalidade e que ainda estavam sob investigação.

Algumas pacientes assintomáticas foram acompanhadas com cuidadoso manejo expectante.

O tratamento foi considerado bem-sucedido quando houve controle dos sintomas ou nas pacientes assintomáticas, quando houve regressão da imagem da MAVu. Nos casos, tanto em uso de terapia hormonal ou após embolização, de persistência de sangramento vaginal intenso, tornando-se incontrolável ou emergência hemorrágica com risco de vida, a histerectomia foi realizada.

Não foi utilizada randomização na seleção de pacientes para nenhum tipo de tratamento.

4.7 Critérios de inclusão e exclusão

4.7.1 Critérios de inclusão

Foram critérios de inclusão as pacientes com diagnóstico histopatológico de DTG, seguimento pós-molar completo e diagnóstico de MAVu.

4.7.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos casos de pacientes que não realizaram toda a propedêutica radiológica para o diagnóstico de MAVu (ultrassonografia com Dopplerfluxometria e RNM) e as que não realizaram o tratamento completo proposto.

5 Variáveis do estudo

As variáveis estudadas foram:

a) Variáveis populacionais: idade, número de gravidezes, partos e procedimentos uterinos anteriores (curetagem/cesarianas).

b) Variáveis da DTG: nível de hCG pré-esvaziamento uterino, histologia molar (mola completa ou mola parcial), evolução para NTG, estágio pela FIGO, risco pela ISSTD, tipo de tratamento quimioterápico (monoterapia ou agentes múltiplos) e número de ciclos quimioterápicos necessários para remissão da NTG.

c) Variáveis da MAVu: sintomatologia reportada pela paciente (quantidade de sangramento, dor pélvica, massa pélvica palpável, massa pulsátil ou vibrações da corrente sanguínea em região para-uterina), tamanho (maior diâmetro) e localização da lesão (parede anterior, posterior, fundo, lateral e istmo) avaliados por RNM e aspectos sonográficos com análise do IP, IR e VSM.

Analisamos também o sucesso das seguintes modalidades terapêuticas em pacientes com MAVu: AMPD, anticoncepcional oral, embolização das artérias uterinas, cuidadoso seguimento expectante e curetagem uterina.

A classificação adotada para estadiar neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) é aquela recomendada pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO, 2002) que define estágio I para as lesões limitadas ao útero, II para aquelas confinadas à pelve, III em havendo metástases pulmonares, independente do acometimento pélvico, e IV quando há metástases para outros sítios, habitualmente fígado e cérebro (FIGO, 2002). Já o risco atribuído ao estágio proposto pela ISSTD (*International Society for Study of Trophoblastic Disease*) e aceito pela Organização Mundial da Saúde (OMS) confere pontuação às variáveis de idade, à gravidez que originou a DTG, ao intervalo entre a gravidez antecedente à DTG e ao início da quimioterapia, ao nível inicial de hCG, ao tamanho do maior tumor, aos sítios de metástases, ao número de metástases e à falha da quimioterapia. Assim, tanto o estadiamento como o risco orientaram a escolha terapêutica.

6. Análise Estatística

A análise descritiva da população foi realizada através da distribuição percentual das categorias quando as variáveis eram categóricas e medidas resumo e dispersão (média, mediana, desvio-padrão – DP e valores máximo e mínimo) quando as variáveis eram contínuas ou discretas.

Em relação às variáveis qualitativas (variáveis categóricas), as diferenças percentuais verificadas foram avaliadas usando a estatística do Qui-quadrado. Quando as frequências esperadas atingiram valores inferiores a 5% nas categorias, foi considerado o Teste Exato de Fischer. Para variáveis contínuas, o Shapiro *test* foi utilizado para verificar a normalidade da distribuição. As diferenças das médias foram avaliadas com Teste t e Mann-Whitney U para variáveis com distribuição normal e não paramétricas, respectivamente.

A razão de chances bruta (ORc) e ajustada (ORa) com 95% de intervalo de confiança (95% CI) de apresentar choque hemorrágico classe III-IV e do sucesso do tratamento de MAVu foi realizada por meio do modelo de regressão logística, usado para desfechos com distribuição binomial. Na análise bivariada, as variáveis que apresentaram associação a nível de 10% foram incluídas na análise multivariada para calcular estimativas ajustadas da razão de chances. As variáveis que apresentaram nível de significância estatística ($p < 0,05$) foram mantidas no modelo ajustado. O ajuste do modelo foi avaliado pelo critério de Akaike (AIC - critérios de informação de Akaike) e método ANOVA.

Toda a análise estatística foi realizada com o apoio do programa Linguagem R.

7. Resultados Finais

A prevalência de MAVu entre as pacientes após a cura da gestação molar ou neoplasia trofoblástica foi de 0,7% (56/8.193). A Figura 1 apresenta um fluxograma, o qual mostra a seleção da população do estudo, os diferentes tratamentos realizados nas pacientes com MAVu e os resultados clínicos. Das 56 pacientes incluídas neste estudo, 39 (69,6%) eram assintomáticas ou classificadas como pertencentes ao grupo de choque hemorrágico classe I-II, enquanto 17 (30,4%) pacientes apresentavam características de choque hemorrágico classe III-IV (COMMITTEE ON TRAUMA, 2008), na época do diagnóstico da MAVu.

A tabela 1 apresenta as características demográficas das pacientes com MAVu, incluindo história obstétrica, resultados clínicos e terapêuticos de DTG anterior, bem como a sintomatologia e apresentação radiológica da MAVu. Entre os pacientes classificados no grupo de choque hemorrágico classe III-IV no momento do diagnóstico de MAVu, houve maior ocorrência de curetagem uterina anterior (1,4 contra 0,5, $p = 0,012$) e histologia de mola hidatiforme completa (100 contra 56,4%, $p = 0,001$), níveis mais elevados de hCG pré-essvaziamento (345.000 contra 100.000 UI/L, $p < 0,001$) bem como maior prevalência de NTG pós-molar (100 contra 38,5%, $p < 0,001$) exigindo mais ciclos de quimioterapia para remissão da neoplasia (9,6 contra 4,7 $p = 0,008$) quando comparados a pacientes com MAVu que eram assintomáticas ou classificadas no grupo de choque hemorrágico classe I-II. Da mesma forma, estas pacientes apresentaram mais sintomatologia, como dor pélvica, massa pélvica palpável e massa pulsante ou vibrações de corrente sanguínea na região do útero (94,1 contra 23,9%, $p < 0,001$), com importantes diferenças no fluxo do Doppler da artéria uterina: menor índice de pulsatilidade (0,41 contra 0,53, $p = 0,004$), resistência (0,32 contra 0,43, $p < 0,001$) e maior pico de velocidade sistólica (78,7 contra 66,4 cm/s $p = 0,053$), respectivamente.

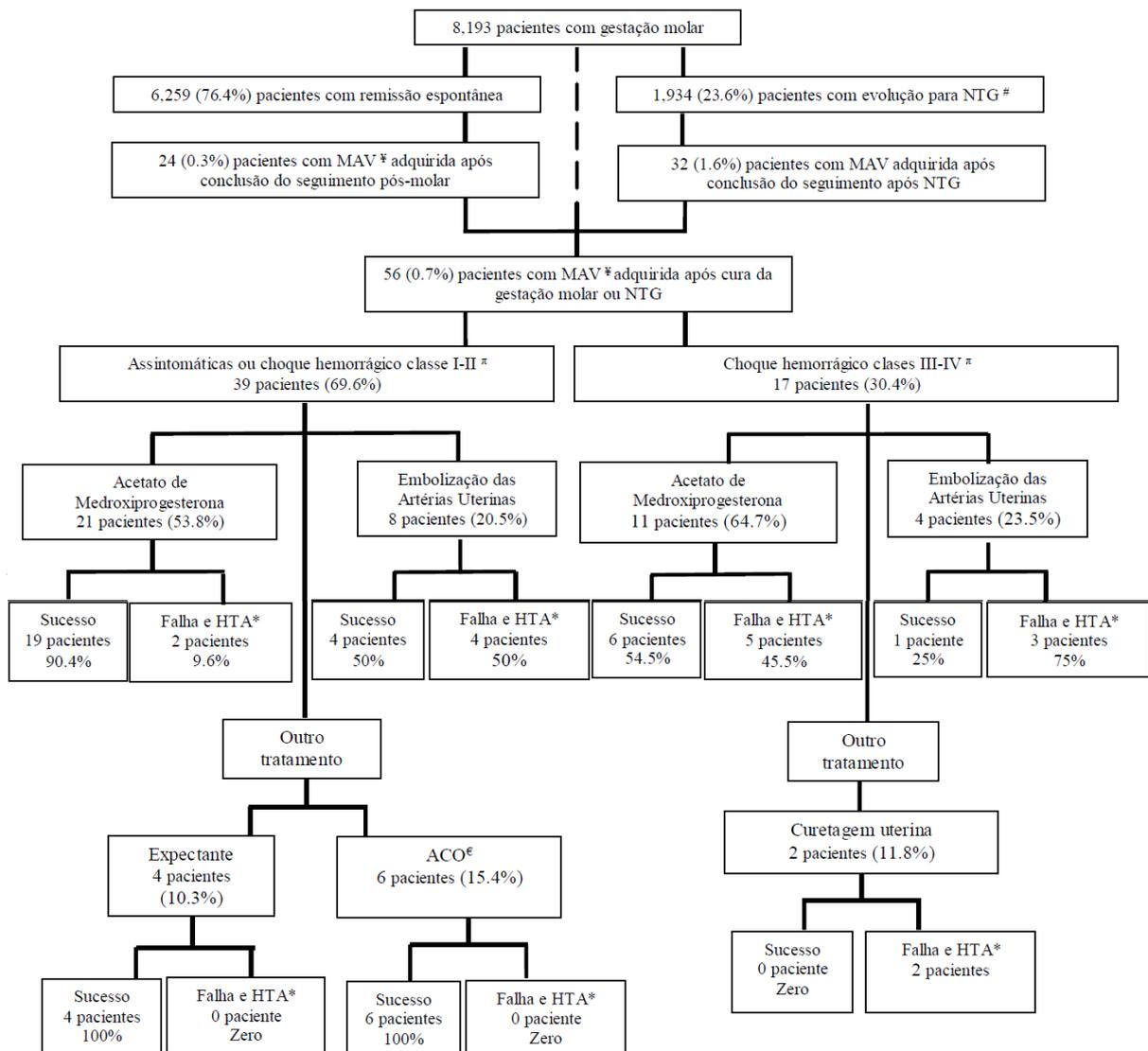
A tabela 2 mostra os resultados do tratamento de pacientes com MAVu após DTG, de acordo com a presença e a intensidade do sangramento. Comparando as diferentes modalidades terapêuticas com a embolização seletiva das artérias uterinas – considerada tratamento padrão-ouro para MAVu, foi verificada uma taxa de sucesso significativa (90,5%) nas pacientes assintomáticas ou classificadas no grupo de choque hemorrágico classe I-II tratadas com AMPD, contra apenas 50% das pacientes tratadas com a embolização ($p = 0,033$). Resultado semelhante, com uma taxa de sucesso de 92,6% ($p = 0,016$), foi observado analisando a resposta ao tratamento farmacológico das pacientes assintomáticas ou classificadas no grupo de choque hemorrágico classe I-II. Embora sem diferença estatisticamente significativa, é interessante

notar como globalmente, o tratamento de pacientes com MAVu apresenta menor sucesso em pacientes com choque hemorrágico classe III-IV.

A tabela 3 mostra que pacientes com menos de 20 anos de idade ($p = 0,023$; ORc: 7,70, 95% CI: 1,92-44,9), com valor pré-esvaziamento de hCG \geq nível 346.500 UI/L ($p < 0,001$; ORc: 16,4, 95% CI: 2,96-91,0 e $p = 0,043$, ORa 13,6, 95% CI: 1,08-172), prognóstico WHO/FIGO com pontuação ≥ 5 ($p = 0,032$; ORc: 4,77, 95% CI: 1,13-20,0), número de ciclos de quimioterapia necessários para remissão da NTG ≥ 6 ($p = 0,035$; ORc: 12,1, 95% CI: 1,18-133), presença de outro sintoma diferente de sangramento ($p < 0,001$; ORc: 53, 95% CI: 6,19-459), índice de pulsatilidade da artéria uterina $\leq 0,41$ ($p = 0,006$; ORc: 5,53, 95% CI: 1,60-19,1) e índice de resistência $\leq 0,32$ ($p = 0,002$; ORc 12,8, 95% CI: 3,28-49,8 e $p = 0,001$; ORa 45,2, 95% CI: 4,5-451) têm maior chance de apresentar choque hemorrágico classe III-IV no momento do diagnóstico de MAVu. Na verdade, cada procedimento de curetagem implica uma chance maior de 1,02 da paciente apresentar choque hemorrágico classe III-IV. De forma similar, a adição de 1.000 unidades de hCG (UI/L) relaciona-se a um aumento de 1 unidade no escore prognóstico FIGO e, cada novo ciclo de quimioterapia necessária para remissão NTG implica em um aumento de 1.51 vezes (41%) de chance da paciente apresentar choque hemorrágico classe III-IV.

Em relação à chance de sucesso das diferentes modalidades terapêuticas utilizadas no tratamento de pacientes com MAVu após DTG, a tabela 4 mostra que as pacientes com choque hemorrágico classe III-IV apresentaram 90% menos chance de sucesso no tratamento com AMPD ou ACO quando comparadas com as pacientes com choque hemorrágico classe I-II ou com as assintomáticas (p -valor $< 0,05$; ORc: 0,09, 95% CI: 0,014-0,62). Por outro lado, as pacientes com prognóstico WHO/FIGO pontuação ≥ 5 apresentaram 90% menos chance de sucesso com a embolização, quando comparados às pacientes com prognóstico WHO / FIGO pontuação ≤ 4 (ORc: 0,10, 95% CI: 0,01-1,53), porém este resultado só foi estatisticamente significativo ao nível de 10%.

Figura 1. Diagrama de fluxo resumindo a derivação da população estudada.



¶ MAV – Malformação Arteriovenosa

π Classe de choque hemorrágico – de acordo com Colégio Americano de Cirurgiões[24]

NTG – Neoplasia Trofoblástica Gestacional

* HTA – Histerectomia Total Abdominal

€ ACO – Anticoncepcional Combinado Oral

Tabela 1. Características demográficas de pacientes com malformação arteriovenosa uterina após doença trofoblástica, de acordo com a presença e intensidade de sangramento. (N = 56 pacientes).

Variável	Assintomática ou choque hemorrágico classe I-II [¥] 39 pacientes	choque hemorrágico classe III-IV [¥] 17 pacientes	p-valor
	Média (SD) / Mediana (Min-Max) ou N (%)	Média(SD)/Mediana (Min-Max) ou N (%)	
Idade			0.11 ^Q
<i>15-25 anos</i>	13 (34.2%)	11 (61.1%)	
<i>26-35 anos</i>	19 (50.0%)	4 (22.2%)	
<i>36-45 anos</i>	6 (15.8%)	3 (16.7%)	
Histologia da gestação molar			
<i>Completa</i>	22 (56.4%)	17 (100%)	0.001 ^Q
<i>Parcial</i>	17 (43.6%)	0 (0.0%)	
Nível de hCG¹ pré-esvaziamento em IU/L	139,100 (124,000) / 100,000 (2,000-638,000)	340,900 (115,700) / 345,000 (120,000-550,000)	<0.001 ^t
Incidência pós-molar de NTG²	15 (38.5%)	17 (100%)	<0.001 ^Q
Estadio NTG			
I	12 (80%)	14 (82.4%)	0.540 ^{Q,F}
II	1 (6.7%)	0 (0.0%)	
III	2 (13.3%)	3 (17.6%)	
Escore de prognóstico WHO/FIGO	3 (21.4%)	3 (17.6%)	1.000 ^Q
Tratamento da NTG			
<i>Agente único</i>	12 (80%)	10 (58.8%)	0.280 ^{Q,F}
<i>Multiplos agentes</i>	3 (20%)	7 (41.2%)	
Nº de ciclos de quimioterapia necessários para remissão da NTG	4.7 (3.8) / 3.0 (1-11)	9.6 (3.6) / 10 (5-16)	0.008 ^t
Presença de outro sintoma ou achados clínicos			<0.001 ^{Q,F}

<i>Não</i>	30 (76.9%)	1 (5.9%)	
<i>Dor pélvica</i>	9 (23.1%)	11(64.7%)	
<i>Massa pélvica palpável</i>	0 (0.0%)	1 (5.9%)	
<i>Massa pulsátil ou vibrações da corrente sanguínea em região uterina</i>	0 (0.0%)	4 (23.5%)	
Tamanho da MAVu (Maior diâmetro em milímetros)	43.7 (22.8) / 50 (7-90)	54.5 (19.7) / 43 (35-90)	0.095 ^t
Localização da MAVu			0.244 ^{Q,F}
<i>Anterior</i>	24 (61.5%)	7 (41.2%)	
<i>Posterior</i>	6 (15.4%)	5 (29.4%)	
<i>Fundo</i>	4 (10.3%)	5 (29.4%)	
<i>Lateral</i>	4 (10.3%)	0 (0.0%)	
<i>Istimo</i>	1 (2.5%)	0 (0.0%)	
Fluxo ao Doppler da artéria uterina			
<i>Índice de Pulsatilidade</i>	0.53 (0.15) / 0.5 (0-0.8)	0.41 (0.09) / 0.4 (0.3-0.62)	0.004^t
<i>Índice de Resistência</i>	0.43 (0.1) / 0.42 (0.3-0.7)	0.32 (0.04) / 0.3 (0.3-0.4)	<0.001^M
<i>Velocidade Sistólica Máxima (cm/s)</i>	66.4 (19.5) / 68 (21-118)	78.7 (25) / 64 (56-153)	0.053^t

¥. De acordo com o Colégio Americano de Cirurgiões.

1. hCG – Gonadotrofina coriônica humana

2. NTG – Neoplasia Trofoblástica Gestacional

t – Teste t; M – Teste de Mann-Whitney; Q – Teste Qui-quadrado; F – Teste de Fisher; Q,F Teste Qui-quadrado e Teste de Fisher.

Tabela 2. Resultados dos tratamentos de pacientes com malformação arteriovenosa uterina (MAVu) após doença trofoblástica gestacional, de acordo com a presença e a intensidade do sangramento (N = 56 pacientes).

Tratamento	Assintomática ou choque hemorrágico classe I-II [¥] 38 pacientes			Choque hemorrágico classe III-IV [¥] 18 pacientes		
	Sucesso N (%)	Falha ou HTA* N (%)	p valor ¹	Sucesso N (%)	Falha ou HTA* N (%)	P valor ¹
Acetato de medroxiprogesterona de depósito	18 (90.5%)	2 (9.5%)		7 (54.5%)	5 (45.5%)	
Anticoncepcional oral combinado	6 (100%)	0 (0.0%)		0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Tratamento farmacológico #	24 (92.6%)	2 (7.4%)		7 (54.5%)	5 (45.5%)	
Embolização das artérias uterinas	4 (50%)	4 (50%)		1 (25%)	3 (75%)	
Tratamento expectante cuidadoso	4 (100%)	0 (0.0%)		0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Curetagem uestrina	0 (0.0%)	0 (0.0%)		0 (0.0%)	2 (100%)	
Total	32 (84.2)	6		8 (44.5%)	10 (55.5%)	

¥. De acordo com o Colégio Americano de Cirurgiões

* HTA – Histerectomia Total Abdominal.

Tratamento farmacológico – Análise combinada das pacientes tratadas com acetato de medroxiprogesterona e/ou anticoncepcional oral combinado.

1. Teste de Fisher – Diferença entre porcentagens comparando cada grupo de tratamento com a embolização das artérias uterinas.

--- Números insuficientes para realizar análise estatística.

Tabela 3. Risco relativo de ocorrer choque hemorrágico classe III-IV entre as pacientes com malformação arteriovenosa uterine (MAVu) após doença trofoblástica gestacional (N = 56 pacientes).

Variável	Risco relativo* bruto (CI95%)	p- valor#	Risco relativo ajustado* (CI95%)	p- valor#
15-24 anos (ref)	1	0.06	---	---
25-34 anos	0.25 (0.06-0.95)			
35-44 anos	0.59 (0.12-2.93)			
Curetagem prévia	2.02 (1.16 – 3.52)	0.013	4.45 (1.41 – 14.0)	0.010
Nível de hCG ¹ pré-esvaziamento (IU/L)	1.01 (1.00 – 1.01)	<0.001	---	---
hCG ¹ ≥ 346,500 IU/L pré-esvaziamento	16.4 (2.96 – 91.0)	0.013	13.6 (1.08 – 172)	0.043
NTG metastática ²	1.39 (0.19 – 9.71)	0.738	---	---
Escore de prognóstico WHO/FIGO	1.51 (1.16 – 1.97)	0.002	---	---
Escore de prognóstico WHO/FIGO ≥ 5	4.77 (1.13 – 20.0)	0.032	---	---
Tratamento da NTG com múltiplos agentes	2.56 (0.51 – 12.7)	0.248	---	---
Número de ciclos de QT ³ necessários para remissão da NTG	1.41 (1.04 – 1.92)	0.023	---	---
Número de ciclos de QT ³ necessários para remissão da NTG ≥ 6	12.1 (1.18 – 133)	0.035	---	---
Presença de outra sintomatologia além do sangramento	53 (6.19 – 459)	<0.001	---	---
Tamanho da MAVu ≥ 55 milímetros	1.40 (0.43 – 4.52)	0.574	---	---
Índice de pulsatilidade da artéria uterina ≤ 0.41	5.53 (1.60 – 19.1)	0.006	---	---
Índice de resistência da artéria uterina ≤ 0.32	12.8 (3.29 – 49.8)	0.002	45.2 (4.5 – 451)	0.001
Velocidade sistólica máxima da artéria uterina ≥ 78.7 cm/s	1.70 (0.53 – 5.48)	0.366	10.7 (1.16 – 98)	0.036

1. hCG – Gonadotrofina coriônica humana.

2. NTG – Neoplasia trofoblástica gestacional.

3. QT – Quimioterapia

#. Q – Teste Qui-quadrado.

* Teste de Wald para regressão logística

--- Números insuficientes para realizar análise estatística.

Tabela 4. Risco relativo de variáveis preditivas do sucesso do tratamento com terapia medicamentosa ou com embolização das artérias uterinas para pacientes com malformação arteriovenosa uterina (MAVu) após doença trofoblástica gestacional (N = 56 pacientes).

Variável	Risco relativo* de sucesso no tratamento (CI95%)			
	AMP ou ACO ¹	p-valor	Eau ²	p-valor
Idade em anos	0.96 (0.87 – 1.08)	0.572	0.82 (0.64 – 1.06)	0.138
Assintomática ou choque hemorrágico classe I-II	1.00		1.00	
Choque hemorrágico classe III-IV	0.09 (0.015 – 0.62) [#]	0.013	0.33 (0.023 – 4.73)	0.417
Histologia da gravidez molar				
<i>Parcial</i>	1.00		1.00	
<i>Completa</i>	0.35 (0.037 – 3.31)	0.359	0.60 (0.05 – 6.79)	0.68
Nível de hCG ³ ≥ 346,500 IU/L pré-esvaziamento	0.20 (0.03 – 1.23)	0.082	---	---
Progressão para NTG	0.25 (0.04 – 1.51)	0.132	0.67 (0.03 – 14.0)	0.794
NTG não metastática	1.00		1.00	
NTG metastática	0.36 (0.018 – 7.29)	0.508	---	---
Escore de prognóstico WHO/FIGO				
<i>Baixo risco</i>	1.00		1.00	
<i>Alto risco</i>	0.36 (0.018 – 7.29)	0.508		
<i>Risco (≥ 5)</i>	0.41 (0.03 – 5.33)	0.498	0.1 (0.01-1.54) ^{##}	0.099
Tratamento da NTG				
<i>Agente único</i>	1.00		1.00	
<i>Agentes múltiplos</i>	0.14 (0.009 – 2.07)	0.151	0.50 (0.028 – 8.95)	0.638
Nº de ciclos de quimioterapia necessários para remissão da NTG ⁴ ≥ 9	0.29 (0.012 – 6.91)	0.4409	1.00 (0.04 – 24.5)	1.000
Assintomática	1.00		1.00	
Presença de outra sintomatologia além do sangramento	0.29 (0.048 – 1.73)	0.173	0.89 (0.09 – 9.16)	0.921
Tamanho da MAVu ≥ 55 milímetros	0.73 (0.14 – 3.89)	0.715	1.67 (0.15 – 18.9)	0.680
Índice de pulsatilidade da artéria uterina ≤ 0.41	0.63 (0.12 – 3.39)	0.595	1.67 (0.15 – 18.9)	0.680
Índice de resistência da artéria uterina ≤ 0.32	0.54 (0.10 – 2.94)	0.481	0.89 (0.09 – 9.16)	0.921
Velocidade sistólica máxima da artéria uterina ≥ 78.7 cm/s	1.19 (0.20 – 7.23)	0.850	0.27 (0.02 – 3.02)	0.286

[#]P-valor <0.05; ^{##}P-valor <0.10

1. AMP – Acetato de medroxiprogesterona de depósito / ACO – anticoncepcional combinado oral

2. Eau – Embolização da artéria uterina

3. hCG – Gonadotrofina coriônica humana

4. NTG – Neoplasia trofoblástica gestacional

--- Números insuficientes para realizar análise estatística

8. Discussão

Embora a embolização seletiva das artérias uterinas seja o tratamento de escolha para MAVu, esta modalidade terapêutica acarreta maior morbidade à paciente (hospitalização, radiação fluoroscópica pélvica, possibilidade de aumento transitório de gonadotrofinas, insuficiência ovariana e outras complicações graves e mais raras, tais como: esterilidade e morte). Além de um aumento substancial nos custos financeiros da saúde. Com base nas informações do Sistema Único de Saúde (SUS), o custo médio de um tratamento angiográfico com embolização de MAV foi cerca R\$ 1.070 (DATA/SUS, 2016), não entrando neste cálculo a necessidade de profissionais e equipamentos especializados. Mais grave e importante se torna este ponto no momento agudo de crise financeira e subfinanciamento do SUS pelo qual nosso país atravessa. No setor privado, o custo pode variar de R\$ 5.000 a R\$ 18.000, dependendo do material utilizado. Por outro lado, a terapia com AMPD possui diversas vantagens, tais como: modalidade não invasiva, não compromete os resultados reprodutivos a médio e longo prazos e possui custos muito baixos de cerca de R\$ 4 a R\$ 16/ ano (DATA/SUS, 2016). Na dose comumente usada, os efeitos colaterais são praticamente restritos ao desconforto no local da aplicação (edema), ganho de peso e acne. Problemas mais graves advindos do uso da medicação são extremamente raros. Os ACOs possuem custos semelhantes e poucos efeitos colaterais.

