



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
MATERNIDADE ESCOLA



PROGRAMA DE MESTRADO PROFISSIONAL EM SAÚDE PERINATAL

TAIANE GESUALDI DE ANDRADE

RISCO DE DOENÇA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL APÓS
TRATAMENTO DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA

Rio de Janeiro, 2022

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

TAIANE GESUALDI DE ANDRADE
<http://lattes.cnpq.br/5794680824459191>

**RISCO DE DOENÇA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL APÓS TRATAMENTO
DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA**

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

Orientador: Prof. Dr. Antônio Braga
<http://lattes.cnpq.br/7557971069321691>

Rio de Janeiro, 2022

An248 Andrade, Taiane Gesualdi de

Risco de doença trofoblástica gestacional após tratamento de reprodução assistida/ Taiane Gesualdi de Andrade -- Rio de Janeiro: UFRJ/Maternidade Escola, 2022.

113 p.; 30 cm.

Orientador: Antônio Braga.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Maternidade Escola, Programa de Mestrado Profissional em Saúde Perinatal, 2022.

Referências bibliográficas:

1. Doença trofoblástica gestacional. 2. Mola hidatiforme; 3. Neoplasia trofoblástica gestacional Dissertação. I. Braga, Antonio. II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Maternidade Escola. IV. Título



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



**PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**ATA DO EXAME DE DEFESA DA DISSERTAÇÃO PARA A CONCESSÃO DO GRAU
DE MESTRE PROFISSIONAL EM SAÚDE PERINATAL DA CANDIDATA**

TAIANE GESUALDI DE ANDRADE

Aos dezesseis dias do mês de novembro do ano de dois mil e vinte e dois realizou-se em sessão pública o Exame de Defesa da Dissertação da Candidata **Taiane Gesualdi de Andrade**, DRE 119107674, no Auditório Nobre da Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro, situado na Rua das Laranjeiras, 180, que submeteu sua Dissertação de Mestrado intitulada “RISCO DE DOENÇA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL APÓS TRATAMENTO DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA”, a uma Banca Examinadora formada pelos Professores: Dr. **Antonio Rodrigues Braga Neto**; Dr. **Gutemberg Leão de Almeida Filho**; Dra. **Lilian Padron da Silveira**; Dr. **Joffre Amim Junior** e Dra. **Fernanda Freitas Oliveira Cardoso**. O trabalho iniciou-se às 15h com a exposição oral da Dissertação por parte da candidata por cerca de 30 minutos, após o qual os membros da banca examinadora arguíram a candidata e atribuíram a menção:

- | |
|---|
| <p><input checked="" type="checkbox"/> APROVADA, devendo a candidata entregar a versão final no prazo máximo de 60 dias.
[] com louvor
() EM EXIGÊNCIA, devendo a candidata satisfazer, no prazo máximo de 90 dias, às exigências listadas na Folha de Modificações de Dissertação de Mestrado anexa à presente ata.
() REPROVADA</p> |
|---|

Com a concordância de todos os presentes, nada mais havendo a tratar, subscrevemos esta ata.

Rio de Janeiro, 16 de Novembro de 2022.

Prof.^a Dra. Antonio Rodrigues Braga Neto (Orientador e Presidente da Banca)

Ass: _____

Prof. Dr. Gutemberg Leão de Almeida Filho (Avaliador Titular Externo)

Ass: _____

Prof.^a Dra. Lilian Padron da Silveira (Avaliador Titular Externo)

Ass: _____

Prof. Dr. Joffre Amim Junior (Avaliador Suplente Interno)

Ass: _____

Prof.^a Dra. Fernanda Freitas Oliveira Cardoso (Avaliador Suplente Externo)

Ass: _____

Taiane Gesualdi de Andrade

Candidata (assinar conforme consta na identidade)

*Ao meu marido Eduardo, que sempre apoiou meu
trabalho, e me deu o mais lindo presente da vida: nosso filho.*

AGRADECIMENTOS

A Deus.

A minha família, que me apoiou durante toda a difícil jornada de me tornar médica, e me deu todo suporte afetuoso e espiritual.

Ao meu orientador, que me deu a grande oportunidade de realizar um sonho e de permanecer na área acadêmica, de que tanto gosto e aprecio.

Aos colegas do ambulatório de Doença Trofoblástica Gestacional e toda equipe multiprofissional, pelo companheirismo, amor e cuidado com as nossas pacientes.

A todos os docentes e funcionários da Maternidade Escola, que contribuíram para minha especialização e proveem atendimento de qualidade.

Aos Professores da Harvard Medical University, que sempre contribuíram muito para o avanço das nossas pesquisas nessa área da medicina.

RESUMO

ANDRADE, Taiane Gesualdi de. **Risco de doença trofoblástica gestacional após tratamento de reprodução assistida**. Orientador: Antônio Rodrigues Braga Neto. 99 f. 2022. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Maternidade Escola, Programa de Mestrado Profissional em Saúde Perinatal, 2022.

