



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
MATERNIDADE ESCOLA  
PROGRAMA DE MESTRADO PROFISSIONAL EM  
SAÚDE PERINATAL**



**BERENICE NOGUERA TORRES TIMBÓ**

**É NECESSÁRIA QUIMIOTERAPIA PARA MULHERES COM GRAVIDEZ  
MOLAR E NÍVEIS SÉRICOS DE GONADOTROFINA CORIÔNICA HUMANA  
POSITIVA, MAS EM QUEDA, APÓS SEIS MESES DO ESVAZIAMENTO  
UTERINO?**

**Rio de Janeiro  
Janeiro 2017**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
MATERNIDADE ESCOLA  
PROGRAMA DE MESTRADO PROFISSIONAL EM SAÚDE PERINATAL**

**BERENICE NOGUERA TORRES TIMBÓ**

**É NECESSÁRIA QUIMIOTERAPIA PARA MULHERES COM GRAVIDEZ  
MOLAR E NÍVEIS SÉRICOS DE GONADOTROPINA CORIÔNICA HUMANA  
POSITIVA, MAS EM QUEDA, APÓS SEIS MESES DO ESVAZIAMENTO  
UTERINO?**

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

Orientador: Prof. Dr. Antônio Rodrigues Braga Neto

**Rio de Janeiro  
Janeiro 2017**

T481 Timbó, Berenice Nogueira Torres  
É necessária quimioterapia para mulheres com gravidez molar e níveis séricos de gonadotrofina coriônica humana positiva, mas em queda, após seis meses do esvaziamento uterino? / Berenice Nogueira Torres Timbó - Rio de Janeiro: Maternidade Escola, 2017.  
87 f.: il.; 31 cm.  
Orientador: Antônio Rodrigues Braga Neto  
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Maternidade Escola, Programa de Mestrado Profissional em Saúde Perinatal, 2017.  
Referências bibliográficas: f.38  
1. Doença Trofoblástica Gestacional. 2. Quimioterapia. 3. Quimioterapia. I Braga Neto, Antônio Rodrigues. II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Maternidade Escola. III. Título.

**É NECESSÁRIA QUIMIOTERAPIA PARA MULHERES COM GRAVIDEZ  
MOLAR E NÍVEIS SÉRICOS DE GONADOTROFINA CORIÔNICA HUMANA  
POSITIVA, MAS EM QUEDA, APÓS SEIS MESES DO  
ESVAZIAMENTO UTERINO?**

BERENICE NOGUERA TORRES TIMBÓ

Orientador: Prof. Dr. Antônio Rodrigues Braga Neto

Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Mestrado Profissional em Saúde Perinatal, Maternidade Escola, 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. Andréia Cristina de Melo

---

Prof. Ana Paula Vieira dos Santos Esteves

Rio de Janeiro  
Janeiro 2017

A Deus e minha família que são os alicerces que sustentam minha caminhada na busca de novas realizações.

A Christiano que partilha comigo a vida, Leninha que cuida de mim e de minhas filhas com amor, Olívia que me deu força com sorrisos e Cecília que me acompanhou desde o ventre nesta empreitada.

## AGRADECIMENTOS

A Deus por me amparar nos momentos difíceis, me dar força interior para superar as dificuldades, mostrar o caminho nas horas incertas e me suprir em todas as minhas necessidades.

Aos meus pais, Albino e Valdilia, que sempre primaram pela minha educação e me ofereceram todas as oportunidades e exemplos que guiaram minha vida acadêmica.

Ao meu orientador, pelo seu total apoio, orientação, disponibilidade, opiniões e críticas, e pela colaboração na solução das dúvidas e problemas que surgiram ao longo deste trabalho, e pela oportunidade de contribuir com a melhoria do padrão de vida de incontáveis mulheres.

Aos docentes e à minha casa fora de casa, a Maternidade Escola da UFRJ, pelo conhecimento transmitido, por guiarem minha trajetória acadêmica rumo à patamares mais elevados.

Aos meus colegas de mestrado, pelos momentos de entusiasmo e aprendizado compartilhados juntos.

Aos meus colegas de trabalho, pela compreensão e incentivo, os quais permitiram que esta jornada fosse mais tranquila.

*“Todo ponto de vista é a vista de um ponto”.*  
*(Leonardo Boff, 1998)*

## RESUMO

TIMBÓ, Berenice Noguera Torres. **É necessária quimioterapia para mulheres com gravidez molar e níveis séricos de gonadotrofina coriônica humana positiva, mas em queda, após seis meses do esvaziamento uterino?** 87 f. Dissertação (Mestrado Profissional em Saúde Perinatal) - Maternidade Escola, Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ, Rio de Janeiro, 2016.

**Objetivo.** Comparar o desfecho de mulheres com gravidez molar seis meses após o esvaziamento uterino com níveis séricos de gonadotrofina coriônica humana (hCG) positivos e decrescentes que foram submetidas a quimioterapia, com mulheres que seguiram com monitoramento dos níveis séricos de hCG. **Métodos.** Coorte retrospectiva de 12.526 mulheres com mola hidatiforme tratadas em um dos nove centros de referência brasileiros de janeiro de 1990 até maio de 2016. Os grupos comparados foram: mulheres tratadas de acordo com a recomendação da FIGO 2000 (quimioterapia imediatamente ao observar níveis de hCG positivos, mas em queda, após seis meses do esvaziamento uterino) e mulheres que foram seguidas com conduta expectante e somente foram diagnosticadas como neoplasia e tratadas com quimioterapia no caso de ascensão ou platô do hCG. As seguintes variáveis foram comparadas entre os dois grupos: ocorrência de NTG, metástases, escore de risco de quimiorresistência da FIGO, uso de múltiplos agentes quimioterápicos para tratamento, tempo de remissão de doença e óbito. Os dados foram analisados no software InSatGraphPad. Os testes estatísticos utilizados foram D'Agostino-Person para avaliação da normalidade da amostra e de acordo com eles, o teste t-Student ou U de Mann-Whitney. As proporções foram comparadas com Qui-quadrado e Teste Exato de Fisher. O nível de significância estipulado foi 0,05. **Resultados.** Após seis meses do esvaziamento uterino, 96 (0,8%) mulheres mantiveram de seus níveis de hCG positivos, mas em queda. Em 15/96 (15,6%) pacientes, quimioterapia foi iniciada imediatamente de acordo com os critérios FIGO 2000, enquanto 81/96 (84,4%) das pacientes tiveram conduta expectante. Dentre as pacientes em conduta expectante, 65/81 (80,2%) das pacientes evoluíram com remissão espontânea e 16 (19,8%) delas desenvolveram neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) pós-molar. As pacientes que receberam quimioterapia devido à NTG após a conduta expectante necessitaram de um tempo maior para alcançar a remissão (11 versus 8 meses;  $p=0,001$ ), tiveram um intervalo maior entre o esvaziamento uterino e o início da quimioterapia (8 versus 6 meses,  $p<0,001$ ) e apresentaram uma maior mediana do valor do fator de risco prognóstico de quimiorresistência da OMS/FIGO que as pacientes tratadas de acordo com os critérios FIGO 2000 (4 versus 2,  $p=0,004$ ). Não houve diferenças significativas com relação a necessidade de regimes de tratamento com múltiplos agentes quimioterápicos (1/15 versus 3/16 pacientes,  $p=0,60$ ), respectivamente. Nenhuma destas pacientes apresentou recidiva e não ocorreram óbitos nestes grupos. **Conclusão.** Para evitar a exposição desnecessária de pacientes à quimioterapia, não seguimos mais a recomendação da FIGO 2000 de tratar sistematicamente todas as pacientes com gravidez molar e hCG positivo, mas em queda, após seis meses do esvaziamento. Ao invés desta orientação, sugerimos o monitoramento hormonal e radiológico rigoroso como melhor estratégia para estes casos.

**Palavras-chave:** Mola Hidatiforme. Gonadotrofina Coriônica. Quimioterapia.

## ABSTRACT

TIMBÓ, Berenice Noguera Torres. **Is chemotherapy necessary for patients with molar pregnancy and human chorionic gonadotrophin serum levels raised but falling at six months after uterine evacuation?** 87 f. Dissertation (Professional Master in Perinatal Health) - Maternidade Escola, Federal University of Rio de Janeiro - UFRJ, Rio de Janeiro, 2016.

**Objective.** To compare the outcomes of patients with molar pregnancy who continue human chorionic gonadotropin (hCG) surveillance with those treated with chemotherapy when hCG was still positive, but falling at 6 months after uterine evacuation. **Methods.** Retrospective chart review of 12.526 patients with hydatidiform mole treated at one of nine Brazilian reference centers from January 1990 to May 2016. Compared patients groups: patients treated following the protocol established by the FIGO 2000 recommendation (immediate chemotherapy treatment upon detection of positive hCG levels but falling after six months after uterine evacuation) and patients who were managed expectantly and treated with chemotherapy only when faced with raising or plateau levels of hCG. The following variables were compared between these two groups: NTG occurrence, metastasis occurrence, FIGO chemoresistance risk score, usage of multiple chemotherapeutic treatment agents, interval of time until remission, and occurrence of death. Resulting data was analyzed and treated with In Stat Graph Pd software. The statistic tests employed were D'Agostino-Person for evaluation of the normality of the sample and agreement to it, t-Student test or Mann-Whitney U test. Proportions were compared with Chi Square tests and Fisher's Exact test. Stipulated level of significance was 0,05. **Results.** At 6 months from uterine evacuation, 96 (0.8%) patients had hCG levels raised but falling. In 15/96 (15.6%) patients, chemotherapy was initiated immediately per FIGO 2000 criteria, while 81/96 (84.4%) patients were managed expectantly. Among the latter, 65/81 (80.2%) achieved spontaneous remission and 16 (19.8%) developed postmolar gestational trophoblastic neoplasia (NTG). Patients who received chemotherapy following expectant management required more time for remission (11 versus 8 months;  $p = 0.001$ ), had a greater interval between uterine evacuation and initiating chemotherapy (8 versus 6 months;  $p < 0.001$ ), and presented with a median WHO/FIGO risk score higher than women treated according to FIGO 2000 criteria (4 versus 2,  $p = 0.04$ ), but there were no significant differences in the need for multiagent treatment regimens (1/15 versus 3/ 16 patients,  $p = 0.60$ ). None of the women relapsed, and no deaths occurred in either group. **Conclusion.** In order to avoid unnecessary exposure of women to chemotherapy, we no longer follow the FIGO 2000 recommendation to treat all patients with molar pregnancy and hCG raised but falling at 6 months after evacuation. Instead, we pursue close hormonal and radiological surveillance as the best strategy for these patients.

**Keywords:** Molar Pregnancy. Human Chorionic Gonadotropin. Chemotherapy

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b>	Fluxograma resumindo a divisão da população estudada .....	29
<b>Figura 2</b>	Níveis de hCG positivos, mas em queda, entre mulheres brasileiras com gravidez molar seis meses após esvaziamento uterino não tratadas com quimioterapia a despeito dos critérios FIGO.....	31
<b>Figura 3</b>	Fluxograma do tratamento quimioterápico nas populações estudadas.....	33

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b>	Características da mola hidatiforme completa e parcial .....	17
<b>Tabela 2</b>	Sistema de Contagem de Prognóstico de Quimiorresistência da FIGO.....	19
<b>Tabela 3</b>	As características das mulheres brasileiras com gravidez molar não tratada com quimioterapia, a despeito dos critérios FIGO 2000, com hCG positivo, mas em queda, após seis meses do esvaziamento uterino.....	30
<b>Tabela 4</b>	Comparação entre mulheres brasileiras com gravidez molar tratadas com quimioterapia seguindo os critérios da FIGO 2000 (níveis séricos de hCG positivos, mas em queda, após seis meses do esvaziamento uterino) ou com diagnóstico de NTG após conduta expectante .....	32

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Act-D	Actinomicina-D
DTG	Doença Trofoblástica Gestacional
EMA/CO	Etoposide, Metotrexato, Actinomicina D, Ciclofosfamida, Vincristina
hCG	Gonadotrofina Coriônica humana
MH	Mola Hidatiforme
MHP	Mola Hidatiforme Parcial
MHC	Mola Hidatiforme Completa
MTX/FA	Metotrexato e Ácido Folínico
NTG	Neoplasia Trofoblástica Gestacional
TTSP	Tumor Trofoblástico do Sítio Placentário
TTE	Tumor Trofoblástico Epitelióide
FIGO	Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia
OMS	Organização Mundial de Saúde

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	12
<b>2</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	16
<b>2.1</b>	<b>Mola Hidatiforme</b> .....	16
<b>2.2</b>	<b>Neoplasia Trofoblástica Gestacional e o Tratamento Quimioterápico</b> .....	18
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	21
<b>3.1</b>	<b>Objetivo Geral</b> .....	21
<b>3.2</b>	<b>Objetivos Específicos</b> .....	21
<b>4</b>	<b>JUSTIFICATIVA</b> .....	22
<b>5</b>	<b>METODOLOGIA</b> .....	23
<b>5.1</b>	<b>Locais de Realização</b> .....	23
<b>5.2</b>	<b>Tipo de Pesquisa</b> .....	23
<b>5.3</b>	<b>Pacientes e o Seguimento</b> .....	23
<b>5.3.1</b>	<b>Crítérios de Inclusão e Exclusão</b> .....	24
<b>5.4</b>	<b>Variáveis do Estudo</b> .....	25
<b>5.5</b>	<b>Diagnóstico, Estadiamento, Fatores de Risco e Tratamento da NTG</b>	25
<b>5.6</b>	<b>Coleta de Dados</b> .....	26
<b>5.7</b>	<b>Análise Estatística</b> .....	26
<b>6</b>	<b>ASPECTOS ÉTICOS</b> .....	27
<b>7</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	28
<b>8</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	35
<b>9</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	37
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	38
	<b>APÊNDICE A– ARTIGO</b> .....	45
	<b>APÊNDICE B – PROJETO APLICATIVO</b> .....	50
	<b>ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA</b> .....	85

# 1 INTRODUÇÃO

A doença trofoblástica gestacional (DTG) é um termo utilizado para nomear um grupo de tumores relacionados à gestação e originários do tecido trofoblástico placentário, apresentando diferentes graus de remissão, invasão e malignização (BELFORD; BRAGA, 2003; SMITH; KOHORN; COLE, 2005; SECKL; SEBIRE; BERKOWITZ, 2010). É característica conspícua a essa doença exibir marcador biológico-hormonal-tumoral representado pela gonadotrofina coriônica humana (hCG) (BERKOWITZ; GOLDSTEIN, 2009; ALMEIDA et al., 2011; BERKOWITZ; GOLDSTEIN, 2013).

Apesar da etiologia da DTG ser desconhecida, sua origem parece repousar na gametogênese imperfeita, determinando fertilização anômala, gerando um trofoblasto aberrante com propriedades para transformação maligna e, não raro, implantes neoplásicos à distância (BERKOWITZ; GOLDSTEIN, 2009).

Estão arrolados com fatores de risco para a ocorrência dessa contrafação reprodutiva a idade materna – em seus extremos reprodutivos (LURAIN, 2010; BRAGA et al., 2012; RAUH-HAIN et al., 2012), história obstétrica de gravidez molar (FERRAZ et al., 2015; BRAGA et al., 2009), etnia – asiáticos, aspectos genéticos – mutações específicas como aquela encontrada no gene NALP-7 e estado nutricional – deficiência de vitamina A (FERRAZ et al., 2014).

Nos estudos epidemiológicos, destacam-se as diferenças observadas na ocorrência da DTG, entre regiões bem como entre países, notadamente pela não uniformidade metodológica entre os relatos (SMITH, 2003; SOARES et al., 2010). O número total de gestações seria o denominador mais apropriado para o cálculo das taxas de incidência. Entretanto, quase nunca se consegue esse número real de gestações, o que torna o cálculo da incidência da DTG impreciso e, não raro discordante (SMITH, 2003). A deficiência nesta informação estatística predomina em locais onde se omite o registro de nascimento e interrupção da gravidez encontra entraves legais. Ainda assim, estima-se a ocorrência de um caso de DTG em cada mil gestações consignadas (DI CINTIO et al., 1997). Nos países asiáticos e da América Latina, essa incidência é três (3) a seis (6) vezes maior que a reportada na Europa ou América do Norte (ALTIERI et al., 2003; GARNER et al., 2007; CORTÉS-CHARRY, 2009). Infelizmente, grande parte dessa casuística não reflete dados populacionais, e sim de base

hospitalar, proveniente dos serviços que acompanham mulheres com essa doença – o que, *per si*, já é um viés estatístico.

Em passado recente, as pacientes com DTG apresentavam complicações clínicas importantes e potencial maligno com alta taxa de mortalidade materna verificada antes do advento da quimioterapia (HERTZ; LI; SPENCER, 1956). A melhora no prognóstico ocorreu nas últimas décadas pela criação de centros de referência, avanços do tratamento quimioterápico e das técnicas de dosagem de hCG (HOEKSTRA et al., 2008).

Sob o ponto de vista clínica é a DTG classificada em dois grupos de importância: mola hidatiforme (MH), forma clínica benigna, que inclui a MH completa e parcial; e a neoplasia trofoblástica gestacional (NTG), forma maligna, que agrupa a mola invasora, o coriocarcinoma, o tumor trofoblástico do sítio placentário (TTSP) e o tumor trofoblástico epitelioide (TTE) (ACOG, 2004; BELFORT; BRAGA; FREIRE, 2006; NGAN; SECKL, 2007; LURAIN, 2010; LURAIN, 2011; GOLDSTEIN; BERKOWITZ, 2012; MAESTÁ; BRAGA, 2012; RAUH-HAIN et al., 2012).

O monitoramento seriado de níveis de hCG após o esvaziamento molar uterino é essencial para detectar progressão maligna da mola hidatiforme e iniciar quimioterapia apropriada (BERKOWITZ; GOLDSTEIN, 2013). No Brasil, apesar de muitas dificuldades, este acompanhamento pós-molar é feito em 38 centros de referência de DTG, espalhados através deste país de dimensões continentais (MAESTA; BRAGA, 2012; BRAGA et al, 2016).

Os centros de referência brasileiros de DTG adotaram o critério estabelecido pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) para o diagnóstico de NTG pós-molar: crescimento (mais de 10%) dos níveis de hCG por três semanas consecutivas ou estabilizado em valor alto (efeito platô) por quatro semanas, se houver diagnóstico histológico de coriocarcinoma, ou quando os níveis de hCG permanecerem elevados, mesmo em queda, por seis meses ou mais a partir do esvaziamento molar uterino. Não há dúvida que a razão mais comum para o diagnóstico de NTG pós-molar e o início de quimioterapia é a estabilização em valor alto ou aumento dos níveis de hCG (AGARWAL et al., 2012). Contudo, alguns pesquisadores indicam que é seguro manter monitoramento hormonal em pacientes cujos níveis de hCG estão elevados, mas em declínio, após os seis meses do esvaziamento uterino e que remissão espontânea ocorrerá na maioria destes casos sem quimioterapia. O centro de referência do Hospital Weston Park no Reino Unido publicou um trabalho com seguimento de 4257 mulheres com doença trofoblástica gestacional de 1986 a 1996, onde 231 mulheres necessitaram de quimioterapia e dentre as quais 35 delas se

encaixaram no critério de hCG positivo, porém em queda, após seis meses do esvaziamento uterino. Optou-se pela política de “monitorar e aguardar” nestas pacientes, 17 delas evoluíram para cura espontânea e 18 pacientes acabaram necessitando de tratamento com quimioterapia, porém com remissão completa de doença (GILLESPIE; KUMAR; HANCOCK, 2000). Na Universidade do Novo México, o Serviço de Referência de hCG Americano ofereceu orientações a médicos sobre 114 casos de mulheres com títulos de hCG baixos persistentes na ausência de evidencia clínica de gravidez ou doença trofoblástica de 1998 a 2002. Excluindo-se os casos de hCG falso-positivo, 63 mulheres foram acompanhadas e seus desfechos estudados. O estudo conclui que casos de hCG persistente podem sugerir doença maligna, porém recomenda que o monitoramento rigoroso destes níveis deve ser realizado para ser instituída a terapêutica apropriada (KHANLIAN; SMITH; COLE 2003). Em 2006, este mesmo serviço publica outro estudo sobre o manejo de 170 pacientes com níveis de hCG persistentes e propõe um protocolo para seguimento destas. Finaliza recomendando que é essencial comprovar malignidade antes de iniciar quimioterapia (COLE et al., 2006). Na China, o Departamento de Oncologia Ginecológica do Hospital de Mulheres da Universidade de Zhejiang apresentou uma série de 47 casos acompanhados entre 2002 e 2014 em outra publicação. Dentre estas, 17 pacientes apresentaram níveis de hCG positivos persistentes sem evidência de doença maligna e 15 destas retornaram níveis normais sem quimioterapia. Os pesquisadores concluem que as pacientes com níveis de hCG persistentes devem ser submetidas a pesquisa de lesões malignas através de exames de imagem. Caso presentes, deve ser instituída quimioterapia ou cirurgia. No caso de exames de imagem normais, as pacientes deveram continuar o seguimento com monitorização dos níveis de hCG (QUIAN et al., 2016). Em janeiro de 2016, dois grandes centros de referência para tratamento de DTG do Reino Unido, Hospital Weston Park e Charing Cross, se unem numa publicação sobre resolução espontânea tardia de gravidez molar com níveis de hCG persistente. Trata-se de uma coorte retrospectiva de 11 anos de seguimento, com 16.779 mulheres com doença trofoblástica gestacional onde 35 permaneceram com níveis de hCG positivos, mas em queda, após seis meses do esvaziamento uterino. Os níveis de hCG normalizaram espontaneamente em 30 destas mulheres (86%) durante o seguimento sem quimioterapia, sendo que as restantes foram tratadas e curadas sem recidivas ou óbitos, reforçando a conduta expectante como uma opção mais apropriada para este grupo de pacientes (TAYLOR et al., 2016).

Enquanto algumas organizações, como a Sociedade Européia de Oncologia Médica (ESMO) e o grupo da Organização Européia para o Tratamento das Doenças Trofoblásticas (EOTTD), argumentam que a presença de hCG elevado, mas em queda, no sexto mês após

esvaziamento molar não é uma indicação para início de quimioterapia, parece haver uma controvérsia. (SECKL, 2013; BOLZE et al, 2015). A FIGO inicialmente recomendava iniciar a quimioterapia quando os índices de hCG estavam positivos, mas em queda, após seis meses do esvaziamento molar em 2000, retirou esta orientação em 2012, e então retornou a orientar tal protocolo no relatório sobre câncer da FIGO em 2015 (FIGO, 2002; NGAN et al., 2012; NGAN et al., 2015).

Devemos ser cautelosos antes de afastar esta recomendação da FIGO, uma vez que adiar o início da quimioterapia em pacientes com gravidez molar e níveis de hCG presentes após seis meses do esvaziamento uterino podem piorar o prognóstico da NTG, devido ao potencial desenvolvimento de mutações tumorais e a consequente resistência quimioterápica (uma causa importante de mortalidade em mulheres brasileiras com NTG) (BRAGA et al. 2014). Além disto, este adiamento pode aumentar o escore de risco FIGO para estes pacientes, uma vez que o “intervalo entre gravidez antecedente e início da quimioterapia” é incluído no Sistema de Contagem de Fatores Prognóstico para quimorresistência da OMS/FIGO, o que significaria o aumento dos graus de risco e potencialmente tratamento com regimes de múltiplos agentes para pacientes com início tardio do tratamento (BAGSHAW, 1976; POWLES et al., 2006; SCHMID et al., 2009; KIM et al, 1988)

Este estudo foi realizado para comparar o desfecho de pacientes brasileiras com gravidez molar que continuaram o monitoramento dos níveis de hCG com aquelas que realizaram quimioterapia quando os níveis de hCG ainda estavam positivos, mas em queda, após seis meses do esvaziamento uterino, consoante recomenda os critérios FIGO 2000. Também se pretendeu identificar fatores de risco que estavam associados com o desenvolvimento de NTG pós-molar em pacientes que continuaram o monitoramento de hCG para além dos seis meses do esvaziamento uterino. Por fim, objetivando aumentar nossa compreensão sobre a prudência de continuar-se o monitoramento de níveis de hCG em contraponto a iniciar quimioterapia em pacientes com níveis elevados, mas em queda, de níveis de hCG após esvaziamento molar. Segue em APÊNDICE A o resultado da publicação envolvendo o tema estudado.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 Mola Hidatiforme

A MH é uma anomalia placentária caracterizada pelo aumento anormal das vilosidades coriônicas, acompanhadas de proliferação trofoblástica, exibindo hiperplasia variável e focal do citotrofoblasto e do sinciciotrofoblasto. A MH é o espectro mais comum de DTG, apresentando duas síndromes distintas sob o ponto de vista citogenético, morfológico, clínico e evolutivo: mola hidatiforme completa (MHC) e mola hidatiforme parcial (MHP) (KAJII; OHAMA, 1977; VASSILAKOS; RIOTTON; KAJII, 1977; SZULMAN; SURTI, 1978; BELFORT et al., 2007). O seguimento das pacientes após o esvaziamento uterino na vigência da gravidez molar decorre de sua eventual progressão para as formas malignas e por vezes metastáticas da DTG, que ocorre em derredor de 18 a 28% as pacientes dos Estados Unidos da América (GARNER et al., 2007) e de 7 a 25% no Brasil (UBERTI et al., 2002; MAESTÁ et al., 2003; BELFORT; BRAGA, 2004).