O uso de DMPA no tratamento de pacientes com MAVu parece ser uma alternativa válida como terapêutica inicial em contextos com recursos limitados. Nossos resultados, inclusive, são animadores com a terapia medicamentosa como tratamento de primeira opção em qualquer tipo de paciente nos diferentes quadros clínicos, mas por ter sido nossa pesquisa realizada no âmbito do sistema público de saúde brasileiro, outros estudos devem ser realizados para confirmar esta opção inicial em pacientes mais graves e em havendo todos os recursos terapêuticos disponíveis e facilidade de ser realizada a embolização de artérias uterinas, de preferência em um desenho prospectivo com protocolo prévio à sua realização e de caráter multicêntrico pela raridade da doença. Somente assim, uma extrapolação seria isenta de questionamentos e de riscos.

Em casos de pacientes assintomáticas ou oligossintomáticas com MAVu, o uso do tratamento farmacológico com AMPD ou ACO foi eficaz em nossa população. Os mecanismos de ação dessas drogas no tratamento de pacientes com MAVu são desconhecidos. É sabido que a densidade microvascular endometrial de pacientes sob o uso de AMPD diminui, levando ao efeito conhecido de amenorreia transitória em mais de 50% dos usuários (SONG et al., 2005) (SIMBAR et al., 2007) (KRISHNASWAMY et al., 2014). Também é conhecido que o uso de

estrogênios ajuda a reparar a vascularização endometrial, promove atividade pró-coagulante (ORIDE, KANASAKI, MIYAZAKI, 2014) e estimula a proliferação endometrial, encobrindo os frágeis vasos da MAVu, evitando hemorragia (BAGGA et al., 2008).

Infelizmente, o tratamento farmacológico não mostrou bons resultados nas pacientes com choque hemorrágico classe III-IV atingindo 54,5% de sucesso (tabela 2), mas este resultado foi melhor que o sucesso da embolização neste mesmo grupo de pacientes que foi somente de 25% (não foram estatisticamente significativos). Importante destacar que este valor de 25% é advindo de somente uma paciente num universo de quatro englobadas na classificação III-IV tratadas por embolização. Não menos relevante é o fato de que a embolização é uma tecnologia de ponta que tem seu êxito diretamente associado com os equipamentos utilizados, insumos e treinamento dos operadores e isto deve ser lembrado quando avaliados dados do sistema público de um país em desenvolvimento como o nosso. Este comentário serve tanto para avaliação de nossos dados, mas também para promoção de políticas de saúde no tratamento da enfermidade estudada. O pequeno número de pacientes também pode ter distorcido a taxa de sucesso da embolização já que o Brasil pelos motivos apresentados faz pouco uso desta terapêutica. De qualquer forma, nossos resultados ensejam mais pesquisas no uso de medicações mesmo em pacientes com maior sangramento.

Nossos resultados demonstraram haver maior risco de choque hemorrágico classe III-IV em pacientes mais jovens (abaixo de 20 anos) quando comparadas com as acima do fator de corte, diferindo da literatura nacional e da alienígena (TOUHAMI et al., 2014). Avaliando os casos individualmente, não há nenhuma paciente tendo 35 anos ou mais sem sangramento ou com classificação de choque I. Como optamos por englobar III e IV num estrato, isto poderia explicar nossos resultados que poderiam ser diferentes se a classificação II fosse agrupada neste estrato de sangramentos de maior vulto. Por outro lado, dentre as pacientes mais jovens, há um risco de terem sido negligenciadas pelo fato de, geralmente, não serem acompanhadas tão zelosamente quanto as mais idosas, podendo levar a um sangramento maior em portadoras de MAVu por não se cogitar tão celeremente o diagnóstico, além de possíveis fatores de risco outros em pacientes de mais tenra idade para sangramento. O pequeno número de participantes no estudo também pode ser a causa, assim como uma particularidade da enfermidade ainda não completamente conhecida. É possível que aumentando o fator de corte em alguns anos este resultado se inverta. Outra possível explicação seria a paciente mais jovem ser mais frequentemente assintomática e sequer seriam diagnosticadas aquelas sem sangramento.

É interessante notar que todas as pacientes classificadas como choque hemorrágico classe III-IV evoluíram da NTG, apresentavam maior escore prognóstico FIGO e exigiram

maior número de ciclos quimioterápicos necessários para remissão. Em casos de NTG uterina, há significativa invasão trofoblástica no miométrio, a qual propicia o desenvolvimento de inúmeros pequenos vasos que dão a característica hipervascular da lesão. O tratamento quimioterápico empregado nestes casos, não só destrói as células trofoblásticas neoplásicas, mas também lesa a camada muscular elástica das arteríolas espiraladas do miométrio, permitindo a conexão anômala entre artérias e veias e facilitando a formação de MAVu (YANG et al., 2005).

Pacientes com maior sangramento apresentavam clínica molar mais agressiva (casos geralmente de mola completa, com níveis elevados de hCG pré-esvaziamento), sendo isto quadro compatível com maior atividade e invasão trofoblásticas, caracterizadas pela propriedade erosiva do tecido sinciciotrofoblástico e vilosidade coriônica. Adicionado a isso, há uma maior expressão de fatores angiogênicos (BOUFETTAL et al., 2013), tal como o VEGF (fator de crescimento endotelial vascular), o qual promove modificações importantes na vasculatura uterina, notadamente nas arteríolas espiraladas, na intimidade miometrial, podendo levar à formação de MAVu (NAGYMANYOKI et al., 2008). Merece destaque o fato de o tratamento expectante ter tido sucesso nas quatro pacientes em que foi utilizado. Leva-nos a pensar que talvez a história natural da doença em alguns casos simples seja de regressão completa sem necessidade de iatrogenia. Os nossos dados mostraram idade variando de 30 a 34 anos e ausência de sangramento ou classificação de chque hemorrágico I nas quatro pacientes que lograram êxito com a conduta expectante.

Os resultados da nossa pesquisa demonstram que parecem coexistir dois padrões clínicos e terapêuticos das pacientes com MAVu após DTG. Reunidos em um grande guarda-chuva radiológico, teríamos um grupo de pacientes com uma vascularização miometrial reforçada (TIMOR-TRITSCH et al., 2016), que parece apresentar quadro clínico com maior gravidade e resultados terapêuticos mais desfavoráveis; e um outro grupo composto por pacientes com subinvoluções das alterações vasculares no leito prévio de implantação trofoblástica, com pouca ou nenhuma sintomatologia, cujo tratamento inicial poderia não ser agressivo, ocorrendo até casos de resolução espontânea da MAVu (BAGGA et al., 2008) (BERKANE, MOUTAFOFF-BORIE, 2010). Embora ambos apresentem aparência radiológica semelhante, a apresentação clínica e os resultados terapêuticos são bastante diversos.

Prever o sucesso no tratamento da MAVu é um desafio. Diferentemente das constatações de Lee e colaboradores (2014), as aferições de índice de artéria uterina pelo Doppler (pulsatilidade, resistência e pico de velocidade sistólica) não foram capazes de prever o sucesso do tratamento conservador. No entanto, a avaliação clínica da paciente, de acordo

com o Colégio Americano de Cirurgiões, em classes de choque hemorrágico (COMMITTEE ON TRAUMA, 2008), foi capaz de antecipar significativamente quais pacientes teriam o máximo de benefício do tratamento com uso de medicações.

Como os dados derivam de hospitais com centros de referência, estes dados podem superestimar a verdadeira prevalência de MAVu após DTG na população brasileira. Da mesma forma, as medidas dos índice de artéria uterina pelo Doppler foram realizadas por diferentes examinadores, o que aumenta a chance de variação externa destes resultados. A principal limitação deste estudo foi seu desenho retrospectivo e a não aleatoriedade da escolha (randomização) dos tratamentos. O padrão-ouro para o diagnóstico é a arteriografia e no nosso estudo foram utilizadas a ressonância nuclear magnética e a ultrassonografia, não tendo havido uma padronização do diagnóstico e não tendo sido ele feito de forma reprodutível pelos grupos de pesquisa. Por outro lado, os diagnósticos foram realizados em centros de referência acostumados com a doença.

Pacientes sem outros sinais e sintomas, tais como dor pélvica, massa pélvica palpável e massa palpável ou vibrações na corrente sanguínea (Tabela 1) foram predominantemente situadas no grupo com menor sangramento, o que nos leva a valorar a ausência de sinais e sintomas como um possível preditor de casos potencialmente tratáveis com sucesso por medicação, assim como um menor diâmetro da MAVu também esteve relacionado com menor sangramento. Estes resultados são condizentes com o que sabemos da doença e esta plausibilidade biológica é um dos critérios para embasarmos uma decisão clínica em casos que nos apareçam.

9. Considerações Finais

Esta é a maior série de casos publicada de pacientes com MAVu após DTG. Publicações anteriores (BADAWY et al., 2001) (BELLER et al., 1988) (JU et al., 2015) agruparam pacientes com malformações ainda durante o seguimento pós-molar, ou mesmo durante o tratamento da NTG, enquanto que nós apenas incluímos na investigação as pacientes já em remissão. Este agrupamento anterior pode ter superestimado os resultados do tratamento com embolização seletiva, já que a aparência hipervascular uterina poderia ser apenas um reflexo da invasão trofoblástica neoplásica e não de MAVu, desaparecendo apenas com a remissão da NTG. Há problemas inerentes pelo caráter retrospectivo baseado em coleta de prontuários de diversos lugares que podem nos trazer problemas com os dados obtidos. Este fato é explicado pela raridade da doença que nos permitiu englobar 56 pacientes somente após serem contactados todos os Centros de Referência em DTG do Brasil. Outro fator digno de nota é que a escolha do tratamento foi sempre baseado na disponibilidade das terapêuticas e na expertise do médico assistente, não obedecendo a um protocolo prévio.

Este estudo aponta para duas perspectivas que devem ser enfatizadas. A primeira é que existem diferentes formas clínicas de MAVu após DTG, com respostas terapêuticas variáveis. Ou seja, nem tudo que reluz no Doppler uterino deve causar grandes preocupações, especialmente entre pacientes assintomáticas ou oligossintomáticas. A segunda conclusão deste trabalho é que para estas pacientes, podem ser oferecidos com segurança, tanto a conduta conservadora (expectante) quanto o tratamento farmacológico, entre os quais destacamos a AMPD e ACO. Tratar todas as pacientes com MAVu após DTG com embolização seletiva das artérias uterinas parece ser desnecessário, arriscado e, em algumas situações, um desperdício de recurso. Em contextos onde existam recursos limitados dedicados à saúde pública, como no Brasil, pode ser de extrema importância selecionar aqueles pacientes que terão o máximo benefício com a embolização.

Visando dar aplicabilidade prática ao conhecimento gerado na pesquisa, construímos o um *protocolo farmacológico para tratamento de pacientes com malformação arteriovenosa uterina após doença trofoblástica gestacional* inserido no apêndice B.

10. Conclusão

1. A prevalência da MAVu após DTG foi de 0,7% (56/8193), sendo que 39 (69,6%) eram assintomáticas ou oligossintomáticas (grupo choque hemorrágico classe I-II) e 17 (30,4%) eram sintomáticas (grupo choque hemorrágico classe III-IV), nos doze centros de referência estudados.

2. As pacientes do grupo assintomáticas/oligossintomáticas (grupo choque hemorrágico classe I-II) apresentaram uma taxa de sucesso de 92,6 e 100,0% com o tratamento farmacológico e com a conduta expectante, respectivamente. Houve apenas 50% de sucesso com a embolização neste grupo. No grupo de pacientes sintomáticas (grupo choque hemorrágico classe III-IV), observamos 54,5% de sucesso com o tratamento farmacológico, e apenas 25% de sucesso com a embolização.

3. A partir das evidências encontradas, construímos o protocolo para a elaboração de plano terapêutico das pacientes portadoras de MAVu após DTG (apêndice B)

Referências Bibliográficas

- BADAWY, S.Z., et al. Uterine artery embolization: The role in obstetrics and gynecology. **Clin Imaging.**, v.25. n.4, p.288-295, 2001.
- BAGGA, R., et al. Failed angiographic embolization in uterine arteriovenous malformation: a case report and review of the literature. **Medscape J Med.**, v.10, p.12, 2008.
- BELFORT, P.; BRAGA, A.; FREIRE, N. Uterine arteriovenous malformation after gestational trophoblastic disease. **Rev Bras Ginecol Obstet.**, v.28, n.2, p.112-121, 2006.
- BELLER, U., et al. Congenital arteriovenous malformation of the female pelvis: a gynecological perspective. **Am J Obstet Gynecol.**, v.159, n.5, p.1153-1160, 1988.
- BERKANE, N.; MOUTAFOFF-BORIE, C. Impact of previous uterine artery embolization on fertility. **Curr Opin Obstet Gynecol.**, v.22, n.3, p.242-247, 2010.
- BISCARO, A.; BRAGA, A.; BERKOWITZ, R.S. Diagnosis, classification and treatment of gestational trophoblastic neoplasia. **Rev Bras Ginecol Obstet.**, v. 37, p. 42-51, 2015.
- BOUFETTAL, H., et al. Potential role of the angiogenic factor "EG-VEGF" in gestational trophoblastic diseases. **Pathol Biol.**, v.61, n.5, p.178-183, 2013.
- BRAGA, A., et al. Centralized coordination of decentralized assistance for patients with gestational trophoblastic disease in Brazil - A viable strategy for developing countries. **J Reprod Med.**, v. 61, p.224-2299, 2016.
- BRAGA, A., et al. Doença trofoblástica gestacional. **Revista HUPE.**, v. 13, p. 54-60, 2014.
- BRAGA, A., et al. Hormonal contraceptive use before hCG remission does not increase the risk of gestational trophoblastic neoplasia following complete hydatidiform mole: a historical database review. **BJOG.**, v. 1, p. n/a-n/a, 2015.
- BRAGA, A., et al. Maternal and perinatal outcomes of first pregnancy after chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasia in Brazilian women. **Gynecol Oncol.**, v. 112, n. 3, p.568-571, 2009.
- CHAPMAN, D.R.; LUTZ, H.M. Report of a successful delivery after nonsurgical management of a choriocarcinoma-related pelvic arteriovenous fistula. **Am J Obstet Gynecol.**, v.153, n.2, p.155-157, 1985.
- CHEN, Y., et al. Embolization of uterine arteriovenous malformation. **Iran J Reprod Med.**, v.11, n.2, p.159-166, 2013.
- CHITTAWAR, P.B., et al. Hysteroscopic diagnosis and successful management of an acquired uterine arteriovenous malformation by percutaneous embolotherapy. **J Midlife Health.**, v.4, n.1, p.57-59, 2013.

COMMITTEE ON TRAUMA. Advanced trauma life support for doctors: ATLS student course manual. Chicago, IL: **American College of Surgeons.**, 2008.

DATA/SUS. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. Disponível em:
<<http://sigtap.datasus.gov.br/tabelaunificada/app/sec/procedimento/exibir/0406040206/12/2016>> Acesso em: 30 Dez. 2016.

DELMANTO, L.R.M.G., et al. Are curves of human chorionic gonadotropin useful in the early diagnosis of post-molar trophoblastic neoplasia? **Rev Bras Ginecol Obstet.**, v.29, n.10, p.506-510, 2007.

DUBREUIL, G; LOUBAT, E. Aneurysme circoide de l'uterus. **Ann Anat Pathol (Paris)**, v.3, p.697-718, 1926.

EL-AGWANY, A. Uterine intramural persistent mole: A case report following molar pregnancy evacuation with arteriovenous malformation. **Egypt J Radiol Nucl Med.**, v.45, n.4, p.1291-1294, 2014.

EL-TORKY, M.; GILTMAN, L.; MAIJUB, A. Uterine arteriovenous fistula: a case report. **J Reprod Med.**, v.31, n.4, p.283-286, 1986.

FARIAS, M.S., et al. Radiological findings of uterine arteriovenous malformation: a case report of an unusual and life-threatening cause of abnormal vaginal bleeding. **Radiol Bras.**, v.47, n.2, p.122-124, 2014.

FERRAZ, L., et al. Atualização no diagnóstico e tratamento da gravidez molar. **J Bras Med.**, v. 103, p. 6-12, 2015.

FIGO ONCOLOGY COMMITTEE. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000. **Int J Gynaecol Obstet.**, v.77, n.3, p.285-287,2002.

FLEMING, H., et al. Arteriovenous malformation of the uterus. **Obstet Gynecol.**, v.73, n.2, p.209-214, 1989.

FLYNN, M.K.; LEVINE, D. The noninvasive diagnosis and management of a uterine arteriovenous malformation. **Obstet Gynecol.**, v. 88, n.4 Pt 2, p.650-652, 1996.

FORSSMAN, L.; LUNDBERG, J.; SCHERSTEN, T. Conservative treatment of uterine arteriovenous fistula. **Acta Obstet Gynecol Scand.**, v.61, n.1, p.85-87, 1982.

GULATI, M.S., et al. Uterine arteriovenous malformations: the role of intravenous 'dual-phase' CT angiography. **Clin Imaging.**, v.24, n.1, p.10-14, 2000.

HICKEY, M.; FRASER, I.S. Clinical implications of disturbances of uterine vascular morphology and function. **Bailliers Best Pract Res Clin Obstet Gynecol.**, v.14, n.6, p.937-951, 2000.

HOFFMAN, M.K., et al. Arteriovenous malformations of the uterus: an uncommon cause of vaginal bleeding. **Obstet Gynecol Surv.**, v.52, n.12, p.736-740, 1997.

ICHIKAWA, Y., et al. Ultrasound diagnosis of uterine arteriovenous fistula associated with placental site trophoblastic tumor. **Ultrasound Obstet Gynecol.**, v.21, n.6, p.606-608, 2003.

INTERNATIONAL SOCIETY FOR STUDY OF TROPHOBLASTIC DISEASE. Disponível em: < <http://www.isstd.org/isstd/home.html> > Acesso em: 15 Jan. 2015.

JU, H., et al. Acquired uterine vascular abnormalities associated with persistent human chorionic gonadotropin: Experience at a Korean teaching hospital. **Taiwan J Obstet Gynecol.**, v.54, p.654-659, 2015.

KRISHNASWAMY, P., et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist and depot medroxyprogesterone acetate following uterine artery embolization in the management of uterine arteriovenous malformation. **Proceedings in Obstet Gynecol.**, v.4, p.4, 2014.

LEE, T., et al. Ultrasonographic indications for conservative treatment in pregnancy-related uterine arteriovenous malformations. **Acta Radiol.**, v.55, n.9, p. 1145-1152, 2014.

MANOLITSAS, T.; HURLEY, V.; GILFORD, E. Uterine arteriovenous malformation. A rare cause of uterine haemorrhage. **Aust N Z J Obstet Gynaecol.**, v.34, n.2, p.197-199, 1994.

MCGRATH, S., et al. Embolization of uterine arteriovenous malformations in patients with gestational trophoblastic tumors. A review of patients at Charing Cross Hospital, 2000-2009. **J Reprod Med.**, v.57, n.7-8, p.319-324, 2012.

MICHELIN, O.C., et al. Tratamento da neoplasia trofoblástica gestacional resistente ao metotrexate. **Femina.**, v.35, n.1, p.35-40, 2007.

MORIKAWA, M., et al. Effect of gonadotropin-releasing hormone agonist on a uterine arteriovenous malformation. **Obstet Gynecol.**, v.108, p.751-753, 2006.

NAGYMANYOKI, Z., et al. Vascularization and expression of angiogenic factors in partial and complete molar pregnancies. **J Reprod Med.**, v.53, n.8, p.589-594, 2008.

NASU, K., et al. Uterine arteriovenous malformation: ultrasonographic, magnetic resonance and radiological findings. **Gynecol Obstet Invest.**, v.53, n.3, p.191-194, 2002.

NEWLANDS, E.S.; PARADINAS, F.J.; FISHER, R.A. Recent advances in gestational trophoblastic disease. **Hematol Oncol Clin North Am.**, v.13, n.1, p.225-244, 1999.

NGAN, H.Y.S., et al. FIGO Staging and risk factor scoring for trophoblastic neoplasia. **Int J Gynecol Obstet.**, v.77, p.285-287, 2002.

NONAKA, T., et al. Resolution of uterine arteriovenous malformation and successful pregnancy after treatment with a gonadotropin-releasing hormone agonist. **Obstet Gynecol.**, v. 117, n.2 pt 2, p.452-455, 2011.

ONOHAMA, I., et al. Successful pregnancy after the noninvasive management of uterine arteriovenous malformation. **Acta Obstet Gynecol Scand.**, v.80, n.12, p.1148-1149, 2001.

ORIDE, A.; KANASAKI, H.; MIYAZAKI, K. Disappearance of a uterine arteriovenous malformation following long-term administration of oral norgestrel/ ethinyl estradiol. **J.Obstet. Gynaecol. Res.**, v.40, n.6, p.1807-1810, 2014.

PEITSIDIS, P., et al. Uterine arteriovenous malformations induced after diagnostic curettage: A systematic review. **Arch Gynecol Obstet.**, v.284, n.5, p.1137-1151, 2011.

SEBIRE, N.J., et al. Shortened duration of human chorionic gonadotrophin surveillance following complete or partial hydatidiform mole: evidence for revised protocol of a UK regional trophoblastic disease unit. **BJOG.**, v.114, n.6, p.760-762, 2007.

SELLERS, F., et al. Uterine arteriovenous malformation. **BMJ Case Rep.**, v.3013, 2013.

SENTILHES, L., et al. Fertility and pregnancy following pelvic arterial embolisation for postpartum haemorrhage. **BJOG.**, v.117, n.1, p.84-93, 2010.

SIMBAR, M., et al. A comparative study of Cyclofem and depot medroxyprogesterone acetate (DMPA) effects on endometrial vasculature. **J Fam Plann Reprod Health Care.**, v. 33, n.4, p.271-276, 2007.

SONG, J., et al. The effect of high dose, medium and long-term progestogen exposure on endometrial vessels. **Hum Reprod.**, v.10, p.797-800, 1995.

TACCHI, D.; LOOSE, H.W. Successful pregnancy after selective embolization of a post-molar vascular malformation. Case report. **Br J Obstet Gynaecol.**, v.95, n.8, p.814-817, 1988.

TAKEUCHI, K., et al. Successful medical treatment with danazol after failed embolization of uterine arteriovenous malformation. **Obstet Gynecol.**, v.102, n.4, p.843-844, 2003.

TIMMERMAN, D., et al. Color Doppler imaging is a valuable tool for the diagnosis and management of uterine vascular malformations. **Ultrasound Obstet Gynecol.**, v.21, n.6, p.570-577, 2003.

TIMMERMAN, D., et al. Vascular malformations in the uterus: ultrasonographic diagnosis and conservative management. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.**, v.92, n.1, p.171-178, 2000.

TIMOR-TRITSCH, I., et al. Ultrasound diagnosis and management of acquired uterine enhanced myometrial vascularity/arteriovenous malformations. **Am J Obstet Gynecol.**, v.214, n.6, p.731, 2016.

TORRES, W.E.; STONES, P.J.JR.; THAMES, F.M. Ultrasound appearance of pelvic arteriovenous malformation. **J Clin Ultrasound.**, v.7, n.5, p.383-385, 1979.

TOUHAMI, O., et al. Uterine arteriovenous malformations following gestational trophoblastic neoplasia: a systematic review. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.**, v. 181, p.54-59, 2014.

TULLIUS, T.G. JR., et al. Use of Three-Dimensional Power Doppler Sonography in the Diagnosis of Uterine Arteriovenous Malformation and Follow-up After Uterine Artery Embolization: Case Report and Brief Review of Literature. **J Clin Ultrasound.**, v.43, n.5, p.327-334, 2015.

VILOS, A., et al. Uterine artery embolization for uterine arteriovenous malformation in five women desiring fertility: pregnancy outcomes. **Hum Reprod.**, v.30, p.1599-1605, 2015.

WU, Y.C., et al. Successful treatment of symptomatic arteriovenous malformation of the uterus using laparoscopic bipolar coagulation of uterine vessels. **Fertil Steril.**, v.76, n.6, p.1270-1271, 2001.

YANG, J., et al. Diagnosis and management of uterine arteriovenous fistulas with massive vaginal bleeding. **Int J Gynaecol Obstet.**, v.89, p.114-119, 2005.

YOON, D.J., et al. A Systematic Review of Acquired Uterine Arteriovenous Malformations: Pathophysiology, Diagnosis, and Transcatheter Treatment. **Am J Perinatol Rep.**, v. 6, n.1, p. 6-14, 2016.