Introdução: Embora alguns artigos tenham relatado casos de mola hidatiforme após injeção intracitoplasmática de espermatozoides, nenhum estudo avaliou ainda o potencial impacto dessa técnica de reprodução assistida nos desfechos da gravidez molar. Não apenas em termos de ocorrência de complicações médicas na apresentação, mas também no desenvolvimento de Neoplasia trofoblástica gestacional pós-molar. **Objetivo:** Descrever a história natural da mola hidatiforme após injeção intracitoplasmática de espermatozoides, enfatizando os desfechos clínicos e oncológicos, comparando com pacientes que apresentaram mola hidatiforme após concepção espontânea. **Métodos:** Estudo de coorte histórica retrospectiva de pacientes com mola hidatiforme que engravidaram espontaneamente ou após injeção intracitoplasmática de espermatozoides, acompanhadas no Centro de Doenças Trofoblásticas do Rio de Janeiro – Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro, de janeiro de 2000 a dezembro de 2020. O desfecho avaliado foi a ocorrência de neoplasia trofoblástica gestacional pós-molar após injeção intracitoplasmática de espermatozoides. **Resultados:** 4.926 casos de mola hidatiforme foram incluídos neste estudo: 4.895 após concepção espontânea, dos quais 4.867 eram mola hidatiforme única e 28 casos de mola gemelar, e 31 casos após injeção intracitoplasmática de espermatozoides, dos quais 26 eram mola hidatiforme única e 5 eram casos de gestação gemelar molar. Ao comparar mola hidatiforme após concepção espontânea versus injeção intracitoplasmática de espermatozoides, notou-se que os grupos de molas únicas e gemelares são diferentes entre si. A mola única diferiu em termos de idade materna (24 vs 34 anos, $p < 0,01$), idade gestacional no diagnóstico (10 vs 7 semanas, $p < 0,01$), níveis de gonadotrofina coriônica humana pré-aspiração (200.000 vs 99.000 UI/L, $p < 0,01$), ocorrência de sangramento genital (60,5 vs 26,9%, $p < 0,01$) e hiperêmese (23 vs 3,9%, $p = 0,02$) na apresentação, e tempo de remissão (12 vs 5 semanas, $p < 0,01$), entre a mola hidatiforme após concepção espontânea versus após injeção intracitoplasmática de espermatozoides. No entanto, não foi observada diferença nos casos de gravidez molar gemelar, independentemente da forma de fertilização que deu origem a mola hidatiforme, exceto histopatologia molar ($p = 0,01$) com maior ocorrência de mola hidatiforme parcial (10,7 vs 40,0%). A regressão logística univariada analisando a razão de chances bruta (*crude Odds*

Ratio) para ocorrência de neoplasia trofoblástica gestacional pós-molar após injeção intracitoplasmática de espermatozoides demonstra que não há variável preditora para esse desfecho. No entanto, após o ajuste para idade materna e histopatologia de mola hidatiforme completa, a regressão logística multivariada mostrou que a mola hidatiforme após injeção intracitoplasmática de espermatozoide teve uma razão de chances ajustada (*adjusted Odds Ratio*) de 0,22 (intervalo de confiança de 95%: 0,05- 0,93, $p = 0,04$), sugerindo menor chance de ocorrência quando comparado à mola hidatiforme após concepção espontânea. **Conclusões:** A mola hidatiforme única após injeção intracitoplasmática de espermatozoide tem menos complicações médicas na apresentação e menor risco de desenvolver neoplasia trofoblástica gestacional pós-molar quando comparada à mola hidatiforme após concepção espontânea.

Palavras-chave: Doença trofoblástica gestacional. Mola hidatiforme. Neoplasia trofoblástica gestacional. Gonadotrofina coriônica humana. Técnicas de reprodução assistida. Injeção intracitoplasmática de espermatozoides.