Especificamente, a MHC caracteriza-se por cursar com hidropsia difusa e hiperplasia trofoblástica da superfície da vilosidade coriônica (BELFORT et al., 2007). Em cerca de 90% das vezes, sua origem citogenética repousa na fertilização de um oócito sem material nuclear genético por um espermatozóide haplóide (23X ou 23Y) que duplica seus cromossomos, resultando em diploidia; os outros 10% advém de dispermia (BRAGA et al., 2012). Portanto, a MHC tem origem genética exclusivamente paterna (androgenética). Já a MHP ocorre quando um oócito haplóide (23X) é fertilizado por dois espermatozoides haploides ou por apenas um diplóide, resultando em um zigoto com 69 cromossomos (triploidia diândrica) (BRAGA et al., 2012). O feto apresenta desenvolvimento anormal com múltiplas malformações e restrição de crescimento intrauterino, cujo decesso é a regra (BELFORT et al., 2007).

Os sinais e sintomas apresentados na gestação molar são mais intensos na MHC do que na MHP (Tabela 1). Não obstante ser a MHP descrita como mais prevalente, por sua natureza exuberante, são mais diagnosticados casos de MHC, uma vez que as pacientes com MHP facilmente são transmutadas de forma errônea em abortadoras, e são subdiagnosticadas (SZULMAN; SURTI, 1984), por vezes com graves sequelas em casos de NTG pós-MHP.

**Tabela 1 – Características da Mola Hidatiforme Completa e Parcial**

<b>Características</b>	<b>MHP</b>	<b>MHC</b>
<b>Cariótipo</b>	Mais comum 69 XXX ou 69 XXY	Mais comum 46 XX ou 46 XY
<b>Patologia</b>		
Feto	Frequente	Ausente
Âmnio, hemácias	Em geral presente	Ausente
<b>Vilosidades fetais hidrópicas</b>	Variável, focal	Difusa
<b>Proliferação trofoblástica</b>	Focal, leve a moderada	Difusa, leve a acentuada
<b>Clínica</b>		
Diagnóstico	Aborto retido	Gestação molar
Tamanho uterino	Pequeno para a idade gestacional	50% grande para a idade gestacional
Cistos tecaluteínicos	Raros	15-25%
Complicações médicas	Raras	<25%
Sequelas malignas pós molares	<5%	20%

Fonte: BRAGA, 2013

O diagnóstico precoce da mola, antes de 10–12 semanas de gravidez, é fundamental para se evitar a ocorrência de complicações clínicas, como pré-eclâmpsia, hipertireoidismo, anemia, hiperêmese e síndrome do desconforto respiratório e representa um grande desafio obstétrico (MAESTÁ; BRAGA, 2012). As complicações clínicas e evolução maligna são mais frequentes na MHC que na MHP (GARNER et al., 2007); enquanto 20% das pacientes com MHC vão evoluir para NTG, apenas 5% o farão com história de MHP (DANTAS et al., 2012). Isto é explicado pela natureza androgenética da MHC. A superexpressão de genes paternos é associada com marcada hiperplasia trofoblástica (FISHER, 2009) que aumenta o risco para NTG e metástases (HOFFNER; SURTI, 2012).

Não se deve olvidar das dificuldades em torno ao diagnóstico da MHP, outra causa para seu subdiagnóstico (NEWLANDS et al., 1999; BUZA; HUI, 2013). Na ultrassonografia (FOWLER et al., 2006), e mesmo no exame histopatológico (BUZA; HUI, 2013), a MHP pode ser confundida com aborto hidrópico, MHC em gravidez gemelar, triploidia por disginia e displasia mesenquimal da placenta. Técnicas de apoio como imunohistoquímica e biologia molecular são necessárias para o correto diagnóstico da MHP. Ao revés, é o diagnóstico da MHC confirmado, usualmente, antes do término da gestação, pelo geral confinado ao primeiro trimestre, pelos préstimos da ultrassonografia, associado à dosagem de hCG. Em um

amplo estudo com mil (1000) pacientes com gravidez molar, 80% das MHC e 30% das MHP tiveram diagnóstico ultrassonográfico sugestivo de gestação molar (FOWLER et al., 2006).

O tratamento da MH consiste de duas fases: o esvaziamento imediato do tecido molar intrauterino e o seguimento pós-molar. A técnica de escolha para o esvaziamento uterino é a vácuo-aspiração, porque apresenta menor incidência de complicações como hemorragia e perfuração uterina. Dilatação e curetagem ou histerectomia são métodos utilizados de acordo com indicações precisas, pelo geral em desuso (GARNER et al., 2007).

O seguimento pós-molar é a fase mais importante do tratamento da MH e tem como objetivo diagnosticar precocemente os casos que evoluem para NTG. A dosagem seriada, pelo geral hebdomadária, de hCG consigna na estratégia mais sensível em se antever a evolução clínica da MH, seja para remissão espontânea ou evolução para NTG. Os títulos de hCG são mensurados periodicamente até a normalização por três dosagens consecutivas seguidos de avaliação mensal durante seis meses (ACOG, 2004). A contracepção é imprescindível durante o tempo de seguimento, porque uma nova gravidez dificulta sobremaneira a interpretação dos valores do hCG pós-molar (ACOG, 2004; GARNER et al., 2007; BRAGA et al., 2015).

## **2.2 Neoplasia Trofoblástica Gestacional e o Tratamento Quimioterápico**

A NTG é a forma maligna da DTG, caracterizada pela persistência de tecido trofoblástico ativo na parede uterina ou em outros órgãos e tecidos, mercê de implantes secundários à distância. A detecção precoce da forma maligna, seguida do tratamento antiblástico adequado, promove a cura sistemática das pacientes, conservando-se-lhes a matriz reprodutiva e preservando sua capacidade reprodutiva (ACOG, 2004; HOEKSTRA et al., 2008).

A Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) recomenda que a paciente com NTG seja estadiada com I quando sua NTG estiver confinada ao útero, II em havendo acometimento pélvico, III nos casos de metástases pulmonares e IV na ocorrência desses implantes em quaisquer outros órgãos. O estadiamento deve ser considerado a programação terapêutica, assim como o risco que a paciente tem de apresentar quimiorresistência. Esse risco é estimado consoante uma tabela de fatores clínicos, bioquímicos, radiológicos e terapêuticos, que determinará um sistema de contagem de prognóstico de risco de quimiorresistência (NGAN et al., 2002). Este sistema (Tabela 2) categoriza pacientes em dois cenários: baixo risco para quimiorresistência, quando seu escore

for menor ou igual a seis (6), permitindo-se-lhe quimioterapia com agente único; ou, ao revés, escores maiores ou iguais a 7, sendo apeladas como de alto risco de quimiorresistência, demandando quimioterapia com múltiplos agentes (NGAN et al., 2006).

**Tabela 2 – Sistema de Contagem de Prognóstico de Quimiorresistência da FIGO.**

<b>FATORES DE RISCO</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>4</b>
Idade (anos)	≤ 39	≥ 40	–	–
Gestação antecedente	Mola	Aborto	Gestação a termo	–
Intervalo da gravidez antecedente (meses)	<4	4 a 6	7 a 12	>12
Beta hCG pré-tratamento (mUI/ml)	<1000	1.000 a 10.000	>10.000 a 100.000	>100.000
Tamanho do maior tumor incluindo o útero (cm)	–	3 a 4	≥ 5	–
Local das metástases	Pulmão, vagina	Baço, rim	Gastrointestinal	Cérebro, fígado
Numero das Metástases	0	1 a 4	5 a 8	≥ 8
Falha na quimioterapia	–	–	Agente único	≥ 2 agentes

Fonte: Adaptado de FIGO, 2002

O tratamento das neoplasias trofoblásticas (mola invasora e coriocarcinoma) é feito com base na categorização dos grupos de fatores prognósticos de baixo e alto risco consagrados pela FIGO em 2002. Quimioterapia com agente único (Metotrexato ou Actinomicina-D) é indicada para pacientes com NTG de baixo risco. Na NTG de alto risco, o tratamento quimioterápico com múltiplos agentes (Etoposide, metotrexato, actinomicina-D alternando com ciclofosfamida e vincristina = (EMA/CO); ou etoposide e cisplatina/EMA = EP/EMA) deve ser utilizado desde o início (MAESTÁ et al., 2007). Ainda nos casos de alto risco, já se considera melhores desfechos com redução de morte precoce com uma indução com dose baixa de etoposide e cisplatina prévia em alguns indivíduos selecionados (ALIFRANGIS et al, 2013). A cirurgia é tratamento coadjuvante, realizado em pacientes com doença residual localizada, sem resposta ao tratamento quimioterápico (NGAN; SECKL, 2007). Cura completa da doença é observada em quase 100% dos casos de NTG de baixo

risco e, é superior a 80% nas pacientes de alto risco (HOEKSTRA et al., 2008; SITALUMSDEN et al., 2012).

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Geral**

Avaliar se a indicação de quimioterapia de acordo com o critério da FIGO 2000, nas pacientes em seguimento após seis meses do esvaziamento molar que tem hCG positivo, porém em queda, é apropriada.

#### **3.2 Objetivos Específicos**

Comparar as seguintes variáveis entre as pacientes que foi oferecida conduta expectante e tiveram diagnóstico de NTG “tardia” e as pacientes que se adotou o critério FIGO 2000 e iniciaram quimioterapia imediatamente:

- a) a ocorrência metástases,
- b) o valor do escore de prognóstico de risco de quimiorresistência FIGO 2000,
- c) a necessidade de tratamento com múltiplos agentes quimioterápicos,
- d) o tempo de remissão de doença e
- e) a ocorrência de óbito.

#### **4 JUSTIFICATIVA**

O diagnóstico de NTG durante o monitoramento hormonal após uma gravidez molar, como todo diagnóstico de neoplasia, é algo temeroso e angustiante, ainda mais para estas mulheres que já sofreram o luto de uma gestação normal. Além disso, apesar de bem tolerada, a instituição de um tratamento quimioterápico não é algo isento de risco. Desta forma, estudar uma controvérsia nos critérios diagnósticos, que aparentemente evitaria este sofrimento e minimizaria riscos, parece ter uma relevância médica e social importante. Trabalhos com estes objetivos têm sido desenvolvidos em grandes centros de referência mundiais no tratamento de DTG, porém aqui no Brasil não temos publicações deste aspecto específico da doença. Esta pesquisa engrandece os conhecimentos referentes aos critérios diagnósticos de NTG e reforça dados científicos de outras comunidades, possibilitando sugerir modificações nas recomendações da FIGO e por fim poupar inúmeras mulheres de quimioterapia.

## **5 METODOLOGIA**

### **5.1 Locais de Realização**

Estudo colaborativo realizado através de coleta de dados de prontuário de pacientes acompanhadas em nove centros de referência em DTG no Brasil: no Rio de Janeiro (Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Hospital Universitário Antônio Pedro da Universidade Federal Fluminense, Maternidade da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro), em Goiânia (Hospital Clínica da Universidade Federal de Goiás), em Porto Alegre (Maternidade Mario Totta na Hospital Irmandade as Santa Casa de Misericórdia), em Caxias do Sul (Hospital Geral de Caxias do Sul da Universidade de Caxias do Sul), em São Paulo (Hospital São Paulo da Universidade Federal de São Paulo e Hospital das Clínicas de São Paulo da Universidade de São Paulo) e em Botucatu (Hospital das Clínicas da Universidade do Estado de São Paulo), de janeiro de 1990 até maio de 2016.

### **5.2 Tipo de Pesquisa**

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo. Foi selecionado um grupo de pessoas portadoras de doença trofoblástica gestacional, seguidas no tempo para avaliar os desfechos de tratamentos diferenciados a que foram submetidas e a morbidade relacionada a estes.

### **5.3 Pacientes e o Seguimento**

As pacientes foram diagnosticadas com gravidez molar quando apresentavam sintomas de gravidez ou sangramento vaginal combinados com evidência ultrassonográfica gravidez molar e um nível elevado de hCG. Todas as pacientes foram submetidas a procedimentos de esvaziamento molar realizados através de aspiração uterina com confirmação histopatológica de mola hidatiforme completa ou parcial.

O acompanhamento pós-molar consistia de exames clínicos e avaliação laboratorial, incluindo a medida de níveis de hCG até a remissão da gonadotrofina coriônica humana. Durante esse período, contracepção rigorosa era sugerida e ofertada às pacientes. Definiu-se

como remissão espontânea a ocorrência de três resultados consecutivos de hCG abaixo de 5 UI/L em medições semanais. Após a remissão, as consultas e medidas de hCG continuaram mensalmente por seis meses em casos de remissão espontânea. Quando pacientes não compareciam às consultas marcadas, um assistente social e um psicólogo hospitalar tentavam ativamente contatar as pacientes por telefone e telegrama para identificar a razão para não-comparecimento e motivá-las a retornar ao acompanhamento.

As pacientes com gravidez molar e níveis elevados de hCG, mas em queda, após seis meses do esvaziamento uterino que não foram tratadas imediatamente com quimioterapia foram acompanhadas estritamente com medidas semanais de hCG e radiografias mensais do tórax e exames de ultrassonografia transvaginal e dopplerfluxometria pélvica para detectar mola invasiva ou metástase inicial. Até o ano de 2000, todas as pacientes foram tratadas sistematicamente com quimioterapia nestes casos. Após esta data, a adoção de conduta expectante ou tratamento imediato destas pacientes foi feita através de discussão médica, consentimento informado e individualização destes casos. Não foi utilizada randomização formal.

### 5.3.1 Critérios de Inclusão e Exclusão

#### **a) Critérios de Inclusão**

Este estudo inclui todos pacientes tratados em um dos nove centros supracitados durante o intervalo do estudo, que aderiram ao acompanhamento pós-molar e apresentaram índices elevados de hCG, mas em queda, após seis meses do esvaziamento uterino, e que os registros médicos estavam completos e disponíveis para revisão.

#### **b) Critérios de Exclusão**

Foram excluídas as seguintes pacientes: aquelas com gravidez não-molar, aquelas que realizaram histerectomia para tratar gravidez molar (12 pacientes), aquelas que ficaram grávidas durante o acompanhamento pós-molar (148 pacientes), aquelas que abandonaram o seguimento (178 pacientes), aquelas com diagnóstico histopatológico de coriocarcinoma (98 pacientes), tumor trofoblástico de sítio placentário (26 pacientes) ou tumor trofoblástico epitelióide (9 pacientes), e aquelas diagnosticadas posteriormente com hCG falso positivo ou hCG “fantasma”(36 pacientes).

## 5.4 Variáveis do Estudo

As variáveis estudadas incluíram: a idade (em anos), níveis de hCG (em UI/L) antes do esvaziamento, a idade gestacional diagnosticada (em semanas) pela data da última menstruação, a histologia da gravidez molar (MHC ou MHP), nível de hCG (em UI/L) seis meses após esvaziamento molar e o tempo levado para a normalização dos níveis de hCG (em meses).

Entre os casos de NTG, as variáveis selecionadas incluíram: o intervalo de tempo entre o esvaziamento uterino e o início da quimioterapia (em meses), a ocorrência ou não de metástase, o fator de risco prognóstico para quimiorresistência consoante critérios da OMS/FIGO, o tratamento com quimioterapia (com único ou múltiplos agentes), a demora para ocorrência de remissão (número de ciclos de quimioterapia necessários) e a ocorrência de óbito.

O principal desfecho foi a ocorrência de NTG entre a população do estudo.

## 5.5 Diagnóstico, Estadiamento, Fatores de Risco e Tratamento da NTG

As aferições de hCG sérico que serviram de instrumento para o diagnóstico de NTG foram realizadas, em todos os nove centros de referência, empregando o kit de diagnóstico Siemens Diagnostic Products Corporation (DPC) Immulite®. O valor de referência para valores normais foi aquele de hCG inferior a 5 UI/L.

A progressão maligna da gravidez molar foi diagnosticada usando os critérios estabelecidos pela FIGO 2000. Metástases no pulmão foram detectadas usando radiografia de tórax, apesar de, em alguns casos, a tomografia ter sido utilizada para auxiliar no acompanhamento e tratamento. Nas pacientes em que foram encontradas lesões pulmonares, a ressonância magnética nuclear foi utilizada para obter imagens do cérebro e abdômen.

O estadiamento de NTG foi feita de acordo com os critérios de FIGO 2000: I – doença confinada ao útero; II doença se estende à parte externa do útero, mas é limitada às estruturas genitais; III – doença se estende aos pulmões, com ou sem envolvimento do trato genital; e IV – todas as demais localidades de metástase. A pontuação de prognóstico para a resistência à quimioterapia seguiu o sistema de contagem de prognóstico FIGO/OMS (Tabela 2).

O Metotrexato - 1mg/kg via intramuscular e ácido folínico - 0,1mg/kg via oral (MTX/FA), foram usados como primeira linha de tratamento e todos os casos de baixo risco de NTG. Em casos de quimiorresistência, uma segunda linha de tratamento foi realizada com pulso de Actinomicina-D (Act-D) 1,25mg intravenoso a cada 15 dias. A terceira linha de tratamento quimioterápico usada foi o regime EMA/CO (Etoposide, MTX/FA, Act-D, ciclofosfamida e vincristina).

## **5.6 Coleta de Dados**

As pacientes suspeitas de MH submetidas a esvaziamento uterino foram acompanhadas no ambulatório específico das unidades. Os dados de janeiro de 1990 até maio de 2016 foram colhidos de prontuário em cada um dos centros e revisados por outro profissional.

## **5.7 Análise Estatística**

O teste utilizado para determinar se as variáveis contínuas estavam normalmente distribuídas foi o de D'Agostino-Pearson. Dados distribuídos normalmente foram analisados utilizando um teste t de Student, enquanto os dados não distribuídos normalmente foi utilizado o teste U de Mann-Whitney. O Qui-quadrado e o teste exato de Fisher foram usados para comparar proporções. O nível de significância estatística foi estipulado em 0,05. O software InStatGraphPad foi usado para fazer as análises estatísticas (GraphPad InStat versão 6.0, GraphPad Software, San Diego, CA).

## 6 ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro, associado ao Comitê de Ética em Pesquisa Brasileiro (CEP), sob o número de protocolo 572.887 (CAAE 23129813.0.1001.5275).

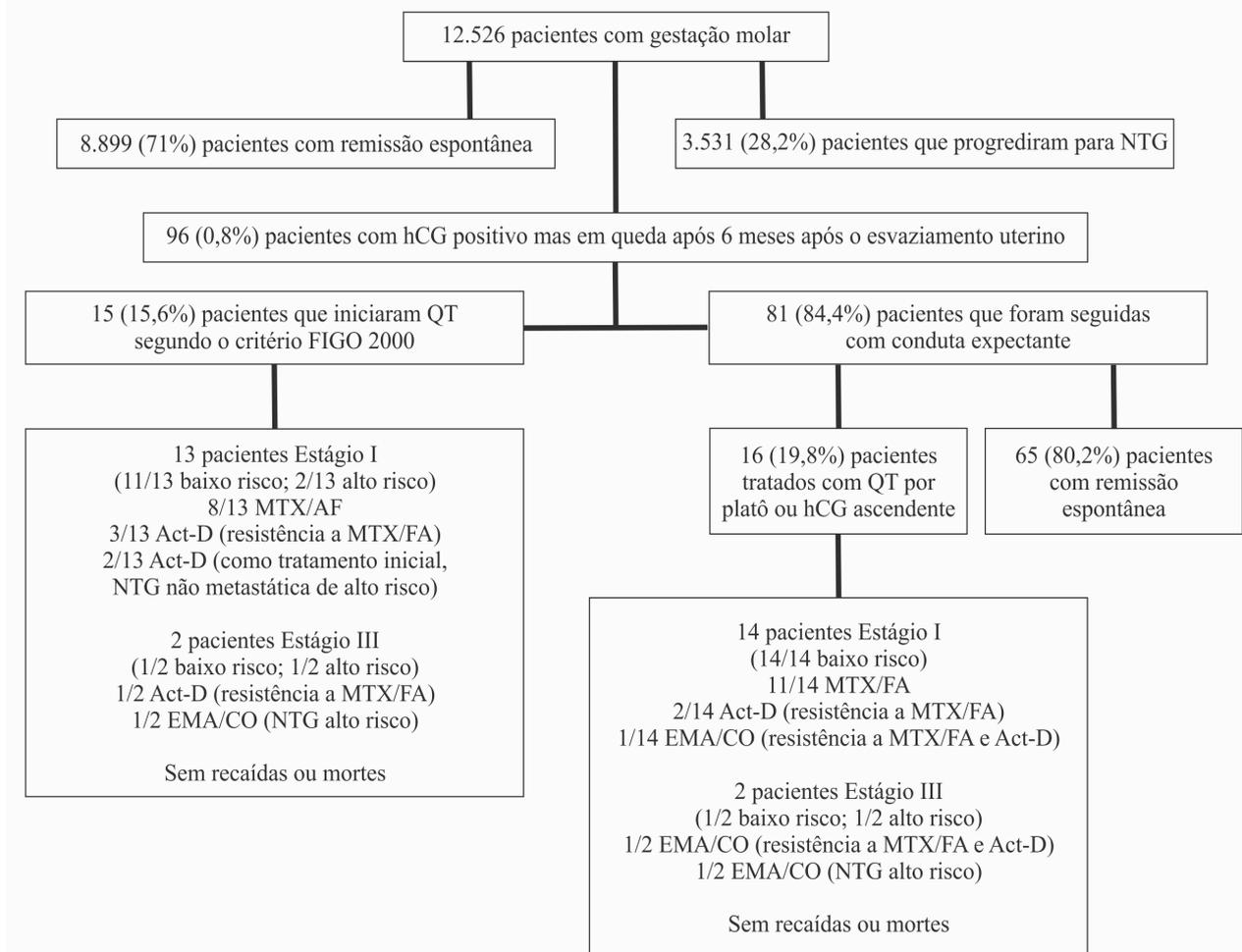
A aprovação através do Parecer Consubstanciado do CEP da unidade proponente (Maternidade Escola da UFRJ) encontra-se no ANEXO A.

Dispensamos o uso do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) uma vez que se trata de um estudo observacional onde foram utilizadas apenas informações de prontuário médico, sistemas de informações institucionais e não havia previsão de uso de material biológico. Além disso, os dados colhidos foram manejados e analisados de forma anônima e apresentados de forma agregada, não permitindo a identificação individual dos participantes.

## 7 RESULTADOS

A figura 1 representa o fluxograma descrevendo a população do estudo. De janeiro de 1990 até maio de 2016, doze mil quinhentas e vinte e seis (12.526) pacientes foram tratadas para gravidez molar nos centros de referência participantes. Entre estas, oito mil oitocentos e noventa e nove (8.899) pacientes (71%) atingiram remissão de hCG espontaneamente dentro de seis meses contados do esvaziamento uterino, três mil quinhentos e trinta e uma (3.531) pacientes (28,2%) desenvolveram NTG pós-molar e noventa e seis (96) pacientes (0,8%) tiveram níveis de hCG elevados, mas em queda, após seis meses do esvaziamento uterino e foram incluídos em nosso estudo. Considerando apenas pacientes com níveis de hCG elevados após seis meses do esvaziamento uterino, foi observado que 15 (15,6%) pacientes foram tratadas com quimioterapia com base no critério de FIGO 2000 e 81 (84,4%) pacientes foram acompanhados com conduta expectante. Entre estas 81 pacientes de conduta expectante, 65 (80,2%) pacientes tiveram remissão espontânea e 16 (19,8%) desenvolveram NTG pós-molar tardia (devido à níveis de hCG estáveis em platô ou em crescimento). Não houveram casos de recaída ou óbitos entre as pacientes seguidas.

**Figura 1:** Fluxograma resumindo a divisão da população estudada.



Fonte: Elaborado pela autora, 2016

A tabela 3 resume as características das mulheres brasileiras com níveis de soro de gonadotrofina coriônica humana elevados, mas em queda, após seis meses do esvaziamento uterino sem tratamento quimioterápico, apesar do critério FIGO 2000. A mediana da idade (29 versus 25 anos;  $p=0,11$ ) e mediana da idade gestacional no diagnóstico (10 versus 12 semanas;  $p=0,13$ ) entre mulheres neste grupo que alcançaram remissão espontânea e progredindo para NTG foi similar.