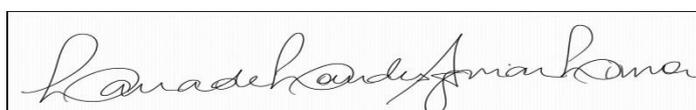
APÊNDICE A- TERMO DE CONFIDENCIALIDADE E SIGILO**TERMO DE CONFIDENCIALIDADE E SIGILO**

Pesquisador Responsável: Lana de Lourdes Aguiar Lima
Endereço: Rua Soares Cabral, 55, apartamento 503, Laranjeiras
CEP: 22240-070 / Rio de Janeiro – RJ
Fone: (21) 3597-1064 / (92) 98121-5789
E-mail: lanalima@hotmail.com

Eu, Lana de Lourdes Aguiar Lima, responsável pelo projeto de pesquisa intitulado “Avaliação de variáveis preditivas do tratamento de pacientes com malformação arteriovenosa uterina após Doença Trofoblástica Gestacional”, declaro cumprir com todas as implicações abaixo:

Declaro:

- a) Que o acesso aos dados registrados em prontuário de pacientes ou em bases de dados para fins da pesquisa científica será feito somente após aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética;
- b) Que o acesso aos dados será supervisionado por uma pessoa que esteja plenamente informada sobre as exigências de confiabilidade;
- c) Meu compromisso com a privacidade e a confidencialidade dos dados utilizados preservando integralmente o anonimato e a imagem do sujeito bem como a sua não estigmatização;
- d) Não utilizar as informações em prejuízo das pessoas e/ou das comunidades, inclusive em termos de autoestima, de prestígio e/ou econômico-financeiro;
- e) Que o pesquisador responsável estabeleceu salvaguardas seguras para confidencialidades dos dados de pesquisa;
- f) Que os dados obtidos na pesquisa serão usados exclusivamente para finalidade prevista no protocolo;
- g) Quando da divulgação e/ou publicação da pesquisa, fazer referência à Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro em todas as formas de divulgação (teses, dissertações, artigos, livros, resumos de trabalhos apresentados em reuniões e eventos) e qualquer outra publicação ou forma de divulgação de atividades que resultem, total ou parcialmente, do auxílio da Maternidade Escola;
- h) Que os dados obtidos na pesquisa somente serão utilizados para o projeto vinculado, os quais serão mantidos em sigilo, em conformidade com o que prevê os termos da resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, assino este termo para salvaguardar seus direitos.



Pesquisador responsável

Rio de Janeiro, 08 de maio de 2015.

APÊNDICE B – PROJETO APLICATIVO

**Programa de Mestrado Profissional
em Saúde Perinatal da Maternidade Escola
da Universidade Federal do Rio de Janeiro**



LANA DE LOURDES AGUIAR LIMA

**CONSTRUÇÃO DE PROTOCOLO FARMACOLÓGICO PARA TRATAMENTO DE
PACIENTES COM MALFORMAÇÃO ARTERIOVENOSA UTERINA APÓS
DOENÇA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL**

Projeto Aplicativo desenvolvido no Programa de Mestrado Profissional em Saúde Perinatal da Maternidade Escola da UFRJ, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre Profissional.

Orientador: Prof. Joffre Amim Jr.

Prof. Antônio Braga

Rio de Janeiro - RJ

Janeiro-2017

Mestrado Profissional em Saúde Perinatal da Maternidade Escola da UFRJ

LANA DE LOURDES AGUIAR LIMA

**CONSTRUÇÃO DE PROTOCOLO FARMACOLÓGICO PARA TRATAMENTO DE
PACIENTES COM MALFORMAÇÃO ARTERIOVENOSA UTERINA APÓS
DOENÇA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL**

Projeto Aplicativo desenvolvido no Programa de Mestrado Profissional em Saúde Perinatal da Maternidade Escola da UFRJ, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre Profissional.

Orientador: Prof. Joffre Amim Jr.

Prof. Antônio Braga

Rio de Janeiro - RJ

Janeiro - 2017

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	52
2 OBJETIVO	53
2.1 Objetivo geral	53
2.1.1 Ações específicas.....	53
3 REFERÊNCIAL TEÓRICO	53
3.1 Embolização	53
4 ANÁLISE DE PROBLEMAS	54
4.1 Conceito da árvore de problemas	54
4.2 Árvore de problemas	55
5 ATORES SOCIAIS	56
5.1 Matriz de identificação e relevância dos atores sociais	56
5.2 Análise de atores sociais	56
6 PLANO DE AÇÃO	57
6.1 1º Operação	57
6.2 2º Operação	58
6.3 3º Operação	58
7 RESULTADOS ESPERADOS	59
8 PROTOCOLO	60
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	62
ANEXOS	63

1. Introdução

A malformação arteriovenosa uterina é uma complicação rara oriunda dos tumores trofoblásticos (TIMMERMAN et al., 2000). Trata-se de um desarranjo na arquitetura vascular miometrial, no local onde houve a invasão trofoblástica, permitindo fluxo direto de sangue do leito arterial para o venoso sem a participação do capilar. É classificada em congênita ou adquirida. Na forma congênita, origina-se de uma diferenciação anômala do plexo capilar primitivo, podendo estar presente em diversas partes do organismo, mais comumente no tecido cerebral. Quando presente no útero, geralmente está relacionada a quadros de sangramento. Na forma adquirida, sua etiopatogenia está relacionada a episódios de traumatismo da matriz uterina, como por exemplo: curetagem uterina, carcinoma endometrial e cervical, cesariana, exposição ao dietilestilbestrol e a doença trofoblástica gestacional (DTG) (HOFFMAN et al., 1997).

Na DTG, há crescimento anárquico do trofoblasto, o qual invade a vasculatura uterina promovendo alterações significativas. A paredes das artérias, antes espessas, tornam-se delgadas, saculares e flácidas. A combinação dessas alterações com um fluxo sanguíneo de alta velocidade, aumentam o risco de rompimento dos vasos e hemorragia. Portanto, sangramento de origem uterina é a sintomatologia mais frequente. Dor pélvica, dispareunia, frêmito, massa palpável e anemia decorrente do sangramento, estão presentes em uma porcentagem menor dos casos (CHEN et al., 2013).

A angiografia pélvica é o exame padrão ouro para o diagnóstico, no entanto, a ultrassonografia com color Doppler vem se mostrando um recurso semiótico de grande valor, aliada à vantagem de ser um procedimento não invasivo. Durante a avaliação angiográfica, o achado clássico é de hipertrofia bilateral das artérias uterinas, cujo o sangue é drenado rapidamente para uma massa tortuosa de veias. Na ultrassonografia em escala de cinza, as imagens são de uma massa miometrial mal definida e heterogênea, com múltiplas estruturas hipocóicas císticas ou tubuliformes com tamanhos variados. A Dopplerfluxometria colorida evidencia o shunt arteriovenoso com um fluxo sanguíneo de baixa resistência e alta velocidade (YOON et al., 2016).

O tratamento da MAVU contempla desde a conduta expectante, reservada às pacientes assintomáticas, até a histerectomia naquelas refratárias aos outros tratamentos. Dentre estes, destacam-se a embolização uterina e a terapêutica farmacológica.

Pacientes portadoras de malformação arteriovenosa uterina apresentam risco de sangramento transvaginal importante com instabilidade hemodinâmica. O tratamento

considerado padrão-ouro é a embolização (YOON et.al, 2016). É efetivo e preserva a capacidade reprodutiva. Porém, sendo a embolização um procedimento invasivo e de acesso restrito, não é utilizado como a primeira opção de tratamento no Centro de Doenças Trofoblásticas do Rio de Janeiro.

Baseada na ação reparadora vascular e coagulativa hormonal, a terapia farmacológica tem sido empregada como primeira alternativa em casos selecionados de pacientes hemodinamicamente estáveis.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Construir protocolo de tratamento farmacológico para pacientes com MAVU após doença trofoblástica gestacional.

2.1.1 Ações específicas

Buscar conhecimento sobre a resposta ao tratamento farmacológico na literatura nacional e internacional;

Padronizar um protocolo com terapêutica farmacológica alternativa.

3. REFERÊNCIAL TEÓRICO

3.1 Embolização

A embolização consiste na injeção de pequenas partículas nos vasos sanguíneos que irrigam a malformação arteriovenosa. A obstrução desses vasos tem como objetivo a isquemia da lesão.

O procedimento deve ser realizado em sala de hemodinâmica e por profissional médico especializado em radiologia intervencionista. Sob anestesia, realiza-se o acesso do cateter pela artéria femoral (uni ou bilateral), que acompanhado por angiografia com subtração digital, chega até as artérias uterinas (distalmente aos ramos alvos da embolização). Estas então, são embolizadas com partículas, sendo as mais utilizadas: partículas de álcool polivinil (PVA) e microesferas. O procedimento termina quando há diminuição do fluxo da injeção do contraste nas artérias uterinas com a imagem de 'end point' ou 'poda de árvore' (BERNARDO et al., 2011).

Observação do quadro clínico é necessária por 24 a 48 horas devido a potenciais complicações imediatas. Após alta hospitalar, a eficácia é avaliada frequentemente, por exames de imagem, verificando-se a ausência do fluxo sanguíneo no local embolizado (BERNARDO et al., 2011).

4. ANÁLISE DE PROBLEMAS

4.1 Conceito da árvore de problemas

Entre as metodologias mais interessantes para desenvolver um projeto de intervenção, encontra-se a “Árvore de Problemas”, que é composta por diagramas que analisam um problema do ponto de vista das causas que o criam e tem como objetivo encontrar as causas dos problemas para desenvolver projetos que as eliminem (CORAL et al., 2009). A árvore é uma ferramenta simples, apresentando vantagens em relação a outras metodologias, principalmente devido ao fácil manuseio, pelo fato de se adequar aos diversos ambientes, contextos e áreas de atuação, além do melhor desempenho no processo de identificação da causa raiz, fundamental para qualquer método de solução de problemas (ORIBE, 2012).

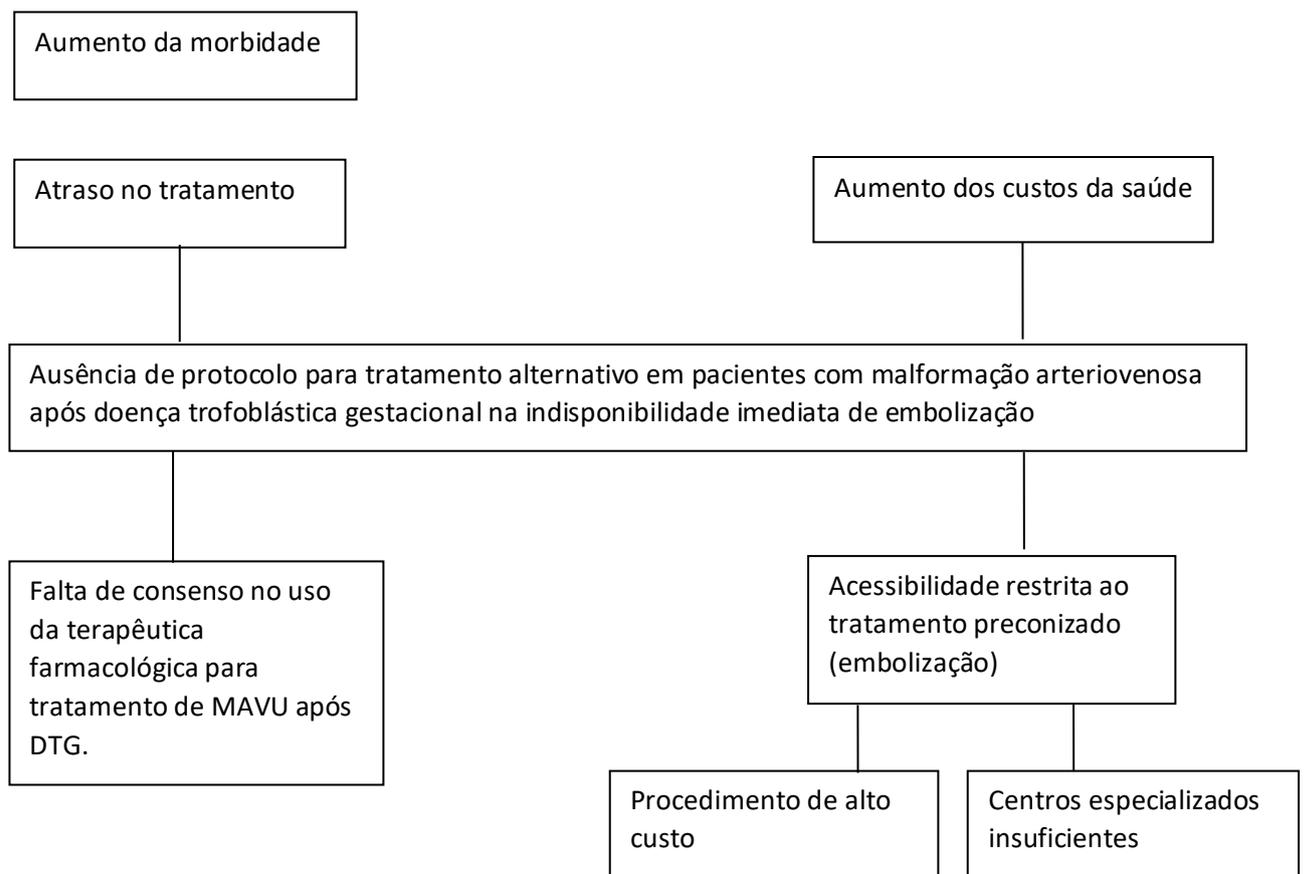
Diversas técnicas podem ser adotadas para construir a Árvore de Problemas. Coral e colaboradores (2009) recomendam a técnica do *Brainstorming* (tempestade de ideias), na qual há reunião de uma equipe com representantes de vários setores da organização e que tenham conhecimento do contexto do problema e da realidade da instituição. Todos são estimulados a lançar livremente suas ideias relacionadas à situação. O objetivo é obter um grande número de possíveis contextualizações, soluções e abordagens, identificando-se causas, consequências e relações entre os setores, áreas e processos. Após essa etapa, a equipe filtra os resultados, eliminando os que não se sustentarem e ampliando os que forem promissores.

A Árvore auxilia na determinação do foco da intervenção, podendo ser definida como uma metáfora, em que a ilustração gráfica mostra a situação-problema representada pelo tronco, as principais causas são representadas pelas raízes e os efeitos negativos que ela provoca na população-alvo do projeto são os galhos e folhas. A metáfora da árvore auxilia a visualização das fases de construção dessas ferramentas/instrumentos, embora não se utiliza a representação gráfica da árvore, propriamente dita, pois sua estruturação se dá por meio de um organograma (BUVINICH, 1999).

4.2 Árvore de Problemas

A partir da análise da árvore, que se inicia da base (causas) perpassando o caule (descriptor do problema) resultando nas consequências (efeitos) conclui-se que acessibilidade restrita à embolização, sendo este o tratamento preconizado na literatura para MAVU após DTG, tanto por seu alto custo financeiro quanto pela insuficiência de centros capacitados para realização, acrescido à falta de consenso no uso da terapêutica farmacológica, propiciam a ausência de protocolo para tratamento alternativo quando há indisponibilidade imediata à embolização. Os efeitos identificados são: aumento dos custos da saúde, atraso no tratamento e aumento da morbidade.

ÁRVORE DE PROBLEMAS



5. ATORES SOCIAIS

Ator social é definido como um grupo organizado de pessoas, ou até mesmo uma única personalidade, que agindo em determinada realidade, é capaz de transformá-la (MATUS, 1989), para tanto é necessário que esse ator tenha: o controle sobre os recursos relevantes; uma organização minimamente estável; um projeto para intervir nessa realidade.

5.1 Matriz de Identificação e relevância dos atores sociais

Ator Social	Valor	Interesse
Direção da ME-UFRJ (Prof. Dr. Joffre Amim Junior)	alto	+
Coord. do Ambulatório Geral da ME/UFRJ (Dr. Rodrigo Rocco)	alto	+
Coord. do Ambulatório de Doença Trofoblástica Gestacional da ME/UFRJ (Prof. Dr. Antônio Braga)	alto	+
Chefes dos outros Centros Brasileiros de DTG	alto	+

5.2 Análise de Atores Sociais:

Na elaboração do protocolo para tratamento alternativo, os setores envolvidos no projeto, tendo como cenário de prática a Maternidade Escola da UFRJ (ME/UFRJ) são: Ambulatório especializado de DTG e a direção geral da ME/UFRJ.

Execução do Projeto: Os atores ativos são: o diretor da unidade, coordenador geral do ambulatório, coordenador do ambulatório especializado de DTG e os chefes dos outros centros brasileiros de DTG. Todos estes atores são de alto valor, ou seja, possuem grande poder de influência e governabilidade, impactando diretamente na viabilidade do projeto.

Direção da ME-UFRJ (Prof. Dr. Joffre Amim Junior). Gestor responsável pela ME/UFRJ e professor responsável pela orientação do projeto.

Coordenador do Ambulatório ME/UFRJ (Dr. Rodrigo Rocco). Responsável pela coordenação direta dos profissionais e serviços do amb. ME/UFRJ.

Coordenador do Ambulatório de DTG na ME/UFRJ (Dr. Antônio Braga). Responsável pela coordenação do serviço do amb. de DTG da ME/UFRJ.

Chefes dos centros de referências nacionais em DTG.

6. PLANO DE AÇÃO

O plano de ação sintetiza o planejamento em relação à execução de cada ação e contribui para o acompanhamento da execução das ações, permitindo ajustes no planejamento. É o instrumento que o gerente de projeto disponibilizará para obter uma visão geral do mesmo. Ele está intimamente relacionado aos objetivos específicos e às metas do projeto porque detalha cada ação planejada no quadro de metas, segundo os responsáveis pela ação, o local, a data, a justificativa e a metodologia de aplicação daquela ação, além do custo estimado e dos indicadores viáveis para o seu acompanhamento. Os recursos necessários devem ser definidos levando-se em conta a metodologia a ser utilizada. São descritos os meios, valores, custos, quantidade, tipo e viabilidade. São esclarecidos os recursos materiais, humanos e financeiros a serem envolvidos no projeto (ORIBE, 2012).

O instrumento de monitoramento e avaliação do projeto permite verificar se foi exequível, se os objetivos foram perseguidos, se a metodologia contribui para atingir as metas. O monitoramento permite ainda verificar se o projeto está caminhando como planejado ou se necessita ajustes. Assim, o monitoramento e a avaliação vão apontar a periodicidade do acompanhamento, como ele será acompanhado e, em caso de desvio, como serão propostas e avaliadas as mudanças. Os indicadores utilizados serão os previstos no plano de ação (ORIBE, 2012).

Com o objetivo de oferecer tratamento alternativo para as pacientes com malformação arteriovenosa após doença trofoblástica gestacional, quando não há disponibilidade imediata à embolização, foi estabelecida a seguinte ação estratégica: disponibilizar protocolo de tratamento farmacológico alternativo para pacientes com MAVU após DTG. Esta ação se dividiu em três momentos operacionais, executados entre março e dezembro de 2016.

6.1 - 1º Operação

A primeira operação consistia em buscar na literatura informações sobre tratamentos farmacológicos utilizados em pacientes com MAVU após DTG. A pesquisa foi realizada por busca na plataforma CAPES (disponibilizada pelo programa de pós-graduação) junto com o apoio da biblioteca e direção da ME. Posteriormente, realizamos pesquisa frequente (trimestral) à plataforma, como forma de avaliação desta operação, e o monitoramento foi realizado através do indicador: número de bases pesquisadas dividido pelo número de bases existentes.

Entre as dificuldades encontradas estavam a restrição de artigos na literatura devido à raridades dos casos estudados; maior financiamento internacional na saúde, facilitando o acesso

à embolização; e o viés de publicação dos casos sem sucesso terapêutico. Como facilidades, tivemos acesso liberado aos artigos através da plataforma CAPES e à comunicação frequente com os outros centros de referência.

O financiamento para esta etapa foi conseguido pelo apoio da instituição (direção da ME). E o organizativo da questão estava em reuniões com o orientador (Antônio Braga) para avaliação dos artigos encontrados.

6.2- 2º Operação

O segundo momento operacional foi o de buscar informações nos centros nacionais de doenças trofoblásticas, os tratamentos farmacológicos utilizados nos casos de pacientes com malformação arteriovenosa uterina. Nossas facilidades eram de: o estado do Rio de Janeiro ser um centro histórico de referência em doença trofoblástica para o Brasil e a Maternidade Escola concentrar a maior parte dos casos. Além desses, a existência de encontros científicos frequentes entre os pesquisadores de mola, sendo estes, momentos ideais para pesquisa de informações atuais.

O financiamento desta etapa foi conseguido pelo apoio da instituição (direção da ME). E o organizativo da questão estava em reuniões com o orientador (Antônio Braga) para discussão dos casos. O critério de avaliação desta etapa foi o de concluir a busca do uso de medicações em todos os centros de referências brasileiros. O tempo necessário foi de 3 meses. A monitorização foi realizada pelo índice: número de centros consultados dividido número de centros nacionais existentes.

6.3- 3º Operação

A terceira operação foi a de construir e disponibilizar o protocolo utilizando terapêutica farmacológica, baseado na experiência nacional e internacional. Tivemos como facilidade: a interligação entre os centros nacionais, a pequena quantidade de profissionais envolvidos no atendimento de pacientes com doença trofoblástica e a elevada qualificação e atualização destes. Como dificuldade, apontamos a diversidade de medicações e doses já utilizadas.

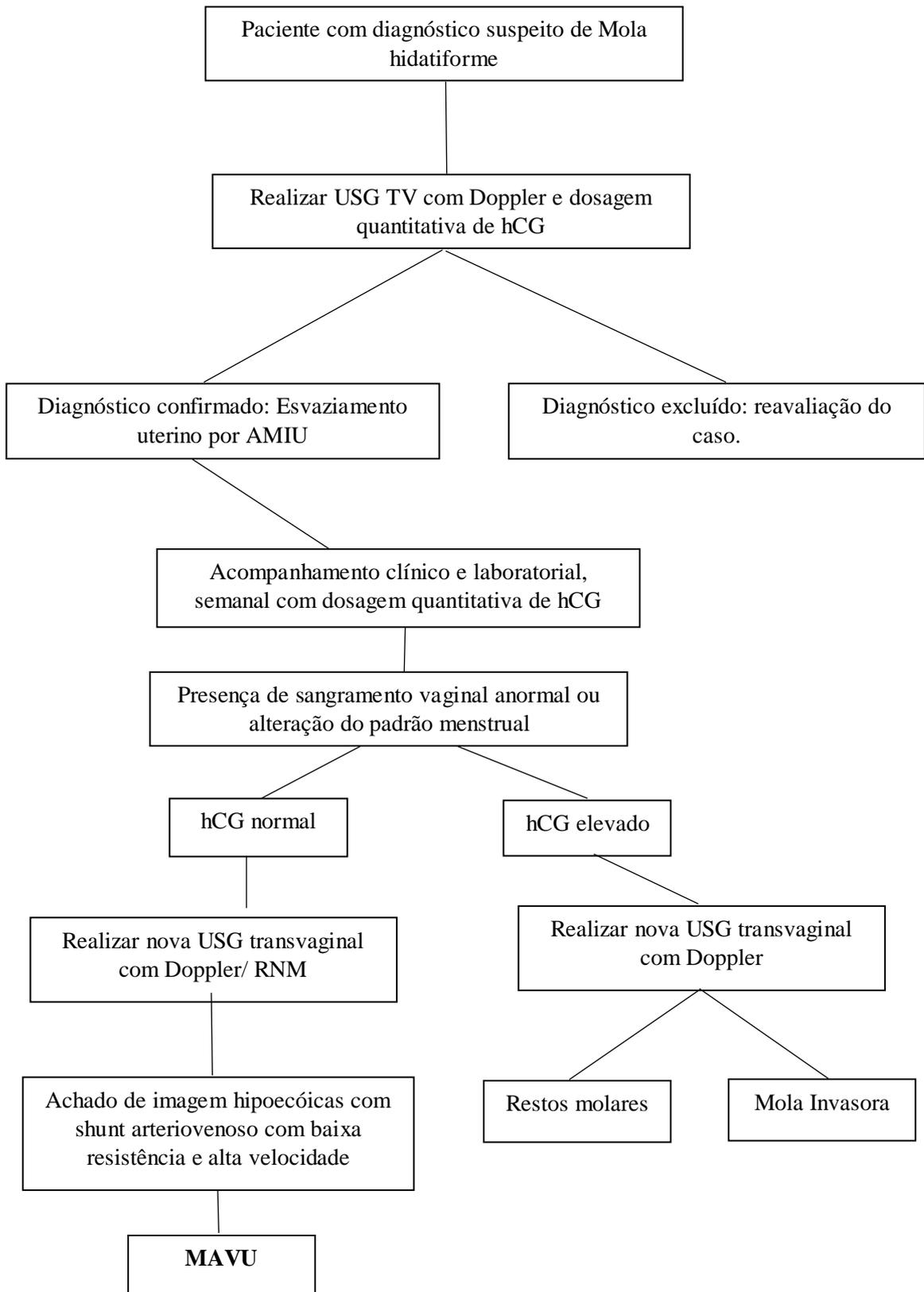
O apoio financeiro, como nas outras etapas, foi dado pela instituição e a organização era feita por reuniões com o orientador. Temos como método de avaliação desta fase, a implantação da proposta nos protocolos assistenciais da Maternidade Escola na linha de cuidado da doença trofoblástica gestacional. A monitorização será realizada por meio do índice: número de pacientes que utilizaram terapêutica farmacológica dividido pelo número de pacientes com MAVU.