ABSTRACT

Background. Although some articles have reported hydatidiform mole cases after intracytoplasmic sperm injection, no study has yet evaluated the potential impact of this assisted reproductive technique on molar pregnancy outcomes, not only in terms of the occurrence of medical complications at presentation, but also in the development of post molar gestational trophoblastic neoplasia. **Objective.** To describe the natural history of hydatidiform mole after intracytoplasmic sperm injection, emphasizing the clinical and oncological outcomes, as compared to patients who had hydatidiform mole after spontaneous conception. **Study design.** Retrospective historical cohort study of patients with hydatidiform mole who have become pregnant spontaneously or after intracytoplasmic sperm injection, followed at the Rio de Janeiro Trophoblastic Disease Center – Maternity School of Rio de Janeiro Federal University, from January 1st 2000 to December 31st 2020. The primary outcome of this study was the occurrence of postmolar gestational trophoblastic neoplasia after intracytoplasmic sperm injection. **Results.** 4,926 cases of hydatidiform mole were included in this study: 4,895 after spontaneous conception, of which 4,867 were singleton hydatidiform mole and 28 were cases of twin mole, and 31 cases after intracytoplasmic sperm injection, of which 26 were singleton hydatidiform mole and 5 were cases of twin mole. Comparing singleton hydatidiform mole after spontaneous conception to those following intracytoplasmic sperm injection there were differences in terms of maternal age (24 vs 34 years, $p < 0.01$), gestational age at diagnosis (10 vs 7 weeks, $p < 0.01$), preevacuation human chorionic gonadotropin levels (200,000 vs 99,000 IU/L, $p < 0.01$), occurrence of genital bleeding (60.5 vs 26.9%, $p < 0.01$) and hyperemesis (23 vs 3.9%, $p = 0.02$) at presentation, and time to remission (12 vs 5 weeks, $p < 0.01$), respectively. There were no differences observed in the cases of twin molar pregnancy, regardless of the form of fertilization that gave rise to hydatidiform mole, except molar histology ($p = 0.01$) with excessive occurrence of partial hydatidiform mole (10.7 vs 40.0%) following intracytoplasmic sperm injection. Univariate logistic regression analyzing the crude odds ratio for occurrence of postmolar gestational trophoblastic neoplasia after intracytoplasmic sperm injection demonstrates that there is no predictor variable for this outcome. However, after adjusting for maternal age and complete hydatidiform mole histology, multivariate logistic regression showed that hydatidiform mole after intracytoplasmic sperm injection had an adjusted odds ratio of 0.22 (95% confidence interval: 0.05-0.93, $p = 0.04$), suggesting a protective effect when compared to hydatidiform mole after spontaneous conception. **Conclusions.** Singleton hydatidiform mole after intracytoplasmic sperm injection have less medical complications at presentation and less

risk to develop postmolar gestational trophoblastic neoplasia when compared with hydatidiform mole after spontaneous conception.

Keywords: Gestational trophoblastic disease; Hydatidiform mole; Gestational trophoblastic neoplasia; Human chorionic gonadotropin; Assisted reproductive techniques; Intracytoplasmic sperm injection.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Diagrama de fluxo resumido da derivação da população do estudo.....	27
Figura 2 –Gráfico de Razão de chances (<i>Odds ratio</i>).....	37
Quadro Complementar 1 - Diagnóstico e tratamento da mola hidatiforme (MH) e neoplasia trofoblástica gestacional pós-molar (NTG).....	22
Quadro Complementar 2 - Resultados e variáveis envolvidas no estudo que analisam a potencial influência da injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) na mola hidatiforme (MH).....	24
Quadro Complementar 3 - Resumo dos procedimentos envolvidos na técnica de injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI).....	24
Quadro Complementar 4 - Revisão da literatura relatando casos de mola gemelar após injeção intracitoplasmática de espermatozoide por tecnologia de reprodução assistida	36
Quadro Complementar 5 - Revisão da literatura relatando casos de gravidez molar única após injeção intracitoplasmática de espermatozoide	40

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Comparação das características demográficas e clínicas entre pacientes com gestação molar única ou gemelar após concepção espontânea (CE) ou após injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) acompanhadas no Centro de Doenças Trofoblásticas do Rio de Janeiro, entre os anos de 2000-2020	30
Tabela 2 - Características demográficas, clínicas e reprodutivas dos pacientes com mola única ou gemelar após ICSI.....	33

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
1.1 Justificativa	13
1.2 Objetivos	14
1.2.1 Objetivo geral.....	14
1.2.2 Objetivos específicos.....	14
2 REVISÃO DA LITERATURA	15
2 METODOLOGIA	20
2.1 Desenho do estudo	20
2.2 População	20
2.2.1 Critérios de inclusão e de exclusão.....	20
2.3 Caracterização dos centros de referência participantes desse estudo	20
2.4 Seguimento pós- molar	21
2.5 Diagnóstico de NTG	22
2.6 Desfecho primário	23
2.7 Desfecho secundário	23
2.8 Variáveis do estudo	23
2.9 Análise estatística das variáveis	25
2.10 Aspectos Éticos	26
3 RESULTADOS	27
4 DISCUSSÃO	34
4.1 Principais achados	34
4.2 Resultados no contexto do que é conhecido	34
4.3 Pontos fortes e limitações do estudo	43
4.4 Implicações clínicas	44
4.5 Implicações da Pesquisa	44
6 CONCLUSÕES	45
REFERÊNCIAS	46
ANEXO A – Parecer Consubstanciado - versão1	49
Parecer Consubstanciado – versão 2	54
Parecer Consubstanciado - versão 3	58
APÊNDICE A – Artigo oriundo da Dissertação	62
APÊNDICE B – Protocolo de diagnóstico e pré-natal de gestação gemelar molar	84
APÊNDICE C – Projeto Aplicativo	87

1 INTRODUÇÃO

Desde a Revolução Sexual das décadas de 1960 e 1970, o padrão de comportamento feminino vem se transformando no que diz respeito ao desejo reprodutivo. Na medida em que a mulher se insere no mercado de trabalho e consegue realizar o planejamento familiar como advindo da pílula contraceptiva, ela torna-se protagonista do momento oportuno para procriar. Dessa forma, na busca de melhores salários e condições de vida, aumenta seu tempo de estudo e profissionalização, adiando a maternidade em alguns anos.