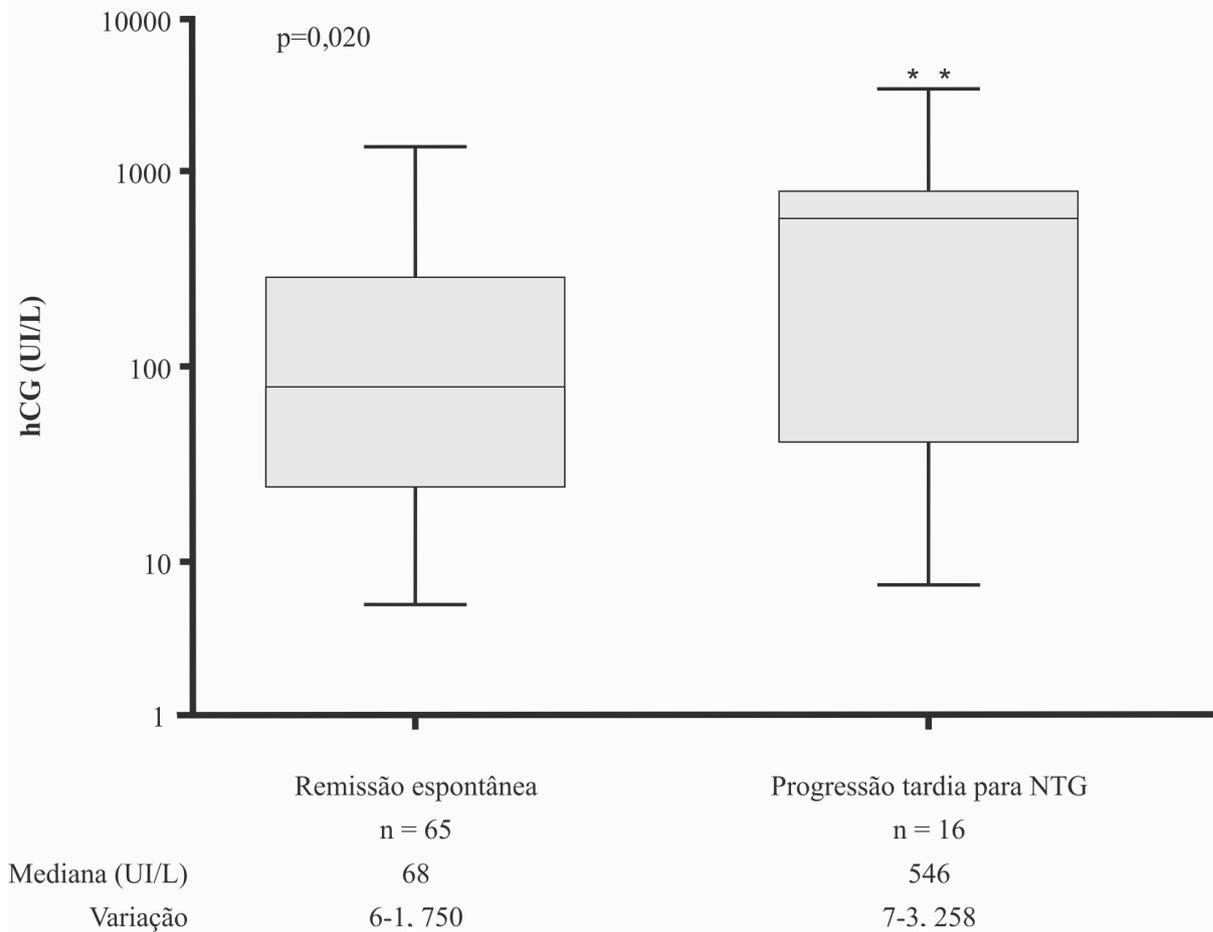
**Tabela 3 – As Características das Mulheres com Gravidez Molar não Tratada com Quimioterapia a despeito dos Critérios FIGO 2000 (com hCG positivo, mas em queda, após seis meses do esvaziamento uterino) após conduta expectante.**

VARIÁVEL	DESFECHO APÓS CONDUTA EXPECTANTE		p-valor
	REMISSÃO ESPONTÂNEA N = 65 (80,2%)	PROGRESSÃO TARDIA PARA NTG N = 16 (19,8%)	
IDADE, em anos; mediana (variação)	29 (14-47)	25 (14-49)	0,11
hCG PRÉ ESVAZIAMENTO, em IU/L; mediana (variação)	100.000 (800-900.000)	225.000 (1.800-567.340)	0,02
IDADE GESTACIONAL, em semanas; mediana (variação)	10 (4-28)	12 (6-23)	0,13
<b>HISTOLOGIA DE GRAVIDEZ MOLAR</b>			
MOLA HIDATIFORME COMPLETA, N (%)	44 (67,7%)	15 (93,8%)	0,06
MOLA HIDATIFORME PARCIAL, N (%)	21 (32,3%)	1 (6,2%)	
hCG 6 MESES APÓS ESVAZIAMENTO UTERINO, em IU/L; mediana (variação)	68 (6-1.750)	546 (7-3.258)	0,02
TEMPO PARA NORMALIZAÇÃO DO hCG, em semanas; mediana (variação)	8 (6-36)	11 (7-26)	0,002
Duração do seguimento, em meses; mediana (variação)	14 (9-46)	36 (14-67)	< 0,001
Ocorrência de recaída ou óbito, N (%)	0 (0)	0 (0)	-
<b>NTG – Neoplasia Trofoblástica Gestacional</b>			
<b>hCG – Gonadotrofina Coriônica Humana</b>			

Fonte: Elaborado pela autora, 2016

Porém, quando avaliamos os níveis de hCG pré esvaziamento e após seis meses do esvaziamento, a mediana das pacientes com remissão espontânea são menores que a mediana das pacientes com progressão tardia para NTG (100.000 versus 225.000 UI/L p=0,02, 68 versus 546 UI/L, p=0,02, visto na figura 2; respectivamente.). Além disso, nota-se uma tendência a um menor número de diagnósticos histológicos de MHC entre as pacientes com remissão espontânea (67,7 versus 93,8%, p=0,06), embora não tenha apresentado significância estatística.

**Figura 2:** Níveis de hCG positivos, mas em queda, entre mulheres brasileiras com gravidez molar 6 meses após esvaziamento uterino não tratadas com quimioterapia a despeito dos critérios FIGO.



Fonte: Elaborado pela autora, 2016

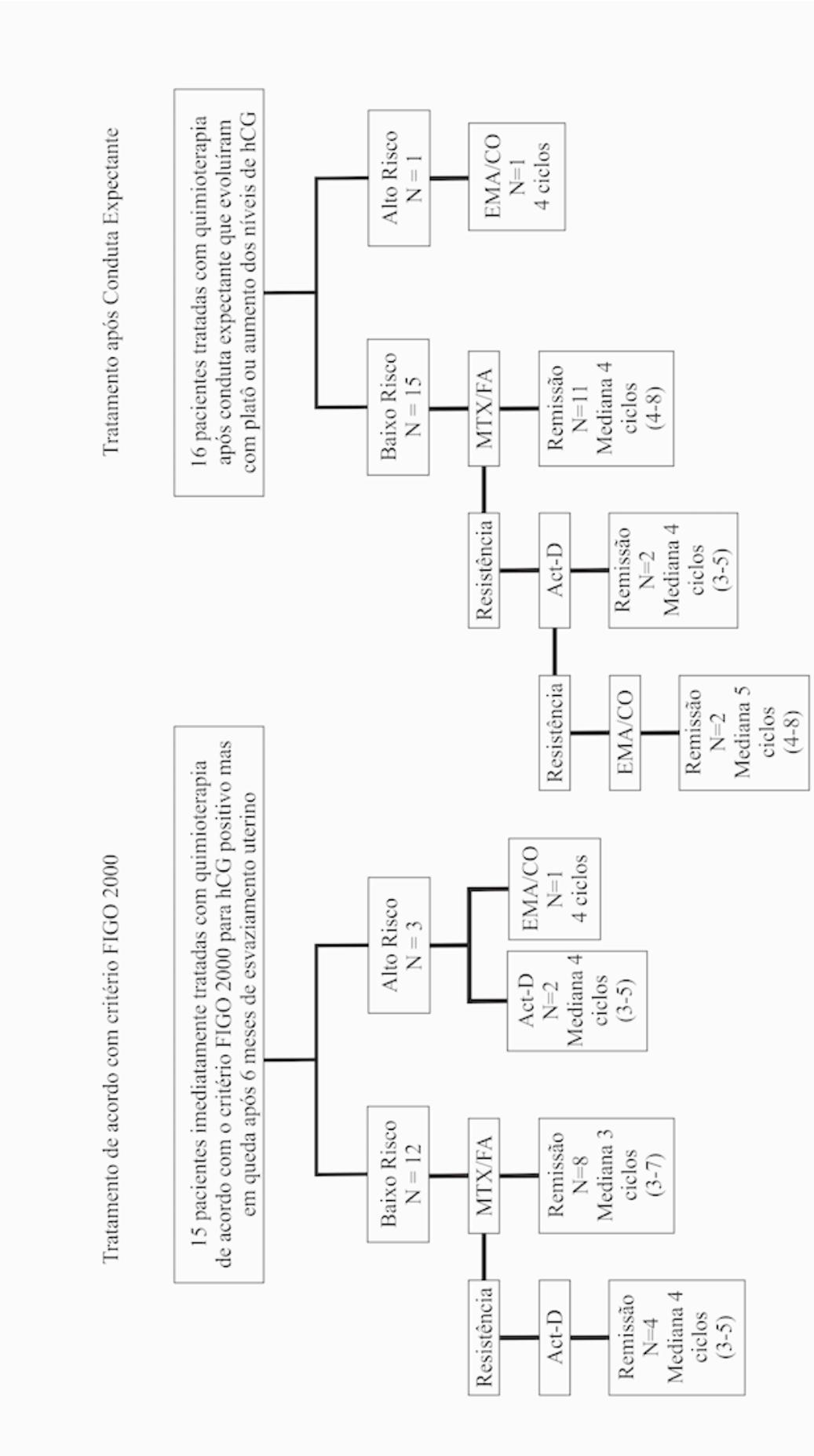
As características de todas as mulheres provenientes da população do estudo tratadas com quimioterapia, seja as tratadas após os seis meses da realização do esvaziamento uterino, ou mais tardiamente em função de hCG em platô ou em ascensão, estão resumidos na tabela 4 e figura 3.

**Tabela 4 – Comparação entre mulheres com gravidez molar tratadas com quimioterapia segundo o critério FIGO 2000 (níveis séricos de hCG positivos, mas em queda, após 6 meses do esvaziamento uterino) ou com diagnóstico de NTG após conduta expectante (NTG “tardia”).**

VARIÁVEL	INDICAÇÃO DE QUIMIOTERAPIA		p-valor
	CRITÉRIO FIGO 2000 N=15 mulheres	NTG “TARDIA” N=16 mulheres	
IDADE, em anos; mediana (variação)	32 (17-49)	25 (14-49)	0,01
hCG PRÉ ESVAZIAMENTO, em IU/L; mediana (variação)	219.651 (73.444-745.000)	225.000 (1.800-567.340)	0,51
IDADE GESTACIONAL NO DIAGNÓSTICO, em semanas, mediana (variação)	12 (9-16)	12 (6-23)	0,96
<b>HISTOLOGIA DA GESTAÇÃO MOLAR</b>			
MOLA HIDATIFORME COMPLETA	13/15 (86,6%)	15/16 (93,8%)	0,60
MOLA HIDATIFORME PARCIAL	2/15 (13,4%)	1/16 (6,2%)	
hCG 6 MESES APÓS ESVAZIAMENTO, em IU/L; mediana (variação)	190 (37-1.130)	546 (7-3.258)	0,26
TEMPO PARA NORMALIZAÇÃO DO hCG, em semanas; mediana (variação)	8 (7-10)	11 (7-26)	0,001
TEMPO ENTRE O ESVAZIAMENTO E A QUIMIOTERAPIA, em meses; mediana (variação)	6 (6-8)	8 (6-10)	< 0,001
hCG PRÉ TRATAMENTO, em IU/L; mediana (variação)	240 (42-1.890)	610 (21-3.890)	0,30
<b>OCORRÊNCIA DE METÁSTASES</b>			
Não, N (%)	13 (86,7%)	14 (87,5%)	1,0
Sim, N (%)	2 (13,3%)	2 (12,5%)	
<b>ESCORE PROGNÓSTICO DE RISCO OMS/FIGO</b>			
Baixo risco, N (%)	14 (93,3%)	13 (81,3%)	0,33
Alto risco, N (%)	1 (6,7%)	3 (18,7%)	
<b>TRATAMENTO</b>			
Agente único, N (%)	14 (93,3%)	13 (81,3%)	0,60
Múltiplos agentes, N (%)	1 (6,7%)	3 (18,7%)	
<b>NÚMERO DE CICLOS DE QUIMIOTERAPIA PARA REMISSÃO</b>			
Agente único, mediana (variação)	3 (3-7)	4 (4-8)	0,48
Múltiplos agentes, mediana (variação)	4(4)	5(4-8)	0,51
DURAÇÃO DO SEGUIMENTO, meses; mediana (variação)	24 (12-84)	36 (14-67)	0,56
OCORRÊNCIA DE RECAÍDA OU MORTE, N (%)	0 (0)	0 (0)	-
<b>NTG – Neoplasia Trofoblástica Gestacional</b>			
<b>hCG – Gonadotrofina Coriônica Humana</b>			
<b>OMS/FIGO – Organização Mundial de Saúde / Federação Internacional de Ginecologia e Obstetria</b>			

Fonte: Elaboração da autora, 2016

**Figura 3:** Fluxograma do tratamento quimioterápico nas populações estudadas. A mediana do número total de ciclos de quimioterapia está indicado entre parênteses.



Pacientes que receberam quimioterapia seguindo o critério FIGO 2000 tinham idade mais avançada do que aquelas tratadas em vista de NTG de progressão tardia (32 versus 25 anos,  $p=0,01$ ). Não houve diferenças entre estes grupos em termos da mediana dos níveis de hCG pré esvaziamento (219.651 versus 225.000 IU/L;  $p=0,51$ ), em termos da mediana de idade gestacional no momento do diagnóstico (12 versus 12 semanas de gestação;  $p=0,96$ ), diagnóstico histológico de MHC (86,6 versus 93,8%;  $p=0,60$ ), mediana dos níveis de hCG após seis meses do esvaziamento (190 versus 546 IU/L;  $p=0,26$ ), ocorrência de metástase (13,3 versus 12,5%;  $p=1,0$ ), ou duração do acompanhamento (24 versus 36 meses;  $p=0,56$ ). Pacientes diagnosticados com NTG tardio, quando comparados com aqueles tratados em função do critério FIGO 2000, necessitaram intervalos de tempo maiores para a normalização dos níveis de hCG (11 versus 8 meses;  $p=0,001$ ) e tiveram um intervalo maior entre o esvaziamento uterino e o início da quimioterapia (8 versus 6 meses;  $p<0,001$ ). Conseqüentemente, o valor da mediana do grau de risco OMS/FIGO foi maior entre mulheres sujeitas à quimioterapia em função de evolução tardia à NTG (4 versus 2,  $p=0,04$ ), mas não houve diferenças significativas quanto ao número total de ciclos de quimioterapia (regime de agente único: 4 (4-8) versus 3 (3-7);  $p=0,48$  e regime de múltiplos agentes: 5 (4-8) versus 4 (4);  $p=0,51$ ) ou à necessidade de regimes de tratamento com múltiplos agentes (3/16 pacientes versus 1/15,  $p=0,60$ ). Não houve relatos de casos de recidivas ou óbito.

## 8 DISCUSSÃO

Foi demonstrado que é aparentemente seguro acompanhar pacientes com gravidez molar e valores de soro hCG elevados, mas em queda após seis meses do esvaziamento uterino, com 80,2% destes pacientes alcançando remissão hormonal em um valor mediano de 8 meses. Nosso resultado é similar a outros, mas em contraste com os critérios da FIGO, que recomenda o início de quimioterapia para tais pacientes (AGARWAL et al., 2012, GILLESPIE; KUMAR; HANCOCK, 2000, KHANLIAN; SMITH; COLE, 2003, COLE et al., 2006; QUIAN et al., 2016, TAYLOR et al., 2016).

É importante destacar que não há trabalhos publicados com este tipo de pesquisa no nosso país, isso levanta necessidade de estudos similares para revisarmos os critérios protocolares de seguimento destas pacientes.

Quando optamos por revisar a literatura mundial, encontramos o trabalho de Agarwal et al. que identificou retrospectivamente 75/13.910 (0,5%) pacientes com gravidez molar tratadas no Hospital de Charing Cross com níveis de hCG persistentemente positivos, mas em queda, após seis meses após evacuação uterina. Entre 66 pacientes seguidas com monitoramento hormonal, 65 (98%) alcançaram a remissão de forma espontânea. Similarmente aos nossos resultados, eles encontraram valores de mediana de hCG mais elevados após seis meses do esvaziamento em pacientes que desenvolveram NTG tardio (13 UI/l, com variação de 5-887 versus 157 UI/l, com variação de 6-6.438;  $p=0,004$ ). Contudo, todas as pacientes alcançaram a remissão, e não foi reportada qualquer recidiva de NTG.

Os dados provenientes de centros de tratamento do Reino Unido, no Hospital Weston Park em Sheffield e no Hospital Charing Cross em Londres, indicaram 35/16.779 (0,2%) pacientes com gravidez molar e níveis de soro hCG positivos, mas em queda, foram acompanhadas com monitoramento contínuo após seis meses do esvaziamento. Os autores observaram remissão hormonal espontânea em 30 das pacientes (86%), similar aos nossos resultados (80,3%). Neste trabalho, uma paciente abandonou o seguimento, antes da normalização dos seus níveis de hCG (3%) e as quatro pacientes restantes (11%) foram tratadas com quimioterapia em função de NTG tardia. Nenhuma paciente desenvolveu recidiva de doença e a taxa de sobrevivência foi de 100% (TAYLOR et al., 2016).

Nossa investigação reforça achados anteriores na literatura que demonstram que a ocorrência de níveis de hCG elevados, mas em queda, após seis meses do esvaziamento uterino é extremamente baixo, afetando menos de 1% das pacientes com gravidez molar.

Nestes casos, parece ser seguro manter monitoramento hormonal e radiológico, uma vez que aproximadamente 80% das pacientes normalizarão seus níveis de hCG espontaneamente. Contudo, foram apresentados novos dados neste artigo. Entre pacientes não tratados com quimioterapia apesar dos critérios FIGO 2000, com valores de soro hCG positivos, mas em queda, após seis meses do esvaziamento uterino, a histologia de MHC e níveis elevados de hCG pré esvaziamento uterino após seis meses do esvaziamento foram associados a um risco aumentado de desenvolvimento de NTG tardio. Pacientes que foram acompanhadas com monitoramento hormonal e desenvolveram NTG tardio tinham maior probabilidade de apresentar valores mais elevados nos fatores prognósticos de quimiorresistência da OMS/FIGO, em sua maioria devido ao longo intervalo entre a aspiração uterina e o início da quimioterapia. No entanto, é pertinente notar que esta demora não piorou a extensão da NTG e a resposta da paciente ao tratamento, assim como não aumentou a necessidade de quimioterapia com múltiplo agentes.

Nosso estudo possui algumas limitações importantes. Dados foram coletados em diferentes bancos de dados de hospitais, e podem não refletir a realidade da população em geral. Com respeito aos centros de referência, estes dados podem superestimar a prevalência da NTG na população em geral. A dosagem de hCG foi realizado utilizando-se um kit comercial elaborado para diagnosticar a gravidez, e não para discriminar todas as suas frações bioquímicas. Apesar de investigar uma grande população de pacientes com gravidez molar, a prevalência reduzida de casos com níveis de soro de hCG elevados, mas em queda, após seis meses do esvaziamento uterino, é um viés importante que deve levado em consideração.

Levando em consideração que o nosso estudo vem como uma tentativa de poupar as pacientes de uma intervenção medicamentosa desnecessária, é importante lembrar que antever a progressão da MH para a NTG também há muito motiva os pesquisadores dessa doença invulgar da gravidez. Para tal, diferentes marcadores foram arrolados nessa empreitada, dentre os quais destacamos c-erbB-2 (YASAKI-SUN et al., 2006), interleucina 12 (ZHANG et al., 2012), proteína CLIC1 (SHI et al., 2011), caderina-E e integrina  $\beta$ -1 (SHU et al., 2013) e a caspase-3 e survivina (BRAGA et al., 2016). A busca por novos e melhores preditores, de baixo custo e amplo acesso, tem levado os pesquisadores em DTG a estudar novas possibilidades propedêuticas. Neste sentido, nosso grupo de pesquisa propôs uma aplicação imediata sobre o tema estudado, através de um projeto aplicativo, com finalidade de realizar a identificação precoce do risco de transformação maligna na DTG (Apêndice B).

## 9 CONCLUSÃO

Dado o exposto, acreditamos que, em situações onde pacientes com gravidez molar podem ser acompanhadas de perto com monitoramento hormonal e radiológico, é apropriado adotar a estratégia de “monitorar e aguardar”, tendo em vista que os níveis de hCG na vasta maioria das pacientes irá decrescer a níveis normais sem utilizar quimioterapia. Estes casos devem ser avaliados em centros de referência de DTG e discutidos individualmente com equipes especializadas para decidir a melhor estratégia terapêutica com a paciente e sua família. O monitoramento contínuo afasta a exposição desnecessária de pacientes à potenciais riscos tóxicos da quimioterapia. Na nossa série de casos, realizar apenas o acompanhamento evitou que 80% das pacientes seguidas em conduta expectante fossem submetidas a uma quimioterapia desnecessária, embora o metotrexato e a actinomicina D sejam geralmente bem tolerados.

Em resposta aos nossos objetivos específicos, nota-se que as pacientes que foram monitoradas com vigilância de hCG e desenvolveram NTG tardia não apresentaram risco aumentado de doença metastática. Além disso, embora estas tenham valor absoluto do escore de prognóstico de quimiorresistência mais alto, não necessitaram de tratamento com múltiplos agentes quimioterápicos. O tempo para normalização do hCG foi maior no grupo da conduta expectante, mas nem por isso foram necessários mais ciclos de quimioterapia, não ocorreram óbitos e nem recidivas em nenhum dos dois grupos.

Portanto, quando pacientes com gravidez molar evoluem no seguimento com hCG positivo, mas em queda, após seis meses do esvaziamento uterino, acreditamos ser mais adequado continuar com monitoramento do hCG e não iniciar imediatamente quimioterapia.

## REFERÊNCIAS

AGARWAL, R. et al. Chemotherapy and human chorionic gonadotropin concentrations 6 months after uterine evacuation of molar pregnancy: a retrospective cohort study. **Lancet**, v.379, n. 9811, p. 130-135, 2012.

AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS (ACOG) Practice Bulletin, n.53. Diagnosis and treatment of gestational trophoblastic disease. **Obstet Gynecol.**, v.103, n.6, p.1365-1377, 2004.

ALIFRANGIS, C. et al. EMA/CO for high-risk gestacional trophoblastic neoplasia: good outcomes with induction low-dose etoposide-cisplatin and genetic analysis. **J Clin Oncol.**, v.31, n.2, p.280-286, 2013.

ALMEIDA, C. E. D. et al. Crise tireotóxica associada à doença trofoblástica gestacional. **Rev Bras Anesthesiol.**, v.61, n.5, p.604-609, 2011.

ALTIERI, A. et al. Epidemiology and etiology of gestational trophoblastic diseases. **Lancet Oncol.**, v.4, n.11, p.670-678, 2003.

BAGSHAW, K. D. Risk and prognostic factors in trophoblastic neoplasia. **Cancer**, v. 38, n. 3, p.1373-1385, 1976.

BELFORT, P.; BRAGA, A. Doença trofoblástica gestacional recorrente. **Rev Bras Ginecol Obstet.**, v.25, n.1, p.61-66, 2003.

BELFORT, P.; BRAGA, A.; FREIRE, N. S. Malformação arteriovenosa uterina após doença trofoblástica gestacional. **Rev Bras Ginecol Obstet.**, v.28, n.2, p.112-121, 2006.

BELFORT, P.; BRAGA, A. Mudanças na apresentação clínica da gravidez molar. **Rev Bras Ginecol Obstet.**, v.26, n.6, p.483-488, 2004.