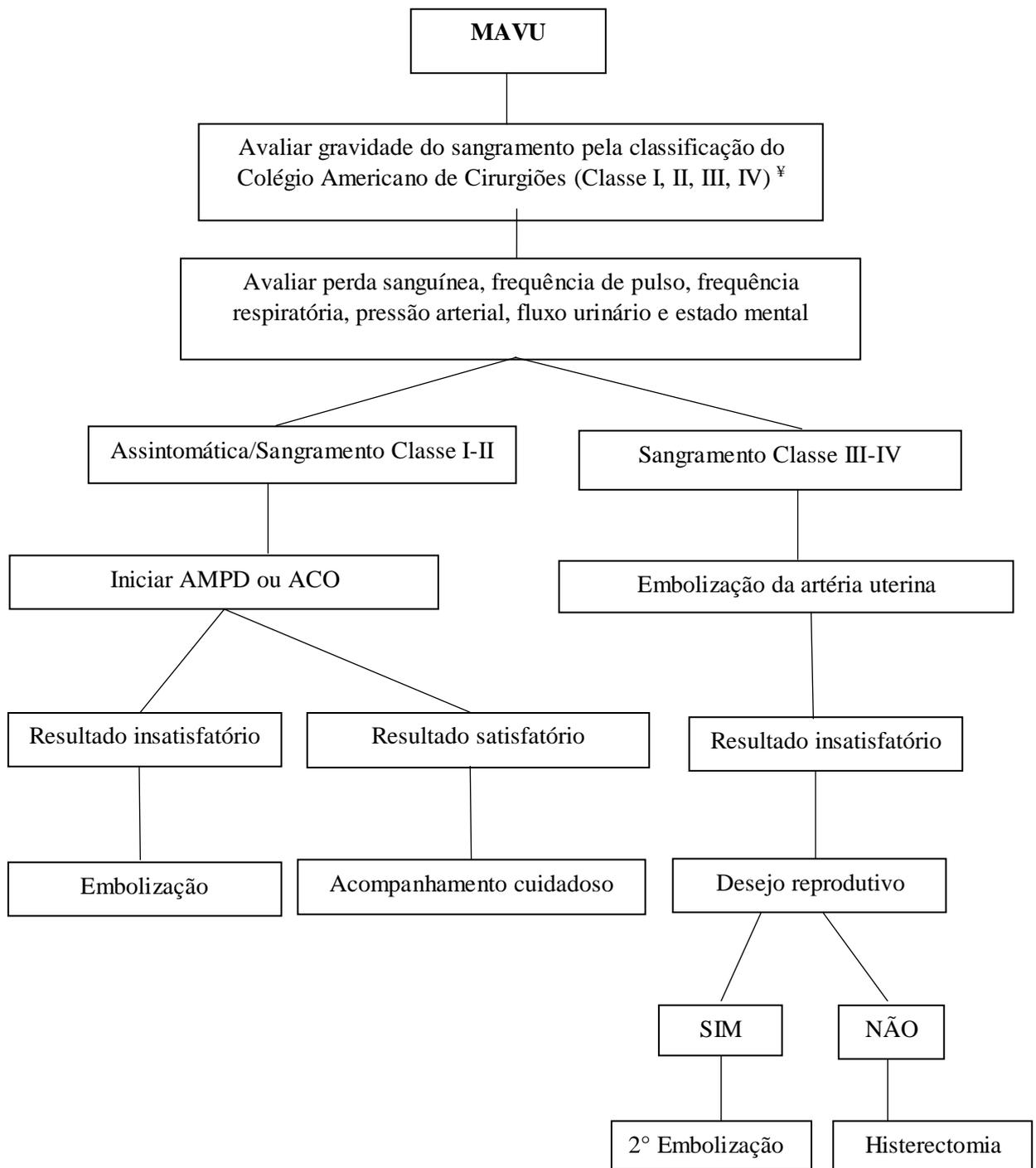
Os detalhes de cada operação encontram-se expostos detalhadamente nas tabelas em anexo (I).

7. RESULTADOS ESPERADOS

Esperamos que o produto do nosso projeto seja aceito e incorporado ao protocolo assistencial da Maternidade Escola da UFRJ e que o objetivo principal de melhorar o prognóstico das futuras gestações das pacientes com MAVU após DTG e secundariamente, diminuir os custos do tratamento dessa doença, seja alcançado.

8 PROTOCOLO





ʏ - Colégio Americano de Cirurgiões

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BERNARDO, A.; GOMES, MT.; CASTRO, RA., et al. Impact of the myoma arterial embolization by uterine volume, diameter myoma greater and in the ovarian function. **Rev Bras Ginecol Obstet.**, v.33, n.8, p.201-206, 2011.
- BUVINICH, M. R. Ferramentas para o monitoramento e avaliação de programas e projetos sociais. **Cadernos de Políticas Sociais**, série Documentos para Discussão., n.10, 1999.
- CHEN, Y., et al. Embolization of uterine arteriovenous malformation. **Iran J Reprod Med.**, v.11, n.2, p.159-166, 2013.
- COMMITTEE ON TRAUMA. Advanced trauma life support for doctors: ATLS student course manual. Chicago, IL: **American College of Surgeons.**, 2008.
- CORAL, E., OGLIARI, A., ABREU, A. F. (orgs.). Gestão integrada da inovação: estratégia, organização e desenvolvimento de produtos. 1.ed. São Paulo: Atlas, 2009.
- HOFFMAN, M.K., et al. Arteriovenous malformations of the uterus: an uncommon cause of vaginal bleeding. **Obstet Gynecol Surv.**, v.52, n.12, p.736-740, 1997.
- MATUS, C. Carlos Matus e o planejamento estratégico situacional. In: RIVERA, F. J. U. (Org.). Planejamento e programação em saúde: um enfoque estratégico. São Paulo: Cortez, 1989.
- ORIBE, C. Y. Diagrama de Árvore: a ferramenta para os tempos atuais. 2012. Disponível em: <<http://www.qualitypro.com.br/artigos/diagrama-de-arvore-a-ferramenta-para-os-tempos-atuais#sthash.ssQzx6vb.dpuf>>. Acesso em: 15out2016.
- TIMMERMAN, D., et al. Vascular malformations in the uterus: ultrasonographic diagnosis and conservative management. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.**, v.92, n.1, p.171-178, 2000.
- YOON, D.J., et al. A Systematic Review of Acquired Uterine Arteriovenous Malformations: Pathophysiology, Diagnosis, and Transcatheter Treatment. **Am J Perinatol Rep.**, v. 6, n.1, p. 6-14, 2016.

ANEXOS DO PROJETO APLICATIVO

BUSCAR NA LITERATURA INFORMAÇÕES SOBRE TRATAMENTOS FARMACOLÓGICOS EM PACIENTES COM MALFORMAÇÃO ARTERIOVENOSA APÓS DOENÇA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL		OPERAÇÃO 1
<ul style="list-style-type: none"> - RARIDADE DOS CASOS (LITERATURA RESTRITA COM PREDOMINÂNCIA DE RELATOS DE CASOS). - MAIOR FINANCIAMENTO INTERNACIONAL PARA A SAÚDE. - VIÉS DE PUBLICAÇÃO DOS CASOS SEM SUCESSO. 		DIFICULDADES
<ul style="list-style-type: none"> - FACILIDADE DE BUSCA DOS ARTIGOS ATRAVÉS DA PLATAFORMA CAPES. - COMUNICAÇÃO FREQUENTE COM OS OUTROS CENTROS DE REFERÊNCIA. 		FACILIDADES
APOIO DA INSTITUIÇÃO		FINANCEIROS
REUNIÃO DA MESTRANDA E ORIENTADOR		ORGANIZATIVOS
COORDENAÇÃO DO AMB. DE DTG	DIREÇÃO DA ME/ UFRJ	PODER
<ul style="list-style-type: none"> - ESTRUTURA FÍSICA DA ME/ UFRJ - APOIO DA BIBLIOTECA - PLATAFORMA CAPES 		MATERIAIS
3 MESES		CRONOGRAMA
DRA. LANA DE LOURDES AGUIAR LIMA - MESTRANDA PROF. ANTONIO BRAGA - COORDENADOR DO AMB. DTG PROF. JOFFRE AMIM - DIREÇÃO DA ME		RESPONSÁVEL
PESQUISA FREQUENTE À PLATAFORMA CAPES DOS ARTIGOS PUBLICADOS ATÉ O ANO 2015		AVALIÇÃO
AVALIAR A RELAÇÃO COMO INDICADOR DE MONITORIZAÇÃO: NÚMERO DE BASES PESQUISADAS/ NÚMERO DE BASES EXISTENTES		MONITORAMENTO

BUSCAR NOS CENTROS NACIONAIS DE DOENÇAS TROFOBLÁSTICAS, OS TRATAMENTOS FARMACOLÓGICOS JÁ UTILIZADOS NOS CASOS DE PACIENTES COM MALFORMAÇÃO ARTERIOVENOSA UTERINA		OPERAÇÃO 2
- RARIDADE DOS CASOS. - AUSÊNCIA DE UMA FICHA DE ATENDIMENTO ESPECÍFICO PARA MAVU		DIFICULDADES
-MATERNIDADE ESCOLA É UM CENTRO DE DOENÇAS TROFOBLÁSTICA E CONCENTRA OS CASOS DESDE O INÍCIO DOS CENTROS NACIONAIS. - RIO DE JANEIRO É UM CENTRO HISTÓRICO DE REFERÊNCIA EM DOENÇA TROFOBLÁSTICA. - ENCONTROS CIENTÍFICOS FREQUENTES COM OS PESQUISADORES EM MOLA.		FACILIDADES
APOIO DA INSTITUIÇÃO		FINANCEIROS
REUNIÃO DA MESTRANDA E ORIENTADOR		RECURSOS ORGANIZATIVOS
COORDENAÇÃO DO AMB. DE DTG	DIREÇÃO DA ME/ UFRJ	PODER
ESTRUTURA FÍSICA DA ME/ UFRJ		MATERIAIS
3 MESES		CRONOGRAMA
DRA. LANA DE LOURDES AGUIAR LIMA - MESTRANDA PROF. ANTONIO BRAGA - COORDENADOR DO AMB. DTG PROF. JOFFRE AMIM- DIREÇÃO DA ME		RESPONSÁVEL
CONCLUIR A BUSCA SOBRE OS TRATAMENTOS FARMACOLÓGICOS JÁ UTILIZADOS NOS CENTROS NACIONAIS		AVALIÇÃO
AVALIAR A RELAÇÃO COMO INDICADOR DE MONITORIZAÇÃO: NÚMERO DE CENTROS CONSULTADOS/ NÚMERO DE CENTROS NACIONAIS.		MONITORAMENTO

DISPONIBILIZAR PROTOCOLO UTILIZANDO TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA ALTERNATIVA BASEADO NA EXPERIÊNCIA NACIONAL E INTERNACIONAL		OPERAÇÃO 3
DIVERSIDADE DAS MEDICAÇÕES UTILIZADAS		DIFICULDADES
<ul style="list-style-type: none"> - CENTROS NACIONAIS INTERLIGADOS. - POUCOS PROFISSIONAIS ENVOLVIDOS. - PROFISSIONAIS QUALIFICADOS E ATUALIZADOS. 		FACILIDADES
APOIO DA INSTITUIÇÃO		FINANÇEIROS
REUNIÃO DA MESTRANDA E ORIENTADOR		ORGANIZATIVOS
COORDENAÇÃO DO AMB. DE DTG	DIREÇÃO DA ME/ UFRJ	PODER
<ul style="list-style-type: none"> - ESTRUTURA FÍSICA E PROFISSIONAIS DA ME/ UFRJ. - RECURSOS HUMANOS. 		MATERIAIS
3 MESES		CRONOGRAMA
DRA. LANA DE LOURDES AGUIAR LIMA - MESTRANDA PROF. ANTONIO BRAGA - COORDENADOR DO AMB. DTG PROF. JOFFRE AMIM - DIREÇÃO DA ME		RESPONSÁVEL
- IMPLANTAÇÃO DA PROPOSTA NOS PROTOCOLOS ASSISTENCIAIS NA MATERNIDADE ESCOLA NA LINHA DE CUIDADO DA DOENÇA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL		AVLIAÇÃO
NÚMERO DE PACIENTES QUE UTILIZARAM TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA/ NÚMERO DE PACIENTES COM MALFORMAÇÃO ARTERIOVENOSA UTERINA		MONITORAMENTO

APÊNDICE C – 1º ARTIGO (PUBLICADO)

Correlações clinicorradiológicas em pacientes com doença trofoblástica gestacional*

Clinical and radiological correlations in patients with gestational trophoblastic disease

Lana de Lourdes Aguiar Lima¹, Raphael Câmara Medeiros Parente², Izildinha Maestá³, Joffre Amim Junior⁴, Jorge Fonte de Rezende Filho⁵, Carlos Antonio Barbosa Montenegro⁶, Antônio Braga⁷

Lima LLA, Parente RCM, Maestá I, Amim Junior J, Rezende Filho JF, Montenegro CAB, Braga A. Correlações clinicorradiológicas em pacientes com doença trofoblástica gestacional. Radiol Bras. 2016 Jul/Ago;49(4):241-250.

Resumo Doença trofoblástica gestacional é anomalia da gravidez que engloba um grupo de doenças derivadas do trofoblasto, diferentes entre si na propensão para regressão, invasão, metástase e recidiva. No passado, era comum a paciente portadora de gravidez molar apresentar sintomas exuberantes: hemorragia copiosa, cistos tecaluteínicos, útero aumentado para a idade gestacional, pré-eclâmpsia precoce, hiperêmese e hipertireoidismo. Atualmente, com o diagnóstico precoce feito pela ultrassonografia, a maioria das pacientes é diagnosticada ainda na fase assintomática. Nos casos em que há progressão para neoplasia trofoblástica gestacional, o estadiamento feito com a dopplerfluxometria pélvica e a radiografia de tórax, eventualmente com a tomografia computadorizada e a ressonância magnética, é fundamental na avaliação da escolha do tratamento antineoplásico. Por ser uma doença incomum e grave, que acomete mulheres no menacme, mas cujo tratamento adequado determina elevadas taxas de cura, é fundamental que os radiologistas estejam familiarizados com essa entidade clínica, a fim de auxiliar no diagnóstico precoce e promover seu correto acompanhamento imagiológico.

Unitermos: Mola hidatiforme; Doença trofoblástica gestacional; Radiologia.

Abstract Gestational trophoblastic disease is an abnormality of pregnancy that encompasses a group of diseases that differ from each other in their propensity for regression, invasion, metastasis, and recurrence. In the past, it was common for patients with molar pregnancy to present with marked symptoms: copious bleeding; theca lutein cysts; uterus larger than appropriate for gestational age; early preeclampsia; hyperemesis gravidarum; and hyperthyroidism. Currently, with early diagnosis made by ultrasound, most patients are diagnosed while the disease is still in the asymptomatic phase. In cases of progression to trophoblastic neoplasia, staging—typically with Doppler flow studies of the pelvis and chest X-ray, although occasionally with computed tomography or magnetic resonance imaging—is critical to the choice of an appropriate antineoplastic therapy regimen. Because it is an unusual and serious disease that affects women of reproductive age, as well as because its appropriate treatment results in high cure rates, it is crucial that radiologists be familiar with gestational trophoblastic disease, in order to facilitate its early diagnosis and to ensure appropriate follow-up imaging.

Keywords: Hydatidiform mole; Gestational trophoblastic disease; Radiology.

* Trabalho realizado no Centro de Doenças Trofoblásticas do Rio de Janeiro, Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

1. Mestranda do Programa de Saúde Perinatal da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2. Doutor, Médico do Instituto de Ginecologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

3. Doutora, Professora Adjunta de Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (Unesp), Botucatu, SP, Brasil.

4. Doutor, Professor Associado de Obstetrícia da Faculdade de Medicina, Diretor da Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

5. Doutor, Professor Titular de Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

7. Doutor, Professor Adjunto de Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, e da Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ, Brasil.

Endereço para correspondência: Dra. Lana de Lourdes Aguiar Lima. Maternidade Escola – UFRJ. Rua das Laranjeiras, 180, Laranjeiras. Rio de Janeiro, RJ, Brasil, 22240-003. E-mail: lanalima@hotmail.com.

Recebido para publicação em 27/4/2015. Aceito, após revisão, em 9/9/2015.

INTRODUÇÃO

A doença trofoblástica gestacional (DTG) compreende um grupo de afecções derivadas do crescimento anômalo do tecido trofoblástico. Apresenta um espectro clínico benigno, representado pela mola hidatiforme (MH) completa (MHC) e parcial (MHP), e formas malignas que caracterizam a neoplasia trofoblástica gestacional (NTG), na qual se incluem a mola invasora, o coriocarcinoma, o tumor trofoblástico do sítio placentário (TTSP) e o tumor trofoblástico epitelioide (TTE)⁽¹⁻⁴⁾.

papel tanto no diagnóstico precoce, diminuindo a morbimortalidade da gravidez molar, quanto no estadiamento e seguimento das pacientes com NTG, orientando o tratamento rigoroso e sistemático. A ultrassonografia (US) é o exame inicial utilizado para o diagnóstico da MH, associada à dosagem sérica da subunidade beta da gonadotrofina coriônica humana (β -hCG)^(1,3). Ainda que a radiografia de tórax seja

inicialmente recomendada para o rastreamento de metástases, a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) têm sido globalmente incorporadas na avaliação de doença metastática^(2,4), notadamente nos casos clínicos mais complexos⁽²⁾.

Nesta revisão apresentaremos correlações clinicoradiológicas em pacientes com DTG, descrevendo a indicação diagnóstica, pormenores radiológicos e associação terapêutica desses métodos ancilares, demais de atualizar de modo sumário essa importante complicação da gravidez.

EPIDEMIOLOGIA DA DTG

A MH é responsável por 80% de todos os tipos de DTG, ocorrendo entre 0,6 e 1,1 de 1.000 gestações na América do Norte⁽⁵⁾. No Brasil, estima-se que a MH ocorra em 1:200–400 gestações⁽⁶⁾, cerca de 5 a 10 vezes mais frequente que na América do Norte e na Europa⁽⁷⁾, refletindo talvez diferentes influências alimentares e genéticas.

O coriocarcinoma, no entanto, é mais raro e possui uma incidência de 1 em 20.000–40.000 gestações⁽⁸⁾. Atualmente, há poucos dados sobre o TTSP e o TTE na literatura. Um recente estudo realizado no Reino Unido sugere que essas formas representam apenas 0,2% dos casos de DTG⁽⁹⁾.

Um aumento no risco de gestação molar é encontrado em mulheres acima de 45 anos, em jovens com idade abaixo de 16 anos, em gestações subsequentes a uma molar (aumento de 1% após uma gestação e de 15% a 20% após duas) e história progressiva de abortamentos espontâneos⁽⁷⁾.

Etiopatogenia da MH

A MH é um erro da fertilização. A MHC origina-se da fecundação de um oócito sem cromossomos maternos por um espermatozoide haploide com posterior duplicação do DNA paterno, originando ovo com cariótipo diploide 46,XX de origem exclusivamente partenogenética. Em menos de 10% dos casos a MHC pode originar-se da fertilização de um oócito sem material genético por dois espermatozoides distintos (dispermia), resultando em um ovo com cariótipo 46,XX ou 46,XY exclusivamente androgenético. Tal aberração não permite a formação de tecido embrionário ou de seus anexos. Já a MHP resulta da fecundação de um oócito normal por dois espermatozoides, gerando zigoto com cariótipo triploide diândrico 69,XXY ou 69,XXX⁽¹⁰⁾. Nesses casos, é comum a identificação de um embrião, ou mesmo feto, sempre malformado, exibindo anexos anômalos.

Aspectos clínicos da MH

Enquanto as pacientes com MHC apresentam-se classicamente com sangramento vaginal (84%), aumento do volume uterino (50%), cistose tecalutêinica (40%) e altos níveis de β -hCG (50%), a MHP simula um quadro de aborto comum⁽¹¹⁾. Atualmente, alguns sinais e sintomas tornaram-se incomuns, resultado do diagnóstico precoce decorrente do uso sistemático da US no rastreamento precoce da gravidez no primeiro trimestre. São eles: anemia, hiperêmese

gravídica, hipertireoidismo, insuficiência respiratória e pré-eclâmpsia⁽¹²⁾.

Diagnóstico e tratamento da MH

O diagnóstico da MH deve ser baseado na combinação da anamnese, exame físico, dosagem sérica de β -hCG e da US^(1,13). O nível de β -hCG (usualmente maior que 100.000 mUI/mL) pode apresentar grande variação, tanto na gestação normal e múltipla quanto na gravidez molar, e quando é considerado de forma isolada, pode confundir o diagnóstico⁽³⁾. Portanto, a US é considerada o principal método diagnóstico na MH^(1,6,11).

Após estabelecido o diagnóstico, a paciente deve ser encaminhada a um centro de referência no tratamento de DTG, onde prosseguirão com o esvaziamento do conteúdo uterino pelo método de vacuoaspiração^(1,2). Este método é preferível em razão do menor risco de perfuração uterina, quando comparado à curetagem. Exame histopatológico deve ser realizado para confirmar a suspeita e identificar o tipo histológico de MH.

Espera-se que o nível de β -hCG decline após o procedimento de esvaziamento e dosagens subsequentes são realizadas semanalmente. Após três resultados normais, segue-se com as medidas mensais por seis meses, a fim de detectar recorrência e malignidade⁽¹³⁾. Nova gestação deve ser evitada durante este período.

NTG

A NTG é identificada consoante os critérios da International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)⁽¹⁴⁾: presença de níveis de β -hCG em platô por mais de três semanas (dias 1, 7, 14 e 21); elevação nos níveis de β -hCG por mais de duas semanas (dias 1, 7 e 14); diagnóstico histopatológico de coriocarcinoma; elevação dos níveis de β -hCG por seis meses ou mais após o esvaziamento uterino. A ocorrência de NTG após MHC é de 18% a 29% e após MHP é de 0,5% a 11%⁽¹²⁾.

A mola invasora é a tipo mais comum de NTG, pois na maioria dos casos o diagnóstico é feito com a neoplasia confinada ao útero⁽¹⁵⁾. O coriocarcinoma é mais raro e comumente causa metástase a distância. Caracteristicamente, está associado com extensa necrose e hemorragia tecidual⁽¹⁶⁾.

O TTSP é responsável por menos de 1% dos casos de NTG. Diferencia-se dos demais por produzir baixos níveis de β -hCG, apresentar imunexpressão elevada de lactogênio placentário humano e crescimento celular indolente com tendência a metástase linfática. O TTE é variante extremamente rara, possuindo comportamento clinicamente semelhante ao TTSP⁽¹⁷⁾.

Após o diagnóstico da NTG, deve-se iniciar o rastreamento de metástases. Utilizamos as diretrizes da European Society of Medical Oncology, que recomendam avaliação inicial feita por meio da US com dopplerfluxometria pélvica e de radiografia de tórax. Em havendo metástases pulmonares, indica-se avaliação cerebral por RM e abdominal por TC⁽¹⁸⁾.

Tratamento da NTG

O tratamento da NTG é essencialmente quimioterápico, não sendo mandatório diagnóstico histopatológico para iniciá-lo^(1,19). Precede o tratamento o estadiamento anatômico que permite a comparação de resultados entre os diversos centros de referência (Tabela 1)⁽²⁰⁾, assim como o escore de risco para quimiorresistência da FIGO (Tabela 2)⁽⁷⁾, fundamental para guiar a estratégia terapêutica (não sendo válido para os casos de TTSP e TTE)⁽²¹⁾.

Metástases são identificadas em cerca de 10% a 19% das pacientes com NTG, sendo o pulmão o sítio mais comum (76% a 87%), seguido pela vagina (30%), fígado (10%), cérebro (10%) e em menor monta, rins, sistema gastrointestinal e baço⁽²⁾. São primariamente hematogênicas, com exceção da vagina, que ocorre por disseminação contígua⁽²²⁾.

A quimioterapia com agente único é o tratamento para a NTG de baixo risco (escore ≤ 6). Metotrexate ou actinomicina-D são as medicações de primeira linha, induzindo remissão em 50% a 90% dos casos⁽⁷⁾. Para pacientes com NTG de alto risco (escore ≥ 7) ou em estágio IV é necessário tratamento com múltiplos agentes antineoplásicos. Um dos esquemas mais utilizado é a combinação de etoposide, metotrexate, actinomicina-D, alternando semanalmente com ciclofosfamida e vincristina⁽²³⁾. Mesmo os casos metastáticos, notadamente se conduzidos em centros de referência, apresentam bom prognóstico, com taxa de cura maior que 90%⁽⁴⁾.

Cirurgia e radioterapia podem ser necessárias em certas pacientes com NTG de alto risco, principalmente nas com quimiorresistência. O TTSP e o TTE respondem mal à quimioterapia, devendo ser tratados com quimioterapia e cirurgia (histerectomia, por vezes com linfadenectomia pélvica)⁽²⁴⁾. A taxa de sobrevida em cinco anos, nos casos de TTSP e TTE, vai de 100% na doença localizada para 50% a 60% nos casos metastáticos⁽⁴⁾.

A taxa de recidiva da NTG está em torno de 3%, ocorrendo também, com mais frequência, durante o primeiro ano de seguimento. Por isso, monitoramento cuidadoso de hCG e contracepção são fundamentais. Braga et al. relataram que, durante os 6 meses seguintes ao término da quimioterapia, há elevação do risco de abortamento e de resultado perinatal adverso, devendo-se postergar a gravidez ao menos após 6 meses da última sessão de quimioterapia⁽²⁵⁾. Após esse período, a fertilização não parece ser afetada, sendo reportadas gestações exitosas em mais de 80% das pacientes submetidas a quimioterapia para o tratamento de NTG⁽²⁶⁾.

CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS DA DTG

US na gravidez molar

A US é o exame de imagem inicial na investigação nos casos de gravidez molar. Uma dosagem sérica de β -hCG anormalmente elevada para idade gestacional precoce gera a suspeita de MH. Nesses casos, a US é mandatória para excluir essa contrafação reprodutiva⁽²⁷⁾.

A via do exame pode ser transabdominal ou transvaginal. O exame por acesso vaginal fornece o estudo pormenorizado das lesões uterinas (morfologia e grau de invasão) devido à resolução espacial superior e à proximidade anatômica com a área estudada⁽²⁾. A US de MH pode apresentar uma massa intrauterina de ecogenicidade variável (a maioria sendo ecogênica)^(1,27,28), com vesículas pequenas, múltiplas e difusamente distribuídas dentro de um útero aumentado de volume^(1,2,19). Estas lesões vesiculares clássicas, identificadas como “tempestade de neve”, “cachos de uvas” ou “granular”, variam de 1 a 30 mm no tamanho e representam as vilosidades hiperplásicas e hidrópicas vistas na US transvaginal de primeiro trimestre (Figura 1). No segundo trimestre, os espaços anecoicos aumentam em número e tamanho, tornando o diagnóstico mais fácil, inclusive pela US transabdominal⁽²⁷⁾. Em alguns serviços, apesar da superioridade da imagem do exame transvaginal, as pacientes pré-quimioterapia normalmente não realizam este método pelo risco de coexistência de metástase vaginal, a qual possui risco de sangramento importante⁽²⁾.

A diferenciação pela imagem entre MHC e MHP pode ser difícil. A sensibilidade em detectar a MHC é maior e aumenta após a 16ª semana de gestação⁽⁷⁾. O diagnóstico deve

Tabela 1—Sistema de estadiamento para NTG – FIGO 2000.

Estádio I	Doença confinada ao útero
Estádio II	NTG estendeu-se para fora do útero, mas limitada ao sistema genital
Estádio III	NTG estendeu-se aos pulmões, com ou sem envolvimento do sistema genital
Estádio IV	Todos os outros sítios de metástase

Tabela 2—Sistema de escore de risco – FIGO 2000.

	Escore FIGO			
	0	1	2	4
Idade (anos)	< 40	≥ 40	—	—
Gestações anteriores	Mola	Aborto	Termo	—
Intervalo da gestação (meses)	< 4	4–6	7–12	> 12
β -hCG pré-tratamento (mIU/mL)	< 10^3	10^3 – 10^4	10^4 – 10^5	> 10^5
Maior medida do tumor incluindo útero (cm)	< 3	3–5	≥ 5	—
Sítio de metástase	Pulmão	Baço, rim	Trato gastrointestinal	Fígado, cérebro
Número de metástases	0	1–4	5–8	> 8
Tratamento quimioterápico anterior	—	—	Uma droga	Duas ou mais drogas

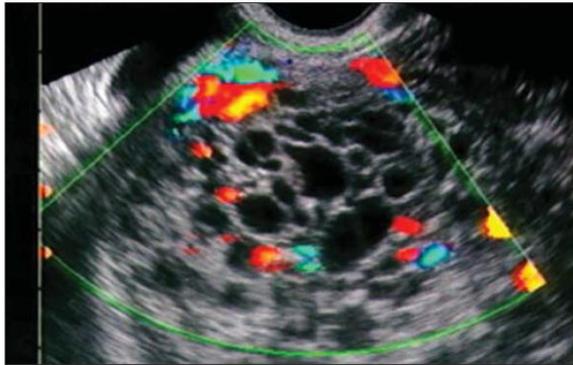


Figura 1. Ultrassonografia transvaginal realizada em uma paciente com sangramento na 14ª semana de gestação. Exame mostrando útero aumentado de tamanho, com a cavidade endometrial preenchida por material amorfo, com múltiplas áreas anecogênicas, sugerindo mola hidatiforme completa. Notar ausência de produto embrionário e seus anexos. Na análise dopplerfluxométrica pode-se observar que não há fluxo vascular entre as vesículas, salientando sua característica avascular.

ser sempre confirmado por exame histopatológico do tecido obtido após esvaziamento uterino⁽²⁾. Sebire et al.⁽²⁹⁾ revisaram 155 exames histopatológicos com suspeita ultrassonográfica de gravidez molar. Apenas 34% destes tiveram o diagnóstico confirmado, sendo a grande maioria definida como aborto. O valor preditivo positivo da US foi maior nos casos de MHC, comparado com os de MHP (58% versus 17%).

No estudo com maior casuística já realizado sobre o papel da US no diagnóstico da gravidez molar, com mais de 1.000 pacientes, foi reportado que a sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo positivo e o valor preditivo negativo da US foram 44%, 74%, 88% e 23%, respectivamente⁽³⁰⁾.

Na MHC não há a presença de feto ou partes fetais, exceto em casos raros (1% a 2%) de coexistência de uma gestação gemelar diploide dizigótica (Figura 2). Nestes, a

diferenciação da mola trissômica parcial é feita pela identificação de uma placenta normal separada^(1,2,27).

A MHP apresenta-se com tecido placentário espessado contendo várias lesões císticas anecoicas⁽³¹⁾, podendo possuir membranas amnióticas e uma circulação umbilical funcional (Figura 3)⁽³²⁾. Normalmente, está associada com saco gestacional ou feto malformado, podendo este apresentar características como hidrocefalia, sindactilia, lábio leporino ou restrição de crescimento⁽¹²⁾. A degeneração hidrópica placentária, presente em alguns casos de abortamento embrionário, possui imagem similar à placenta da MHP, dificultando o diagnóstico pelo ultrassonografista⁽³⁾.

Em mais de 40% dos casos, os cistos tecaluteínicos com mais de 6 cm de diâmetro podem ser visualizados. Caracteristicamente, são bilaterais, multiloculares e não necessitam de tratamento (Figura 4)⁽¹⁾. Derivam da hiperestimulação ovariana pelos altos níveis de gonadotrofinas circulantes e,

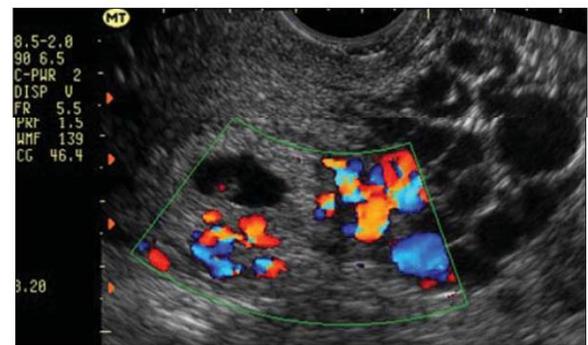


Figura 3. Ultrassonografia transvaginal demonstrando embrião e área decidual preenchida por imagens anecogênicas sugerindo mola hidatiforme parcial. Como a paciente encontrava-se clinicamente estável, e havendo batimento cardíaco embrionário, optou-se por conduta expectante, até que se constatou morte fetal na 14ª semana de gestação e se indicou indução de abortamento molar.

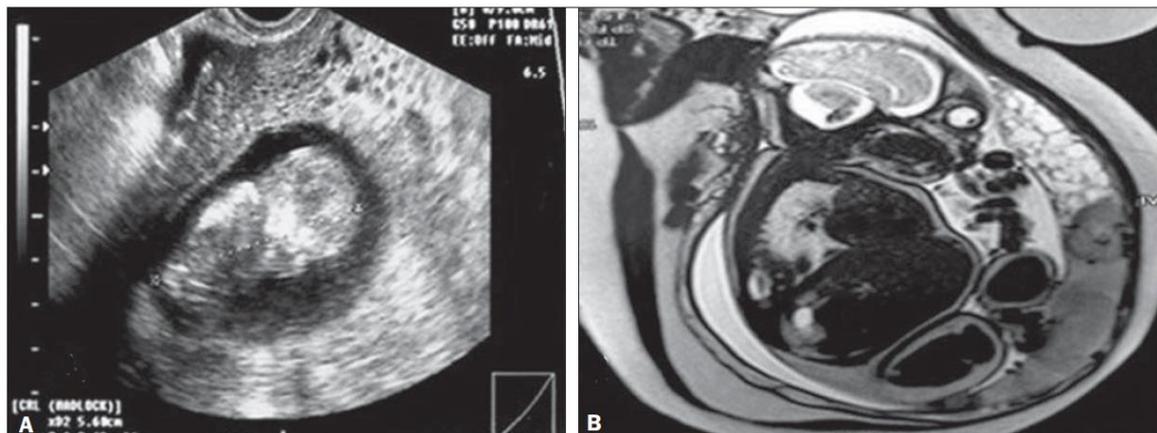


Figura 2. A: Ultrassonografia transvaginal de rotina obstétrica na 12ª semana de gestação mostrando feto de morfologia normal e área placentária sugerindo mola hidatiforme completa. **B:** Ressonância magnética feita na 27ª semana de gestação identificando feto sem anomalias morfológicas e duas áreas placentárias distintas: uma de aspecto normal e outra caracterizada por múltiplas áreas vesiculares, hiperintensas, sugerindo trata-se de gravidez molar gemelar. A gestação foi interrompida na 28ª semana de gestação por pré-eclâmpsia grave (hipertensão grave, síndrome HELLP e edema agudo de pulmão) e feita cesariana. O recém-nascido, prematuro extremo, sobreviveu sem sequelas. A paciente ficou bem após a cesariana e teve alta do seguimento pós-molar após 12 meses de dosagens normais de β -hCG, sem necessidade de quimioterapia.

No estudo das artérias uterinas, durante o primeiro trimestre de uma gestação normal, a dopplerfluxometria mostra padrões de onda de alta impedância com velocidades diastólicas baixas, exceto no sítio de implantação placentária. Este último, devido à invasão vascular fisiológica pelo tecido trofoblástico, apresenta baixo fluxo de impedância^(2,27). No segundo e no terceiro trimestres há redução da impedância, pelo avançar fisiológico da invasão arterial do trofoblasto. No entanto, na gestação molar, já no primeiro trimestre, há alta velocidade de fluxo e padrões de onda de baixa impedância, devido ao maior grau de invasão arterial pela proliferação anormal do trofoblasto^(27,28). Zhou et al. compararam os IRs da artéria uterina de pacientes com MH (completa e parcial) com casos de pacientes com NTG, encontrando menores índices na segunda amostra. Apesar de não haver unanimidade sobre os valores, um IR menor que 0,4 e um IP menor que 1,5 indicam uma artéria uterina de baixa resistência, típica da NTG⁽³¹⁾.

É importante lembrar que essas características dopplerfluxométricas não são específicas. Outras doenças podem apresentar aparência similar, como casos de tecido trofoblástico de aborto residual ou de gestação ectópica, doença inflamatória pélvica, outras doenças malignas uterinas, diverticulite ou apendicite com abscessos e malformações arteriovenosas uterinas⁽¹⁹⁾.

O IP da artéria uterina é uma medida indireta da vasculatura funcional do tumor, sendo considerado como preditor de resistência à quimioterapia, principalmente com metotrexate, independentemente do escore da FIGO⁽³⁵⁾. Sabe-se que IP diminuído indica aumento das comunicações arteriovenosas e neovascularização. Sita-Lumsden et al. mostraram que pacientes com IP da artéria uterina menor ou igual a 1 possuem um risco absoluto de resistência ao metotrexate de 67% comparado com 42% quando o IP da artéria uterina é maior que 1⁽³⁶⁾.

A dopplerfluxometria pode também ser utilizada na avaliação da resposta à quimioterapia. *Pari passu* à queda dos níveis séricos de β -hCG, visualiza-se também regressão dos espaços císticos vasculares da massa intramiometrial. Durante o acompanhamento pós-tratamento, pode-se também diagnosticar complicações da doença, como as malformações arteriovenosas uterinas^(2,27).

Radiografia de tórax na NTG

A radiografia de tórax é o exame de escolha para avaliação inicial da neoplasia metastática pulmonar. Há três formas básicas de apresentação radiológica de NTG metastática pulmonar: típica, alveolar e embólica. A imagem típica é a de nódulos densos com contornos bem definidos, geralmente múltiplos e bilaterais (Figura 7). Quando há acometimento alveolar, pode-se encontrar múltiplas nodulações e pequenas opacificações, pouco definidas, similares à imagem de processos inflamatórios. Imagens radiográficas de hipertensão pulmonar e alterações cardiovasculares podem sugerir a ocorrência de fenômenos tromboembólicos⁽³⁷⁾. Outras alte-

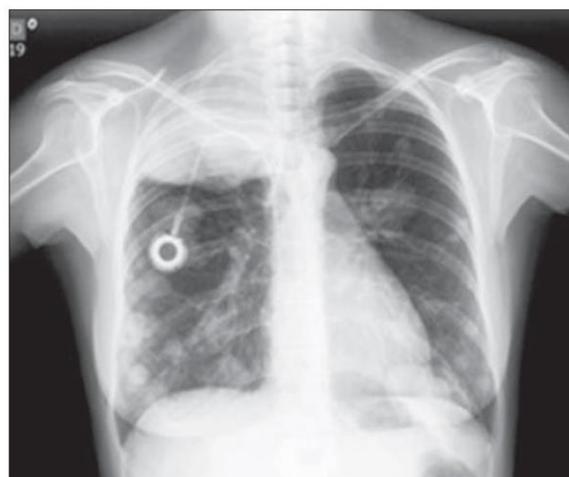


Figura 7. Radiografia de tórax em posteroanterior exibindo inúmeros nódulos metastáticos densos, bilaterais, de tamanhos variados, obtida em paciente em acompanhamento.

rações radiográficas, mais raras, também foram relacionadas à NTG, tais como: derrame pleural, espessamento de septos interlobulares, cavitações e broncograma aéreo⁽³⁸⁾.

Mesmo após tratamento quimioterápico eficaz, pode haver permanência da imagem do nódulo pulmonar. Se no seguimento radiográfico não houver crescimento da massa tumoral e os títulos de β -hCG mantiverem-se na normalidade, o nódulo deve ser considerado residual, provavelmente relacionado à necrose tecidual e não à neoplasia ativa⁽³⁹⁾.

TC na NTG

A TC é exame fundamental para investigação dos sítios de metástase nos casos de NTG, com exceção da vagina e do cérebro⁽²⁾. Vale citar que o pulmão é o sítio mais comum de metástase de NTG⁽⁴⁰⁾ e o coriocarcinoma, o subtipo mais identificado⁽⁴¹⁾.

A NTG confinada ao útero pode ser descrita à TC como uma lesão de baixa atenuação, contida em um útero avolumado⁽⁴²⁾. As metástases derivadas do coriocarcinoma são caracteristicamente hipervascularizadas, com tendência a sangramento⁽²⁾.

As lesões pulmonares da NTG vistas à TC são tipicamente arredondadas, maiores que 3 cm de diâmetro e raramente formam cavidade (Figura 8). Normalmente, são encontradas em números inferiores a 10, podem ser únicas e apresentar-se com aspecto miliar⁽⁴⁰⁾. Lesões pleurais, endovasculares e endobronquiais também são descritas⁽²⁾.

Apesar da maior sensibilidade da TC em detectar micrometástases de NTG, a FIGO recomenda a radiografia de tórax como o primeiro exame para avaliação pulmonar. Os estudos mostram que vários nódulos podem persistir após o tratamento quimioterápico efetivo, sem afetar prognóstico⁽³⁹⁾.

Nas pacientes classificadas como de alto risco e nas com metástase em pulmão ou vagina, a TC abdominal é recomendada⁽²⁰⁾. Se houver acometimento hepático, as lesões normal-

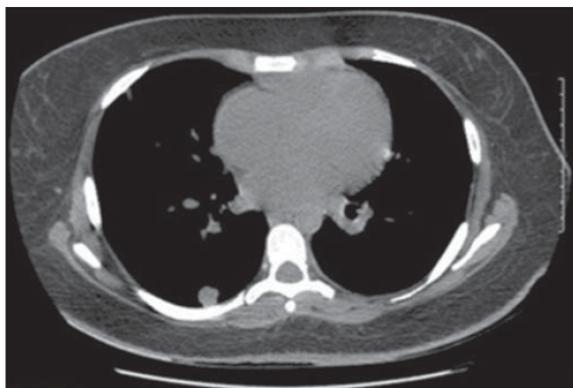


Figura 8. Tomografia computadorizada de tórax contrastada de paciente em acompanhamento mostrando inúmeras lesões metastáticas pulmonares. Embora de significado clínico limitado, observa-se ainda presença de micrometástases difusamente espalhadas pelo parênquima pulmonar.

mente são múltiplas, heterogêneas, hipointensas e com alta avides ao contraste intravenoso na fase arterial (Figura 9), sendo comum a ocorrência de transformação hemorrágica. Essas lesões hepáticas metastáticas não são facilmente distinguíveis de outros tumores hepáticos hipervascularizados. Assim, a fim de diferenciá-los, vale salientar que essas neoplasias cursam com uma massa hipervascular com dilatação aneurismática nas artérias hepáticas periféricas, mais bem vistas na fase arterial; já na fase venosa, são observados lagos vasculares persistentes. Nota-se que essas lesões aparecem tardiamente no curso da doença e são relacionadas a prognóstico sombrio. A biópsia está contraindicada, devido ao risco de hemorragia fatal⁽⁴³⁾, mas essas lesões são passíveis de quimioembolização seletiva como opção terapêutica.

Outros sítios acometidos já reportados são: baço, rins, trato gastrointestinal e pele. Acometimento linfonodal é usualmente encontrado nos casos de TTSP^(4,44).

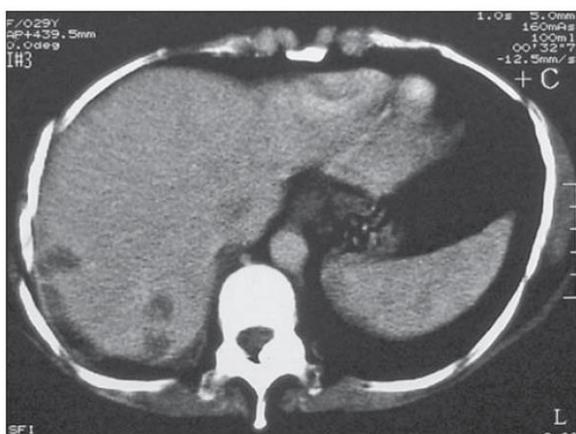


Figura 9. Tomografia computadorizada de abdome mostrando três lesões hipovascularizadas e hipodensas com realce periférico em paciente com neoplasia trofoblástica gestacional. A paciente evoluiu com rotura hepática, hemoperitônio e morte, revelando na necropsia a presença de coriocarcinoma hepático metastático.

Tomografia por emissão de pósitrons na NTG

Estudos com tomografia por emissão de pósitron acoplada à TC (PET/TC) utilizando glicose marcada com flúor-18 em pacientes portadoras de NTG têm mostrado potencial, tanto na identificação da extensão do tumor e de metástases quanto na avaliação da resposta à terapia dos tumores de alto risco (Figura 10). Por conseguir detectar doença metabolicamente ativa, pode ser capaz de encontrar lesões ocultas, confirmar resposta completa ao tratamento e avaliar recidiva da NTG⁽⁴⁴⁾. No Reino Unido, nove pacientes foram submetidas a PET/TC diagnóstica durante o estadiamento da NTG recorrente. O exame ajudou na localização do sítio de doença ativa em seis delas, sendo que uma não possuía nenhuma anormalidade nos exames de UG, RM e TC⁽²⁾.

RM na NTG

A RM não faz parte da rotina de avaliação da NTG, sendo reservada para os casos complicados e duvidosos, como na suspeita de TTSP, *doença avançada e recorrente*⁽⁴⁵⁾. Tem

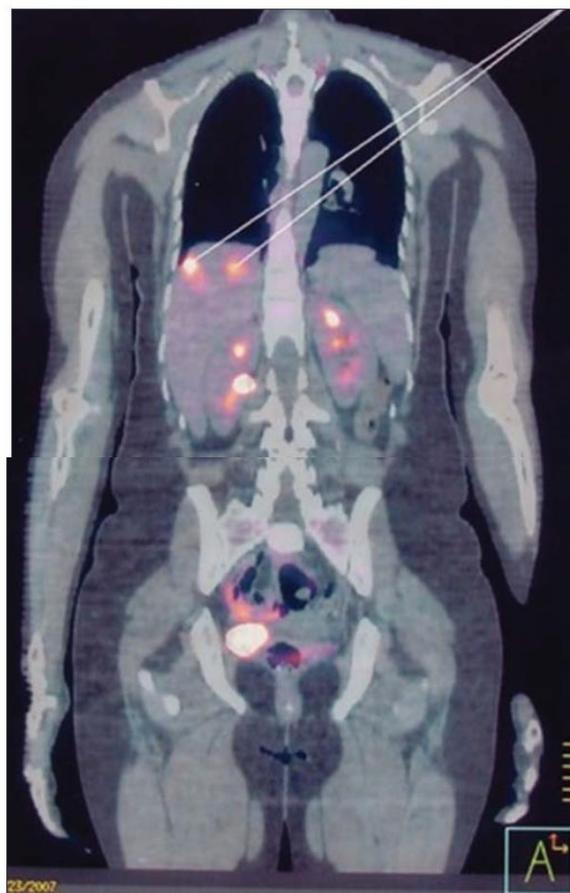


Figura 10. Tomografia por emissão de pósitrons, utilizando-se ¹⁸F-flúor-2-deoxi-D-glicose, mostrando intensa atividade metabólica tumoral no fígado, caracterizando nódulos metastáticos de coriocarcinoma, em paciente em acompanhamento.

capacidade de avaliar a localização, vasculatura e extensão do tumor com maior exatidão. Porém, os achados das imagens não são específicos e pode haver dificuldade na distinção, por exemplo, de produtos da concepção retidos ou de uma gestação ectópica com a NTG⁽⁴⁶⁾.

No primeiro trimestre, a RM da MH mostra pouca ou nenhuma anormalidade. As alterações são mais bem visualizadas no segundo trimestre. Nas imagens contrastadas ponderadas em T1 pode ser vista uma massa, com sinal igual ou pouco mais intenso que do miométrio adjacente, contendo pequenos espaços císticos distribuídos difusamente em seu interior, refletindo a natureza vesicular do tumor⁽⁴⁶⁾. A presença de focos com sinais hiperintensos é, provavelmente, devida a locais de hemorragia no interior da lesão. Nas imagens ponderadas em T2 o tumor apresenta-se com uma massa de sinal hiperintenso, heterogênea, com aparência de "cachos de uvas", que distende o útero e a cavidade endometrial⁽⁴⁷⁾.

A invasão miometrial pode ser suspeitada quando a lesão transpõe o limite mioendometrial e a zona juncional se torna indefinida. Estas alterações também foram identificadas em casos rotineiros de abortamentos e em pacientes submetidas a curetagem recente. Alguns trabalhos mostram correlação entre esta desregulação arquitetural com os níveis de β -hCG circulante. Níveis hormonais maiores que 1.500 mUI/mL estão relacionados com uma maior alteração na arquitetura uterina e maior carga tumoral, enquanto pacientes com níveis inferiores a 500 mUI/mL normalmente apresentam a RM sem alterações⁽⁴⁶⁾.

Em razão do alto grau de vascularização, é possível visualizar, tanto nas imagens ponderadas em T1 quanto em T2, espaços com fluxos tortuosos compatíveis com vasos que atravessam a massa tumoral, miométrio, paramétrio e anexos, e ingurgitamento dos vasos ilíacos⁽⁴⁸⁾. Os focos de hemorragia, normalmente, possuem alta intensidade de sinal em T1 e podem melhor ser diferenciados das imagens de tecido doente ativo pela RM dinâmica com contraste (Figura 11)⁽⁴⁷⁾.

Com o tratamento quimioterápico ocorre redução do volume e vascularização tumoral, e na maioria dos casos, em 6 a 9 meses após finalizado o tratamento, a RM mostra imagens normais⁽⁴⁸⁾. Malformações vasculares podem ser detectadas anos após o tratamento⁽²⁾.

O TTSP, na RM, pode apresentar-se de duas formas: aparência hiper e hipovascular relativas. Na primeira, o tumor possui sinal isoíntenso nas imagens ponderadas em T1, discreto hipersinal em T2 e ávida captação após contraste (gadolínio). Numerosos vasos são visualizados em todas as imagens. Na segunda, o tumor é de menor volume, com sinal de maior intensidade, tanto em T1 quanto em T2, e menor captação do contraste. A vascularização não é evidente⁽⁴⁹⁾.

A RM também tem seu papel na avaliação metastática da NTG. É superior para identificar a invasão parametrial e vaginal, comparada à US⁽²⁾. No tecido parametrial pode ser vista massa com hipersinal nas imagens ponderadas em T2, e o envolvimento vaginal aparece como um abaulamento do fórnice de sinal hiperintenso com margens indefinidas⁽⁴⁸⁾.

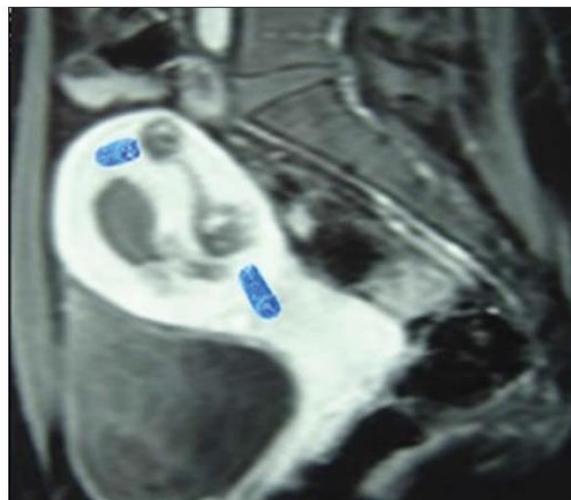


Figura 11. Ressonância magnética de pelve com contraste com gadolínio demonstrando, no miométrio, lesões hipointensas, hipercaptantes e com dilatação vascular, por vezes em íntimo contato com a serosa uterina, em paciente tratada por neoplasia trofoblástica gestacional.