Biologicamente, a idade avançada confere menor taxa de gestação e de nascidos vivos, e isso impacta na maior necessidade de tratamentos de reprodução assistida para gerar a prole. Na anamnese, conhecendo a história familiar, a etnia, a idade, entre outros fatores, é possível orientar a paciente quanto à probabilidade de gerar uma prole com comprometimento genético. Assim, nos casos em que o risco para esse desfecho for considerável, sugere-se o tratamento de reprodução que permita a realização de teste genético pré-implantacional no embrião, visando a priorizar embriões não portadores de anomalias genéticas associadas a doenças.

Dentre as anomalias genéticas no ciclo gravídico, salienta-se a ocorrência de Doença Trofoblástica Gestacional (DTG). Não só porque, no Brasil, sua prevalência demonstra-se 20 vezes maior que no restante do mundo, mas também pelo risco de evolução até a Neoplasia Trofoblástica Gestacional (NTG). Devido à tamanha importância dessa doença e ao crescente emprego de tratamentos de reprodução assistida, torna-se necessário o estudo do risco da DTG, após técnicas de reprodução assistida (RA).

1.1 Justificativa

Na literatura científica, não há estudo que tenha avaliado o impacto potencial da RA notadamente ICSI, nos resultados de mola hidatiforme (MH), não apenas em termos de ocorrência de complicações clínicas na apresentação, mas também no desenvolvimento de NTG pós-molar. Estudos anteriores foram principalmente limitados a relatos de casos.

Embora a segurança da RA e das drogas comumente usadas na estimulação ovariana e preparo uterino tenha sido amplamente relatada em muitos tumores ginecológicos e não ginecológicos, o potencial impacto oncológico de uma gestação molar após fertilização *in vitro* (FIV) pela técnica de injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI - *intracytoplasmic sperm injection*) ainda não foi avaliado (LI *et al*, 2013; REIGSTAD *et al*,

2015; WILLIAMS *et al*, 2018).

Nesse sentido, torna-se evidente que a literatura médica carece de respostas, ainda que o desenvolvimento tecnológico e científico tenha progredido. O desenvolvimento desse estudo almejou obter respostas para essa demanda.

1.2 Objetivos

1.2.1 Objetivo geral

Avaliar a ocorrência de NTG pós-molar após a realização de tratamento de RA, especialmente ICSI, e o desenvolvimento de complicações clínicas na MH após ICSI.

1.2.2 Objetivos específicos

- a) Avaliar a ocorrência de NTG pós-molar após a realização de ICSI.
- b) Avaliar se há fatores preditores dentre as características reprodutivas e clínicas da MH após ICSI que aumentem o risco de NTG pós molar.

2 REVISÃO DA LITERATURA

Define-se a gestação molar uma contrafação reprodutiva gerada por uma fertilização anômala que culmina na ocorrência da mola hidatiforme completa (MHC) ou mola hidatiforme parcial (MHP). Pode ser uma gestação única, em que só há MHC ou MHP na cavidade uterina, ou gemelar, que é composta por uma MHC ou MHP e um ou mais fetos coexistentes viáveis (BRAGA *et al*, 2014; LIN *et al*, 2017).

A forma mais comum de MHC é caracterizada por uma diploidia diândrica, na qual um oócito sem núcleo (ou com núcleo inativado) é fertilizado por um único espermatozoide, seguido de duplicação do genoma haploide ou por um espermatozoide diploide (75-80%) produzindo uma MHC homocigoto, ou por fertilização dispérmica (20-25%) gerando uma MHC heterocigoto (MONTENEGRO; REZENDE FILHO, 2017).

Já a MHP, na maioria dos casos, é formada a partir de um oócito haploide 23 X, fertilizado por um espermatozoide que se duplica, ou por dois espermatozoides, pelo mecanismo de dispermia, gerando um conceito triploide (triploidia diândrica) (BRAGA *et al*, 2014; MONTENEGRO; REZENDE FILHO, 2017).

Todas elas são formadas por anomalias proliferativas (hiperplasia e anaplasia) e degenerativa (hidropisia do estroma), acometendo o citotrofoblasto e o sinciciotrofoblasto, que são as células que compõem o tecido trofoblástico placentário (MONTENEGRO; REZENDE FILHO, 2017).