BELFORT, P. et al. **Neoplasia trofoblástica gestacional: controvérsias**. Rio de Janeiro: Rubio, 2007.

BERKOWITZ, R. S.; GOLDSTEIN, D. P. Current management of gestational trophoblastic diseases. **Gynecol Oncol.**, v.112, n.3, p.654-662, 2009.

BERKOWITZ, R. S.; GOLDSTEIN, D. P. Molar pregnancy. **N Engl J Med.**, v.360, n.16, p.1639-1645, 2009.

BERKOWITZ, R. S.; GOLDSTEIN, D. P. Current advances in the management of gestational trophoblastic disease. **Gynecol Oncol.**, v.128, n.1, p.3-5, 2013.

BRAGA, A. 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.**, v.59, n. 5-6, p. 241-247, 2014.

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.

BRAGA, A. et al. Molar pregnancy in adolescents. **J Reprod Med.**, v.57, n.5-6, p.225-230, 2012.

BRAGA, A. Doença trofoblástica gestacional. In: MONTENEGRO, C. A. B.; REZENDE FILHO, J. **Revista de Obstetrícia**. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. p. 402-417.

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. 123, n. 8, p. 1330-1335, 2015.

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, n. 5-6, p. 224-229, 2016.

BRAGA, A. et al. Apoptotic index for prediction of postmolar gestational trophoblastic neoplasia. **Am J Obstet Gynecol.**, v. 215, n.3, p.336.e1-336.e12, 2016.

BUZA, N.; HUI, P. Partial hydatidiform mole: histologic parameters in correlation with DNA genotyping. **Int J Gynecol Pathol.**, v.32, n.3, p.307-315, 2013.

BOLZE, P. A. et al. Formalised consensus of the European Organisation for Treatment of Trophoblastic Diseases on management of gestational trophoblastic diseases. **Eur J Cancer**, v. 51, n. 13, p. 1725-1731, 2015.

COLE, L.A. et al. Gestational trophoblastic disease: 4. Presentation with persistent low positive human chorionic gonadotrophin test results. **Gynecol Oncol.**, v.102, n. 2, p.165-172, 2006.

CORTÉS-CHARRY, R. Presentation and management of molar pregnancy and gestational trophoblastic neoplasia in Latin America. In: HANCOCK, B.W.; SECKL, M.J.; BERKOWITZ, R.S. **Gestational trophoblastic disease**. 3. ed. Connecticut: ISSTD, 2009. p. 407-419.

DANTAS, P. R. et al. Influence of hydatidiform mole follow-up setting on postmolar gestational trophoblastic neoplasia outcomes: a cohort study. **J Reprod Med.**, v.57, n.7-8, p.305-309, 2012.

DI CINTIO, E. et al. The epidemiology of gestational trophoblastic disease. **Gen Diagn Pathol.**, v.143, n.2-3, p.103-108, 1997.

FERRAZ, L. et al. Mola hidatiforme parcial recorrente evoluindo para neoplasia trofoblástica gestacional. **Femina**, v. 43, p. 45-52, 2015.

FERRAZ, L.; BURLÁ, M.; LOPES, P.; BRAGA, A. Impacto da ingestão dietética e do estresse oxidativo em pacientes com doença trofoblástica gestacional. **Femina**, v.42, p. 153-159, 2014.

FIGO ONCOLOGY COMMITTEE. FIGO staging and risk factor scoring for trophoblastic neoplasia 2000. **Int J Gynecol Obstet.**, v.77, n.3, p.285-287, 2002.

FISHER, R. A. Genetics. In: HANCOCK, B.W. **Gestational trophoblastic disease**. 3. ed. Connecticut: ISSTD, 2009. p. 6-48.

FOWLER, D. et al. Routine pre-evacuation ultrasound diagnosis of hydatidiform mole: experience of more than 1000 cases from a regional referral center. **Ultrasound Obstet Gynecol.**, v.27, n.1, p.56-60, 2006.

GARNER, E. I. et al. Gestational trophoblastic disease. **Clin Obstet Gynecol.**, v.50, n.1, p.112-122, 2007.

GILLESPIE, A. M.; KUMAR, S.; HANCOCK, B.W. Treatment of persistent trophoblastic disease later than 6 months after diagnosis of molar pregnancy. **Br J Cancer**, v.82, n. 8, p.1393-1395, 2000.

GOLDSTEIN, D. P.; BERKOWITZ, R. S. Current management of gestational trophoblastic neoplasia. **Hematol Oncol Clin N Am.**, v.26, n.1, p.111-131, 2012.

HERTZ, R.; LI, M.C.; SPENCER, D.B. Effect of methotrexate therapy upon choriocarcinoma and chorioadenoma. **Proc Soc Exp Biol Med.**, v.93, n.2, p.361-366, 1956.

HOEKSTRA, A.V. et al. Gestational trophoblastic neoplasia: treatment outcomes. **Obstet Gynecol.**, v.112, n.2, p.251-258, 2008.

HOFFNER, L.; SURTI, U. The genetics of gestational trophoblastic disease: a rare complication of pregnancy. **Cancer Genet.**, v.205, n.3, p.63-77, 2012.

KAJII, T.; OHAMA, K. Androgenetic origin of hydatidiform mole. **Nature**, v.268, n.5621, p.633-634, 1977.

KHANLIAN, S.A.; SMITH, H.O.; COLE, L.A. Persistent low levels of human chorionic gonadotropin: A premalignant gestational trophoblastic disease. **Am J Obstet Gynecol.**, v. 188, n.5, p.1254-1259, 2003

KIM, S. J. et al. Effects of multiagent chemotherapy and independent risk factors in the treatment of high-risk GTT - 25 years experiences of KRI-TRD. **Int J Gynaecol Obstet.**, v.60, n. 1, p. S85-96, 1998.

LURAIN, J. R. Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. **Am J Obstet Gynecol.**, v.203, n.6, p.531-539, 2010.

LURAIN, J. R. Gestational trophoblastic disease II: classification and management of gestational trophoblastic neoplasia. **Am J Obstet Gynecol.**, v.204, n.1, p.11-18, 2011.

MAESTÁ, I. et al. Doença trofoblástica gestacional em um centro de referência terciário: estudo retrospectivo de 10 anos (1991 a 2000). **Acta Oncol Bras.**, v. 23, n. 2, p. 421-431, 2003.

MAESTÁ, I.; BRAGA, A. Challenges of the treatment of patients with gestational trophoblastic disease. **Rev Bras Ginecol Obstet.**, v.34, n.4, p.143-146, 2012.

MAESTÁ, I. et al. Tratamento da neoplasia trofoblástica gestacional de alto risco resistente à quimioterapia. **Femina**, v.35, n.12, p.797-805, 2007.

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

NGAN, S.; SECKL, M. J. Gestational trophoblastic neoplasia management: an update. **Curr Opin Oncol.**, v.19, n.5, p.486-491, 2007.

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.

NGAN, H. Y. S. et al. Gestational trophoblastic neoplasia. FIGO 6th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. **Int J Gynaecol Obstet.**, v.95, n.1, p.193-203, 2006.

NGAN, H. Y. S. et al. FIGO Cancer Report 2012. Trophoblastic disease. **Int J Gynecol Obstet.**, v.119, n. 2, p.130-136, 2012.

NGAN, H. Y. S. et al. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. **Int J Gynecol Obstet.**, v.131, n. 2, p.123-126, 2015.

POWLES, T. et al. The significance of the time interval between antecedent pregnancy and diagnosis of high-risk gestational trophoblastic tumors. **Br J Cancer**, v. 95, n. 9, p. 1145–1147, 2006.

QIAN, X. Q. et al. Long-term outcome of patients with persistent low-level elevation of human chorionic gonadotrophin. **J Obstet Gynaecol Res.**, v. 42, n. 6, p. 694-700, 2016.

RAUH-HAIN, J. A. et al. Gestational trophoblastic neoplasia in adolescents. **J Reprod Med.**, v.57, n.5-6, p.237-242, 2012.

SCHMID, P. et al. Prognostic markers and long-term outcome of placental-site trophoblastic tumors: a retrospective observational study. **Lancet**, v.374, n. 9683, p. 48–55, 2009.

SECKL, M. J.; SEBIRE, N. J.; BERKOWITZ, R. S. Gestational trophoblastic disease. **Lancet**, v.376, n.9742, p.717-729, 2010.

SECKL, M. J. et al. ESMO Guidelines Working Group. Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Ann Oncol.**, v. 24, n. 6, p. 39-50, 2013.

SHI, Z. H.; CHEN, H.; YANG, B. CLC1 protein: a candidate prognostic biomarker for malignant-transformed hydatidiform moles. **Int J Gynecol Cancer**, v.21, n.1, p.153-160, 2011.

SHU, H.; CHEN, H.; YANG, B. Aberrant expression of E-cadherin and integrin  $\beta$ -1 in trophoblasts is associated with malignant gestational trophoblastic diseases. **Int J Gynecol Cancer**, v.23, n.4, p.749-754, 2013.

SITA-LUMSDEN, A. et al. Treatment outcomes for 618 women with gestational trophoblastic tumors following a molar pregnancy at the Charing Cross Hospital, 2000–2009. **Br J Cancer**, v.107, n.11, p.1810-1814, 2012.

SMITH, H.O. Gestational trophoblastic disease epidemiology and trends. **Clin Obstet Gynecol.**, v.46, n.3, p.541-556, 2003.

SMITH, H.O.; KOHORN, E.; COLE, L. A. Choriocarcinoma and gestational trophoblastic disease. **Obstet Gynecol Clin North Am.**, v.32, n.4, p.661-684, 2005.

SOARES, P. D. et al. Geographical distribution and demographic characteristics of gestational trophoblastic disease. **J Reprod Med.**, v.55, n.7-8, p.305-310, 2010.

SZULMAN, A.; SURTI, U. The syndromes of hydatidiform mole. I. Cytogenetic and morphologic correlations. **Am J Obstet Gynecol.**, v.131, n.6, p.665-671, 1978.

SZULMAN, A. E.; SURTI, U. The syndromes of partial and complete molar gestations. **Clin Obstet Gynecol.**, v.27, n.1, p.172-180, 1984.

TAYLOR, F. et al. Late spontaneous resolution of persistent molar pregnancy. **BJOG.**, v.123, n. 7, p. 1175-1181, 2016.

UBERTI, E.M. et al. Gestational trophoblastic disease: one more risk in adolescent pregnancy. **Acta Obstet Gynecol Scand.**, v.81, n.4, p.356-363, 2002.

VASSILAKOS, P.; RIOTTON, G.; KAJII, T. Hydatidiform mole: two entities. A morphologic and cytogenetic study with some clinical consideration. **Am J Obstet Gynecol.**, v.127, n.2, p.167-170, 1977.

YAZAKI-SUN, S. et al. Correlation of c-erbB-2 oncogene and p53 tumor suppressor gene with malignant transformation of hydatidiform mole. **J Obstet Gynaecol Res.**, v.32, p.265–272, 2006.

ZHANG, Z. et al. Interleukin-12 inhibits cell invasion in choriocarcinoma. **Int J Mol Med.**, v.30, n.1, p.57-62, 2012.

## APÊNDICE A - ARTIGO

Gynecologic Oncology 143 (2016) 558–564



Contents lists available at ScienceDirect

Gynecologic Oncology

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ygyno](http://www.elsevier.com/locate/ygyno)

## Is chemotherapy necessary for patients with molar pregnancy and human chorionic gonadotropin serum levels raised but falling at 6 months after uterine evacuation?

Antonio Braga<sup>a,b,c,\*</sup>, Berenice Torres<sup>a,c</sup>, Marcelo Burlá<sup>a,b</sup>, Izildinha Maestá<sup>d</sup>, Sue Yazaki Sun<sup>e</sup>, Lawrence Lin<sup>f</sup>, José Mauro Madi<sup>g</sup>, Elza Uberti<sup>h</sup>, Maurício Viggiano<sup>i</sup>, Kevin M. Elias<sup>j</sup>, Ross S Berkowitz<sup>j</sup>

<sup>a</sup> Rio de Janeiro Trophoblastic Disease Center (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), Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

<sup>b</sup> Postgraduate Program in Medical Sciences, Fluminense Federal University, Niterói, Rio de Janeiro, Brazil

<sup>c</sup> Postgraduate Program in Perinatal Health, Faculty of Medicine, Maternity School of Rio de Janeiro Federal University, Brazil

<sup>d</sup> Trophoblastic Diseases Center of the Clinical Hospital of Botucatu Medical School, Department of Gynecology and Obstetrics, São Paulo State University, Botucatu, São Paulo, Brazil

<sup>e</sup> São Paulo Hospital Trophoblastic Disease Center, Paulista School of Medicine, São Paulo Federal University, São Paulo, São Paulo, Brazil

<sup>f</sup> São Paulo Clinics Hospital Trophoblastic Disease Center, University of São Paulo, São Paulo, São Paulo, Brazil

<sup>g</sup> Caxias do Sul Trophoblastic Disease Center, General Hospital of Caxias do Sul, School of Medicine, Center for Biological and Health Sciences, Caxias do Sul University, Caxias do Sul, Rio Grande do Sul, Brazil

<sup>h</sup> Porto Alegre Trophoblastic Disease Center, Mario Totta Maternity Ward, Irmandade da Santa Casa de Misericórdia Hospital, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

<sup>i</sup> Goiás Trophoblastic Disease Center, Clinical Hospital of Goiás, Goiás Federal University, Goiânia, Goiás, Brazil

<sup>j</sup> New England Trophoblastic Disease Center, Division of Gynecologic Oncology, Department of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

### HIGHLIGHTS

- Only 0.8% of women have raised but falling hCG 6 months post molar evacuation.
- More than 80% of such cases will enter remission without further therapy.
- GTN treated after observation has comparable outcomes to immediate chemotherapy.

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 3 July 2016

Received in revised form 6 September 2016

Accepted 10 September 2016

#### Keywords:

Molar pregnancy

Human chorionic gonadotropin

Chemotherapy

### ABSTRACT

**Objective.** To compare the outcomes of Brazilian patients with molar pregnancy who continue human chorionic gonadotropin (hCG) surveillance with those treated with chemotherapy when hCG was still positive, but falling at 6 months after uterine evacuation.

**Methods.** Retrospective chart review of 12,526 patients with hydatidiform mole treated at one of nine Brazilian reference centers from January 1990 to May 2016.

**Results.** At 6 months from uterine evacuation, 96 (0.8%) patients had hCG levels raised but falling. In 15/96 (15.6%) patients, chemotherapy was initiated immediately per FIGO 2000 criteria, while 81/96 (84.4%) patients were managed expectantly. Among the latter, 65/81 (80.2%) achieved spontaneous remission and 16 (19.8%) developed postmolar gestational trophoblastic neoplasia (GTN). Patients who received chemotherapy following expectant management required more time for remission (11 versus 8 months;  $p = 0.001$ ), had a greater interval between uterine evacuation and initiating chemotherapy (8 versus 6 months;  $p < 0.001$ ), and presented with a median WHO/FIGO risk score higher than women treated according to FIGO 2000 criteria (4 versus 2,  $p = 0.04$ ), but there were no significant differences in the need for multiagent treatment regimens (1/15 versus 3/16 patients,  $p = 0.60$ ). None of the women relapsed, and no deaths occurred in either group.

**Conclusion.** In order to avoid unnecessary exposure of women to chemotherapy, we no longer follow the FIGO 2000 recommendation to treat all patients with molar pregnancy and hCG raised but falling at 6 months after evacuation. Instead, we pursue close hormonal and radiological surveillance as the best strategy for these patients.

© 2016 Elsevier Inc. All rights reserved.

\* Corresponding author at: Gestational Trophoblastic Disease Center of Rio de Janeiro, Maternidade Escola, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rua Laranjeiras, 180, Laranjeiras, Rio de Janeiro 22240-003, Brazil.

E-mail address: [bragamed@yahoo.com.br](mailto:bragamed@yahoo.com.br) (A. Braga).

## 1. Introduction

Gestational trophoblastic disease (GTD) is an abnormality of pregnancy that includes benign clinical forms (complete hydatidiform moles – CHM and partial hydatidiform moles – PHM) with variable potential to develop gestational trophoblastic neoplasia (GTN), in its various spectra (invasive mole, choriocarcinoma, placental site trophoblastic tumor, and epithelioid trophoblastic tumor) [1–3]. Although GTD develops in 1:1000 pregnancies in North America and 1:2000 pregnancies in Europe, it is estimated to occur five to ten times more frequently in Brazil [4,5]. Serial monitoring of human chorionic gonadotropin (hCG) levels after molar uterine evacuation is essential to detect malignant progression and initiate chemotherapy [6]. In Brazil, despite many difficulties, this postmolar follow-up is done in 38 GTD Reference Centers, spread throughout this country of continental dimensions [7,8].

The Brazilian Reference Centers of GTD have adopted the criteria established by the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) for the diagnosis of postmolar GTN: rising (> 10%) hCG levels for three consecutive weeks or plateaued for four weeks, if there is a histologic diagnosis of choriocarcinoma, or when the hCG level remains elevated for 6 months or more from the molar uterine evacuation [9]. The most common reason for the diagnosis of postmolar GTN and the start of chemotherapy is a plateau or rise in hCG values [10]. However, some investigators have indicated that it is safe to maintain hormonal surveillance among patients with molar pregnancy whose hCG levels are raised but falling beyond the 6 months after uterine evacuation and that spontaneous remission will occur in most cases without chemotherapy [10–15].

While some organizations, such as the European Organisation for Treatment of Trophoblastic Diseases, argue that the presence of hCG raised but falling in the 6th month after molar evacuation is not an indication to begin chemotherapy, there appears to be a controversy [2,16]. FIGO initially advised initiating chemotherapy when hCG was elevated but falling at 6 months after molar evacuation in 2000, retracted this opinion in 2012, but then resumed the recommendation in the FIGO Cancer Report in 2015 [9,17,18].

We must be cautious before dismissing this FIGO recommendation since postponing the chemotherapy in these patients with molar pregnancy and hCG levels present over 6 months after uterine evacuation could worsen the prognosis of the GTN, due to the potential development of tumor mutations and consequent chemoresistance (an important cause of mortality among Brazilian women with GTN) [4]. Furthermore, delay could increase the FIGO risk score for these patients as the “interval between antecedent pregnancy and start of chemotherapy” is included in the current FIGO/WHO Prognostic Scoring System, which would mean higher risk scores and potentially more treatment with multiagent regimens for patients due to delayed initiation of treatment [19–22].

The present study was undertaken to compare the outcomes of Brazilian patients with molar pregnancy that continued hCG surveillance with those treated with chemotherapy when hCG was still positive, but falling at 6 months after uterine evacuation. We also wanted to identify risk factors that were associated with the development of GTN in patients who continued hCG monitoring. The study was initiated to advance our understanding if it was prudent to continue hCG monitoring versus initiating chemotherapy in patients with elevated but falling hCG levels 6 months after molar evacuation.

## 2. Material and methods

### 2.1. Study design

This is a retrospective cohort study of patients with molar pregnancy followed at one of nine 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 MB), in Goiânia (Clinical Hospital of Goiás Federal University – data entered by MV and audited by MB), in Porto Alegre (Mario Totta Maternity Ward at Irmandade da Santa Casa de Misericórdia Hospital – data entered by EU and audited by MB), in Caxias do Sul (General Hospital of Caxias do Sul – data entered by JMM and audited by MB), 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 LL and audited by MB) and in Botucatu (Clinical Hospital of São Paulo State University – data entered by IM and audited by MB) from January 1990 to May 2016.

### 2.2. Study participants

Molar pregnancy was suspected when women presented with symptoms of pregnancy or vaginal bleeding combined with an elevated hCG level. The diagnosis of molar pregnancy in all cases was strengthened by sonographic evaluation of the uterus. All patients had uterine evacuation performed using suction curettage with histopathological confirmation of CHM or PHM.

This study includes all patients treated at one of the above centers during the study period, who adhered to the postmolar follow-up and presented with hCG levels raised but falling at 6 months after uterine evacuation, and whose medical records were complete and available for review. The following patients were excluded: those with non-molar pregnancy; who had hysterectomy to treat molar pregnancy (12 patients); those who became pregnant during the postmolar follow-up (148 patients) or were lost to postmolar follow-up (178 patients); with histological diagnosis of choriocarcinoma (98 patients), placental site trophoblastic tumor (26 patients) or epithelioid trophoblastic tumor (9 patients); and women later found to have false-positive or (“phantom”) hCG (36 patients).

### 2.3. Postmolar follow-up

Postmolar follow-up, in addition to contraception as suggested and provided to patients, consisted of clinical examinations and laboratory tests, including the measurement of hCG levels until gonadotropin remission. Remission was defined as three consecutive weekly results of hCG values below 5 IU/L. After that, medical visits and measurement of hCG levels continued monthly for six months in the case of spontaneous remission. After chemotherapy, all the patients underwent follow-up for at least a year with monthly hCG surveillance after the first normal hCG value was obtained. When patients did not attend the scheduled visits, a social worker and hospital psychologist actively tried to contact them by phone and telegram to identify what was hindering compliance and to motivate them to return to follow-up.

The patients with molar pregnancy with hCG levels raised but falling at 6 months after uterine evacuation and not immediately treated with chemotherapy were strictly followed with weekly hCG measurement and monthly chest radiograph and Doppler ultrasound scan of the pelvis in order to detect invasive mole or early metastasis. Until the year 2000, all patients were systematically treated with chemotherapy in these cases. After that, the adoption of expectant management or immediate treatment of these patients was made after medical discussion, informed consent and individualization of the case. No formal randomization was used.

Measurement in all nine Reference Centers employed the Siemens Diagnostic Products Corporation (DPC) Immulite® assay. The reference value for normal results was an hCG value below 5 IU/L.

#### 2.4. Diagnosis, staging, risk factors and treatment of gestational trophoblastic neoplasia

Malignant progression was diagnosed using the criterion established by FIGO 2000 [9]. Lung metastases were detected using a chest X-ray, although computed tomography scan was also sometimes used as an aid in follow-up and treatment [9]. Nuclear magnetic resonance imaging of the brain and abdomen was used for patients where pulmonary lesions were detected. 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 0.1 mg/kg per oral, 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 intravenous pulse every 15 days. The third line chemotherapy treatment used was the EMA/CO regimen (etoposide, MTX/FA, Act-D, cyclophosphamide, and vincristine).

#### 2.5. Outcomes

The primary outcome was the occurrence of GTN among the study population. Secondary outcomes included the occurrence of metastases, the presence of high risk FIGO score, the need of multiagent chemotherapy, time to eventual remission, and occurrence of death.

#### 2.6. Variables

Collected patient variables included the patient age (years), hCG level preevacuation (IU/L), the gestational age at diagnosis based on date of last menstruation (weeks), the histology of molar pregnancy (CHM or PHM), hCG level at 6 months after molar evacuation (IU/L), and the time to hCG level normalization (months). Among cases of GTN, selected variables included the time interval between the uterine evacuation and the beginning of chemotherapy (months), the presence of metastasis, the presence of high risk FIGO score, the treatment with multiagent chemotherapy, the number of chemotherapy cycles, and the occurrence of death.

#### 2.7. Statistical analysis

Normality among continuous variables was tested using the D'Agostino-Pearson omnibus test. Normally distributed data were analyzed using a Student's *t*-test, while non-normally distributed data were analyzed using the Mann-Whitney *U* test. The Chi-square and Fisher's exact tests were used to compare proportions. The alpha level for significance for all tests was set at 0.05. InStat GraphPad software was used to perform statistical analyses (GraphPad InStat version 6.0, GraphPad Software, San Diego, CA).

#### 2.8. IRB approval

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 572,887 (CAAE 23129813.0.1001.5275).

### 3. Results

Fig. 1 represents a flow diagram describing the study population. From January 1990 to May 2016, 12,526 patients were treated at the participating Reference Centers for molar pregnancy. Among these, 8899 (71%) achieved hCG remission spontaneously within 6 months

of uterine evacuation, 3531 (28.2%) developed postmolar GTN and 96 (0.8%) patients had hCG levels raised but falling 6 months after uterine evacuation and were included in our study.

Considering only patients with hCG levels elevated at 6 months after uterine evacuation, we observed that 15 (15.6%) patients were treated with chemotherapy based on the FIGO 2000 criteria, and 81 (84.4%) patients were followed with expectant management. Among the 81 patients who were followed, 65 (80.2%) patients achieved spontaneous remission, and 16 (19.8%) developed late postmolar GTN (due to plateau or rising hCG levels). None of the women relapsed, and no deaths have occurred.