Pacientes com metástase pulmonar são também submetidas a avaliação do tecido cerebral. As lesões comumente são múltiplas, localizadas principalmente no lóbulo parietal, na junção entre a substância branca e a cinzenta. As imagens possuem características variáveis, a depender da idade da hemorragia associada (Figura 12)^(20,50). Há aprimoramento da imagem com a administração de contraste^(2,20,50).

Angiografia na NTG

A angiografia convencional pode ser utilizada tanto para embolizar metástases vaginais quanto hepáticas. Outra indicação recai no manejo das pacientes portadoras de malfor-

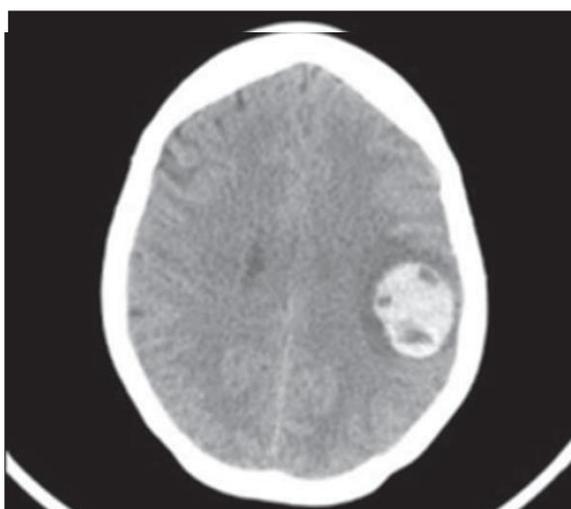


Figura 12. Ressonância magnética de crânio com massa encefálica sugestiva de coriocarcinoma metastático, feita em paciente de 32 anos apresentando cefaleia, dislalia e disfagia.

mações arteriovenosas uterinas após NTG, sintomáticas e com desejo reprodutivo, em que a embolização seletiva dessas malformações, via artérias uterinas, tem fornecido resultados auspiciosos. Tradicionalmente, essas pacientes eram submetidas a histerectomia e ligamento das artérias uterinas, castrando-se-lhes a matriz reprodutiva^(2,27).

CONCLUSÃO

A DTG é uma doença relativamente incomum, com potencial maligno, quase sempre curável. O nível de β -hCG é um ótimo marcador biológico, porém, isolado, não determina o diagnóstico. A US é o exame de primeira linha no diagnóstico da gravidez molar. Quando combinada com a dopplerfluxometria, torna-se útil tanto na avaliação de NTG quanto na resposta ao tratamento e detecção de recidiva. No rastreamento de NTG metastática, devem ser solicitadas radiografia de tórax e TC. A RM é utilizada como auxiliar nos casos complicados em que se deseja avaliar a extensão da neoplasia. Atualmente, existem poucos estudos associando PET/TC e NTG, porém, com bons resultados na identificação de neoplasia oculta. Fica evidente, por fim, o papel fundamental do radiologista em todo o curso do tratamento de pacientes com DTG, desde o diagnóstico até o seguimento após a cura.

REFERÊNCIAS

- Chelli D, Dimassi K, Bouaziz M, et al. Imaging of gestational trophoblastic disease. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2008;37:559–67.
- Morgan JM, Lurain JR. Gestational trophoblastic neoplasia: an update. *Curr Oncol Rep*. 2008;10:497–504.
- Lurain JR. Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203:531–9.
- Lurain JR. Gestational trophoblastic disease II: classification and management of gestational trophoblastic neoplasia. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204:11–8.
- Sebire NJ, Foskett M, Fisher RA, et al. Risk of partial and complete hydatidiform molar pregnancy in relation to maternal age. *BJOG*. 2002;109:99–102.
- Belfort P, Braga A. Mudanças na apresentação clínica da gravidez molar. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2004;26:483–8.
- Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *Lancet*. 2010;376:717–29.
- Mangili G, Lorusso D, Brown J, et al. Trophoblastic disease review for diagnosis and management: a joint report from the International Society for the Study of Trophoblastic Disease, European Organisation for the Treatment of Trophoblastic Disease, and the Gynecologic Cancer InterGroup. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(9 Suppl 3):S109–16.
- Schmid P, Nagai Y, Agarwal R, et al. Prognostic markers and long-term outcome of placental-site trophoblastic tumours: a retrospective observational study. *Lancet*. 2009;374:48–55.
- Ronnett BM, DeScipio C, Murphy KM. Hydatidiform moles: ancillary techniques to refine diagnosis. *Int J Gynecol Pathol*. 2011;30:101–16.
- Moraes VP, Marcolino LA, Sá RAM, et al. Complicações clínicas da gravidez molar. *Femina*. 2014;42:229–34.
- Berkowitz RS, Goldstein DP. Clinical practice. Molar pregnancy. *N Engl J Med*. 2009;360:1639–45.
- Kohorn EI. Imaging practices in the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease: an assessment. *J Reprod Med*. 2012;57:207–10.
- Ngan HY, Bender H, Benedet JL, et al. Gestational trophoblastic neoplasia, FIGO 2000 staging and classification. *Int J Gynaecol Obstet*. 2003;83 Suppl 1:S175–7.
- Hashem E, Hassan M. Ectopic gestational trophoblastic disease. *J Gynecol Surg*. 2014;30:360–2.
- Seckl MJ, Gillmore R, Foskett M, et al. Routine terminations of pregnancy – should we screen for gestational trophoblastic neoplasia? *Lancet*. 2004;364:705–7.
- Baergen RN, Rutgers JL, Young RH, et al. Placental site trophoblastic tumor: a study of 55 cases and review of the literature emphasizing factors of prognostic significance. *Gynecol Oncol*. 2006;100:511–20.
- Berkowitz RS, Goldstein DP. Current management of gestational trophoblastic diseases. *Gynecol Oncol*. 2009;112:654–62.
- Wang CM, Dixon PH, Decordova S, et al. Identification of 13 novel NLRP7 mutations in 20 families with recurrent hydatidiform mole; missense mutations cluster in the leucine-rich region. *J Med Genet*. 2009;46:569–75.
- FIGO Oncology Committee. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000. FIGO Oncology Committee. *Int J Gynaecol Obstet*. 2002;77:285–7.
- FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Current FIGO staging for cancer of the vagina, fallopian tube, ovary, and gestational trophoblastic neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009;105:3–4.
- Masselli G, Gualdi G. MR imaging of the placenta: what a radiologist should know. *Abdom Imaging*. 2013;38:573–87.
- Deng L, Yan X, Zhang J, et al. Combination chemotherapy for high-risk gestational trophoblastic tumour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(2):CD005196.
- Doll KM, Soper JT. The role of surgery in the management of gestational trophoblastic neoplasia. *Obstet Gynecol Surv*. 2013;68:533–42.
- Braga A, Maestá I, Michelin OC, et al. Maternal and perinatal outcomes of first pregnancy after chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasia in Brazilian women. *Gynecol Oncol*. 2009;112:568–71.
- Vargas R, Barroilhet LM, Esselen K, et al. Subsequent pregnancy outcomes after complete and partial molar pregnancy, recurrent molar pregnancy, and gestational trophoblastic neoplasia: an update from the New England Trophoblastic Disease Center. *J Reprod Med*. 2014;59:188–94.
- Jain KA. Gestational trophoblastic disease: pictorial review. *Ultrasound Q*. 2005;21:245–53.
- Kani KK, Lee JH, Dighe M, et al. Gestational trophoblastic disease: multimodality imaging assessment with special emphasis on spectrum of abnormalities and value of imaging in staging and management of disease. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2012;41:1–10.
- Sebire NJ, Makrydimas G, Agnantis NJ, et al. Updated diagnostic criteria for partial and complete hydatidiform moles in early pregnancy. *Anticancer Res*. 2003;23:1723–8.
- Kirk E, Papageorgiou AT, Condous G, et al. The accuracy of first trimester ultrasound in the diagnosis of hydatidiform mole. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007;29:70–5.
- Zhou Q, Lei XY, Xie Q, et al. Sonographic and Doppler imaging in the diagnosis and treatment of gestational trophoblastic disease: a 12-year experience. *J Ultrasound Med*. 2005;24:15–24.
- Ngan HY, Kohorn EI, Cole LA, et al. Trophoblastic disease. *Int J Gynaecol Obstet*. 2012;119 Suppl 2:S130–6.
- Shanhogue AK, Lalwani N, Menias CO. Gestational trophoblastic disease. *Radiol Clin North Am*. 2013;51:1023–34.
- Biscaro A, Braga A, Berkowitz RS. Diagnosis, classification and treat-

- ment of gestational trophoblastic neoplasia. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2015;37:42–51.
35. Dhanda S, Ramani S, Thakur M. Gestational trophoblastic disease: a multimodality imaging approach with impact on diagnosis and management. *Radiol Res Pract.* 2014;2014:842751.
 36. Sita-Lumsden A, Medani H, Fisher R, et al. Uterine artery pulsatility index improves prediction of methotrexate resistance in women with gestational trophoblastic neoplasia with FIGO score 5-6. *BJOG.* 2013;120:1012–5.
 37. Olezac AS, Papanikolaou I, Bengrine-Lefevre L, et al. Choriocarcinoma with pulmonary metastasis: diagnosis and treatment. *Rev Mal Respir.* 2009;26:769–72.
 38. Wagner BJ, Woodward PJ, Dickey GE. From the archives of the AFIP. Gestational trophoblastic disease: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics.* 1996;16:131–48.
 39. Powles T, Savage P, Short D, et al. Residual lung lesions after completion of chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasia: should we operate? *Br J Cancer.* 2006;94:51–4.
 40. Goldstein DP, Berkowitz RS. Current management of gestational trophoblastic neoplasia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2012;26:111–31.
 41. Berkowitz RS, Goldstein DP. Current advances in the management of gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol.* 2013;128:3–5.
 42. Allen SD, Lim AK, Seckl MJ, et al. Radiology of gestational trophoblastic neoplasia. *Clin Radiol.* 2006;61:301–13.
 43. Barber EL, Schink JC, Lurain JR. Hepatic metastasis in gestational trophoblastic neoplasia: patient characteristics, prognostic factors, and outcomes. *J Reprod Med.* 2014;59:199–203.
 44. Yamamoto Y, Maeda N, Fukaya T. Positron emission tomography/computed tomography evaluation for choriocarcinoma. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;104:149–50.
 45. Seckl MJ, Sebire NJ, Fisher RA, et al. Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24 Suppl 6:vi39–50.
 46. Dekan S, Linduska N, Kasprian G, et al. MRI of the placenta – a short review. *Wien Med Wochenschr.* 2012;162:225–8.
 47. Nagayama M, Watanabe Y, Okumura A, et al. Fast MR imaging in obstetrics. *Radiographics.* 2002;22:563–80.
 48. Hricak H, Demas BE, Braga CA, et al. Gestational trophoblastic neoplasm of the uterus: MR assessment. *Radiology.* 1986;161:11–6.
 49. Sumi Y, Ozaki Y, Shindoh N, et al. Placental site trophoblastic tumor: imaging findings. *Radiat Med.* 1999;17:427–30.
 50. Lv XF, Qiu YW, Zhang XL, et al. Primary intracranial choriocarcinoma: MR imaging findings. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010;31:1994–8.

Papel da cirurgia no manejo de mulheres com doença trofoblástica gestacional

The role of surgery in the management of women with gestational trophoblastic disease

Lana de Lourdes Aguiar Lima^{1,2} Lílian Padron^{1,3} Raphael Câmara^{1,4} Sue Yazaki Sun⁵ Jorge Rezende-Filho¹

² Antônio Braga^{1,2,3}

Trabalho realizado no(a) ¹Universidade Federal do Rio de Janeiro, Centro de Doença Trofoblástica da Maternidade Escola - Rio de Janeiro - RJ - Brasil, ²Universidade Federal do Rio de Janeiro, Mestrado em Saúde Perinatal da Maternidade Escola - Rio de Janeiro - RJ - Brasil, ³Universidade Federal Fluminense, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas - Niterói - RJ - Brasil, ⁴Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Ginecologia - Rio de Janeiro - RJ - Brasil, ⁵Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo, Centro de Doenças Trofoblásticas do Hospital São Paulo - São Paulo - SP - Brasil

RESUMO -

Doença trofoblástica gestacional inclui um grupo inter-relacionado de doenças originadas do tecido placentário, com tendências distintas de invasão local e metástase. A alta sensibilidade das dosagens seriadas de gonadotrofina coriônica humana aliada aos avanços do tratamento quimioterápico, tornaram a neoplasia trofoblástica gestacional, curável, na maioria das vezes, através da quimioterapia. No entanto, a cirurgia permanece ainda, da maior importância na condução de pacientes com doença trofoblástica gestacional, melhorando seu prognóstico. A cirurgia é necessária no controle de complicações da doença, tais como hemorragia, e em casos de neoplasia resistente / recidivada. Esta revisão discute as indicações e o papel das intervenções cirúrgicas durante o manejo de mulheres com gravidez molar e neoplasia trofoblástica gestacional.

DESCRITORES: Doença Trofoblástica Gestacional. Cirurgia Geral. Histerectomia. Toracotomia. Craniotomia

ABSTRACT -

Gestational trophoblastic disease includes a group of interrelated diseases arising from the placenta, with varying tendencies for local invasion and metastases. The high sensitivity of serial measurements of human chorionic gonadotropin associated with advances in chemotherapy, made the gestational trophoblastic neoplasia, curable, most often, by chemotherapy. However, surgery is still of major importance in the management of patients with gestational trophoblastic disease, improving prognosis. Surgery is necessary in control of disease complications, such as bleeding, and in cases of resistant / relapsed neoplasia. This review discusses the indications and the role of surgery in the management of women with molar pregnancy and gestational trophoblastic neoplasia.

HEADINGS: Gestational Trophoblastic Disease. General Surgery. Hysterectomy. Thoracotomy. Craniotomy

Correspondência:

Lana de Lourdes Aguiar Lima

E-mail:

lanalima@hotmail.com

raphaelcparente@hotmail.com

Fonte de financiamento: Não

Conflito de interesses: Não

É Ensaio Clínico?: Não

Conteúdo

Conteúdo

INTRODUÇÃO

Doença trofoblástica gestacional (DTG) compreende um grupo de tumores derivados do tecido placentário, incluindo lesões benignas, representadas pela mola hidatiforme completa e parcial; e um grupo de lesões com diferentes graus de invasão de disseminação, denominadas neoplasia trofoblástica gestacional (NTG): mola invasora, coriocarcinoma, tumor trofoblástico de sítio placentário e tumor trofoblástico epitelioide 1.

A DTG possui incidência global variável, sendo de 5 a 10 vezes mais frequente na América Latina e Ásia do que na América do Norte e Europa 2,3. Nos Estados Unidos, reporta-se a ocorrência de cerca de 120 casos a cada 100.000 gestações, enquanto que no Brasil, cerca de 460 casos a cada 100.000 4,5.

Como resultado da introdução de quimioterapia efetiva e individualizada a partir de fatores prognósticos, e mercê da habilidade em monitorar a resposta ao tratamento pelo seguimento dos níveis de gonadotrofina coriônica humana (hCG)

- marcador biológico-tumoral, a NTG tornou-se doença altamente curável 1.

Todavia, mesmo com o avanço no tratamento da DTG, ainda existem indicações cirúrgicas para as pacientes acometidas por essa moléstia, que vão desde as técnicas de esvaziamento uterino até o manejo da neoplasia quimiorresistente ou recidivada e suas complicações. Discuti-las, salientando táticas operatórias, é o objetivo desta revisão.

METODOLOGIA

A busca foi feita em três bancos de dados: Medline, Scielo e Lilacs. Foi efetuada utilizando as seguintes palavras-chave: gestational trophoblastic disease, surgery, hysterectomy, thoracotomy, craniotomy. A busca foi limitada a estudos realizados com seres humanos e publicados em inglês, português, espanhol e francês no período de 1966 a 2015. As referências bibliográficas dos artigos selecionados para leitura também foram utilizadas.

INDICAÇÕES CIRÚRGICAS PARA PACIENTES COM GRAVIDEZ MOLAR

1. Esvaziamento uterino

Todas as pacientes com suspeita de gestação molar, pelo geral exarada pela ultrassonografia, devem ser encaminhadas a centros de referência no tratamento dessa doença, onde serão submetidas ao esvaziamento uterino da mola

hidatiforme. Estudos demonstram que há maior sobrevida e ausência de sequelas em pacientes tratadas por serviço especializados 4.

A. Cuidados pré-operatórios

No pré-operatório do esvaziamento uterino de pacientes com gravidez molar devem ser solicitados: tipo sanguíneo e fator Rh, níveis de hematócrito/hemoglobina e plaquetas, titulação de hCG plasmática, testes de função hepática (AST, ALT, bilirrubina total e frações) e renal (uréia, creatinina e ácido úrico) 5. Em pacientes com fundo uterino maior que 16 centímetros, dosagens de TSH, T4 livre e eletrocardiograma também devem ser solicitados. Reserva de concentrado de hemácias é prudente em todos os casos 5.

Deve ser realizada ultrassonografia pélvica-transvaginal para avaliação uterina (confirmação da suspeita diagnóstica) e anexial (avaliação de eventuais cistos teca-luteínicos). Esse exame deverá ser complementado com o Doppler das artérias uterinas, marcador prognóstico da evolução dessa doença. Radiografia de tórax deverá ser solicitada não apenas para servir de exame de base, por serem os pulmões o principal sítio de metástases, como também para avaliar casos de embolização trofoblástica 5.

B. Técnicas de esvaziamento uterino

O uso de medicações como ocitócicos e análogos das prostaglandinas produzem contrações da musculatura uterina que, por elevarem a pressão intracavitária, podem causar embolização do tecido trofoblástico, não devendo ser utilizados 6. Nos casos específicos de mola hidatiforme parcial com presença fetal, o emprego cauteloso de agentes medicamentosos torna-se necessário para expulsão dos tecidos 7. A histerotomia, por estar relacionada a importante morbidade, tanto por permitir a passagem de tecido trofoblástico para a circulação, elevando o risco de NTG pós-molar, quanto por comprometer o futuro reprodutivo, é técnica proscrita 8.

É a vácuo-aspiração uterina o procedimento de escolha para o esvaziamento uterino de pacientes com gravidez molar, por ser seguro, rápido e efetivo (Figura 1). Pode ser realizada por aspiração elétrica ou pela aspiração manual intra-uterina. Para tal, procede-se à dilatação cervical com dilatadores, com posterior introdução da cânula na cavidade uterina. Grande quantidade de material molar é aspirada com movimentos de rotação do instrumento. Finaliza-se o aspirado com discretos movimentos com a cânula simulando os movimentos clássicos de uma curetagem 6. Há de evitar-se o emprego da ocitocina, restrita ao final do procedimento ou nos casos de hemorragia copiosa, pelo risco iminente de embolização trofoblástica. A ultrassonografia intra-operatória é de grande utilidade pois permite identificar a localização da cânula, minimizando o risco de perfuração uterina, além de confirmar o completo esvaziamento 9.

Sabe-se que o volume uterino demonstra direta correlação com o risco de complicações, dentre elas: perfuração, hemorragia, infecção e complicações pulmonares. Nos volumes uterinos inferiores a 16 centímetros, a ocorrência dessas complicações é rara 10. Mungan et al. encontraram taxa de 0.6% de perfuração uterina em 310 pacientes 11. Ocorrendo a perfuração, o procedimento deve ser interrompido e a identificação do sítio de lesão pode ser realizada por laparoscopia (ou por laparotomia caso essa técnica não esteja disponível). Em não havendo dano a outras estruturas, finaliza-se o esvaziamento uterino sob visão direta, com posterior síntese da perfuração 9. Nos casos de dificuldade hemostática, o manejo deve ser individualizado e a histerectomia pode se tornar opção terapêutica.

Complicações pulmonares também são possíveis de ocorrer frente ao esvaziamento de volumosos úteros. Twiggs et al. encontraram 27% de complicações entre pacientes com volumes uterinos maiores que 16 centímetros 12. Embolização trofoblástica, pré-eclâmpsia, anemia, intoxicação hídrica e hipertireoidismo são citados como responsáveis pela maioria dos casos de comprometimento pulmonar 9.

A histerectomia profilática pode ser uma opção de esvaziamento uterino para pacientes com prole constituída e idade materna avançada. Ela reduz o risco de evolução para NTG de 20% para 3.5% quando comparada com a vácuo-aspiração 13. Elias et al. não encontraram nenhum caso de evolução para neoplasia em pacientes tratadas com histerectomia profilática com mais de 40 anos 14.

Apesar de a histerectomia profilática eliminar o risco de invasão local, não exclui a possibilidade de NTG metastática. Por esse motivo, é importante que todas as pacientes façam o seguimento pós-molar com hCG seriado.

2. Segundo esvaziamento uterino

A eficácia do segundo esvaziamento uterino não está esclarecida. Os estudos mostram que apenas uma limitada parcela das pacientes com NTG de baixo risco (Tabela 1)¹⁵ beneficiam-se deste artifício. Trommel et al. relataram que apenas 8 (9.4%) dentre 85 pacientes submetidas a um segundo esvaziamento não necessitaram de quimioterapia em comparação com nenhuma do grupo controle (209 pacientes). Um efeito de redução de carga tumoral também foi identificado neste estudo, com o grupo intervenção requerendo em média um ciclo a menos de quimioterapia do que o grupo controle¹⁶. No Reino Unido, o segundo esvaziamento uterino é considerado apenas em casos em que a ultrassonografia sugira doença confinada à cavidade uterina e níveis de hCG menores que 5.000 UI/L¹⁷.

INDICAÇÕES CIRÚRGICAS PARA PACIENTES COM NTG

1. Histerectomia como tratamento primário de NTG

A quimioterapia é considerada o tratamento de primeira linha para pacientes com NTG que desejam manter a fertilidade. A taxa de remissão em pacientes com NTG não metastática ou de baixo risco, é de quase 100%. Porém, o procedimento cirúrgico adjuvante tem o poder de reduzir o tempo de permanência hospitalar e o número de ciclos de quimioterapia e, por isso, é relatado como opção nos casos de doença confinada ao útero e ausência de desejo reprodutivo (Figura 2). Geralmente, é associada à exploração de toda a cavidade abdominal. No entanto, a via vaginal também pode ser realizada sem maiores complicações¹⁸. Cagayan e Magallanes encontraram taxa de 98.4% de sobrevida dentre 129 pacientes histerectomizadas durante o manejo da NTG. As indicações para o procedimento foram: rotura uterina, sangramento vaginal, resistência à quimioterapia e terapia inicial adjuvante quando não havia desejo reprodutivo¹⁹.

Nos casos de doença metastática avançada, sua indicação é controversa, pois além de não apresentar papel curativo, poderá elevar a morbidade. Exceção à presença de tumor volumoso e hemorrágico²⁰.

2. Cirurgia em pacientes com NTG quimiorresistente / recidivante

Antes de indicar ressecção cirúrgica, exames de imagem são realizados para documentar a presença de neoplasia uterina ou em outras localidades. São eles: tomografia de tórax e ressonância nuclear magnética de crânio e pelve^{7,9}. A maioria dos procedimentos cirúrgicos é realizada durante a quimioterapia para minimizar a possibilidade de indução metastática por manipulação dos tecidos. Os estudos não mostram aumento da morbidade com essa combinação terapêutica¹.

A. Histerectomia / Robótica / Ressecção uterina local por cirurgia minimamente invasiva

A histerectomia é uma opção para pacientes que não responderam ao esquema quimioterápico de primeira e segunda linhas (pelo geral, metotrexate e actinomicina-D), especialmente naquelas sem desejo reprodutivo. Ghaemmaghami et al. reportaram incidência de 17.6% de histerectomias em pacientes com NTG quimiorresistente²¹. Vários estudos demonstraram que a extirpação uterina é efetiva em produzir remissão na maioria das pacientes e aquelas que não se beneficiaram, provavelmente, tinham neoplasia metastática oculta¹.

A maioria das histerectomias é realizada pela via abdominal. A via vaginal pode ser considerada em mulheres sem neoplasia metastática, com úteros de pequeno volume e níveis baixos de hCG, porém a avaliação do abdome superior à procura de metástase oculta torna-se impossível¹. A via laparoscópica apresenta vantagens bem documentadas, incluindo menor número de complicações e menor tempo de permanência hospitalar. Riley et al. documentaram em 2015, a primeira histerectomia assistida por robótica em paciente com NTG. Após a cirurgia, foram realizados 5 ciclos de monoquimioterapia com actinomicina D. A paciente obteve a normalização dos níveis de hCG na 4o semana de pós-

operatório 22.

A ressecção de lesão uterina local com reconstrução pode ser considerada uma opção em pacientes sem doença metastática e com desejo de manter a fertilidade. Há relato de uma paciente com NTG resistente à quimioterapia que foi tratada com ressecção segmentar uterina seguida de hysteroplastia. Ela obteve duas gestações bem sucedidas após o tratamento 23. A lesão deve ser cuidadosamente localizada por uma combinação de exames de imagem: ressonância nuclear magnética, ultrassonografia com Doppler e/ou histeroscopia. Lesões menores que 2 centímetros de diâmetro associadas a níveis de hCG baixos possuem maior probabilidade de ressecção completa 20.