Estima-se que a prevalência da gestação molar no Brasil é de 1:200 a 1:400, sendo maior que na América do Norte e na Europa (0.5 a 1 em 1000 gestações) e menor que em alguns estudos da Ásia (12 por 1000 gestações) (MANGILI; LORUSSO; BERKOWTIZ; SECKL, 2014).

O diagnóstico precoce da gravidez molar é de grande importância para evitar as complicações clínicas que advêm de sua evolução, como hemorragia transvaginal, pré-eclâmpsia, hipertireoidismo, hiperêmese e cistose ovariana (BELFORT; BRAGA, 2004).

O tratamento para DTG é o esvaziamento uterino e o seguimento pós-molar com acompanhamento clínico e laboratorial dos níveis de gonadotrofina coriônica humana (hCG). É essencial que a paciente utilize de métodos contraceptivos nesse período, evitando a confusão de uma nova gestação com a progressão para NTG (SECKL, 2013).

Existe o risco de evolução da gravidez molar para formas malignas, composta pela mola invasora (MI) e pelo coriocarcinoma, e as mais raras, o tumor trofoblástico do sítio placentário

(PSTT - *Placental Site Trophoblastic Tumor*), e o tumor trofoblástico epitelióide (ETT - *Epithelioid Trophoblastic Tumor*) (SECKL, 2013).

Essas entidades são denominadas também de NTG e apresentam o risco de evolução a partir da MHC de 18 a 28% nos Estados Unidos da América e de 7 a 25 % no Brasil. Um estudo observou que a taxa de transformação maligna da gravidez molar foi de 24,6% das pacientes com MHC e de 7,6% paciente com MHP, em um estudo epidemiológico no Brasil (BRAGA *et al.*, 2014; MAESTÁ; BRAGA, 2012).

Além da hiperplasia trofoblástica característica, a MHC exibe apresentação clínica exuberante e progressão para NTG pós-molar ~15-20% dos casos, que é mais comum em casos de heterozigosidade. A MHP apresenta-se como raras vilosidades atípicas, de apresentação clínica geralmente leve, evoluindo para NTG pós-molar ~1-5% dos casos (NIEMANN; HANSEN; SUNDE, 2007; ZHENG *et al.*, 2020; BUZA *et al.*, 2021).

O diagnóstico de NTG é feito conforme os critérios da FIGO 2000: aumento de mais de 10% dos níveis de hCG por três semanas consecutivas ou valores altos em plateau, por quatro semanas consecutivas, presença de diagnóstico histopatológico de coriocarcinoma, ou quando os níveis de hCG permanecerem elevados, mesmo em queda, por seis meses ou mais a partir do esvaziamento molar uterino (INTERNATIONAL FEDERATION OF GYNECOLOGY AND OBSTETRICS, 2000).

Com altas taxas de remissão, mesmo com NTG pós-molar, após a alta do seguimento, essas mulheres podem desejar uma nova gravidez. Essas pacientes apresentam risco aumentado de MH em concepções posteriores, especialmente na presença de mutações nos genes NLRP7, KHDC3L, ME11 e C11ORF80. Para essas pacientes, RA especialmente ICSI, podem ser recomendadas (FISHER *et al.*, 2021; REUBINOFF *et al.*, 1997; PAULSON, 2021).

Os tratamentos de reprodução assistida podem ser divididos em baixa complexidade: a indução da ovulação com coito programado, a indução da ovulação com inseminação intrauterina; ou de alta complexidade: FIV, podendo também ser realizada pela técnica ICSI.

Caracteriza-se infértil o casal incapaz de engravidar após um ano de intercurso sexual, quando a mulher tem menos de 35 anos, sem contracepção, já que 85% a 90% dos casais sadios concebem em 1 ano. Em casais em que a idade da mulher é maior ou igual a 35 anos, esse período se reduz a 6 meses, e a partir de 40 anos, há necessidade de investigação imediata e possibilidade de iniciar tratamento (PRACTICE COMMITTEE OF THE AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE, 2021).

A infertilidade afeta cerca de 10-15% dos casais, sendo indicada RA e suas causas mais frequentes são disfunção ovulatória, fator masculino (alterações do esperma), patologia tubária

ou pélvica, e a infertilidade de causa inexplicada (HOFFMAN *et al.*, 2014; FRITZ, 2015).

Globalmente, desde o nascimento do primeiro bebê de FIV em 1978, mais de 8 milhões de famílias conceberam seus filhos por meio de RA. No Brasil, a ICSI tornou-se uma técnica cada vez mais utilizada desde os anos 2000. Essa técnica evitaria a triploidia e maximizaria melhores resultados obstétricos e perinatais. Apesar de ser uma técnica segura e bem estabelecida, poucos estudos avaliaram sua potencial associação com MH. Embora as séries ou relatos de casos descrevam MH após ICSI, nenhum estudo até agora avaliou em profundidade o impacto potencial da ICSI na história natural da MH (FADDY *et al.*, 2018).