Table 1 summarizes the characteristics of Brazilian women with raised but falling human chorionic gonadotropin serum levels at 6 months after uterine evacuation not treated with chemotherapy, despite the FIGO 2000 criteria. Median age (29 versus 25 years old;  $p = 0.11$ ) and median gestational age at diagnosis (10 versus 12 weeks;  $p = 0.13$ ) among women in this group achieving spontaneous remission and progressing to GTN were similar. However, when compared to women who later went on to develop GTN, those women who achieved spontaneous remission had median lower pre-evacuation hCG levels (100,000 versus 225,000 IU/L;  $p = 0.02$ ) and median lower hCG levels at 6 months after uterine evacuation (68 versus 546 IU/L;  $p = 0.02$ , also shown in Fig. 2). There was also a trend towards a lower prevalence of the histologic diagnosis of CHM (67.7 versus 93.8%;  $p = 0.06$ ), although this did not reach statistical significance. No deaths were reported.

The characteristics of all women from the study population treated with chemotherapy, whether at 6 months following uterine evacuation or later due to a plateau or rising hCG, are summarized in Table 2 and Fig. 3. Patients that received chemotherapy due to FIGO 2000 criteria were older than those treated due to late progression GTN (32 versus 25 years old;  $p = 0.01$ ). There were no differences between these groups, in terms of the median preevacuation hCG level (219,651 versus 225,000 IU/L;  $p = 0.51$ ), median gestational age at diagnosis (12 versus 12 weeks of gestation;  $p = 0.96$ ), the histologic diagnosis of CHM (86.6 versus 93.8%;  $p = 0.60$ ), median hCG level at 6 months after evacuation (190 versus 546 IU/L;  $p = 0.26$ ), occurrence of metastasis (13.3 versus 12.5%;  $p = 1.0$ ), or duration of follow up (24 versus 36 months;  $p = 0.56$ ). Patients with a diagnosis of late GTN, when compared with those treated due to FIGO 2000 criteria, did require more time for hCG level normalization (11 versus 8 months;  $p = 0.001$ ) and had a greater interval between uterine evacuation and beginning of chemotherapy (8 versus 6 months;  $p < 0.001$ ). Consequently, the median WHO/FIGO risk score was higher among women receiving chemotherapy for late progression to GTN (4 versus 2,  $p = 0.04$ ), but there were no significant differences either in the total number of chemotherapy cycles (single agent: 4 (4–8) versus 3 (3–7);  $p = 0.48$  and multiagent regimen: 5 (4–8) versus 4 (4);  $p = 0.51$ ) or the need for multiagent treatment regimens (3/16 patients versus 1/15,  $p = 0.60$ ) to achieve remission. There were no reported cases of relapsed GTN or death.

### 4. Discussion

We have shown that it appears to be safe to follow patients with molar pregnancy and hCG serum levels raised but falling at 6 months after uterine evacuation, with 80.2% of these patients achieving hormonal remission in a median of 8 months. Our observation is similar to others, but is in contrast to FIGO criteria that recommend the beginning of chemotherapy treatment for these patients [9–15].

We would like to highlight that our data come from a region where no similar work has been previously reported. Agarwal et al. identified retrospectively 75/13,910 (0.5%) patients with molar pregnancy treated at Charing Cross Hospital with persistent but falling hCG at 6 months after uterine evacuation [10]. Among 66 patients with hormonal surveillance, 65 (98%) went to spontaneous remission. Similar to our results, they found higher median hCG levels at 6 months after

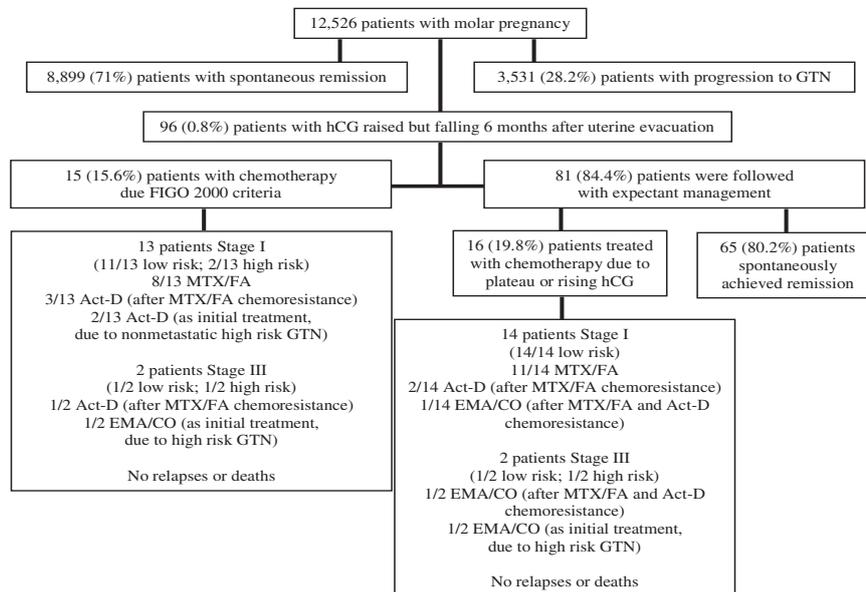


Fig. 1. Flow diagram summarizing the derivation of the study population.

evacuation in those women who developed late GTN (13 IU/L, range 5–887 versus 157 IU/L, range 6–6438;  $p = 0.004$ ). However, all patients attained remission, and they did not report any relapse of GTN. Recently, new data from the United Kingdom Trophoblastic supra-regional disease treatment centers at Weston Park Hospital (Sheffield) and Charing Cross Hospital (London) reported 35/16,779 (0.2%) women with molar pregnancy and raised but falling serum hCG levels followed with continued surveillance 6 months after evacuation [15]. The authors observed hormonal remission in 30 of the patients (86%) spontaneously, similar to our results (80.2%); one woman was lost to follow up prior to hCG normalization (3%) and the remaining four women (11%) were treated

with chemotherapy due to late GTN. No woman developed relapsed disease and overall survival was 100%.

Our investigation reinforces previous findings in the literature showing that the occurrence of hCG levels raised but falling at 6 months after uterine evacuation is extremely low, affecting < 1% of patients with molar pregnancy. In such cases, it appears to be safe to maintain hormonal and radiological surveillance, since approximately 80% of patients will normalize the levels of hCG spontaneously [10–15]. However, the current study also adds some new findings. Among patients not treated with chemotherapy, despite FIGO 2000 criteria, with raised but falling hCG serum levels at 6 months after uterine evacuation,

Table 1

The characteristics of Brazilian women with molar pregnancy not treated with chemotherapy, despite FIGO 2000 criteria, with raised but falling human chorionic gonadotropin serum levels at 6 months after uterine evacuation.

Variable	Outcome after observation at 6 months post-evacuation		p-Value
	Spontaneous remission N = 65 (80.2%)	Late progression to GTN N = 16 patients (19.8%)	
Age, years; median (range)	29 (14–47)	25 (14–49)	0.11
hCG preevacuation level, IU/L; median (range)	100,000 (800–900,000)	225,000 (1800–567,340)	0.02
Gestational age at diagnosis, weeks, median (range)	10 (4–28)	12 (6–23)	0.13
Histology of molar pregnancy			
Complete hydatidiform mole, n (%)	44 (67.7%)	15 (93.8%)	
Partial hydatidiform mole, n (%)	21 (32.3%)	1 (6.2%)	0.06
hCG level 6 months after evacuation, IU/L; median (range)	68 (6–1750)	546 (7–3258)	0.02
Time to hCG level normalization, months; median (range)	8 (6–36)	11 (7–26)	0.002
Duration of follow up, months; median (range)	14 (9–46)	36 (14–67)	<0.001
Occurrence of relapse or death, n (%)	0 (0)	0 (0)	–

GTN – gestational trophoblastic neoplasia.

hCG – human chorionic gonadotropin.

## References

- [1] J. Lurain, Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 203 (6) (2010) 531–539.
- [2] M.J. Seckl, N.J. Sebire, R.A. Fisher, F. Golfer, L. Massuger, C. Sessa, ESMO guidelines working group. Gestational trophoblastic disease: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Ann. Oncol.* 24 (Suppl. 6) (2013) vi39–vi50.
- [3] A. Biscaro, A. Braga, R.S. Berkowitz, Diagnosis, classification and treatment of gestational trophoblastic neoplasia, *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 128 (1) (2013) 3–5.
- [4] A. Braga, E. Uberti, M.C. Fajardo, M. Viggiano, S. Sun, B. Grillo, 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.* 59 (5–6) (2014) 241–247.
- [5] Y.K. Eysbouts, J. Bulten, P.B. Ottevanger, C.M. Thomas, M.J. Ten Kate-Booij, A.E. van Herwaarden, et al., Trends in incidence for gestational trophoblastic disease over the last 20 years in a population-based study, *Gynecol. Oncol.* 140 (1) (2016) 70–75.
- [6] R.S. Berkowitz, D.P. Goldstein, Current advances in the management of gestational trophoblastic disease, *Gynecol. Oncol.* 128 (1) (2013) 3–5.
- [7] I. Maesta, A. Braga, Challenges of the treatment of patients with gestational trophoblastic disease, *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 34 (4) (2012) 143–146.
- [8] A. Braga, M. Burlá, F. Freitas, E. Uberti, M. Viggiano, S.Y. Sun, et al., Centralized coordination of decentralized assistance for patients with gestational trophoblastic disease in Brazil. A viable strategy for developing countries, *J. Reprod. Med.* 61 (5–6) (2016) 224–229.
- [9] Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique Oncology Committee, FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000, *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 77 (3) (2002) 285–287.
- [10] R. Agarwal, S. Teoh, D. Short, R. Harvey, P.M. Savage, M.J. Seckl, Chemotherapy and human chorionic gonadotropin concentrations 6 months after uterine evacuation of molar pregnancy: a retrospective cohort study, *Lancet* 379 (9811) (2012) 130–135.
- [11] A.M. Gillespie, S. Kumar, B.W. Hancock, Treatment of persistent trophoblastic disease later than 6 months after diagnosis of molar pregnancy, *Br. J. Cancer* 82 (8) (2000) 1393–1395.
- [12] S.A. Khanlian, H.O. Smith, L.A. Cole, Persistent low levels of human chorionic gonadotropin: a premalignant gestational trophoblastic disease, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 188 (5) (2003) 1254–1259.
- [13] L.A. Cole, S.A. Khanlian, A. Giddings, S.A. Butler, C.Y. Muller, C. Hammond, et al., Gestational trophoblastic disease: 4. Presentation with persistent low positive human chorionic gonadotropin test results, *Gynecol. Oncol.* 102 (2) (2006) 165–172.
- [14] X.Q. Qian, L.L. Chen, B.H. Li, X.D. Cheng, X.Y. Wan, Long-term outcome of patients with persistent low-level elevation of human chorionic gonadotropin, *J. Obstet. Gynaecol. Res.* (2016), <http://dx.doi.org/10.1111/jog.12953>.
- [15] F. Taylor, D. Short, R. Harvey, M.C. Winter, J. Tidy, B.W. Hancock, et al., Late spontaneous resolution of persistent molar pregnancy, *BJOG* (2016), <http://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.13867>.
- [16] P.A. Bolze, J. Attia, J. Massardier, M.J. Seckl, L. Massuger, van Trommel, et al., Formalised consensus of the European Organisation for Treatment of Trophoblastic Diseases on management of gestational trophoblastic diseases, *Eur. J. Cancer* 51 (13) (2015) 1725–1731.
- [17] H.Y.S. Ngan, E.I. Kohorn, L.A. Cole, R.J. Kurman, S.J. Kim, J.R. Lurain, et al., FIGO Cancer Report 2012. Trophoblastic disease, *Int. J. Gynecol. Obstet.* 119 (Suppl. 2) (2012) S130–S136.
- [18] H.Y.S. Ngan, M.J. Seckl, R.S. Berkowitz, Y. Xiang, F. Golfer, P.K. Sekharan, et al., Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease, *Int. J. Gynecol. Obstet.* 131 (Suppl. 2) (2015) S123–S126.
- [19] K.D. Bagshawe, Risk and prognostic factors in trophoblastic neoplasia, *Cancer* 38 (3) (1976) 1373–1385.
- [20] T. Powles, A. Young, A. Sanitt, J. Stebbing, D. Short, M. Bower, et al., The significance of the time interval between antecedent pregnancy and diagnosis of high-risk gestational trophoblastic tumours, *Br. J. Cancer* 95 (9) (2006) 1145–1147.
- [21] P. Schmid, Y. Nagai, R. Agarwal, N. Hancock, P.M. Savage, N.J. Sebire, et al., Prognostic markers and long-term outcome of placental-site trophoblastic tumours: a retrospective observational study, *Lancet* 374 (9683) (2009) 48–55.
- [22] S.J. Kim, S.N. Bae, J.H. Kim, C.T. Kim, K.T. Han, J.M. Lee, et al., Effects of multiagent chemotherapy and independent risk factors in the treatment of high-risk GTT - 25 years experiences of KRI-TRD, *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 60 (Suppl. 1) (1998) S85–S96.

**APÊNDICE B - PROJETO APLICATIVO**



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



**BERENICE NOGUERA TORRES TIMBÓ**

**IDENTIFICAÇÃO PRECOCE DO RISCO DE TRANSFORMAÇÃO  
MALIGNA NA DOENÇA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL**

**Rio de Janeiro - RJ  
Janeiro 2017**

**BERENICE NOGUERA TORRES TIMBÓ**

**IDENTIFICAÇÃO PRECOCE DO RISCO DE TRANSFORMAÇÃO  
MALIGNA NA 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.

Professores Orientadores:  
Antônio Rodrigues Braga Neto  
Joffre Amim Junior

**Rio de Janeiro - RJ  
Janeiro – 2017**

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	
<b>1.1</b>	<b>Objetivos</b> .....	
<b>2</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	
<b>2.1</b>	<b>Relação neutrófilos/linfócitos e plaquetas linfócitos</b> .....	
<b>2.2</b>	<b>Dopplerfluxometria de artérias uterinas</b> .....	
<b>3</b>	<b>ANÁLISE DE PROBLEMAS</b> .....	
<b>3.1</b>	<b>Conceito fundamental da árvore de problemas</b> .....	
<b>3.1.1</b>	<b>Árvore de Problemas</b> .....	
<b>4</b>	<b>ATORES SOCIAIS</b> .....	
<b>4.1</b>	<b>Matriz de Identificação e relevância dos atores sociais</b> .....	
<b>4.1.1</b>	<b>Análise de Atores Sociais</b> .....	
<b>5</b>	<b>PLANO DE AÇÃO</b> .....	
<b>5.1</b>	<b>A Ação Estratégica e suas Operações</b> .....	
<b>5.1.1</b>	<b>Operação 1</b> .....	
<b>5.1.2</b>	<b>Operação 2</b> .....	
<b>5.1.3</b>	<b>Operação 3</b> .....	
<b>5.1.4</b>	<b>Operação 4</b> .....	
<b>6</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	
<b>7</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	
<b>8</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	
	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	
	<b>APÊNDICE A – MAPA DE ACOMPANHAMENTO DE DOENÇA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL</b> .....	
	<b>APÊNDICE B - MANUAL DE PREENCHIMENTO DO MAPA DE ACOMPANHAMENTO DE DOENÇA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL</b> .....	
	<b>ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP</b> .....	

## 1 INTRODUÇÃO

A doença trofoblástica gestacional (DTG) é um termo utilizado para nomear um grupo de tumores relacionados à gestação e originários do tecido trofoblástico placentário, apresentando diferentes graus de remissão, invasão e transformação maligna (BRAGA et al., 2003; SMITH et al., 2005; SECKL et al., 2010). É característica conspícua a essa doença exibir marcador biológico-hormonal-tumoral representado pela gonadotrofina coriônica humana (hCG) (BERKOWITZ; GOLDSTEIN, 2009; ALMEIDA et al., 2011; BERKOWITZ; GOLDSTEIN, 2013).

Apesar da etiologia da DTG ser desconhecida, sua origem parece repousar na gametogênese imperfeita, determinando fertilização anômala, gerando um trofoblasto aberrante com propriedades para transformação maligna e, não raro, implantes neoplásicos à distância (BERKOWITZ; GOLDSTEIN, 2009).

Estão arrolados com fatores de risco para a ocorrência dessa contrafação reprodutiva a idade materna – em seus extremos reprodutivos (LURAIN, 2010; BRAGA et al., 2012; RAUH-HAIN et al., 2012), história obstétrica de gravidez molar (FERRAZ et al., 2015; BRAGA et al., 2009), etnia – asiáticos, aspectos genéticos – mutações específicas como aquela encontrada no gene NALP-7 e estado nutricional – deficiência de vitamina A (FERRAZ et al., 2014).

Nos estudos epidemiológicos, destacam-se as diferenças observadas na ocorrência da DTG, entre regiões bem como entre países, notadamente pela não uniformidade metodológica entre os relatos (SMITH, 2003; SOARES et al., 2010). O número total de gestações seria o denominador mais apropriado para o cálculo das taxas de incidência. Entretanto, quase nunca se consegue esse número real de gestações, o que torna o cálculo da incidência da DTG impreciso e, não raro discordante (SMITH, 2003). A deficiência nesta informação estatística predomina em locais onde se omite o registro de nascimento e interrupção da gravidez encontra entraves legais. Ainda assim, estima-se a ocorrência de um caso de DTG em cada mil gestações consignadas (DI CINTIO et al., 1997). Nos países asiáticos e da América Latina, essa incidência é 3 a 6 vezes maior que a reportada na Europa ou América do Norte (ALTIERI et al., 2003; GARNER et al., 2007; CORTÉS-CHARRY, 2009). Infelizmente, grande parte dessa casuística não reflete dados populacionais, e sim de base hospitalar, proveniente dos serviços que acompanham mulheres com essa doença – o que, *per si*, já é um viés estatístico.

Em passado recente, as pacientes com DTG apresentavam complicações clínicas importantes e potencial maligno com alta taxa de mortalidade materna verificada antes do advento da quimioterapia (HERTZ; LI; SPENCER, 1956). A melhora no prognóstico ocorreu nas últimas décadas pela criação de Centros de Referência, avanços do tratamento quimioterápico e das técnicas de dosagem de hCG (HOEKSTRA et al., 2008).

Sob o ponto de vista clínica é a DTG classificada em dois grupos de importância: mola hidatiforme (MH, forma clínica benigna), que inclui a MH completa e parcial; e a neoplasia trofoblástica gestacional (NTG, forma maligna), que agrupa a mola invasora, o coriocarcinoma, o tumor trofoblástico do sítio placentário (TTSP) e o tumor trofoblástico epitelióide (TTE) (ACOG, 2004; BELFORT; BRAGA; FREIRE, 2006; NGAN; SECKL, 2007; LURAIN, 2010; LURAIN, 2011; GOLDSTEIN; BERKOWITZ, 2012; MAESTÁ; BRAGA, 2012; RAUH-HAIN et al., 2012).

É importante lembrar que antever a progressão da MH para a NTG também há muito motiva os pesquisadores dessa doença invulgar da gravidez. Para tal, diferentes marcadores foram arrolados nessa empreitada, dentre os quais destacamos c-erbB-2 (YASAKI-SUN et al., 2006), interleucina 12 (ZHANG et al., 2012), proteína CLIC1 (SHI et al., 2011), caderina-E e integrina  $\beta$ -1 (SHU et al., 2013) e a caspase-3 e survivina (BRAGA et al., 2016). A busca por novos e melhores preditores, de baixo custo e amplo acesso, tem levado os pesquisadores em DTG a estudar novas possibilidades propedêuticas. A busca por novos e melhores preditores, de baixo custo e amplo acesso, tem levado os pesquisadores em DTG a estudar novas possibilidades propedêuticas. Nesse bojo, vale salientar que a relação entre razão neutrófilo/linfócitos (RNL) assim como a razão plaquetas/linfócitos (RPL) têm sido descritas como marcadores preditivos de câncer endometrial, lesões pré-invasivas em pacientes com sangramento anormal, massas ovarianas suspeitas, outras neoplasias e doença coronariana (DUFFY et al., 2006; HALAZUN et al., 2009; DIRICAN et al., 2013; KARAMAN et al., 2013; UNAL et al., 2013; YUCEL et al., 2013; ACMAZ et al., 2014; TOPCU et al., 2014). Essa avaliação, amplamente disponível pela simples análise do hemograma admissional destas pacientes, exame universalmente disponível, torna alvissareira a perspectiva dessa análise no prognóstico das pacientes com MH.

Quando se fala em diagnóstico de gravidez molar, a ultrassonografia é considerada o exame de primeira linha. A resposta ao tratamento e a detecção de recidiva podem ser avaliadas quando associamos a dopplerfluxometria a este exame. (LIMA, 2016).

Desta forma, o hemograma e a dopplerfluxometria das artérias uterinas podem ser

utilizados de maneira rotineira na admissão e no seguimento das pacientes para identificação precoce do risco de transformação maligna nas pacientes com DTG. A otimização de um protocolo assistencial que contemplem estes exames e a padronização do atendimento destas pacientes, com a formatação de um formulário institucional que facilite a leitura diferenciada destes exames, tornam-se essenciais para definição de terapêutica apropriada e acompanhamento.

## **2 OBJETIVOS**

O objetivo deste projeto aplicativo é identificar precocemente a paciente com risco de transformação maligna através de exames realizados no pré-operatório. As ações específicas para realização deste objetivo são:

- a) Inserir no prontuário da paciente, em formulário específico, os resultados dos exames que possam identificar o risco de transformação maligna na DTG;
- b) Criação de um manual explicativo para preenchimento do formulário;
- c) Incluir no Protocolo Assistencial da Maternidade Escola da UFRJ os dados laboratoriais que indicam o risco de transformação maligna, normatizando uma leitura diferenciada de indicadores no hemograma admissional das pacientes;
- d) Normatizar a utilização da Dopplerfluxometria na rotina admissional de identificação do risco de transformação maligna.

## **3 REFERENCIAL TEÓRICO**

### **3.1 Relação Neutrófilos/Linfócitos e Plaquetas/Linfócitos**

A neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) compreende um grupo de desordens agressivas caracterizadas pela invasão do endométrio e miométrio pelas células trofoblásticas malignas. Sua exata patogênese permanece desconhecida. Alguns pesquisadores sugerem que fatores imunológicos podem ter um papel no mecanismo de invasão. Zhang et al. (2012) aventou que a interleucina 12 (IL-12) inibiria a invasão celular através da regulação da expressão das metaloproteinases da matriz (MMP-9) e inibidores teciduais das

metaloproteinases (TIMP-1) no coriocarcinoma. Em outro estudo, Prabha et al. (2001) associaram o aumento da expressão da IL-1 beta no citotrofoblasto viloso e no estroma das células de Hofbauer nas placentas molares com a progressão da MHC para NTG e sua consequente invasão miometrial. Sabe-se que estas citocinas, incluindo os fatores de crescimento de interleucinas podem contribuir no acúmulo de neutrófilos (HOTCHKISS; KARL, 2003). O aumento da concentração dos neutrófilos inibe a atividade dos linfócitos, induz sua apoptose e determina uma linfopenia (YOON; SON; UM, 2013). Essa é uma resposta imune fisiológica na circulação dos leucócitos, presente em vários eventos de estresse como a inflamação e a malignidade, qual seja: aumento na contagem de neutrófilos e diminuição dos linfócitos (WU et al., 2011).

O aumento dos neutrófilos é observado de modo consistente em pacientes com tumores sólidos, assim como é conhecida sua habilidade em suprimir a função das células T (GABRILOVIC et al. 2009). Essa supressão imune pode levar a estimulação das células tumorais (MOVAHEDI et al., 2008). Kuang et al. (2011) descreveram um grande número de neutrófilos peritumorais associados a progressiva angiogênese no carcinoma hepatocelular.

Escassos são os estudos da RNL em pacientes com DTG. Vale cita o trabalho de Guzel et al. (2014) que aventou ser a RNL capaz de prever a evolução da gravidez molar, sugerindo que os neutrófilos sejam importantes no processo da invasão miometrial, sua angiogênese e mesmo na ocorrência da disseminação à distância da NTG.

De importância também tem sido os estudos que avaliam a RPL na DTG. Há muito se sabe das modificações na contagem de plaquetas em pacientes com tumores sólidos. Jamerson e Longo (2015) citam que 35% dos pacientes com trombocitose têm algum câncer subjacente. A produção de plaquetas *in vivo* e *in vitro* pode ser estimulada pela IL-6, molécula que geralmente se apresenta aumentada nos pacientes com trombocitose e câncer. A contagem das plaquetas pré-operatória é um achado comum na maioria dos tumores sólidos. Comumente na prática da ginecologia oncológica, tumores ovariano, vulvar, cervical e endometrial apresentam trombocitose pré-operatória (HERNANDEZ et al., 2000; TAMUSSINO et al., 2001). Topcu et al. (2014) e Kuyumcuoglu et al. (2001) já relataram dosagens de plaquetas mais elevadas associadas a pior prognóstico em massas ovarianas suspeitas. Embora plaquetas elevadas sejam consideradas um achado comum em outros tumores ginecológicos, há poucas informações a cerca de tal ocorrência disponíveis na literatura no caso de pacientes com NTG. Uma heterogeneidade dos volumes das plaquetas (PDW) diminuída nas pacientes com MHC em comparação às gestações normais foi aventada em estudo recente (ESKICIOGLU, 2015), porém não se comparou em relação aos casos que evoluíram para NTG.