B. Ressecção Pulmonar

É o procedimento mais realizado para eliminar neoplasia metastática extrauterina. Metástase pulmonar ocorre em até 70% das pacientes com NTG, e 90% destas são curadas com quimioterapia. Falha do tratamento tem sido atribuída a uma concentração ineficaz da droga que chega à lesão por necrose central ou encarceramento do tumor por fibrina 1. Vários são os casos de detecção de NTG apenas após o resultado histopatológico de uma lesão pulmonar ressecada sem diagnóstico prévio 9.

Vários centros de referência têm publicado resultados satisfatórios com nodulectomia e lobectomia no manejo de pacientes de alto risco para NTG (tabela 1)15. Lesão única, unilateral, associada a baixos níveis de hCG, possui resultados animadores 9.

Tomada et al. propuseram 5 critérios para se obter sucesso terapêutico com a cirurgia: paciente com bom status cirúrgico; tumor primário uterino controlado; ausência de outros sítios de metástase; lesão pulmonar solitária e nível de hCG < 1.000 mUI/mL. Relataram também que 14 dentre 15 pacientes que preenchiam todos os critérios obtiveram cura com o procedimento comparado com nenhum caso entre as pacientes com escore maior ou igual a 1 24. Eoh et al, em 2015, reportaram remissão completa nos 3 casos que realizaram ressecção pulmonar por doença persistente 25.

Diversos centros de pesquisas demonstram que a ocorrência de regressão expressiva dos níveis de hCG dentro de 1 a 2 semanas da ressecção cirúrgica prediz resultado favorável 20.

C. Craniotomia

Metástases cerebrais ocorrem em 8-15% das pacientes com NTG e o tratamento é baseado, inicialmente, na associação da radioterapia à quimioterapia, com o intuito de prevenir hemorragia, deterioração neurológica e morte. Nos quadros de aumento da pressão intracraniana, a craniotomia é indicada para descompressão do SNC e estabilização 9. Outra indicação é a de excisão, em casos raros, de nódulos isolados resistentes ao tratamento medicamentoso. Esse regime terapêutico resulta em taxas de 65-80% de remissão primária e até 90% de cura 20.

É provável que o tempo de administração da quimioterapia perioperatória tenha um papel na prevenção de metástases tardias. As pacientes que realizaram quimioterapia no período de uma semana após a craniotomia tornaram-se menos propensas a apresentarem recorrência comparadas com aquelas que receberam quimioterapia com mais de uma semana da cirurgia 25.

D. Preditores clínicos da resposta cirúrgica em pacientes com NTG quimiorresistente

A identificação de preditores de resposta cirúrgica em pacientes com NTG persistente é um campo que permanece em investigação. Feng et al. mostraram que vários fatores pré-operatórios foram significativamente diferentes entre o grupo com sucesso terapêutico e o grupo que apresentou falência. Estes fatores incluíram: idade maior que 35 anos, antecedente de gestação não molar, metástases em localidades além do útero e pulmões e níveis pré-cirúrgicos de hCG. Pacientes com idade acima de 35 anos ou níveis pré-cirúrgicos de hCG maiores que 10 mUI/mL possuem quase 50% de chance de insucesso no tratamento. Todos as pacientes com dois ou mais fatores desfavoráveis não evoluíram para a cura 26.

Vários estudos já mostraram que o nível de hCG antes da cirurgia é um importante preditor da resposta terapêutica, devendo ser mantido em baixas titulações. Tomada et al. encontraram melhora da sobrevida em pacientes com níveis abaixo de 1.000 mUI/mL 24.

Encontra-se correlação entre sítios metastáticos e resposta cirúrgica. A presença de outros focos, além dos uterinos e pulmonares, é fator de prognóstico reservado. Porém, Wang et al. reportaram que 5 de 7 pacientes que tinham mais de um local com metástase e foram submetidas à ressecção pulmonar, sobreviveram 27.

O escore de prognóstico da FIGO não se mostrou um bom preditor do tratamento cirúrgico, sendo considerado inadequado para avaliação de pacientes quimiorresistentes 26.

TRATAMENTO DE FORMAS ESPECIAIS DE NTG

O tumor trofoblástico de sítio placentário (TTSP) e o tumor trofoblástico epitelióide (TTE) são as formas mais raras de NTG, comportando-se biologicamente diferente das demais. Apresentam-se com níveis baixos de hCG, crescimento lento, metástases após meses ou anos da gestação; além de serem resistentes à poliquimioterapia 28.

1. Tumor trofoblástico de sítio placentário

Sua incidência é de 1:100 mil gestações, sendo responsável por 1 a 2% dos casos de NTGs 28. O tratamento primário para este grupo de tumores é a histerectomia total com amostra linfonodal pélvica e retroperitoneal, principalmente para as mulheres com doença localizada e prole completa (Figura 3). Nas pacientes com desejo reprodutivo, há relatos de bons resultados com procedimentos não esterilizantes. Saso et al. publicaram um caso de TTSP tratado com ressecção da lesão uterina com margens livres e reconstrução do órgão (cirurgia de Strassman modificada). A paciente apresentou, subsequente à cirurgia, dois abortamentos e uma gestação a termo com feto saudável 29. O prognóstico é favorável quando a doença está limitada ao útero. Na presença de doença metastática, a taxa de mortalidade pode chegar a 25%. Schmid et al. mostraram que a combinação de cirurgia com quimioterapia nos estágios II, III, IV (tabela 2)15 melhora os resultados do tratamento 28.

2. Tumor trofoblástico epitelióide

O TTE representa menos de 2% de todos os casos de NTG (Figura 4). Apresentam-se em mulheres com passado de gestação a termo com 1 a 18 anos de intervalo após a gravidez 30. Neoplasia metastática associada a um intervalo maior que 4 anos da gestação anterior é considerada fator de pior prognóstico 28,30. Ressecção cirúrgica é o pilar do tratamento. Histerectomia deve ser indicada nas pacientes com doença confinada ao útero para maximizar a oportunidade de cura. Davis et al. relataram que frequentemente são necessários vários procedimentos cirúrgicos em pacientes com TTE, particularmente naquelas com doença extrauterina 30.

CONCLUSÃO

A gestação molar deve ser tratada com esvaziamento uterino por vácuo-aspiração, evitando-se técnicas como a histerotomia e as induções medicamentosas.

A despeito da quimioterapia continuar como o ponto central do manejo das pacientes com NTG, a cirurgia, quando indicada corretamente, possui papel significativo em aumentar as taxas de cura. Aproximadamente metade das pacientes com NTG de alto risco necessitam de cirurgia durante o tratamento, tanto para atingir remissão quanto para tratar complicações.

Apesar de a literatura indicar melhora nas taxas de sucesso terapêutico, o manejo de pacientes quimiorresistentes ainda é um desafio. Maiores taxas de cura são esperadas quando os pacientes são tratados em centro de referência.

Tabela 1 Sistema de escore de risco FIGO 2000

Escore FIGO	0	1	2	4
Idade (anos)	<40	=40	-	-
Gestações anteriores	Mola	Aborto	Termo	-
Intervalo da gestação (meses)	<4	4-6	7-12	>12
β-hCG pré-tratamento (mIU/mL)	<103	103-104	104-105	>105
Maior medida do tumor incluindo útero (cm)	<3	3-5	>5	-
Sítio de metástase	Pulmão	Baço, Rim	SGI	Fígado/Cérebro
Número de metástase	0	1-4	5-8	>8
Tratamento quimioterápico anterior	-	-	1 droga	= 2 drogas

O escore total é obtido pela soma dos pontos individuais para cada fator prognóstico. Baixo risco, 0-6; alto risco, =7. O tumor trofoblástico do sítio placentário e o tumor trofoblástico epitelioide não devem ser avaliados por este método.

(a) SGI - Sistema gastrointestinal

Fonte: FIGO Oncology Committee (2000)

Referências

Referências

1. Feng F, Xiang Y. Surgical management of chemotherapy-resistant gestational trophoblastic neoplasia. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2010;10:71-80.
2. Altieri A, Franceschi S, Ferlay J, et al. Epidemiology and aetiology of gestational trophoblastic disease. *Lancet Oncol.* 2003;4:670-8
3. Suárez Rincón A, Santana Torres R, Pantoja Torres C, et al. Incidencia de enfermedad trofoblástica gestacional detectada por el estudio histopatológico rutinario de los especímenes obtenidos de abortos. *Ginecol Obstet Mex.* 2008;76:81-7
4. Kohorn E. Worldwide survey of the results of treatment of gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med.* 2014;59:145-53.
5. Braga A, Obeica B, Moraes V, et al. Doença trofoblástica Gestacional - atualização. *Rev HUPE.* 2014;13:54-60
6. Schlaerth J, Morrow C, Montz F, et al. Initial management of hydatidiform mole. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;158:1299-1306
7. Tidy J. The role of surgery in the management of gestational trophoblastic disease. In: Hancock BW, Newlands ES, Berkowitz RS, Cole L. *Gestational trophoblastic diseases.* 3rd ed. 2009. Pp. 430-46
8. Tow W. The place of hysterotomy in the treatment of hydatidiform mole. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1967;7:97-8
9. Doll K, Soper J. The role of surgery in the management of gestational trophoblastic neoplasia. *Obstet Gynecol Surv.*

2013;68:533-42

10. Ozalp S, Oge T. Surgical management in gestational trophoblastic disease. *J Turk Soc Obstet Gynecol.* 2012;9:133-4
11. Mungan T, Kuscu E, Dabakoglu T, et al. Hydatidiform mole: clinical analysis of 310 patients. *Int J Gynaecol Obstet.* 1996;52:233-6
12. Twiggs L, Morrow C, Schlaerth J. Acute pulmonary complications of molar pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1979;135:189-94
13. Tsukamoto N, Iwasaka T, Kashimura Y, et al. Gestational trophoblastic disease in women aged 50 or more. *Gynecol Oncol.* 1985;20:53-61
14. Elias K, Shoni M, Bernstein M, et al. Complete hydatidiform mole in women aged 40 to 49 years. *J Reprod Med.* 2012;57:254-8
15. FIGO Oncology Committee. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002;77:285-7.
16. Van Trommel N, Thomas C, Massuger L, et al. Second curettage in persistent trophoblastic disease (PTD): the need for univocal definition of PTD. *Gynecol Oncol.* 2005;99:250-1
17. McGrath S, Short D, Harvey R, et al. The management and outcome of women with post-hydatidiform mole 'low-risk' gestational trophoblastic neoplasia, but hCG levels in excess of 100 000 IU/l. *Br J Cancer.* 2010;102:810-4
18. Clark R, Nevadunsky N, Ghosh S, et al. The evolving role of hysterectomy in gestational trophoblastic neoplasia at the New England Trophoblastic Disease Center. *J Reprod Med.* 2010;55:194-8
19. Cagayan M, Magallanes M. The role of adjuvant surgery in the management of gestational trophoblastic neoplasia. *J Reprod Med.* 2008;53:513-8
20. Lurain J, Singh D, Schink J. Role of surgery in the management of high-risk gestational trophoblastic neoplasia. *J Reprod Med.* 2006;51:773-6
21. Ghaemmagami F, Ashrafgangoeei T, Gillani M, et al. Major surgeries performed for gestational trophoblastic neoplasms in a teaching hospital in Tehran, Iran. *J Gynecol Oncol.* 2011;22:97-102
22. Riley K, Newell J, Zaino R, et al. Robotic-assisted laparoscopic management of chemoresistant myoinvasive complete molar pregnancy. *J Minim Invasive Gynecol.* 2015;22:1100-3
23. Case A, Wilson S, Colgan T, et al. Fertility-sparing surgery, with subsequent pregnancy, in persistent gestational trophoblastic neoplasia: case report. *Hum Reprod.* 2001;16:360-4
24. Tomada Y, Arii Y, Kasecki S, et al. Surgical indications for resection in pulmonary metastasis of choriocarcinoma. *Cancer.* 1980;46:2723-30
25. Eoh K, Chung Y, Yim G, et al. Role of surgical therapy in the management of gestational trophoblastic neoplasia. *Obstet Gynecol Sci.* 2015;58:227-83
26. Feng F, Xiang Y, Li L, et al. Clinical parameters predicting therapeutic response to surgical management in patients with chemotherapy-resistant gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol.* 2009;113:312-5
27. Wang Y, Song H, Xia Z, et al. Drug resistant pulmonary choriocarcinoma metastasis treated by lobectomy. *Chin Med J.* 1980;93:758-66
28. Schmid P, Nagai Y, Agarwal R, et al. Prognostic markers and long-term outcome of placental-site trophoblastic tumours: a retrospective observational study. *Lancet.* 2009;374:48-55
29. Saso S, Chatterjee J, Yazbek J, et al. A case of pregnancy following a modified Strassman procedure applied to treat

a placental site trophoblastic tumour. *BJOG*. 2012;119:1665-7

30. Davis M, Howitt B, Quade B, et al. Epithelioid trophoblastic tumor: A single institution case series at the New England Trophoblastic Disease Center. *Gynecol Oncol*. 2015;137:456-61

APÊNDICE E – 3º ARTIGO (SUBMETIDO)

Medical treatment of women with acquired uterine arteriovenous malformation after gestational trophoblastic disease

Antonio BRAGA MD¹, Lana LIMA MD¹, Raphael Câmara Medeiros PARENTE MD¹, Roger Keller CELESTE PhD², Fernanda FREITAS MD¹, Izildinha MAESTÁ MD³, Sue Yazaki SUN MD⁴, Elza UBERTI MD⁵, Maurício VIGGIANO MD⁶, Kevin M. ELIAS MD⁷, Neil HOROWITZ MD⁷, Ross S. BERKOWITZ MD⁷, for the Brazilian Network for Gestational Trophoblastic Disease Study Group⁸.

1. Rio de Janeiro Trophoblastic Disease Center. Professional Master Program in Perinatal Health of Maternity School of Rio de Janeiro Federal University and Postgraduate Program of Medical Sciences of Fluminense Federal University, Rio de Janeiro, Brazil.

2. Department of Preventive and Social Dentistry, Federal University of Rio Grande do Sul. Rio Grande do Sul, Brazil

3. Botucatu Trophoblastic Disease Center. Clinical Hospital of Botucatu Medical School of São Paulo State University. São Paulo, Brazil.

4. São Paulo Trophoblastic Disease Center. São Paulo Hospital of São Paulo Federal University São Paulo Federal University. São Paulo, Brazil.

5. Porto Alegre Trophoblastic Disease Center, Mario Totta Maternity Ward. Irmandade da Santa Casa de Misericórdia Hospital. Rio Grande do Sul, Brazil.

6. Goiania Trophoblastic Disease Center. Clinical Hospital of Goiás Federal University. Goiás, Brazil.

7. New England Trophoblastic Disease Center, Donald P. Goldstein MD Trophoblastic Tumor Registry, Division of Gynecologic Oncology, Department of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology, Brigham and Women's Hospital, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA, USA

8. Brazilian Network for Gestational Trophoblastic Disease Study Group. José Mauro Madi MD (Caxias do Sul Trophoblastic Disease Center. General Hospital of Caxias do Sul. Caxias do Sul University. Rio

Grande do Sul, Brazil), Lawrence Hsu Lin MD (São Paulo Clinics Hospital of University of São Paulo University), Marina Nogueira MD (Sergipe Federal University), Cláudio Paiva MD (Paraíba Federal University), Maria do Carmo Lopes de Melo MD (Rio Grande do Norte Federal University), Joffre Amim Junior MD¹, Jorge Fonte de Rezende Filho MD¹.

Disclosures

The authors report no conflicts of interest.

Funding

This research was supported by the Carlos Chagas Filho Foundation for Research Support in the State of Rio de Janeiro / Brazil (FAPERJ) – an agency under the Brazilian Ministry of Science and Technology; and the Donald P. Goldstein MD Trophoblastic Tumor Registry Endowment and the Dyett Family Trophoblastic Disease Research and Registry Endowment. The funding agencies had no direct role in the generation of the data or manuscript.

***Corresponding author contact information:**

Antonio Braga, MD

Department of Obstetrics and Gynecology

Maternity School of Rio de Janeiro Federal University

180 Laranjeiras St, Rio de Janeiro, RJ, ZIP Code 22.240-000, Brazil

Phone: 55.21.99204-0007

E-mail: bragamed@yahoo.com.br

Keywords

Arteriovenous malformation, uterus, treatment, depot medroxyprogesterone acetate, uterine artery embolization, Brazil, gestational trophoblastic disease

Introduction

Uterine arteriovenous malformation (uAVM) is an abnormal connection between arteries and veins, bypassing the capillary system, in the myometrium [1]. It is a rare clinical-radiographical entity, with only a few hundred cases reported, whose importance lies in the risk of developing massive, life-threatening vaginal bleeding [1-4].

Although the occurrence of acquired uAVM is related to prior dilation and curettage [5], therapeutic abortion [5], cesarean section [2], uterine surgery [6], endometrial or cervical carcinoma [7], an important cause for the development of uterine fistulas is gestational trophoblastic disease – GTD (including both molar pregnancy and gestational trophoblastic neoplasia – GTN) [1,3,6]. This may be due to the fact that in patients with GTD there is abnormal trophoblastic proliferation, producing high levels of human chorionic gonadotropin (hCG) [8,9,10], with potentially deep trophoblastic invasion in the myometrium, remodeling the vascular structure of the uterus and predisposing to the formation of acquired uAVM [3]. In addition, chorionic villi necrosis followed by incorporation of venous sinuses in scarred myometrial areas may lead to formation of uAVM [11].

It is estimated that in Brazil, the occurrence of GTD is 5 to 10 times more common than in the United States and Europe, affecting many young women, without children and with reproductive concerns [12,13]. The treatment of patients with acquired AVM after GTD in Brazil, a developing country, is a major challenge [14]. This is because the primary treatment for acquired uAVM has changed from surgical treatment (ligature of uterine arteries or hysterectomy), to selective embolization of the uterine arteries as a conservative and effective means to maintain reproductive potential [1,3]. Unfortunately selective embolization of the uterine arteries is not generally available in the public health system in Brazil, and its cost is inaccessible for the vast majority of patients with acquired uAVM after GTD, the majority of whom have poor socio-economic conditions [12,13].

Faced with these difficulties, since 2004, some Brazilian GTD Reference Centers have treated patients with acquired uAVM after GTD with Depot Medroxyprogesterone Acetate (DMPA) [15] or low dose hormonal contraception. We considered previous case reports from the literature in which drug treatment (methylergonovine, danazol, 15-methylprostaglandin F2 alpha, gonadotropin-releasing hormone) [16-18], and mainly contraceptive hormonal methods (combined estrogens and progestins or progestin only) [4,11, 19-23], were successfully used in the treatment of patients with acquired uAVM.

The aim of this article is to evaluate our experience with the treatment of Brazilian women with acquired uAVM after GTD, as well as identifying predictive variables of heavy vaginal bleeding and success with different therapeutic modalities. We particularly wanted to evaluate and report our experience with the use of DMPA or low dose combined hormonal contraception (CHC) in the treatment of uAVM after GTD which may be of particular interest and value to clinicians in regions with limited resources.

Materials and Methods

Design

This is a retrospective cohort study of patients with molar pregnancy followed at one of twelve Brazilian GTD Reference Centers: in Rio de Janeiro (Maternity School of Rio de Janeiro Federal University, Antonio Pedro University Hospital of Fluminense Federal University, Maternity Ward of Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro – data entered by AB and audited by LL and FF), in Goiânia (Clinical Hospital of Goiás Federal University – data entered by MV and audited by LL), in Porto Alegre (Mario Totta Maternity Ward at Irmandade da Santa Casa de Misericórdia Hospital – data entered by EU and audited by LL), in Caxias do Sul (General Hospital of Caxias do Sul – data entered by JMM and audited by LL), in São Paulo (São Paulo Hospital of São Paulo Federal University and São Paulo Clinics Hospital of University of São Paulo – data entered by SYS and LHL and audited by LL), in Botucatu

(Clinical Hospital of São Paulo State University – data entered by IM and audited by LL), in Aracaju (Sergipe Federal University – data entered by MN and audited by LL), in João Pessoa (Paraíba Federal University – data entered by CP and audited by LL), in Natal (Rio Grande do Norte Federal University – data entered by MCLM and audited by LL) from January 1987 to January 2016.

This study was approved by the local Institutional Review Board of the Maternity School of the Federal University of Rio de Janeiro, associated with the Brazilian Research Ethics Committee, under protocol number 1.125.967 (CAAE 46053015.2.0000.5275).

Patients

The patients who participated in this study had been diagnosed with molar pregnancy, confirmed by histopathology, and after discharge from the post-molar follow-up or after successful therapy for GTN, were diagnosed with uAVM. It should be noted that all patients with uAVM included in this study were in remission of molar pregnancy or post-molar GTN, with normal hCG levels for at least 6 or 12 months, respectively."

These patients were classified at the time of diagnosis according to the American College of Surgeons classes of hemorrhagic shock: I, II, III or IV, which is based on evaluating blood loss (up to 750, 750-1500, 1500-2000, > 2000mL); pulse rate (< 100, 100-120, 120-140, > 140 per minute); blood pressure (normal, normal, decreased, decreased); pulse pressure (normal or increased, normal, decreased, decreased); respiratory rate (14-20, 20-30, 30-40, > 40 per minute); urine output (> 30, 20-30, 5-15 mL/hour, negligible); and the central nervous system / mental status (normal, anxious, confused, lethargic), respectively [24]. These patients were categorized into two groups: asymptomatic / hemorrhagic shock class I-II or hemorrhagic shock class III-IV.

Patients, whose medical records were incomplete or who discontinued the follow-up of the uAVM, were excluded from this study.

Post-molar follow-up

The initial management of molar pregnancy was uterine evacuation performed in all cases of this study by suction curettage. Rigorous follow-up was performed with weekly measurement of serum hCG. Remission was defined as three consecutive weekly results of hCG values below 5 IU/L. Medical visits and measurement of hCG levels then continued monthly for six months in the case of spontaneous remission [12,13].

Diagnosis, staging, risk factors and treatment of gestational trophoblastic neoplasia

Malignant progression was diagnosed using the criteria established by International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) 2000 [25]. Before chemotherapy was started, the patients were evaluated for metastatic disease by gynecological examination, Doppler ultrasonography of the pelvis, and chest radiograph to check for any pulmonary metastases. Chest computed tomography scan was also sometimes used as an aid in follow-up and treatment. Magnetic resonance imaging of the brain and abdomen was used for patients where pulmonary lesions were detected [26]. GTN was staged according to the FIGO 2000 criteria: I – disease confined to the uterus; II – disease extends to the outside of the uterus, but is limited to the genital structures; III – disease extends to the lungs, with or without genital tract involvement; and IV – all other metastatic sites. Prognostic scoring for resistance to chemotherapy followed the FIGO/WHO Prognostic Scoring System [9].

Methotrexate and folinic acid rescue (MTX/FA) 1 mg/kg intramuscular and 0.1mg/kg orally, respectively, was used as a first line treatment in all cases of low-risk GTN. In cases of chemoresistance, second line chemotherapy was performed with actinomycin-D (Act-D) 1.25 mg/m² intravenous pulse every 15 days. The third line chemotherapy treatment was the EMA/CO regimen (etoposide, MTX/FA, Act-D, cyclophosphamide, and vincristine) [26]. After chemotherapy, all of the patients underwent follow-up for at least a year with monthly hCG surveillance after the first normal hCG value was obtained.

Diagnosis of uAVM

Immediately before discharge from the post-molar follow-up or GTN, or at any medical appointment in which the patient complained of vaginal bleeding, a complete physical examination and a transvaginal screening ultrasonography were performed. Serum hCG measurement was obtained in all patients, in order to exclude recurrent GTN [26]. At some GTD reference centers in Brazil, transvaginal ultrasonography was performed in asymptomatic patients.

The diagnosis of uAVM was suspected in the presence of the following clinical findings: uterine bleeding, with abrupt onset and no apparent cause, an audible abdominal or pelvic murmur, throbbing in the inguinal area, pulsatile mass on manual examination, dyspareunia or abdominal pain in the pelvic area [1,7].

Routinely or for patients with symptoms, the ultrasound evaluation consisted of an extensive transabdominal and transvaginal gray-scale and Doppler examination with attention to morphologic criteria compatible with uAVM: the presence of multiple tubular anechoic spaces within the heterogeneous myometrium, without any mass effect [19]. If abnormal uterine blood vessels were visualized, a spectral analysis of the blood flow was made. The uAVM was defined as an area of strong hypervascularity within the myometrium and the presence of marked turbulence, revealing the classic features of arteriovenous shunting – a picture of a fast arterial flow with low resistance: high peak systolic velocity, an arterial spectral waveform with a high diastolic component, and a pulsatile high-velocity venous waveform with little variation in systolic-diastolic velocities [19].

Magnetic resonance image (MRI) was performed in all patients in order to confirm the diagnosis of uAVM non-invasively. It was helpful in determining the magnitude of the vascular malformation and better characterized the uterine vascular lesion, correlating serpiginous flow-related signal voids on both T1 and T2 weighted imaging and the myometrial hypervascular areas on color Doppler sonography [19].

Although pelvic angiography is the gold standard, this method was reserved for patients undergoing therapeutic embolization of uterine arteries.

In cases where there was treatment failure or life-threatening hemorrhage and hysterectomy was performed, the uterus was sent for pathologic evaluation. Cases demonstrated the classic appearance of uAVM: presence of variably sized thin-walled, tubular channels filled with blood clots which appeared as irregular blood spaces and congested blood vessels within the myometrial tissues, which on microscopic examination demonstrated numerous dilated blood-filled (ectatic and congested) thick walled vessels of varying caliber in the myometrium that may extend into the endometrium [27].