Na literatura, aventa-se a hipótese de haver relação de RA com consequente DTG em alguns artigos de relato de caso. Como exemplo, um estudo descreveu três casos de gestação gemelar molar após RA com genotipagem dos conceptos que determinaram a origem androgênica. O risco potencial de MH após RA é atribuído, pelo autor do estudo, a uma possível degeneração do oócito manipulado em laboratório, levando à fragmentação e perda de cromossomos maternos (SHOZU, 1998).

Também há, na literatura científica, relato de caso de gestação molar gemelar após FIV-ICSI que prova a diferente origem genética dos conceptos, sendo o feto normal de origem parental e a MH, androgênica, através da análise de polimorfismo (STR - *short tandem repeats*). Além disso, nesse estudo, alega-se que o aumento do uso de indutores da ovulação provavelmente elevará a taxa de gestação múltipla, que pode conter uma MH dentre os conceptos (JIANZHONG; XIAOFANG, 2009).

Um caso de MHP após transferência de um embrião criopreservado, com morfologia normal, também foi relatado. Isso porque embriões geneticamente anormais também conseguem atingir estágio de blastocisto *in vitro*, assim como *in vivo* nas concepções naturais. A avaliação visual do embriologista quanto ao aparecimento do pró-núcleo e sua morfologia está sujeita ao julgamento humano, sendo uma ferramenta não confiável 100% dos casos, já que as normalidades genéticas também podem apresentar-se como embriões morfologicamente normais (FLUKER; YUZPE, 2000).

A ICSI teoricamente promoveria efeito protetivo contra gestação com MHP, pois garantiria que apenas um único espermatozoide fertilizaria o oócito em metáfase II. Entretanto, inadvertidamente, a ICSI pode ter sido realizada com um espermatozoide diploide. Enquanto a maior causa de formação de conceptos triploides a partir de ICSI é a não extrusão do segundo corpúsculo polar do ovo, isso não é válido para MHP, que é triploide devido à dupla contribuição cromossômica paternal, na maioria dos casos (SAVAGE *et al.*, 2013).

Recentemente, um estudo calculou a incidência de gestação molar em pacientes

submetidos à RA baseado nos dados da (HFEA) Human Fertility and Embryology Authority, do Reino Unido e encontraram 68 a 76 gestações molares em um $n=274655$, entre 1991 a 2018. A incidência na FIV, com transferência a fresco, é de $1/4333$ e, em ICSI, com transferência a fresco, foi de $1/4302$, sendo consideradas similares (NICKKHO-AMIRY *et al.*, 2019).

Quando são usados ciclos de criopreservação do embrião e posterior transferência, 16 a 20 gestações foram MH e a incidência é de $1/2317-2896$, sugerindo que a gestação molar é 50-100% mais provável de ocorrer nesse tipo de ciclo (NICKKHO-AMIRY *et al.*, 2019).

Já o risco de recorrência após de uma gestação molar prévia com ICSI é de $1/6$ a $1/29$ e com FIV é de $1/7$ a $1/27$. Dessa forma, esses dados apontam que, mesmo levando em conta o menor valor de $1/29$, há maior risco de gestação molar após ICSI que o risco de recorrência após concepção espontânea ($1/80$). Por outro lado, não foram reportadas gestações molares quando utilizados testes genéticos pré-implantacionais durante RA, o que parece garantir maior proteção (NICKKHO-AMIRY *et al.*, 2019).

Dois estudos foram realizados com grupos comparativos, que buscaram avaliar a relação da gestação molar com RA: um do *Sheffield Trophoblastic Disease Centre*, Reino Unido, publicado em 2004, e outro do Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital of Geneva, Suíça, em 2002 (BATES *et al.*, 2004; PETIGNAT *et al.*, 2002).

No primeiro, compara-se um grupo de 231 pacientes com NTG, que realizaram tratamento quimioterápico, com dois grupos controles: um de 226 pacientes com NTG sem tratamento e outro de 208 pacientes que tiveram gestações normais e pariram na mesma instituição. O autor analisa a incidência de pacientes que se submeteram à RA: 1,3%, 1,3% e 3,8%, respectivamente, e conclui que não houve associação, com significância estatística, da infertilidade, seu tratamento e a NTG (BATES *et al.*, 2004).

Além disso, alega que com o uso cada vez mais difundido de tratamentos de infertilidade e o fato de que estes são mais propensos a gerar gravidez múltipla, o risco geral de desenvolver DTG pode ser aumentado. Particularmente para indutores de ovulação, como clomifeno, e menos para FIV, na qual práticas de seleção de embriões cromossomicamente normais são implementadas antes da transferência (BATES *et al.*, 2004).