Diante do exposto, os parâmetros do hemograma podem ser analisados como fatores de prognóstico da gravidez molar evoluir para NTG. Dessa forma, o registro destes dados de maneira sistemática visa a ampliar os conhecimentos e aumentar as evidências que tais dados laboratoriais que possam servir como marcadores de invasão nas pacientes com DTG.

### **3.2 Dopplerfluxometria de Artérias Uterinas e Gravidez Molar**

A dopplerfluxometria colorida juntamente com a ultrassonografia podem ser utilizadas para avaliação da NTG e no seguimento pós tratamento (DHANDA et al., 2014). Podem ser avaliados os vasos uterinos e os padrões de onda, determinando o pico de velocidade sistólica (PVS), índice de resistência (IR) e índice de pulsatilidade (IP). O IR das artérias uterinas de pacientes com MH (completa e parcial) com IR das artérias uterinas de paciente com NTG foram comparados por Zhou *et al.*, 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. Além disso, o IP da artéria uterina diminuído é considerado como preditor de resistência à quimioterapia, principalmente com metotrexato, independente do escore da FIGO, por ser uma medida indireta da vasculatura tumoral, indicando aumento das comunicações arteriovenosas e neovascularização (DHANDA et al., 2014). O risco absoluto de quimiorresistência ao metotrexato em pacientes com IP de artéria uterina menor ou igual a 1 é 67%, em comparação a um risco absoluto de 42% quando o IP da artéria uterina é maior que 1 (SITA-LUMSDEN et al., 2013). A avaliação da resposta a quimioterapia, através da regressão dos espaços císticos vasculares nas massas intramiométriais, além da queda do  $\beta$ -hCG, podem ser advindos da realização da dopplerfluxometria, assim como o diagnóstico de complicações da doença como as malformações arteriovenosas uterinas (LURAIN, 2010; JAIN, 2005). Desta forma, a normatização da complementação da ultrassonografia admissional com a dopplerfluxometria e seu registro sistemático no formulário de atendimento torna-se necessária ao seguimento das pacientes com gravidez molar.

## **4 ANÁLISE DE PROBLEMAS**

Matus, autor chileno, a partir de sua vivência como ministro da Economia do governo

Allende, no período de 1970-73, e da análise dos fracassos e limites de experiências de planejamento normativo ou tradicional na América Latina, idealizou o Planejamento Estratégico Situacional (PES). Trata-se de um método de planejamento por problemas, especificamente problemas mal estruturados e complexos, para os quais não existe solução normativa ou previamente conhecida como no caso daqueles bem estruturados. (ARTMANN, 2000).

#### **4.1 Conceito Fundamental da Árvore de Problemas**

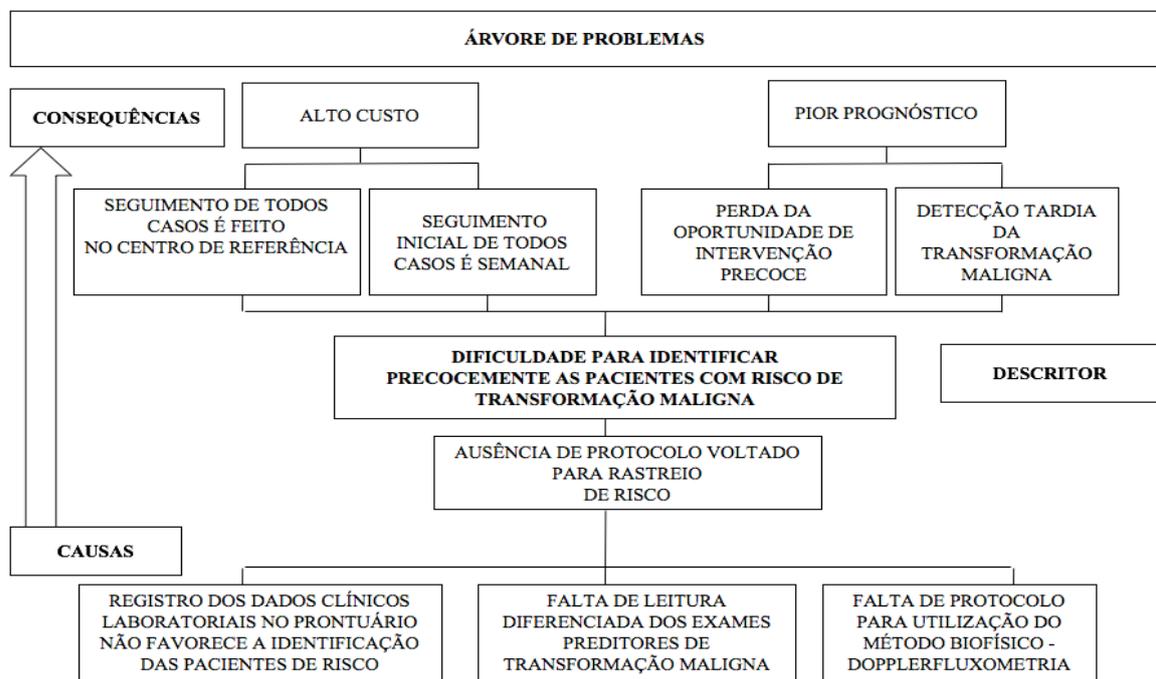
A árvore de problema é um recurso que pode ser utilizado pelo gestor como uma forma de abordagem para mudança de uma situação-problema. Trata-se de uma ferramenta que representa graficamente uma situação-problema (tronco), suas principais causas (raízes) e os efeitos negativos que ela provoca na população-alvo do projeto (galhos e folhas). A antecipação dos pontos negativos nas rotinas e atividades do serviço é uma estratégia para minimizá-los (SOUZA, 2010).

##### **4.1.1 Árvore de Problemas**

Seguindo essa forma de apresentação da situação problema, segue abaixo a árvore de problemas deste projeto aplicativo (FIGURA 1).

O principal problema ou descritor da nossa árvore seria a dificuldade para identificar precocemente as pacientes com risco de transformação maligna. A estratégia a ser utilizada para impactar nas causas deste problema seria a criação de um protocolo voltado para rastreio de risco. A atuação do projeto aplicativo envolveria ações estratégicas para solucionar as raízes que impactariam sobre as consequências do problema.

**Figura 1–Árvore de Problemas**



Elaborado pela autora, 2016

## 5 ATORES SOCIAIS

A transformação de uma realidade pode ser realizada por um grupo organizado de pessoas, ou até mesmo uma única personalidade, sendo este denominado ator social (MATUS, 1989). Para intervir nessa realidade, o ator social necessita de um projeto, controle sobre os recursos relevantes e uma organização minimamente estável.

Para elaboração e execução de todas as operações deste projeto é necessário que cada ator social tenha interesse e poder de influência e governabilidade, impactando diretamente na viabilidade do projeto.

### 5.1 Matriz de Identificação e Relevância dos Atores Sociais

A matriz de identificação e relevância dos atores sociais expõe de forma esquemática quais são os atores envolvidos no projeto aplicativo, seu poder de influência, governabilidade

e interesse na execução do mesmo (TABELA 1).

**Tabela 1–Matriz de Identificação e Relevância dos Atores Sociais**

ATORES			VALOR	INTERESSE
A1	MESTRANDA	BERENICE NOGUERA TORRES TIMBÓ	ALTO	+
A2	ORIENTADORES	PROF. ANTÔNIO RODRIGUES BRAGA NETO PROF. JOFFRE AMIM JUNIOR	ALTO	+
A3	DIREÇÃO DA MATERNIDADE	PROF. JOFFRE AMIM JUNIOR	ALTO	+
A4	COORDENACAO DA DIVISÃO MÉDICA	JAIR BRAGA	MÉDIO	+
A5	COORDENAÇÃO DO SADT	CRISTOS PRITSVELIS	MÉDIO	+
A6	CHEFIA DO AMBULÁTORIO DTG	PROF. ANTÔNIO RODRIGUES BRAGA NETO	MÉDIO	+
A8	CORPO DOCENTE	PROF. JORGE DE REZENDE	MÉDIO	+

Fonte: Elaborado pela autora, 2016

### 5.1.1 Análise de Atores Sociais

Todos os atores sociais envolvidos na matriz de identificação e relevância tem interesse em apoiar o projeto e estabelecer as rotinas para realização do mesmo. O projeto envolve a Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro, o ambulatório de Doença Trofoblástica gestacional, a Divisão Médica, o Setor de Apoio Diagnóstico e Terapêutica

(SADT) e a Divisão de Ensino. Os representantes de cada setor encontram-se dispostos na matriz descrita acima, assim como a mestrandas e orientadores.

## **6 PLANO DE AÇÃO**

Após a identificação do problema e suas causas, deve se pensar uma ação estratégica e solução para seu enfrentamento, iniciando a elaboração de um plano de ação. O plano de ação é composto por operações (Op.) com objetivo de impactar como solução às causas mais importantes do problema solucionado.

As operações são conjuntos de ações que devem ser desenvolvidas durante a execução do plano. Essas operações consomem recursos: econômicos (ou financeiros), organizacionais (estrutura física, recursos humanos, equipamentos, etc.), cognitivos (conhecimento acumulado) e de poder (também denominado recurso político).

### **6.1 A Ação Estratégica e suas Operações**

Neste projeto aplicativo definimos a seguinte ação estratégica: criar um protocolo para identificação de pacientes com DTG e risco de transformação maligna.

Para realização desta ação, dividimos nosso plano de ação em 4 operações descritas nos subitens seguintes.

#### **6.1.1 Operação 1 - Otimizar o formulário de atendimento destacando exames laboratoriais e dopplerfluxometria de artérias uterinas como fatores preditores de risco.**

Nesta 1ª operação temos como dificuldades a pactuação com todos os profissionais envolvidos no atendimento quanto a utilização do novo formulário. No entanto, por se tratarem de profissionais qualificados, os mesmos têm interesse em apoiar melhorias. Estimamos o tempo necessário a esta operação em um mês, uma vez que envolvia reuniões com a construção da ficha modelo e revisões das versões apresentadas em um segundo momento. A tabela 2 foi construída para resumir a operação 1 da nossa proposta de planejamento estratégico. Cada operação demanda recursos e atores responsáveis pela sua

execução.

**Tabela 2–Resumo da Operação 1**

AÇÃO ESTRATÉGICA: CRIAR UM PROTOCOLO PARA IDENTIFICAÇÃO DE PACIENTES COM RISCO DE TRANSFORMAÇÃO MALIGNA											
OPERAÇÃO 1	DIFICULDADES	FACILIDADES	RECURSOS				CRONOGRAMA	RESPONSÁVEL	AVALIAÇÃO	MONITORAMENTO	
			FINANCEIROS	ORGANIZATIVOS	PODER	MATERIAIS					
OTIMIZAR O FORMULÁRIO DE ATENDIMENTO DESTACANDO EXAMES LABORATORIAIS E DOPPLERFLUXOMETRIA COMO FATORES PREDITORES DE RISCO	PACTUAR COM TODOS OS PROFISSIONAIS ENVOLVIDOS NO ATENDIMENTO A UTILIZAÇÃO DO NOVO FORMULÁRIO	QUALIFICAÇÃO E APOIO DOS PROFISSIONAIS ENVOLVIDOS NO ATENDIMENTO	APOIO INSTITUCIONAL	REUNIÃO COM PROFISSIONAIS ENVOLVIDOS NO ATENDIMENTO DO AMB. DTG	REUNIÃO DA MESTRANDA E ORIENTADOR PARA CONSTRUÇÃO DE UMA FICHA MODELO	DIREÇÃO DA ME/UF RJ	ESTRUTURA FÍSICA E PROFISSIONAIS DA ME/UF RJ	1 MÊS	DRA. BERENICE NOGUEIRA TORRES TIMBÓ - MESTRANDA PROF. ANTONIO BRAGA - COORDENADOR DO AMB. DTG PROF. JOFFRE AMIM JUNIOR - DIREÇÃO DA ME	CONCLUSÃO DO FORMULÁRIO NO TEMPO ESTABELECIDO COM A APROVAÇÃO DOS PROFISSIONAIS ENVOLVIDOS	MONITORAR O CUMPRIMENTO DE CADA UMA DAS ETAPAS NO PERÍODO ESTIPULADO NO CRONOGRAMA

Fonte: Elaborado pela autora, 2016

### 6.1.2 Operação 2 - Confeccção e Divulgação de Manual para Orientação do Preenchimento do Formulário de Atendimento.

Uma vez pronto o formulário, para padronização do seu preenchimento, de forma que todos os profissionais consigam utilizá-lo e interpretar seus dados, optamos por confeccionar um manual de preenchimento. Sua divulgação envolve outros profissionais que tem uma rotatividade grande (alunos e residentes), logo dependem do apoio dos representantes do corpo docente para auxiliar nesse processo. A tabela 3 resume a operação 2.

Tabela 3– Resumo da Operação 2

AÇÃO ESTRATÉGICA: CRIAR UM PROTOCOLO PARA IDENTIFICAÇÃO DE PACIENTES COM RISCO DE TRANSFORMAÇÃO MALIGNA										
OPERAÇÃO 2	DIFICULDADES	FACILIDADES	RECURSOS				CRONOGRAMA	RESPONSÁVEL	AVALIAÇÃO	MONITORAMENTO
			FINANCEIROS	ORGANIZATIVOS	PODER	MATERIAIS				
CONFEÇÃO E DIVULGAÇÃO DE MANUAL PARA ORIENTAÇÃO DO PREENCHIMENTO DO FORMULÁRIO DE ATENDIMENTO	REUNIR E PACTUAR COM TODOS OS PROFISSIONAIS ENVOLVIDOS NO ATENDIMENTO	QUALIFICAÇÃO E APOIO DOS PROFISSIONAIS ENVOLVIDOS NO ATENDIMENTO	APOIO INSTITUCIONAL	REUNIÃO COM A COORDENAÇÃO DO AMB. DTG	DIREÇÃO DA MEUFRJ	ESTRUTURA FÍSICA E PROFISSIONAIS DA MEUFRJ	2 MESES	PROF. JOFFRE AMIM JUNIOR - DIREÇÃO MEUFRJ	CONCLUSÃO E DIVULGAÇÃO DO MANUAL NO TEMPO ESTABELECIDO	MONITORAR O CUMPRIMENTO DE CADA UMA DAS ETAPAS NO PERÍODO ESTIPULADO NO CRONOGRAMA E ACOMPANHAR A RELAÇÃO: NÚMERO DE PROFISSIONAIS ORIENTADOS QUANTO AO PREENCHIMENTO/NÚMERO DE PROFISSIONAIS DO AMB. DTG
	ROTATIVIDADE GRANDE DE PROFISSIONAIS E ALUNOS NO ATENDIMENTO	APOIO DA COORDENAÇÃO DO AMBULATÓRIO DE DTG E DO CORPO DOCENTE INSTITUCIONAL						REUNIÃO COM PROFISSIONAIS E CORPO DOCENTE ENVOLVIDOS NO ATENDIMENTO		

Fonte: Elaborado pela autora, 2016

### 6.1.3 Operação 3 - Promover a Leitura Diferenciada de Indicadores do Hemograma Admissional;

O hemograma ser solicitado de rotina na admissão das pacientes e a facilidade dos cálculos das relações (RNL e RPL) que predizem malignidade são consideradas facilidades nesta etapa. A dificuldade na leitura diferenciada deste exame se dá por conta da escassez de estudos envolvendo o tema. As reuniões com a coordenação do ambulatório de DTG, a busca de informações sobre o tema e proposição desta leitura fazem parte desta etapa. A tabela 4 resume a operação 3.

Tabela 4–Resumo da Operação 3

AÇÃO ESTRATÉGICA: CRIAR UM PROTOCOLO PARA IDENTIFICAÇÃO DE PACIENTES COM RISCO DE TRANSFORMAÇÃO MALIGNA										
OPERAÇÃO 3	DIFICULDADES	FACILIDADES	RECURSOS				CRONOGRAMA	RESPONSÁVEL	AVALIAÇÃO	MONITORAMENTO
			FINANCEIROS	ORGANIZATIVOS	PODER	MATERIAIS				
PROMOVER A LETURA DIFERENCIADA DE INDICADORES DO HEMOGRAMA ADMISSIONAL	PROFISSIONAIS NÃO VISUALIZAM O HEMOGRAMA COMO PREDITOR DE MALIGNIDADE	O EXAME É FEITO DE ROTINA	APOIO INSTITUCIONAL	REUNIÃO COM PROFISSIONAIS ENVOLVIDOS NO ATENDIMENTO	COORDENAÇÃO DO AMB. DE DTG	REUNIÃO DA MESTRANDA COM A COORDENAÇÃO DO AMB. DTG	2 MESES	DRA. BERENICE NOGUEIRA TORRES TIMBÓ - MESTRANDA PROF. ANTONIO BRAGA - COORDENADOR DO AMB. DTG PROF. JOFFRE AMIM JUNIOR - DIREÇÃO DA ME	PRESENÇA DA LETURA DIFERENCIADA NO PROTOCOLO ASSISTENCIAL DA MATERNIDADE ESCOLA DA UFRJ COM SUA RESPECTIVA UTILIZAÇÃO PELOS PROFISSIONAIS DO AMBULATÓRIO	NÚMERO DE PRONTUÁRIOS PREENCHIDOS CORRETAMENTE/NÚMERO DE PACIENTES ATENDIDAS NO AMBULATÓRIO

Fonte: Elaborado pela autora, 2016

#### 6.1.4 Operação 4 - Normatizar o uso da Dopplerfluxometria de Artérias Uterinas como Protocolo Admissional das Pacientes com DTG.

Para inserção da dopplerfluxometria de artérias uterinas na admissão da paciente com suspeita de gestação molar é necessário uma pactuação da nossa equipe de pesquisa com o SADT e a equipe de atendimento de plantonistas da Maternidade Escola da UFRJ. As dificuldades encontradas para realização são facilmente contornáveis, uma vez que a ultrassonografia já é realizada para confirmação da suspeita diagnóstica dos exames externos e a dopplerfluxometria de artérias uterinas somente iria complementar o exame. A tabela 5 resume a operação 4.

Tabela 5– Resumo da Operação 4

AÇÃO ESTRATÉGICA: CRIAR UM PROTOCOLO PARA IDENTIFICAÇÃO DE PACIENTES COM RISCO DE TRANSFORMAÇÃO MALIGNA											
OPERAÇÃO 4	DIFICULDADES	FACILIDADES	RECURSOS				CRONOGRAMA	RESPONSÁVEL	AVALIAÇÃO	MONITORAMENTO	
			FINANCEIROS	ORGANIZATIVOS	PODER	MATERIAIS					
NORMATIZAR O USO DA DOPPLERFLUXOMETRIA COMO PROTOCOLO ADMISSIONAL DAS PACIENTES COM DTG	OPORTUNIDADE PARA A REALIZAÇÃO DO EXAME EM UMA SITUAÇÃO DE URGÊNCIA PRÉ-ESVAZIAMENTO UTERINO	QUALIFICAÇÃO E APOIO DOS PROFISSIONAIS ENVOLVIDOS NO ATENDIMENTO	APOIO INSTITUCIONAL				2 MESES	DRA. BERENICE NOGUEIRA TORRES - TIMBÓ - MESTRANDA	PRESENCIA DA UTILIZAÇÃO DA DOPPLERFLUXOMETRIA PRÉ-ESVAZIAMENTO UTERINO NO PROTOCOLO ASSISTENCIAL DA MATERNIDADE ESCOLA DA UFRI COM SUA RESPECTIVA UTILIZAÇÃO PELOS PROFISSIONAIS PLANTONISTAS	NÚMERO DE PACIENTES ADMITIDAS QUE FIZERAM DOPPLERFLUXOMETRIA PRÉ-ESVAZIAMENTO UTERINO/TOTAL DE PACIENTES ADMITIDAS	
											AMBIENTE ADEQUADO COM EQUIPAMENTO DISPONÍVEL
	APOIO DA COORDENAÇÃO DA DIVISÃO MÉDICA	REUNIÃO COM A COORDENAÇÃO DA DIVISÃO MÉDICA									COORDENAÇÃO DO AMB. DE DTG
	POSSÍVEL AUMENTO NO TEMPO ADMISSÃO-PROCEDIMENTO	REUNIÃO COM A COORDENAÇÃO DO SADI									COORDENAÇÃO DA DIVISÃO MÉDICA
ESTRUTURA FÍSICA E PROFISSIONAIS DA ME/UFRI											

Fonte: Elaborado pela autora, 2016

## 7 RESULTADOS

No que tange a operação (Op1), a otimização do formulário de atendimento dando destaque aos exames preditores de risco (laboratoriais e dopplerfluxometria) pode ser visualizada na figura 1 (consultar APÊNDICE A para melhor visualização). Nota-se na lacuna 19 a presença do hemograma admissional como foco de registro, sendo possível o cálculo das relações neutrófilos-linfócitos e plaquetas linfócitos a partir desta anotação (Op3). Já na lacuna 24, a dopplerfluxometria encontra-se em conjunto com a ultrassonografia, de maneira a facilitar seu registro e análise dos dados.



A operação 2 (Op2), a confecção do manual para orientar o preenchimento dos formulários, tem seu resultado exposto no APÊNDICE B.

A normatização da dopplerfluxometria de artérias uterinas (Op4) já está em curso na Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro, com a ciência da coordenação do Serviço de Apoio ao Diagnóstico e Terapêutica (SADT) e da coordenação da Divisão Médica. Será incluída oportunamente no protocolo assistencial da unidade.

## **8 DISCUSSÃO**

Esperamos que os resultados deste projeto aplicativo tenham um grande impacto na abordagem inicial e no seguimento das pacientes com suspeita de DTG encaminhadas ao nosso centro de referência. As operações 1 e 2 permitem um registro padronizado, cronológico e horizontal dos atendimentos e resultados dos exames. De maneira geral, isso simplifica a visualização da curva de hCG da paciente, minimizando possíveis erros de interpretação do registro dos valores e lapsos com a perda do melhor momento para intervenção quimioterápica. O preenchimento de forma empírica não garante padronização, isso é solucionado pelo manual de preenchimento que orienta os termos que devem ser usados e a correta interpretação dos registros. Neste formulário ganha destaque a presença de lacunas para o preenchimento dos dados do hemograma e da dopplerfluxometria, que mesmo que não estejam ainda sendo usados especificamente para definir conduta nos critérios FIGO/OMS, vem tomando importância na comunidade científica como definidores de prognóstico e ainda merecem investigação. Por se tratar de um centro de referência, um local de produção de conhecimento e do constante avanço nas pesquisas da comunidade científica mundial, registros como estes não podem deixar de estar em evidência.

A operação 3 merece mais estudos sobre o tema. No entanto, nossa equipe de pesquisa, para aprofundar esse conhecimento, tem um projeto em andamento para auxiliar na definição do valor de predição de risco destas relações do hemograma. Apesar dos trabalhos descritos já sugerirem algum valor prognóstico de risco de transformação maligna entre as RNL e RPL destas pacientes, estes dados não estão incluídos nos critérios FIGO/OMS. No ANEXO 1 encontra-se a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da unidade referente a este projeto. Por fim, esperamos que os dados deste trabalho possam ser utilizados para ratificar essa leitura diferenciada do hemograma como exame para rastreio de risco, através de publicação dos nossos resultados para ciência da comunidade científica.

Em relação a normatização da dopplerfluxometria de artérias uterinas (Op4), temos um resultado positivo. Na abordagem inicial da paciente na emergência, geralmente é solicitada a ultrassonografia para confirmação da suspeita diagnóstica de doença trofoblástica. Uma vez sendo examinador dependente, essa prática faz com que os médicos da instituição, que já acompanham casos desta doença, tenham uma experiência maior como diferencial na análise das imagens. A complementação com a dopplerfluxometria de artérias uterinas tem sido divulgada internamente entre a equipe de plantonistas e o SADT, tornando a avaliação *a posteriori* deste indicador bastante viável. Esse registro adicional toma pouco tempo do examinador, não oferece riscos relevantes a paciente e tem grande papel para análises futuras e pesquisas científicas.

## 9 CONCLUSÃO

Acreditamos que a melhoria do atendimento, com a padronização das anotações em um formulário no prontuário, torna mais fácil a identificação de quais pacientes tem risco de transformação maligna. Isso engloba o registro dos fatores de risco já conhecidos de forma mais evidente, assim como os fatores prognósticos ainda em estudo.