Treatment of uAVM

For all patients diagnosed with uAVM, it was advised that the gold standard of treatment was selective embolization of the uterine arteries. However, because this therapy was not generally available in the Brazilian public health system, for patients who could not undergo this treatment, they were offered the use of DMPA, 150mg, each 90 days, intramuscularly or CHC containing 30 mcg of ethinyl estradiol and 150mcg of levonorgestrel. Patients were clearly counseled these drugs did not have a label indication for this use and that these drugs were considered investigational for the treatment of women with uAVM.

For some asymptomatic patients, they were followed with expectant management with watchful waiting.

Management was considered successful when the symptoms were controlled or if in asymptomatic patients the uAVM regressed. In cases where heavy vaginal bleeding persisted, became uncontrollable, or became a life-threatening hemorrhage emergent after hormonal therapy or embolization, hysterectomy was performed.

This is an observational study. Randomization was not used in the selection of patients for a particular type of management.

Variables

Collected patient variables included the patient age (years), gravidity, parity, number of previous curettages and cesarean sections, the histology of molar pregnancy (complete or partial), pre-evacuation hCG levels (in IU/L), incidence of GTN, staging and WHO/FIGO Prognostic Risk Score of GTN (according FIGO 2000) [24], type of chemotherapy treatment (single agent or multiagent regimen) and number of chemotherapy cycles necessary for GTN remission.

Regarding the findings of uAVM, the following variables were analyzed: patient-reported symptoms and clinical findings (bleeding, pelvic pain, palpable pelvic mass, pulsating masses or palpable thrill in the para-uterine region), the size of the uAVM evaluated by MRI (largest diameter in millimeters), location of the uterine wall AVM evaluated by MRI (anterior, posterior, fundal, lateral, isthmus) and Doppler flow measurements of uterine artery index (pulsatility, resistance and peak systolic velocity).

We also analyzed the success of the following therapeutic modalities for patients with uAVM: DMPA, CHC, uterine artery embolization, watchful waiting and uterine dilation and curettage.

Statistical Analysis

The descriptive analysis of the population was performed through the percentage distribution of the categories when the variables were categorical and the summary and dispersion measures (mean, median, standard deviation – SD and maximum and minimum values) when the variables were continuous or discrete.

In relation to the qualitative variables (categorical variables), the percentage differences verified were evaluated using the Chi-square statistic. When the expected frequencies reached values lower than 5% in the categories, the Fischer's Exact Test was considered. For continuous variables, the

Shapiro test was used to verify the normality of the distribution. The differences of means were evaluated with T-test and Mann-Whitney U for variables with normal and non-parametric distribution, respectively.

The odds ratio crude (ORc) and adjusted (ORa) with 95% confidence intervals (95% CI) for presenting hemorrhagic shock class III-IV and treatment success of uAVM was achieved using the logistic regression model used for outcomes with binomial distribution. In the bivariate analysis, the variables that showed association at the 10% level were included in the multivariate analysis to calculate an adjusted estimates odds ratio. The variables that presented a level of statistical significance ($p < 0.05$) were maintained in the adjusted model. The fit of the model was evaluated by the Akaike criterion (AIC - Akaike Information Criteria) and ANOVA method.

All statistical analyzes were carried out with support of the program Microsoft Excel® (Redmond, WA) and the R Programming.

Results

Figure 1 presents a flow diagram showing the selection of the population study, the different treatments performed for patients with uAVM and subsequent clinical outcomes. The prevalence of uAVM among patients cured of molar pregnancy or post-molar GTN was 0.7% (56/8,193). While only 24 (0.3%) patients were diagnosed as having uAVM following spontaneous remission of molar pregnancy, 32 (1.6%) patients were diagnosed as having uAVM after post-molar GTN ($p < 0.001$). Of the 56 patients included in this study, 39 (69.6%) were asymptomatic or classified as having hemorrhagic shock class I-II of, while 17 (30.4%) patients had hemorrhagic shock III-IV characteristics,

Table 1 shows the demographic characteristics of patients with uAVM, including obstetric history, clinical and therapeutic outcomes of previous GTD, as well as the symptomatology and radiographical presentation of the uAVM. When compared to patients with uAVM who were asymptomatic or classified as hemorrhagic shock class I-II, patients classified as hemorrhagic shock class III-IV at the diagnosis of uAVM, there had a higher occurrence of previous uterine curettage (1.4

versus 0.5, $p=0.012$), histology of complete hydatidiform mole (100 versus 56.4%, $p=0.001$), higher median pre-evacuation hCG levels (345,000 versus 100,000 UI/L, $p<0.001$) as well as higher prevalence of post-molar GTN (100 versus 38.5%, $p<0.001$) and required more cycles of chemotherapy for GTN remission (9.6 versus 4.7, $p=0.008$). Similarly, these patients presented with more uAVM symptomatology such as pelvic pain, palpable pelvic mass and pulsating mass or palpable thrill in the uterine region (94.1 versus 23.1%, $p <0.001$), with notable differences in Doppler flow of the uterine artery: lower index of pulsatility (0.41 versus 0.53, $p = 0.004$) and resistance (0.32 versus 0.43, $p <0.001$) and higher peak systolic velocity (78.7 versus 66.4cm/s, $p=0.053$), respectively.

Table 2 shows the treatment outcomes of patients with uAVM after GTD, according to the presence and the intensity of the bleeding. Among asymptomatic patients asymptomatic or those classified as hemorrhagic shock class I-II, selective embolization of the uterine arteries, considered the gold standard treatment for uAVM, was successful in only 50% of patients, compared to a success rate of 90.5% ($p=0.033$) for patients treated with DMPA. A similar result was observed analyzing the outcomes of asymptomatic patients or classified as hemorrhagic shock class I-II that received any pharmacological treatment (DMPA or CHC) for uAVM, with an overall success rate of 92.6% ($p=0.016$). Although not reaching a statistically significant difference, it is worth noting that the pharmacologic treatment of patients with uAVM appeared to be less successful for patients with hemorrhagic shock class III-IV.

Table 3 examines risk factors for more severe clinical presentations of uAVM. Patients younger than 20 years old ($p=0.023$; ORc: 7.70, 95% CI: 1.92-44.9), a molar pre-evacuation hCG level \geq 345,000 IU/L ($p<0.001$; ORc: 16.4, 95% CI: 2.96-91.0 and $p=0.043$, ORa 13.6, 95% CI: 1.08-172), a WHO/FIGO Prognostic Score \geq 5 ($p=0.032$; ORc: 4.77, 95% CI: 1.13-20.0), number of chemotherapy cycles necessary for GTN remission \geq 6 ($p=0.035$; Orc: 12.1, 95% CI: 1.18-133), presence of another symptomatology other than bleeding ($p<0.001$; ORc: 53, 95% CI: 6.19-459), uterine artery Index of Pulsatility \leq 0.41 ($p=0.006$; ORc: 5.53, 95% CI: 1.60-19.1) and Index of Resistance \leq 0.32 ($p=0.002$; ORc

12.8, 95% CI: 3.28-49.8 and $p=0.001$; ORa 45.2, 95% CI: 4.5-451) were more likely to present with hemorrhagic shock classes III-IV at the diagnosis of uAVM. In fact, each prior additional curettage procedure was associated with a 1.02 times greater chance of the patient presenting with hemorrhagic shock class III-IV. Similarly for every additional 1,000 units of hCG (UI/L), increase of 1 unit in the WHO/FIGO Prognostic Score and each new cycle of chemotherapy necessary for GTN remission was associated with an increase of 1%, 51%, and 41%, chance respectively of the patient presenting with hemorrhagic shock class III-IV.

Regarding the chance of success of different therapeutic modalities used in the treatment of patients with uAVM after GTD, Table 4 shows that patients with hemorrhagic shock class III-IV were 90% less likely to have successful treatment with DMPA or CHC when compared to asymptomatic or hemorrhagic shock class I-II patients ($p\text{-value}<0.05$; ORc: 0.09, 95% CI: 0.014-0.62). On the other hand, patients treated with selective embolization of the uterine arteries and WHO / FIGO Prognostic Score ≥ 5 were 90% less likely to be cured when compared to patients with WHO / FIGO Prognostic Score ≤ 4 (ORc: 0.10, 95% CI: 0.01-1.53), but this did not reach statistical significance.

Discussion

Although selective embolization of the uterine arteries is the treatment of choice for uAVM, this therapy may bring morbidity to the patient (hospitalization, potential injury and discomfort), as well as a substantial increase in cost. Based on information from the Brazilian public health system, the average cost of an angiographic treatment with embolization of uAVM was around US\$ 300. [28] On the other hand, DMPA therapy has several advantages, such as being noninvasive, not potentially compromising future reproductive outcomes and having very low costs of about \$ 3 per year of total treatment. At the commonly used doses, side effects are mostly restricted to local discomforts such as edema, weight gain and acne, with extremely rare occurrence of more serious problems. CHC have similar costs and few side effects. Taken together, this suggests that the use of DMPA or CHC in the treatment of patients with asymptomatic uAVM or uAVM with hemorrhagic shock class I-II at the

moment of the diagnosis seems to be a valid alternative in settings with limited resources for public health system.

This is the largest published series of cases of uAVM after GTD. Unlike the present study where all patients were in remission, previous publications on uAVM after GTD have included patients who were still in the post-molar follow-up, or even during the treatment of GTN, in addition to patients already in remission (which was the only population of the current study) [1,3,6]. This may overestimate effectiveness of treatment with selective embolization of the uterine arteries, since the hypervascular uterine appearance may be only a reflection of the neoplastic trophoblastic invasion, which may cease with remission of GTN.

Unfortunately, our results show that pharmacological treatment was not effective in treating patients with uAVM and hemorrhagic shock class III-IV. These were patients who tended to have a more aggressive clinical presentation of molar pregnancy (usually cases of complete hydatidiform mole, with higher preevacuation levels of hCG). These situations are compatible with increased trophoblastic proliferation and invasion, characterized by the erosive property of the syncytiotrophoblastic tissue and chorionic villi. In addition, there is a greater molar expression of angiogenic factors, [29] such as VEGF, [30] promoting important modifications in the uterine vascular bed, notably in the spiral arterioles, which can lead to the formation of uAVM.

It is worth noting that all patients classified with hemorrhagic shock class III-IV had post-molar GTN, which was more aggressive than patients with uAVM who were asymptomatic or hemorrhagic shock class I-II, and presented with higher WHO/FIGO Prognostic Scores and required a higher number of chemotherapy cycles necessary for GTN remission. In cases of uterine GTN, there may be significant trophoblast invasion in the myometrium leading to the development of abundant small vessels that characterize the hypervascularization of this lesion. Chemotherapy treatment not only injures the neoplastic trophoblastic cells, but also damages the elastic muscle layer of the

myometrial spiral arterioles, connecting arteries and veins, thereby facilitating the formation of uAVM.

[7]

However, it is important to point out that the use of DMPA effectively controlled bleeding in 6 (54.5%) of 11 patients with class III/IV hemorrhagic shock. In settings where uterine arterial embolization is unavailable, it would be reasonable to initiate treatment with DMPA in these patients with emergent hysterectomy as a back up.

The results of our study indicate that there appear to be two clinical and therapeutic patterns of patients with uAVM after GTD. Although all these patients radiographically have enhanced myometrial vascularity, [31] there appear to be some patients with truly unfavorable prognostic and therapeutic outcomes while other patients have a subinvolution of the vascular bed of trophoblastic implantation, with little or no symptomatology, whose treatment may not be aggressive, and may even have spontaneous resolution of uAVM. [4,11] Although both situations have similar radiographical appearances, the clinical presentation and the therapeutic results are quite different.

In cases of asymptomatic or minimally symptomatic patients with uAVM, the use of pharmacological treatment with DMPA or CHC was effective in our population. The mechanisms of action of these drugs in the treatment of patients with uAVM are not fully known. It is known that the endometrial microvascular density among patients treated with DMPA treatment decreases, leading to the known effect of transient amenorrhea in more than 50% of DMPA users. [19,32,33] It is also known that estrogens help repair the endometrial vasculature, promote pro-coagulant activity, [20] and also stimulate endometrial proliferation, which may cover the fragile vessels of uAVM, and minimize hemorrhage. [11]

Predicting success in the treatment of uAVM is a challenge. Unlike the findings of Lee et al., [34] Doppler flow measurements of uterine artery index (pulsatility, resistance and peak systolic velocity) were not able to predict success in conservative treatment. However, the clinical evaluation of the patient according to the American College of Surgeons classes of hemorrhagic shock [24] was

able to significantly anticipate which patients will most benefit from hormonal drug treatment for uAVM.

Our study does have important limitations. The main limitation of this study was its retrospective design and non-randomization of treatments. Data were collected from different hospital databases and may not reflect the Brazilian general population of uAVM after GTD. As referral centers, these data may overestimate the true prevalence of uAVM after GTD in the general population. Similarly, Doppler flow measurements of uterine artery index were performed by different examiners, which increases the chance of variation in these results.

Although up to 2/3 of patients with uAVM may heal spontaneously and may not be diagnosed, [24,34] so many of these women end up without a diagnosis. With the increasing ubiquity of ultrasonography in the gynecological care, especially among women with a history of GTD, more cases of uAVM will likely be diagnosed. Therefore, our findings emphasize there are different clinical forms of uAVM after GTD, with variable therapeutic response. Most abnormalities on uterine Doppler should not cause great concern, especially among asymptomatic or with minimal symptoms patients. These patients have options, from the conservative (watchful waiting) to the use of pharmacological treatment, among which we highlight the DMPA or CHC, with high success. Treating all patients with uAVM after GTD with selective embolization of the uterine arteries seems unnecessary, risky and, in some situations, a poor utilization of public health resources. In settings where there are limited resources dedicated to public health, as in Brazil, it may be extremely valuable to select uterine artery embolization for patients who will most need and benefit from this procedure.

References

- [1] Touhami O, Gregoire J, Noel P, Trinh XB, Plante M. Uterine arteriovenous malformations following gestational trophoblastic neoplasia: a systematic review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014;181:54-9.
- [2] Vilos AG, Vilos GA, Hollett-Caines J, Rajakumar C, Garvin G, Kozak R. Uterine artery embolization for uterine arteriovenous malformation in five women desiring fertility: pregnancy outcomes. Hum Reprod. 2015;30:1599-605.
- [3] McGrath S, Harding V, Lim AK, Burfitt N, Seckl MJ, Savage P. Embolization of uterine arteriovenous malformations in patients with gestational trophoblastic tumors: a review of patients at Charing Cross Hospital, 2000-2009. J Reprod Med. 2012;57:319-24.
- [4] Timmerman D, Van den Bosch T, Peeraer K, Debrouwere E, Van Schoubroeck D, Stockx L, et al. Vascular malformations in the uterus: ultrasonographic diagnosis and conservative management. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2000;92:171-8.
- [5] Peitsidis P, Manolagos E, Tsekoura V, Kreienberg R, Schwentner L. Uterine arteriovenous malformations induced after diagnostic curettage: a systematic review. Arch Gynecol Obstet 2011;284:1137-51.
- [6] Ju H, Yi SW, Sohn WS, Lee SS. Acquired uterine vascular abnormalities associated with persistent human chorionic gonadotropin: Experience at a Korean teaching hospital. Taiwan J Obstet Gynecol. 2015;54:654-9.
- [7] Yang JJ, Xiang Y, Wan XR, Yang XY. Diagnosis and management of uterine arteriovenous fistulas with massive vaginal bleeding. Int J Gynaecol Obstet. 2005;89:114-9.
- [8] Brown J, Naumann RW, Seckl MJ, Schink J. 15 years of progress in gestational trophoblastic disease: Scoring, standardization, and salvage. Gynecol Oncol. 2016. pii: S0090-8258(16)31356-7.
- [9] Ngan HY, Seckl MJ, Berkowitz RS, Xiang Y, Golfier F, Sekharan PK, et al. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. Int J Gynaecol Obstet. 2015;131:S123-6.

- [10] Berkowitz RS, Goldstein DP. Current advances in the management of gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol*. 2013;128:3-5.
- [11] Bagga R, Verma P, Aggarwal N, Suri V, Bapuraj JR, Kalra N. Failed angiographic embolization in uterine arteriovenous malformation: a case report and review of the literature. *Medscape J Med*. 2008;10:12.
- [12] Braga A, Burlá M, Freitas F, Uberti E, Viggiano M, Sun SY, et al. Centralized Coordination of Decentralized Assistance for Patients with Gestational Trophoblastic Disease in Brazil: A Viable Strategy for Developing Countries. *J Reprod Med*. 2016;61:224-9.
- [13] Braga A, Uberti EM, Fajardo Mdo C, Viggiano M, Sun SY, Grillo BM, et al. Epidemiological report on the treatment of patients with gestational trophoblastic disease in 10 Brazilian referral centers: results after 12 years since International FIGO 2000 Consensus. *J Reprod Med*. 2014;59:241-7.
- [14] Maestá I, Braga A. Challenges of the treatment of patients with gestational trophoblastic disease. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2012;34:143-6.
- [15] Belfort P, Braga A, Serra-Freire N. Uterine arteriovenous malformation after gestational trophoblastic disease. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet*. 2006;28:112-21.
- [16] Morikawa M, Yamada T, Yamada H, Minakami H. Effect of gonadotropin-releasing hormone agonist on a uterine arteriovenous malformation. *Obstet Gynecol*. 2006;108:751-3.
- [17] Takeuchi K, Yamada T, Iwasa M, Maruo T. Successful medical treatment with danazol after failed embolization of uterine arteriovenous malformation. *Obstet Gynecol*. 2003;102:843-4.
- [18] Flynn MK, Levine D. The noninvasive diagnosis and management of a uterine arteriovenous malformation. *Obstet Gynecol*. 1996;88:650-2.

- [19] Krishnaswamy P, Subbanna I, Sivasambu GD, Thukral U. Gonadotropin-releasing hormone agonist and depot medroxyprogesterone acetate following uterine artery embolization in the management of uterine arteriovenous malformation. *Proceedings in Obstet Gynecol.* 2014;4:4.
- [20] Oride A, Kanasaki H, Miyazaki K. Disappearance of a uterine arteriovenous malformation following long-term administration of oral norgestrel/ethinyl estradiol. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014;40:1807-10.
- [21] Tasmin SF, Akhtar NJ, Mondal RN, Rani M. Uterine arteriovenous malformation - a rare cause of uterine haemorrhage. *Dinajpur Med Col J* 2014;7:63-8.
- [22] Khatree MH, Titiz H. Medical treatment of a uterine arteriovenous malformation. *Aust NZ J Obstet Gynaecol.* 1999;39:378-80.
- [23] Fleming H, Ostor AG, Pickel H, Fortune DW. Arteriovenous malformations of the uterus. *Obstet Gynecol.* 1989;73:209-13.
- [24] Committee on Trauma. Advanced trauma life support for doctors: ATLS student course manual. Chicago, IL: American College of Surgeons; 2008.
- [25] FIGO Oncology Committee. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000. *Int J Gynecol Obstet.* 2002;77:285-7.
- [26] Biscaro A, Braga A, Berkowitz RS. Diagnosis, classification and treatment of gestational trophoblastic neoplasia. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2015;37:42-51.
- [27] Igbinedion BOE, Kurlkarni S. Uterine arteriovenous malformation: a review of current literatures. *Pakist J Radiol* 2016;23:22-30.
- [28] System of Management of the Table of Procedures, Medications and Orthesis-Prostheses-Special Materials of the Brazilian Health System. Available in: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabelaunificada/app/sec/procedimento/exibir/0406040206/12/2016>
Accessed in 2016/12/30.

- [29] Boufettal H, Feige JJ, Benharouga M, Aboussaouira T, Nadifi S, Mahdaoui S, et al. Potential role of the angiogenic factor "EG-VEGF" in gestational trophoblastic diseases. *Pathol Biol.* 2013;61(5):178-83.
- [30] Nagymanyoki Z, Growdon WB, Sarno J, Callahan MJ, Parast MM, Fulop V, et al. Vascularization and expression of angiogenic factors in partial and complete molar pregnancies. *J Reprod Med.* 2008;53(8):589-94.
- [31] Timor-Tritsch IE, Haynes MC, Monteagudo A, Khatib N, Kovács S. Ultrasound diagnosis and management of acquired uterine enhanced myometrial vascularity/arteriovenous malformations. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(6):731.e1-731.e10.
- [32] Simbar M, Tehrani FR, Hashemi Z, Zham H, Fraser IS. A comparative study of Cyclofem and depot medroxyprogesterone acetate (DMPA) effects on endometrial vasculature. *J Fam Plann Reprod Health Care.* 2007;33(4):271-6.
- [33] Song JY, Markham R, Russell P, Wong T, Young L, Fraser IS. The effect of high dose, medium and long-term progestogen exposure on endometrial vessels. *Hum Reprod* 1995;10:797-800.
- [34] Lee TY, Kim SH, Lee HJ, Kim MJ, Lee SK, Kim YH, et al. Ultrasonographic indications for conservative treatment in pregnancy-related uterine arteriovenous malformations. *Acta Radiol.* 2014;55(9):1145-52.

ANEXO A – ACEITE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



MATERNIDADE ESCOLA DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO
DE JANEIRO/ ME-UFRJ



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação de variáveis preditivas do tratamento de pacientes com malformação arteriovenosa uterina após doença trofoblástica gestacional

Pesquisador: Lana de Lourdes Aguiar Lima

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 46053015.2.0000.5275

Instituição Proponente: Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.125.967

Data da Relatoria: 26/06/2015

Apresentação do Projeto:

Trata-se de projeto de Pesquisa do Programa de Mestrado Profissional em Saúde Perinatal da Maternidade Escola da UFRJ sobre a Malformação arteriovenosa uterina (MAVU), a qual é uma alteração vascular rara, com poucos casos relatados na literatura. Trata-se de dilatação do espaço intervuloso na intimidade miometrial que permite fluxo direto do sistema arterial para o venoso, sem participação capilar. As MAVUs podem ser congênitas ou adquiridas. A maioria é adquirida, com grande variedade de causas, incluindo doença trofoblástica gestacional (DTG), trauma pélvico, procedimentos cirúrgicos (cesariana, curetagem), carcinoma de colo ou endométrio, infecção e exposição ao dietilestilbestrol, mas a DTG é a maior causa. O tratamento padrão é a embolização. Há poucos relatos de tratamento medicamentoso e não se sabe quais as pacientes que são candidatas a esse tipo de abordagem e quais as variáveis preditivas que permitam o uso de medicamentos no tratamento da MAVU.

Objetivo da Pesquisa:

Essa pesquisa objetiva descobrir quais pacientes são aptas a iniciar o tratamento da MAVU com medicação e quais devem ser encaminhadas à cirurgia.

Objetivo Primário:

Avaliar os fatores preditivos de sucesso do tratamento de pacientes com malformação arteriovenosa uterina (MAVU) após Doença Trofoblástica gestacional.

Objetivo Secundário:

- a) Associar a história de gravidez molar com o desfecho da MAVU.
- b) Determinar fatores de risco para MAVU e sua gravidade.
- c) Estudar a resposta terapêutica do tratamento da MAVU pós DTG.
- d) Correlacionar o tipo de tratamento com o desfecho reprodutivo futuro.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Como o trabalho será realizado por meio de coleta de dados em prontuários, não haverá risco de malefício a saúde dos participantes. Todo o acesso a análise dos dados será feita apenas pelos pesquisadores vinculados ao projeto.

Benefícios:

Esse projeto tem como benefício identificar variáveis, tanto populacional, quanto as relacionadas à mola hidatiforme e à lesão vascular uterina, que possam prever e assim direcionar qual o melhor tratamento nos casos de MAVU após DTG.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de estudo longitudinal tipo coorte retrospectivo. A amostra será composta pelas pacientes com diagnóstico de MAVU após Doença Trofoblástica Gestacional. Essas pacientes foram acompanhadas no Centro de Doença Trofoblástica Gestacional do Rio de Janeiro, que engloba os Ambulatórios de DTG da 33ª. Enfermaria (Maternidade) da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro, da Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) e do Hospital Universitário Antônio Pedro da Universidade Federal Fluminense (UFF) no período de janeiro de 1987 e dezembro de 2014. O cálculo do tamanho amostral encontra-se bem estabelecido.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos obrigatórios estão presentes.

Como há a dispensa do TCLE, por se tratar de um trabalho retrospectivo, de pesquisa em prontuários, foi apresentado o Termo de Confidencialidade e Sigilo.

Recomendações:

Muito embora os pesquisadores afirmem que não há riscos, de acordo com a Resolução 466/2012: V - DOS RISCOS E BENEFÍCIOS

Toda pesquisa com seres humanos envolve risco em tipos e gradações variados. Quanto maiores e mais evidentes os riscos, maiores devem ser os cuidados para minimizá-los e a proteção oferecida pelo Sistema CEP/CONEP aos participantes.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Há necessidade apenas de mudança na afirmação do risco, de acordo com a Resolução 466/2012, pois toda pesquisa, embora não ofereça risco imediato aos participantes, pode oferecer no futuro, de acordo com os resultados encontrados. Essa alteração no projeto não inviabiliza a aprovação do mesmo.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

- 1) De acordo com o item VII.13.d, da Resolução CNS n.º 466/12, o pesquisador deverá apresentar relatórios anuais (parciais ou finais, em função da duração da pesquisa).
- 2) Eventuais emendas (modificações) ao protocolo devem ser apresentadas, com justificativa, ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada.

RIO DE JANEIRO, 26 de Junho de 2015

Assinado por:

Ivo Basílio da Costa Júnior
(Coordenador)