No segundo estudo, conduziu-se uma revisão sistemática da literatura, reunindo pacientes que apresentaram MH após tratamento de infertilidade com indutores de ovulação. Foram incluídos 52 pacientes, dos quais 26 tiveram MH e 26 com gestação múltipla, contendo uma MH e um ou mais fetos coexistentes. Houve evolução para NTG em 15% dos casos no primeiro grupo e, em 42%, no segundo, sendo que 15% destes evoluíram para doença metastática. Dentre as pacientes com gestações múltiplas, 25% deram luz a um recém-nato vivo,

com mais de 24 semanas de idade gestacional (PETIGNAT et al., 2002).

A conclusão do estudo foi que, apesar de a mulher que teve MH após tratamento com indutores de ovulação não apresentar maior risco geral de desenvolver NTG, gestações múltiplas são mais prováveis de ocorrer, e o risco geral pode ser aumentado (PETIGNAT *et al.*, 2002).

2 METODOLOGIA

2.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo de coorte histórica retrospectiva de pacientes com MH acompanhadas no Centro de Doenças Trofoblásticas do Rio de Janeiro – Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro (Rio de Janeiro-Brasil, dados inseridos por TA, VC e FF e auditados por AB, JAJ e JRF), de 1º de janeiro de 2000 a 31 de dezembro de 2020.

2.2 População

As participantes deste estudo foram mulheres tratadas com MH no Centro de Doenças Trofoblásticas do Rio de Janeiro, que engravidaram espontaneamente ou após ICSI, com diagnóstico histopatológico confirmatório. A imuno-histoquímica com o p57^{kip2} foi utilizada nos casos de dúvida quanto ao tipo histopatológico MH.

2.2.1 Critérios de inclusão e de exclusão

Foram incluídas pacientes com diagnóstico de gravidez molar, confirmados pela histopatologia ou imuno-histoquímica, que engravidaram espontaneamente ou após ICSI.

Foram excluídas deste estudo pacientes que abandonaram o seguimento ambulatorial antes da alta, prontuários com dados incompletos, histologia do tipo de MH indeterminado, assim como casos de MH que utilizaram outros tratamentos para infertilidade diferentes da ICSI.

2.3 Caracterização dos centros de referência participantes desse estudo

O centro brasileiro participante desse estudo foi a Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Criada pelo decreto n. 5.117, de 18 de janeiro de 1904, sua finalidade principal era, então, a de assistir às gestantes e às crianças recém-nascidas das classes menos favorecidas (<http://www.me.ufrj.br/index.php/instituicao.html>).

A Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro ampliou o seu leque de atuação ao longo do século, com a incorporação das novas tecnologias à medicina

e o surgimento das novas especialidades. A obstetrícia, especialidade médica inicial da instituição, se uniu a pediatria, mais especificamente a neonatologia, tendo atualmente uma assistência perinatal, com a participação de profissionais médicos e outros profissionais da área de saúde.

A Maternidade Escola presta assistência integral à saúde da mulher e da criança, com perfil multiprofissional, e possui programas de residência médica e multiprofissional, programas de pós-graduação *lato sensu* e atividades de pesquisa vinculadas a programas de pós-graduação *stricto sensu* da UFRJ. Tais ações integram a missão institucional: assistência de qualidade à saúde materno-infantil, formação profissional, atividades de pesquisa e inovação tecnológica.

Atualmente, a Maternidade Escola é uma unidade especializada, que dispõe de assistência ambulatorial e hospitalar, multiprofissional, com ambulatórios especializados de pré-natal (hipertensão arterial, diabetes, gestação gemelar, patologias fetais e adolescentes), programa de rastreio de risco para gestantes no primeiro trimestre, planejamento familiar para mulheres de risco, genética pré-natal e medicina fetal.

No ano de 2013, foi incorporado à Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro o ambulatório de Doença Trofoblástica Gestacional, transferido da Maternidade da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro.

Dessa forma, a partir de 2013, o ambulatório de Doença Trofoblástica Gestacional tornou-se Centro de Referência (CR) de Doença Trofoblástica Gestacional do Estado do Rio de Janeiro, para onde são referenciadas todas as mulheres com suspeita ou diagnóstico da doença no Estado do Rio de Janeiro, e que congrega toda a casuística do mesmo Estado, quando o serviço seminal foi fundado, em 1960.

2.4 Seguimento pós- molar

O seguimento é realizado com medição semanal de hCG sérico. A remissão é definida como três valores de hCG sérico consecutivos semanais inferiores a 5 UI/L. A avaliação dos níveis de hCG em todos os locais envolvidos no estudo empregou o mesmo ensaio *Immulite® da Siemens Diagnostic Products Corporation*, e o valor de referência considerado normal é inferior a 5 UI/L. Todas as pacientes recebem orientação sobre contracepção durante todo seguimento pós-molar, além da prescrição e dispensada medicação contraceptiva na própria unidade do CR.