Desta forma, colocando-se em prática este planejamento estratégico, espera-se que tenhamos avanços na identificação precoce do risco de transformação maligna na DTG, otimizando os recursos disponíveis e melhorando a adesão ao tratamento e ao seguimento.

## REFERÊNCIAS

ACMAZ, G. et al. Are neutrophil/lymphocyte and platelet /lymphocyte ratios associated with endometrial precancerous and cancerous lesions in patients with abnormal uterine bleeding? **Asian Pac J Cancer Prev.**, v.15, n.4, p.1689-1692, 2014.

AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS.ACOG Practice Bulletin, n.53.Diagnosis and treatment of gestational trophoblastic disease. **Obstet Gynecol.**, v.103, n.6, p.1365-1377, 2004.

ALMEIDA, C.E.D. de et al. Crise tireotóxica associada à doença trofoblástica gestacional. **Rev Bras Anesthesiol.**, v.61, n.5, p.604-609, 2011.

ALTIERI, A. et al. Epidemiology and etiology of gestational trophoblastic diseases. **Lancet Oncol.**, v.4, n.11, p.670-678, 2003.

- ARTMANN, E. **O planejamento estratégico situacional no nível local: um instrumento a favor da visão multissetorial.** Rio de Janeiro: Coppe/UFRJ; 2000. (Cadernos da Oficina Social, 3; Série Desenvolvimento Local)
- BELFORT, P.; BRAGA, A. Doença trofoblástica gestacional recorrente. **Rev Bras Ginecol Obstet.**, v.25, n.1, p.61-66, 2003.
- BELFORT, P.; BRAGA, A.; FREIRE, N. S. Malformação arteriovenosa uterina após doença trofoblástica gestacional. **Rev Bras Ginecol Obstet.**, v.28, n.2, p.112-121, 2006.
- BERKOWITZ, R. S.; GOLDSTEIN, D. P. Current management of gestational trophoblastic diseases. **Gynecol Oncol.**, v.112, n.3, p.654-662, 2009.
- BERKOWITZ, R. S.; GOLDSTEIN, D. P. Molar pregnancy. **N Engl J Med.**, v.360, n.16, p.1639-1645, 2009.
- BERKOWITZ, R. S.; GOLDSTEIN, D. P. Current advances in the management of gestational trophoblastic disease. **Gynecol Oncol.**, v.128, n.1, p.3-5, 2013.
- 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.
- BRAGA, A. et al. Molar pregnancy in adolescents. **J Reprod Med.**, v.57, n.5-6, p.225-230, 2012.
- BRAGA, A. Doença trofoblástica gestacional. In: MONTENEGRO, C. A. B.; REZENDE FILHO, J. **Rezende obstetrícia.** 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. p. 402-417.
- BRAGA, A. et al. Apoptotic index for prediction of postmolar gestational trophoblastic neoplasia. **Am J Obstet Gynecol.**, v.215, n.3, p. 336.e1-336.e12, 2016.
- CORTÉS-CHARRY, R. Presentation and management of molar pregnancy and gestational trophoblastic neoplasia in Latin America. In: HANCOCK, B.W.; SECKL, M.J.; BERKOWITZ, R.S. **Gestational trophoblastic disease.** 3. ed. Connecticut: ISSTD, 2009. p. 407-419.
- DHANDA, S., RAMANI, S., THAKUR, M. Gestational trophoblastic disease: a multimodality imaging approach with impact on diagnosis and management. **Radiol Res Pract.**, 2014:842751, 2014.
- DI CINTIO, E. et al. The epidemiology of gestational trophoblastic disease. **Gen Diagn Pathol.**, v.143, n.2-3, p.103-108,1997.
- DIRICAN, A. et al. Prognostic and predictive value of hematologic parameters in patients with metastatic renal cell carcinoma: second line sunitinib treatment following IFN-alpha. **Asian Pac J Cancer Prev.**, v.14, n.3, p.2101-2105, 2013.
- DUFFY B. K. et al. Usefulness of an elevated neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long- term mortality after percutaneous coronary intervention. **Am J Cardiol.**, v.97, n.7, p.993-996, 2006.

ESKICIOGLU, F.; ULKUMEN, B. A.; CALIK, E. Complete blood count parameters may have a role in diagnosis of gestational trophoblastic disease. **Pak J Med Sci.**, v.31, n.3, p.667-671, 2015.

FERRAZ, L. et al. Mola hidatiforme parcial recorrente evoluindo para neoplasia trofoblástica gestacional. **Femina**, v. 43, p. 45-52, 2015.

FERRAZ, L.; BURLÁ, M.; LOPES, P.; BRAGA, A. Impacto da ingestão dietética e do estresse oxidativo em pacientes com doença trofoblástica gestacional. **Femina**, v.42, p. 153-159, 2014.

FIGO ONCOLOGY COMMITTEE. FIGO staging and risk factor scoring for trophoblastic neoplasia. **Int J Gynecol Obstet.**, v.77, n.3, p.285-287, 2002.

GABRILOVICH, D. I.; NAGARAJ, S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system. **Nat Rev Immunol.**, v.9, n.3, p.162-174, 2009.

GARNER, E. I. et al. Gestational trophoblastic disease. **Clin Obstet Gynecol.**, v.50, n.1, p.112-122, 2007.

GOLDSTEIN, D. P.; BERKOWITZ, R. S. Current management of gestational trophoblastic neoplasia. **Hematol Oncol Clin N Am.**, v.26, n.1, p.111-131, 2012.

GUZEL, A.I. et al. Predictive role of the neutrophil lymphocyte ratio for invasion with gestational trophoblastic disease. **Asian Pac J Cancer Prev.**, v.15, n.10, p.4203-4206, 2014.

HALAZUN, K. J. et al. Negative impact of neutrophil-lymphocyte ratio on outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. **Ann Surg.**, v.250, n.1, p.141-151, 2009.

HERNANDEZ, E. et al. The significance of thrombocytosis in cases with locally advanced cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. **Gynecol Oncol.**, v.78, n.2, p.137-142, 2000.

HERTZ, R.; LI, M.C.; SPENCER, D.B. Effect of methotrexate therapy upon choriocarcinoma and chorioadenoma. **Proc Soc Exp Biol Med.**, v.93, n.2, p.361-366, 1956.

HOEKSTRA, A.V. et al. Gestational trophoblastic neoplasia: treatment outcomes. **Obstet Gynecol.**, v.112, n.2, p.251-258, 2008.

HOTCHKISS, R. S.; KARL, I. E. The pathophysiology and treatment of sepsis. **N Engl J Med.**, v.348, n.2, p.138-150, 2003

JAIN, K.A. Gestational trophoblastic disease: pictorial review. **Ultrasound**, v.21, n.4, p. 245-253. 2005

JAMERSON, J.L.; LONGO, D.L. Síndromes paraneoplásicas: endocrinológicas / hematológicas. In: LONGO, D.L. (Org.). **Hematologia e oncologia de Harrison**. 2. ed. São Paulo: Artmed, 2015. p. 508-514.

KARAMAN, H. et al. Relationship between colonic polyp type and the neutrophil/lymphocyte ratio as a biomarker. **Asian Pac J Cancer Prev.**, v.14, n.5, p.3159-3161, 2013.

KUANG, D. M.; ZHAO, Q.; WU, Y. Peritumoral neutrophils link inflammatory response to disease progression by fostering angiogenesis in hepatocellular carcinoma. **J Hepatol.**, v.54, n.5, p.948-955, 2011.

KUYUMCUOGLU, U. et al. The association of preoperative thrombocytosis with prognostic factors in malign ovarian tumor. **Eur J Gynaecol.**, v.31, n.5, p.514-516, 2010.

LIMA, L.L.A. et al. Correlações clinicorradiológicas em pacientes com doença trofoblástica gestacional. **Radiol Bras.**, v. 49, n. 4, p. 241–250, 2016.

LURAIN, J. R. Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. **Am J Obstet Gynecol.**, v.203, n.6, p.531-539, 2010.

LURAIN, J. R. Gestational trophoblastic disease II: classification and management of gestational trophoblastic neoplasia. **Am J Obstet Gynecol.**, v.204, n.1, p.11-18, 2011.

MAESTA, I.; BRAGA, A. Challenges of the treatment of patients with gestational trophoblastic disease. **Rev Bras Ginecol Obstet.**, v.34, n.4, p.143-146, 2012.

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.

MOVAHEDI, K. et al. Identification of discrete tumor-induced myeloid-derived suppressor cell subpopulations with distinct T cell-suppressive activity. **Blood**, v.111, n.8, p.4233-4244, 2008.

NGAN, S.; SECKL, M. J. Gestational trophoblastic neoplasia management: an update. **Curr Opin Oncol.**, v.19, n.5, p.486-491, 2007.

PRABHA, B. et al. Increased expression of interleukin-1 beta is associated with persistence of the disease and invasion in complete hydatidiform moles. **Eur J Gynaecol Oncol.**, v.22, n.1, p.50-56, 2001.

RAUH-HAIN, J.A. et al. Gestational trophoblastic neoplasia in adolescents. **J Reprod Med.**, v.57, n.5-6, p.237-42, 2012.

SECKL, M. J.; SEBIRE, N. J.; BERKOWITZ, R. S. Gestational trophoblastic disease. **Lancet**, v.376, n.9742, p.717-729, 2010.

SHI, Z. H.; CHEN, H.; YANG, B. CLC1 protein: a candidate prognostic biomarker for malignant-transformed hydatidiform moles. **Int J Gynecol Cancer**, v.21, n.1, p.153-160, 2011.

SITA-LUMSDEN, A. et al. Uterine artery pulsatility index improves prediction

ofmethotrexate resistance in women with gestational trophoblastic neoplasia with FIGO score 5-6. **Br J Obstet Gynecol.**, v.120, n.8, p. 1012-1015, 2013.

SHU, H.; CHEN, H.; YANG, B. Aberrant expression of E-cadherin and integrin  $\beta$ -1 in trophoblasts is associated with malignant gestational trophoblastic diseases. **Int J Gynecol Cancer**, v.23, n.4, p.749-754, 2013.

SMITH, H. O. Gestational trophoblastic disease epidemiology and trends. **Clin Obstet Gynecol.**, v.46, n.3, p.541-556, 2003.

SMITH, H. O.; KOHORN, E.; COLE, L. A. Choriocarcinoma and gestational trophoblastic disease. **Obstet Gynecol Clin North Am.**, v.32, n.4, p.661-684, 2005.

SOARES, P. D. et al. Geographical distribution and demographic characteristics of gestational trophoblastic disease. **J. Reprod. Med.**, v.55, n.7-8, p.305-310, 2010.

SOUZA, B. C. C. gestão da mudança e da inovação: árvore de problemas como ferramenta para avaliação do impacto da mudança. **Revista de Ciências Gerenciais**, v. 14, n. 19, 2010.

TAMUSSINO, K.F. et al. Pretreatment hemoglobina, platelet count, and prognosis in endometrial carcinoma. **Int J Gynecol Cancer**, v.11, n.3, p.236-240, 2001.

TOPCU, H.O. et al. Comparison of neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratios for predicting malignant potential of suspicious ovarian masses in gynecology practice. **Asian Pac J Cancer Prev.**, v.15, n.15, p.6239-6241, 2014.

UNAL, D. et al. Are neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte rates in patients with non-small cell lung cancer associated with treatment response and prognosis? **Asian Pac J Cancer Prev.**, v.14, n.9, p.5237-5242, 2013.

WU, Y. et al. Neutrophils promote motility of cancer cells via a hyaluronan-mediated TLR4/PI3K activation loop. **J Pathol.**, v.225, n.3, p.438-447, 2011.

YAZAKI-SUN, S. et al. Correlation of c-erbB-2 oncogene and p53 tumor suppressor gene with malignant transformation of hydatidiform mole. **J Obstet Gynaecol Res.**, v.32, p.265-272, 2006.

YOON, N. B.; SON, C.; UM, S. J. Role of the neutrophil- lymphocyte count ratio in the differential diagnosis between pulmonary tuberculosis and bacterial community-acquired pneumonia. **Ann Lab Med.**, v.33, n.2, p.105-110, 2013.

YUCEL, B. et al. Survival analysis and prognostic factors for neuroendocrine tumors in Turkey. **Asian Pac J Cancer Prev.**, v.14, n.11, p.6687-6692, 2013.

ZHANG, Z. et al. Interleukin-12 inhibits cell invasion in choriocarcinoma. **Int J Mol Med.** v.30, n.1, p.57-62, 2012.

ZHOU, Q. et al. Sonographic and Doppler imaging in the diagnosis and treatment of gestational trophoblastic disease: a 12-year experience. **J Ultrasound Med.**, v. 24, n.1, p.15-24, 2005.

## APÊNDICE A - MAPA DE ACOMPANHAMENTO DE DOENÇA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL GESTACIONAL FORMULÁRIO 1

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO <b>MATERNIDADE-ESCOLA</b> AMBULATÓRIO DE DOENÇA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL		ARQUIVO MÉDICO MAPA DE ACOMPANHAMENTO DE DOENÇA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL	
1 NOME:		4 ESTADO CIVIL: 10	
5 ETNIA:		9 TELEFONES:	
6 PROFISSÃO:		FOTO	
11 ENDEREÇO:		2 DATA DE NASCIMENTO: 3 IDADE:	
12 CEP:		7 ESCOLARIDADE: 8 RELIGIÃO:	
13 BAIRRO:		14 CIDADE/ESTADO:	
15 DUM: <input type="checkbox"/> G <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> A		19 HEMOGRAMA ADMISSIONAL: _____	
16 TIPO SANGÜÍNEO / FRH: ♀ _____ + <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/> ♂ _____ + <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/>		20 HISTOPATOLÓGICO: <input type="checkbox"/> MH <input type="checkbox"/> MHC <input type="checkbox"/> MHP <input type="checkbox"/> OUTRO: _____	
17 CONTRACEÇÃO PRÉVIA: CONTRACEÇÃO ATUAL:		21 SINTOMAS INICIAIS: <input type="checkbox"/> HEIDORRAGIA <input type="checkbox"/> PRÉ-ECLÂMPSIA <input type="checkbox"/> ÚTERO AUMENTADO <input type="checkbox"/> HIPEREMESE <input type="checkbox"/> CISTOSE OVÁRICA <input type="checkbox"/> OUTRO: _____	
22 <input type="checkbox"/> VASP _____ <input type="checkbox"/> DAC _____ <input type="checkbox"/> ME _____		23 RX TÓRAX, RIM, TC	
24 US/DOPPLER:		25	
TRATAMENTO		ACOMPANHAMENTO DE BETA HCG	
EXAMES DE IMAGEM		FOTO	

**APÊNDICE A – MAPA DE ACOMPANHAMENTO DE DOENÇA TROFBLÁSTICA GESTACIONAL FORMULÁRIO 2**

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO <b>MATERNIDADE-ESCOLA</b> AMBULATÓRIO DE DOENÇA TROFBLÁSTICA GESTACIONAL		ARQUIVO MÉDICO MAPA DE ACOMPANHAMENTO DE DOENÇA TROFBLÁSTICA GESTACIONAL				
28 MÉTODO DIAGNÓSTICO:	30 FATORES DE RISCO					
	<input type="checkbox"/> CURVA DO HCG EM PLATÔ <input type="checkbox"/> NÓDULO E/OU MASSA PULMONAR <input type="checkbox"/> CLÍNICO <input type="checkbox"/> CURVA DO HCG EM ASCENÇÃO	<input type="checkbox"/> US PÉLVICA (invasão do endométrio/miométrio) <input type="checkbox"/> MACROMICROSCÓPICA <input type="checkbox"/> OUTRO	0	1	2	4
27 HISTERECTOMIA:	IDADE					
<input type="checkbox"/> SIM, INDICAÇÃO _____ <input type="checkbox"/> NÃO	gestação a termo					-
28 TEMPO ENTRE ESVAZIAMENTO - NTG:	GESTAÇÃO ANTECEDENTE					
	29 ESTÁDIO: _____ RISCO: _____					aborto
31 TRATAMENTO	INTERVALO DA GRAVIDEZ ANTECEDENTE					
	<input type="checkbox"/> PSTT <input type="checkbox"/> ETT					7 a 12
32 RX TÓRAX, RNM, TC: 33 US/DOPPLER:	NÍVEL DE HCG PRÉ-TRATAMENTO (mU/ml)					
	> 10.000 a 100.000 < 1.000 > 100.000					> 100.000
34 ACOMPANHAMENTO DE BETA HCG	TAMANHO DO MAIOR TUMOR INCLUINDO O ÚTERO (cm)					
	3 a 4 ≥ 5					≥ 5
		LOCAL DAS METÁSTASES		cérebro, fígado		
		NÚMERO DAS METÁSTASES		Gastrintestinal		
		FALHA NA QUIMIOTERAPIA		5 a 8		
				agente único		
				≥ 2 agentes		

## **APÊNDICE B – MANUAL DE PREENCHIMENTO DO MAPA DE ACOMPANHAMENTO DE DOENÇA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL**

### **1 APRESENTAÇÃO**

A Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro desenvolveu um Programa de Mestrado Profissional em Saúde Perinatal que teve como objetivo trazer uma aplicabilidade prática aos projetos de pesquisa em andamento na casa.

Como produto de um destes projetos apresentamos o Mapa de Atendimento de Doença Trofoblástica Gestacional (DTG). Trata-se de uma ficha proposta pela equipe do ambulatório de DTG para otimizar o atendimento dando uma ideia cronológica do acompanhamento destas pacientes.

Tal documento, além de padronizar os registros do atendimento seguindo os critérios da FIGO/OMS e Associação Brasileira de Doença de Doença Trofoblástica Gestacional (ABDTG), uniformiza a coleta de dados e permite uma melhor visualização dos critérios diagnósticos de Neoplasia Trofoblástica Gestacional (NTG).

Todos os esforços de reestruturação do atendimento só serão completos e efetivos com o envolvimento dos profissionais de saúde na implantação, utilização e aprimoramento contínuo do registro dos dados.

### **2 INTRODUÇÃO**

Este manual foi elaborado para orientar o profissional de saúde, seja ele aluno da graduação, residente, professor ou médico da instituição, a utilizar, interpretar e preencher o Mapa de Atendimento de Doença Trofoblástica Gestacional nas consultas do ambulatório de DTG.

Essa ficha de atendimento foi formulada para atender às necessidades do seguimento destas pacientes, com a cronologia que permita identificar as alterações dos exames para diagnosticar a transformação maligna e critérios prognósticos com maior facilidade. O objetivo desse documento é descrever os campos disponíveis para o registro das informações, os conceitos associados a cada item, bem como a forma de preenchimento.

É importante lembrar que o registro dos dados no mapa faz parte do prontuário médico, ou seja, é um documento e deve refletir o que é anotado e carimbado pelo profissional que atendeu na evolução clínica da paciente. A diferença dele para o restante do prontuário é apenas uma forma de registro através de uma linha cronológica horizontal, o que torna mais fácil de visualização da curva de hCG para tomada das decisões terapêuticas.

### **3 FORMULÁRIO 1**

Trata-se da ficha que contém os dados pessoais da paciente e os dados do tratamento inicial dado a paciente. A maior parte das pacientes somente usará esta ficha, uma vez que contempla todo acompanhamento do tratamento e seguimento inicial das pacientes com DTG.



**Preta:** pessoa que se autodeclarar preta ou negra;

**Parda:** pessoa que se autodeclarar parda, mulata, cabocla, cafuza, mameluca, morena ou mestiça;

**Amarela:** pessoa que se autodeclarar amarela, ou seja, de origem japonesa, chinesa, coreana;

**Indígena:** pessoa que se autodeclarar indígena.

6 PROFISSÃO - Informar a principal ocupação do usuário

7 ESCOLARIDADE - Identificar qual o nível de escolaridade máximo cursado pela pessoa, podendo ser:

**Creche:** destina-se a dar assistência diurna às crianças, geralmente com até 3 anos de idade, em estabelecimentos juridicamente regulamentados ou não;

**Pré-escola (exceto CA):** destina-se, geralmente, a crianças com 4 ou 5 anos de idade. Pode receber várias denominações de acordo com a região e o nível alcançado pelas crianças: maternal, jardim de infância, jardim I;

**Classe de Alfabetização (CA):** curso destinado à alfabetização de crianças, para os estabelecimentos que ainda não implantaram o ensino fundamental com duração de nove anos;

**Ensino Fundamental 1a a 4a séries, Elementar (Primário), 1a fase do 1o grau:** curso de ensino fundamental organizado em oito séries anuais, dividido em duas fases ou ciclos, sendo esta a primeira fase;

**Ensino Fundamental 5a a 8a séries, médio 1o ciclo (Ginásial), 2a fase do 1o grau:** curso de ensino fundamental organizado em oito séries anuais, dividido em duas fases ou ciclos, sendo esta a segunda fase;

**Ensino Fundamental Completo:** curso de ensino fundamental organizado em nove anos;

**Ensino Fundamental Especial:** atendimento educacional especializado no ensino fundamental regular, voltado a pessoas com necessidades especiais originadas de deficiência ou altas habilidades/superdotação;

**Ensino Fundamental – Séries iniciais (Supletivo de 1a a 4a):** nova denominação para o curso supletivo de ensino fundamental ou de 1o grau, seriado ou não;

**Ensino Fundamental – Séries finais (Supletivo de 5a a 8a):** nova denominação para o curso supletivo de ensino fundamental ou de 1º grau, seriado ou não;

**Ensino Médio, 2o grau, médio 2o ciclo (Científico, Clássico, Técnico, Normal):** curso de ensino médio organizado em três ou quatro séries anuais ou em regime de créditos, períodos letivos, semestres, fases, módulos, ciclos;

**Superior, Aperfeiçoamento, Especialização, Mestrado, Doutorado:** curso regular de graduação universitária, frequentado após o término do ensino médio, que habilita a pessoa a exercer uma profissão, e cursos frequentados após a conclusão do ensino superior;

**Nenhum:** quando a pessoa não se enquadrar em nenhuma das descrições anteriores.

8 RELIGIÃO – Identificar a religião que a paciente declarar

9 TELEFONES - Registrar o telefone com DDD do município, em que a paciente pode ser encontrada mais facilmente. A preferência é que seja um telefone fixo ou contato próximo ao domicílio. Também deve ser registrado o telefone celular.

10 FOTO – Anexar foto 3x4 recente da paciente

11 ENDEREÇO – Registrar o nome do logradouro em que a paciente reside.

12 CEP – Registrar o Código de Endereçamento Postal da residência. Campo numérico no formato 99.999999.

13 BAIRRO - Bairro em que a paciente reside atualmente. Pode ser preenchido com nomes e números (alfanumérico).

14 CIDADE / ESTADO cidade em que a paciente reside atualmente.

**DADOS CLÍNICOS**

Esta parte refere aos dados colhidos na anamnese inicial da paciente, alguns exames laboratoriais realizados e outros resultados que necessitam de registro.

DADOS CLÍNICOS	15 DUM: _____ <input type="checkbox"/> G <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> A	17 CONTRACEÇÃO PRÉVIA: _____ CONTRACEÇÃO ATUAL: _____	19 HEMOGRAMA ADMISSIONAL: _____ HTO   HB   LEUCO   BASO   EOS   MIE   MET   BAST   SEG   LNF   MON   PLAQ										21 SINTOMAS INICIAIS: <input type="checkbox"/> HEMORRAGIA <input type="checkbox"/> PRÉ ECLAMPSIA <input type="checkbox"/> ÚTERO AUMENTADO <input type="checkbox"/> HIPERÊMESE <input type="checkbox"/> CISTOSE OVARIANA <input type="checkbox"/> OUTRO: _____	
	16 TIPO SANGUÍNEO / FRH: ♀ _____ + <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/> ♂ _____ + <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/>	18 FUNÇÃO TIREOIDEANA: TSH _____ T4L _____	20 HISTOPATOLÓGICO: <input type="checkbox"/> MH <input type="checkbox"/> MHC <input type="checkbox"/> MHP <input type="checkbox"/> OUTRO: _____											

15 DUM/PARIDADE – Registrar a data da última menstruação referente a esta gestação molar. Na paridade, registrar o número de gestações, partos e abortos.

16 TIPO SANGUÍNEO E FATOR RH – Registrar o tipo sanguíneo da paciente e do parceiro.

17 CONTRACEÇÃO – Registrar a contraceção prévia a gestação molar se houve. Registrar a contraceção após o diagnóstico, aquela utilizada durante o seguimento. Exemplos: nenhum, diafragma, LT, contraceptivo injetável (registrar qual), contraceptivo via oral combinado e progestágeno isolado (registrar qual), dispositivo intrauterino (medicado ou cobre), condom, coito interrompido, tabela, ignorado.

18 FUNÇÃO TIREOIDEANA – Registrar os dados laboratoriais referentes a função tireoidiana da paciente.

19 HEMOGRAMA ADMISSIONAL – Registrar os dados referentes ao hemograma admissional da paciente, ou seja, aquela realizado na internação por ocasião da aspiração. Atenção aos registros de dados percentuais e absolutos.

20 HISTOPATOLÓGICO – Registrar o laudo anatomopatológico do material aspirado. Exemplo: mola hidatiforme, mola hidatiforme parcial, mola hidatiforme completa, coriocarcinoma, inespecífico, ignorado, outros diagnósticos com evolução sugestiva de DTG, histologia não realizada, tumor trofoblástico de sítio placentário (PSTT), tumor trofoblástico epitelióide (TTE), sítio trofoblástico exagerado e nódulo de sítio de implantação trofoblástico.

21 SINTOMAS INICIAIS – Registrar os sintomas iniciais da paciente por ocasião da internação. Estes sintomas devem ser registrados e adicionado algum registro referente a situações especiais. Eles indicam alterações clinicas que podem sugerir gravidade. Exemplo: hemorragia (registrar se leve, moderada ou grave/choque), presente de hipertensão arterial/pré-eclâmpsia, presença de cistos ovarianos (bilaterais ou unilateral), aumento do volume uterino, presença de vômitos (hiperêmese) e outros (exemplo: tireotoxicose, eliminação de vesículas, etc.).

**TRATAMENTO**

TRATAMENTO	22 <input type="checkbox"/> VASP / /																		
	<input type="checkbox"/> D&C / /																		
	<input type="checkbox"/> ME <input type="checkbox"/>																		

22 TRATAMENTO - Neste item deve ser registrado a data, o tratamento realizado (aspiração à vácuo – VASP, dilatação e curetagem – D&C) e onde foi realizado (na Maternidade Escola – ME ou outro local). Caso tenha sido realizado mais de um esvaziamento, deve ser feito o registro cronológico dos mesmos, paralelo ao

registro do acompanhamento de beta hCG no número 25.

**EXAMES DE IMAGEM**

Registrar os exames de imagem realizados de maneira cronológica ao tratamento e acompanhamento de beta hCG.

EXAMES DE IMAGEM	23 RX TÓRAX, RNM, TC:													
	24 US/DOPPLER:													

23 RX TÓRAX, RNM, TC – Registrar de maneira sucinta as alterações nestes exames com a data em paralelo ao hCG e aos tratamentos realizados.

24 US/DOPPLER – Registrar o laudo da ultrassonografia da paciente e da dopplerfluxometria das artérias uterinas. É importante realizar o registro em paralelo ao registro do hCG e do tratamento realizado. Necessário registro do tamanho uterino (em cm), volume (em cm<sup>3</sup>), índice de pulsatilidade (IP), índice de resistência (IR) e pico de velocidade sistólica (PVS) das artérias uterinas. Poderá ser utilizado, como forma de facilitar a visualização do registro, a imagem do útero e ovários.

**ACOMPANHAMENTO DE BETA hCG**

ACOMPANHAMENTO DE BETA hCG	25	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___
		___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___

25 ACOMPANHAMENTO DE BETA hCG – Local destinado ao registro do hCG de forma a visualizar sua curva. Deve ser registrado de maneira cronológica aos eventos de tratamento e exames realizados.

**4 FORMULÁRIO 2**

Trata-se da ficha que contém dados que permitem o registro de tratamento e seguimentos das pacientes que evoluem para Neoplasia Troblástica Gestacional (NTG). É uma continuação da Ficha 1.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO <b>MATERNIDADE-ESCOLA</b> AMBULATÓRIO DE DOENÇA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL										ARQUIVO MÉDICO MAPA DE ACOMPANHAMENTO DE DOENÇA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL																																																		
NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL	26 MÉTODO DIAGNÓSTICO:								30 FATORES DE RISCO																																																			
	<input type="checkbox"/> CURVA DO HCG EM PLATÔ <input type="checkbox"/> US PÉLVICA (invasão do endométrio/miométrio) <input type="checkbox"/> NÓDULO E/OU MASSA PULMONAR <input type="checkbox"/> MACRO/MICROSCÓPICA <input type="checkbox"/> CLÍNICO <input type="checkbox"/> OUTRO <input type="checkbox"/> CURVA DO HCG EM ASCENÇÃO								<table border="1"> <tr> <td></td> <td>0</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>IDADE</td> <td>≤ 39</td> <td>≥ 40</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>GESTACÃO ANTECEDENTE</td> <td>mola</td> <td>aborto</td> <td>gestação a termo</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>INTERVALO DA GRAVIDEZ ANTECEDENTE</td> <td>&lt; 4</td> <td>4 a 6</td> <td>7 a 12</td> <td>&gt;12</td> </tr> <tr> <td>NÍVEL DE HCG PRÉ-TRATAMENTO (mUI/ml)</td> <td>&lt; 1.000</td> <td>1.000 a 10.000</td> <td>&gt; 10.000 a 100.000</td> <td>&gt; 100.000</td> </tr> <tr> <td>TAMANHO DO MAIOR TUMOR INCLUINDO O ÚTERO (cm)</td> <td>-</td> <td>3 a 4</td> <td>≥ 5</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>LOCAL DAS METÁSTASES</td> <td>Pulmão, vagina</td> <td>baço, rim</td> <td>Gastrointestinal</td> <td>cérebro, fígado</td> </tr> <tr> <td>NÚMERO DAS METÁSTASES</td> <td>0</td> <td>1 a 4</td> <td>5 a 8</td> <td>&gt; 8</td> </tr> <tr> <td>FALHA NA QUIMIOTERAPIA</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>agente único</td> <td>≥ 2 agentes</td> </tr> </table>								0	1	2	4	IDADE	≤ 39	≥ 40	-	-	GESTACÃO ANTECEDENTE	mola	aborto	gestação a termo	-	INTERVALO DA GRAVIDEZ ANTECEDENTE	< 4	4 a 6	7 a 12	>12	NÍVEL DE HCG PRÉ-TRATAMENTO (mUI/ml)	< 1.000	1.000 a 10.000	> 10.000 a 100.000	> 100.000	TAMANHO DO MAIOR TUMOR INCLUINDO O ÚTERO (cm)	-	3 a 4	≥ 5	-	LOCAL DAS METÁSTASES	Pulmão, vagina	baço, rim	Gastrointestinal	cérebro, fígado	NÚMERO DAS METÁSTASES	0	1 a 4	5 a 8	> 8	FALHA NA QUIMIOTERAPIA	-	-	agente único	≥ 2 agentes
		0	1	2	4																																																							
	IDADE	≤ 39	≥ 40	-	-																																																							
	GESTACÃO ANTECEDENTE	mola	aborto	gestação a termo	-																																																							
INTERVALO DA GRAVIDEZ ANTECEDENTE	< 4	4 a 6	7 a 12	>12																																																								
NÍVEL DE HCG PRÉ-TRATAMENTO (mUI/ml)	< 1.000	1.000 a 10.000	> 10.000 a 100.000	> 100.000																																																								
TAMANHO DO MAIOR TUMOR INCLUINDO O ÚTERO (cm)	-	3 a 4	≥ 5	-																																																								
LOCAL DAS METÁSTASES	Pulmão, vagina	baço, rim	Gastrointestinal	cérebro, fígado																																																								
NÚMERO DAS METÁSTASES	0	1 a 4	5 a 8	> 8																																																								
FALHA NA QUIMIOTERAPIA	-	-	agente único	≥ 2 agentes																																																								
27 HISTERECTOMIA:								29 ESTÁDIO:		RISCO:																																																		
<input type="checkbox"/> SIM, INDICAÇÃO _____ <input type="checkbox"/> NÃO								_____		_____																																																		
28 TEMPO ENTRE Esvaziamento - NTG:								<input type="checkbox"/> PSTT		<input type="checkbox"/> ETT																																																		
TRATAMENTO	31																																																											
	CICLO _____ QT _____ EFEITOS COLATERAIS:																																																											
EXAMES DE IMAGEM	32 RX TÓRAX, RNM, TC:																																																											
	33 US/DOPPLER:																																																											
ACOMPANHAMENTO DE BETA HCG	34																																																											
	_____																																																											

## NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL

Divisão na qual se registra os dados das pacientes que evoluírem para NTG.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO <b>MATERNIDADE-ESCOLA</b> AMBULATÓRIO DE DOENÇA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL										ARQUIVO MÉDICO MAPA DE ACOMPANHAMENTO DE DOENÇA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL																																																		
NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL	26 MÉTODO DIAGNÓSTICO:								30 FATORES DE RISCO																																																			
	<input type="checkbox"/> CURVA DO HCG EM PLATÔ <input type="checkbox"/> US PÉLVICA (invasão do endométrio/miométrio) <input type="checkbox"/> NÓDULO E/OU MASSA PULMONAR <input type="checkbox"/> MACRO/MICROSCÓPICA <input type="checkbox"/> CLÍNICO <input type="checkbox"/> OUTRO <input type="checkbox"/> CURVA DO HCG EM ASCENÇÃO								<table border="1"> <tr> <td></td> <td>0</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>IDADE</td> <td>≤ 39</td> <td>≥ 40</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>GESTACÃO ANTECEDENTE</td> <td>mola</td> <td>aborto</td> <td>gestação a termo</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>INTERVALO DA GRAVIDEZ ANTECEDENTE</td> <td>&lt; 4</td> <td>4 a 6</td> <td>7 a 12</td> <td>&gt;12</td> </tr> <tr> <td>NÍVEL DE HCG PRÉ-TRATAMENTO (mUI/ml)</td> <td>&lt; 1.000</td> <td>1.000 a 10.000</td> <td>&gt; 10.000 a 100.000</td> <td>&gt; 100.000</td> </tr> <tr> <td>TAMANHO DO MAIOR TUMOR INCLUINDO O ÚTERO (cm)</td> <td>-</td> <td>3 a 4</td> <td>≥ 5</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>LOCAL DAS METÁSTASES</td> <td>Pulmão, vagina</td> <td>baço, rim</td> <td>Gastrointestinal</td> <td>cérebro, fígado</td> </tr> <tr> <td>NÚMERO DAS METÁSTASES</td> <td>0</td> <td>1 a 4</td> <td>5 a 8</td> <td>&gt; 8</td> </tr> <tr> <td>FALHA NA QUIMIOTERAPIA</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>agente único</td> <td>≥ 2 agentes</td> </tr> </table>								0	1	2	4	IDADE	≤ 39	≥ 40	-	-	GESTACÃO ANTECEDENTE	mola	aborto	gestação a termo	-	INTERVALO DA GRAVIDEZ ANTECEDENTE	< 4	4 a 6	7 a 12	>12	NÍVEL DE HCG PRÉ-TRATAMENTO (mUI/ml)	< 1.000	1.000 a 10.000	> 10.000 a 100.000	> 100.000	TAMANHO DO MAIOR TUMOR INCLUINDO O ÚTERO (cm)	-	3 a 4	≥ 5	-	LOCAL DAS METÁSTASES	Pulmão, vagina	baço, rim	Gastrointestinal	cérebro, fígado	NÚMERO DAS METÁSTASES	0	1 a 4	5 a 8	> 8	FALHA NA QUIMIOTERAPIA	-	-	agente único	≥ 2 agentes
		0	1	2	4																																																							
	IDADE	≤ 39	≥ 40	-	-																																																							
	GESTACÃO ANTECEDENTE	mola	aborto	gestação a termo	-																																																							
INTERVALO DA GRAVIDEZ ANTECEDENTE	< 4	4 a 6	7 a 12	>12																																																								
NÍVEL DE HCG PRÉ-TRATAMENTO (mUI/ml)	< 1.000	1.000 a 10.000	> 10.000 a 100.000	> 100.000																																																								
TAMANHO DO MAIOR TUMOR INCLUINDO O ÚTERO (cm)	-	3 a 4	≥ 5	-																																																								
LOCAL DAS METÁSTASES	Pulmão, vagina	baço, rim	Gastrointestinal	cérebro, fígado																																																								
NÚMERO DAS METÁSTASES	0	1 a 4	5 a 8	> 8																																																								
FALHA NA QUIMIOTERAPIA	-	-	agente único	≥ 2 agentes																																																								
27 HISTERECTOMIA:								29 ESTÁDIO:		RISCO:																																																		
<input type="checkbox"/> SIM, INDICAÇÃO _____ <input type="checkbox"/> NÃO								_____		_____																																																		
28 TEMPO ENTRE Esvaziamento - NTG:								<input type="checkbox"/> PSTT		<input type="checkbox"/> ETT																																																		

**26 MÉTODO DIAGNÓSTICO** – Deve ser assinalada o critério utilizado para o diagnóstico de Neoplasia Trofoblástica Gestacional.

**27 HISTERECTOMIA** – Deve ser assinalado se a paciente foi submetida a histerectomia e sua indicação.

**28 TEMPO ENTRE O Esvaziamento – NTG** – Deve ser registrado o número de semanas entre o esvaziamento e o diagnóstico de NTG.

**29 ESTÁDIO/RISCO** – Deve ser registrado o estadiamento e o valor do risco de prognóstico de quimiorresistência segundo a OMS/FIGO. O estágio I quando sua NTG estiver confinada ao útero, II em havendo acometimento pélvico, III nos casos de metástases pulmonares e IV na ocorrência desses implantes em quaisquer outros órgãos. O estadiamento deve ser considerado a programação terapêutica, assim como o risco que a paciente tem de apresentar quimiorresistência. Esse risco é estimado consoante uma tabela de fatores clínicos, bioquímicos, radiológicos e terapêuticos, que determinará um sistema de contagem de prognóstico de risco de quimiorresistência (NGAN et al., 2002). Nesta área também se registra caso a

paciente esteja em quimioterapia por histopatológico de Tumor trofoblástico de Sítio Placentário (TTSP) ou Tumor trofoblástico Epitelióide (TTE).

**30 FATORES DE RISCO** – Deve ser circulado cada item referente a paciente nesta tabela de fatores de risco com objetivo de contagem de prognóstico de quimiorresistência. Este sistema categoriza pacientes em dois cenários: baixo risco para quimiorresistência, quando seu escore for menor ou igual a 6, permitindo-se lhe quimioterapia com agente único; ou, ao revés, escores maiores ou iguais a 7, sendo denominadas como de alto risco de quimiorresistência, demandando quimioterapia com múltiplos agentes (NGAN et al., 2006).

### TRATAMENTO

TRATAMENTO	31													
	___/___/___													
	CICLO _____													
	QT _____													
	EFEITOS COLATERAIS:													

**31 TRATAMENTO** – Neste item deverá ser pormenorizado o tratamento quimioterápico (QT) que a paciente for submetida. O registro deverá manter uma ordem cronológica aos exames de imagem e acompanhamento de beta hCG. Desta forma, o registro de cada ciclo de QT deverá ser datado e em paralelo devem ser registrados os níveis de beta hCG. O registro dos medicamentos da QT devem ser: MTX/FA (para metotrexato e ácido fólico), EMA/CO (Etoposide, metotrexato, actinomicina-D alternando com ciclofosfamida e vincristina), ou EP/EMA (etoposide e cisplatina/EMA), ou qualquer outro esquema realizado. O número de ciclos deve ser registrado, assim como os ciclos de consolidação deverão ser anotados. As complicações clínicas devem ser anotadas também, tais como: náuseas/vômitos, flebite, estomatite, alopecia, necessidade de hemotransfusão, toxicidade hepática, astenia, etc.

### EXAMES DE IMAGEM

EXAMES DE IMAGEM	32 RX TÓRAX, RNM, TC.													
	33 US/DOPPLER:													

**32/33 EXAMES DE IMAGEM** – Assim como na ficha 1, os exames de imagem deverão ser anotados neste item. Em relação a radiografia de tórax (RX), tomografia computadorizada abdome (TC), e ressonância nuclear magnética (RNM) deverão ser registradas as alterações de maneira sucinta. Em relação a ultrassonografia transvaginal e dopplerfluxometria de artérias uterinas, deve ser registrado os valores numéricos. Deve ser sempre observada cronologia entre os registros em paralelo ao tratamento e nível de hCG.

### ACOMPANHAMENTO DE BETA hCG

ACOMPANHAMENTO DE BETA hCG	34	___/___	___/___	___/___	___/___	___/___	___/___	___/___	___/___	___/___	___/___	___/___	___/___	___/___
		___/___	___/___	___/___	___/___	___/___	___/___	___/___	___/___	___/___	___/___	___/___	___/___	___/___

**34 ACOMPANHAMENTO DE BETA hCG** – Os registros de beta hCG devem feitos de maneira cronológica e em paralelo ao tratamento e exames de imagem.

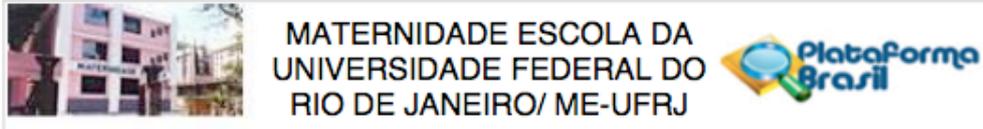
**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE DOENÇA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL (ABDTG). Ficha de Atendimento para Centro de Referência. Disponível em <http://trofos.org.br/ficha-de-atendimento-abdtg/>. Acesso em dezembro, 2016.

NGAN, H.Y.S; BENEDET, J.L.; JONES III, H.W.; BENDER, H.G.; PECORELLI, S. FIGO Staging and risk factor scoring for trophoblastic neoplasia. **Int J Gynecol Obstet.** v.77, p.285-7, 2002

NGAN, H. Y. S. et al. Gestational trophoblastic neoplasia. FIGO 6th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. **Int J Gynaecol Obstet.**, v.95, n.1, p.193-203, 2006.

## ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** O PAPEL PREDITIVO DA RAZÃO PLAQUETAS/LINFÓCITOS E RAZÃO NEUTRÓFILOS/LINFÓCITOS PARA EVOLUÇÃO DE NEOPLASIA NA DOENÇA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL

**Pesquisador:** Berenice Nogueira Torres Timbó

**Área Temática:** Reprodução Humana (pesquisas que se ocupam com o funcionamento do aparelho reprodutor, procriação e fatores que afetam a saúde reprodutiva de humanos, sendo que nessas pesquisas serão considerados "participantes da pesquisa" todos os que forem afetados pelos procedimentos delas):  
(Reprodução Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP.);

**Versão:** 1

**CAAE:** 49462315.0.0000.5275

**Instituição Proponente:** Maternidade-Escola da UFRJ

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 1.244.337

**Apresentação do Projeto:**

Trata-se de um projeto de pesquisa de Mestrado Profissional em saúde perinatal da Maternidade Escola da UFRJ e possui como proposta de desenho de estudo ser observacional transversal. Pretende ser realizado através pesquisa de dados retrospectivos nos prontuários de pacientes com diagnóstico histopatológico de mola hidatiforme que evoluíram para remissão e outras que evoluíram para neoplasia trofoblástica gestacional. Os casos serão obtidos através do setor de anatomia patológica e do ambulatório de seguimento de doença trofoblástica gestacional da Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro e do Hospital Antônio Pedro da UFF. O critério de inclusão são aquelas que tiverem seguimento completo após o evento da aspiração. Serão anotados em formulário definido pelos pesquisadores os dados do hemograma prévio ao procedimento, betaHCG, sintomas clínicos e desfecho para comparação.

**Endereço:** Rua das Laranjeiras, 180  
**Bairro:** Laranjeiras **CEP:** 22.240-003  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)2556-9747 **Fax:** (21)2205-9064 **E-mail:** cep@me.ufrj.br



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



Continuação do Parecer: 1.244.337

**Objetivo da Pesquisa:**

**Objetivo Primário:**

Avaliar a correlação entre a razão neutrófilos/linfócitos e plaquetas/linfócitos nas pacientes com mola hidatiforme e a progressão para neoplasia trofoblástica gestacional.

**Objetivo Secundário:**

Avaliar a correlação entre a razão neutrófilos/linfócitos e plaquetas/linfócitos nas pacientes com mola hidatiforme e: sintomas clínicos, histopatologia(mola parcial ou completa), nível inicial de betaHCG, neoplasia metastática e neoplasia de alto risco.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:**

O acesso à análise dos dados será feito apenas pelos pesquisadores envolvidos no projeto que se comprometerão com assinatura de termo de confidencialidade. Os resultados serão tornados públicos sejam eles favoráveis ou não, de certa forma podendo sugerir que sejam feitas modificações no protocolo de acompanhamento das pacientes. Este estudo não apresenta risco direto às pacientes por se tratar de uma pesquisa com análise retrospectiva.

**Benefícios:**

O estudo da hipótese aventada de um valor preditivo de exames laboratoriais realizados antes da intervenção operatória nas pacientes com mola hidatiforme pode levar a sugerir novos protocolos de seguimento a serem testados e ainda propostas terapêuticas precoces profiláticas.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Pesquisa relevante e factível.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Presentes e bem elaborados.

**Recomendações:**

Enviar relatório da pesquisa a cada 6 meses para este CEP.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não se aplica.

Endereço: Rua das Laranjeiras, 180  
 Bairro: Laranjeiras CEP: 22.240-003  
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
 Telefone: (21)2556-9747 Fax: (21)2205-9064 E-mail: cep@me.ufrj.br



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



Continuação do Parecer: 1.244.337

**Considerações Finais a critério do CEP:**

- 1) De acordo com a 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.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO_BERENICE_PBRASIL.pdf	15/09/2015 19:34:52	Berenice Nogueira Torres Timbó	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_BERENICE_PBRASIL.pdf	15/09/2015 21:21:14	Berenice Nogueira Torres Timbó	Aceito
Outros	TERMODECONFIDENCIALIDADEESIGILO.pdf	15/09/2015 21:22:45	Berenice Nogueira Torres Timbó	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_541712.pdf	15/09/2015 21:46:33		Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

RIO DE JANEIRO, 25 de Setembro de 2015

Assinado por:  
**Ivo Basílio da Costa Júnior**  
(Coordenador)

**Endereço:** Rua das Laranjeiras, 180  
**Bairro:** Laranjeiras **CEP:** 22.240-003  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)2556-9747 **Fax:** (21)2205-9064 **E-mail:** cep@me.ufrj.br

Página 03 de 03

esvaziamento uterino com a progressão da doença trofoblástica gestacional.

**Endereço:** Rua das Laranjeiras, 180  
**Bairro:** Laranjeiras **CEP:** 22.240-003  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)1556-9747 **Fax:** (21)1205-9064 **E-mail:** cep@me.ufrj.br; ivobasilio@me.ufrj.br

**ANEXO A –  
DO**

**PARECER  
COMITÊ DE**

Página 01 de 03

## ÉTICA

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



Continuação do Parecer: 572.887

Secundários: Avaliar o risco de perfuração uterina por invasão trofoblástica em pacientes com gonadotrofina coriônica humana acima de 20.000 mUI/ml, após 4 semanas de esvaziamento uterino. Determinar o risco de transformação maligna da mola hidatiforme quando as gonadotrofinas permanecerem positivas com mais de 6 meses do esvaziamento uterino.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Benefícios: Espera-se com este trabalho reconhecer o comportamento da gonadotrofina coriônica humana após o esvaziamento uterino e observar sua correlação com a progressão da doença, possibilitando o tratamento precoce de pacientes com risco de evolução para neoplasia trofoblástica gestacional.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O estudo proposto tem relevância científica e social e o autor fez as modificações propostas e corrigiu todos os erros metodológicos. Classificou o estudo como de revisão e não o considerou mais como multicêntrico.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

O projeto tem uma boa apresentação em relação aos termos utilizados. A descrição e as informações estão bem colocadas.

O pesquisador pede licença para não apresentar o TCLE e substituir pelo termo de compromisso de utilização e divulgação de dados.

**Recomendações:**

O projeto tem consistência científica e como foram feitas todas as correções deverá ser aprovado.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

O projeto deve ser aprovado, não existem mais pendências.

Endereço: Rua das Laranjeiras, 180  
Bairro: Laranjeiras CEP: 22.240-003  
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
Telefone: (21)1556-9747 Fax: (21)1205-9064 E-mail: cep@me.ufrj.br; ivobasilio@me.ufrj.br

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



Continuação do Parecer: 572.887

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita de Apreciação do CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Parecer aceito na íntegra.

RIO DE JANEIRO, 28 de Março de 2014

---

Assinador por:  
Ivo Basílio da Costa Júnior  
(Coordenador)

**Endereço:** Rua das Laranjeiras, 180  
**Bairro:** Laranjeiras **CEP:** 22.240-003  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)1556-9747 **Fax:** (21)1205-9064 **E-mail:** cep@me.ufrj.br; ivobasilio@me.ufrj.br