2.5 Diagnóstico de NTG

A progressão para NTG é diagnosticada com base nos critérios estabelecidos pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) 2002:

1. Quatro valores ou mais de hCG em platô em um período superior a três semanas (D1, D7, D14 e D21);
2. Aumento nos níveis de hCG por três medidas consecutivas ou mais, ao menos por duas semanas (D1, D7 e D14);
3. Diagnóstico histopatológico de coriocarcinoma;
4. Níveis elevados de hCG por seis meses ou mais.

Quadro Complementar 1 - Diagnóstico e tratamento da mola hidatiforme (MH) e neoplasia trofoblástica gestacional pós-molar (NTG).

Diagnóstico da MH
Em geral, a suspeita diagnóstica de MH vem da ultrassonografia obstétrica, que visualiza várias áreas amorfas anecoicas na decídua, na presença de hCG* positivo.
Tratamento da MH
Todas as pacientes foram submetidas a esvaziamento uterino (por curetagem ou vácuo aspiração elétrica ou manual), enviando a amostra retirada para diagnóstico histopatológico definitivo.
Acompanhamento ambulatorial pós-molar
Após a aspiração da mola, cada paciente iniciou o acompanhamento pós-molar com monitorização semanal dos níveis de hCG*, associado à contracepção hormonal rigorosa para facilitar o diagnóstico precoce de NTG pós-molar.
Diagnóstico de NTG pós-molar
Neste estudo, usamos as diretrizes da FIGO [#] 2000 que estabeleceram os critérios diagnósticos para NTG e indicam o início imediato da quimioterapia: quatro ou mais dosagens de hCG* em platô ao longo de três semanas, ou um aumento das concentrações de hCG por três ou mais medições consecutivas por pelo menos duas semanas, durante o acompanhamento pós-molar; um diagnóstico histopatológico de coriocarcinoma ou quando os níveis de hCG* permanecem elevados, mesmo que estejam caindo, 6 meses ou mais após a aspiração de uma gravidez molar. No entanto, a partir de 2018, pacientes com níveis persistentes, mas decrescentes de hCG* aos 6 meses após aspiração deixou de ser tratada, também de acordo com as diretrizes atualizadas da FIGO [#] .
Monitorização do tratamento
Durante todo o período da coorte, o teste <i>Siemens Diagnostic Products Corporation Immulite</i> ® para medir hCG*, com o valor de referência para resultados séricos normais de hCG* abaixo de 5 UI/L.

Fonte: Elaborada pela autora, 2022

Notas:

* hCG (IU/L). Gonadotrofina coriônica humana (Unidades Internacionais por litro).

[#]FIGO. International Federation of Gynecology and Obstetrics.

2.6 Desfecho primário

Ocorrência de NTG pós-molar em pacientes submetidas a tratamento de RA, em especial ICSI.

2.7 Desfecho secundário

Ocorrência de complicações clínicas na apresentação da gravidez molar após ICSI e o desenvolvimento de NTG em casos de MH após ICSI, em ciclos de transferência de embriões criopreservados e com uso de oócitos autólogos.

2.8 Variáveis do estudo

Foram avaliadas as seguintes variáveis: idade materna, número de gestações e paridade, idade gestacional no diagnóstico, níveis de hCG pré-esvaziamento, ocorrência de sintomatologia clínica, quais sejam hiperêmese (presença de mais de 5 episódios de vômitos por dia, com ou sem alteração metabólica), útero aumentado para idade gestacional (acima de 4 cm que o esperado), pré-eclâmpsia (níveis tensionais sistólicos acima de 140 mmHg e/ou diastólicos acima de 90 mmHg, acompanhado de proteinúria acima de 300mg/24h), cistose ovariana (presença de cistos tecaluteínicos maiores que 6cm), hipertireoidismo (níveis de TSH abaixo de 0,01UI/L e T4L acima de 1,5 ng/dL).

Quadro Complementar 2. Resultados e variáveis envolvidas no estudo que analisam a potencial influência da ICSI na MH

Variáveis
<p>População: idade materna (em anos), número de gestações e paridade da paciente.</p> <p>Aspectos clínicos do MH: idade gestacional ao diagnóstico (semanas); nível sérico de hCG na apresentação (UI/L); histopatologia (%) de MH: completa ou parcial; ocorrência (%) de sangramento genital; útero aumentado para a idade gestacional (definido como um útero medindo pelo menos 4 cm a mais do que o esperado para a idade gestacional); cistos ovarianos tecaluteínicos maiores que 6 cm (medidos por ultrassonografia transvaginal e/ou pélvica); pré-eclâmpsia (pressão arterial ≥ 140 mmHg para pressão sistólica ou 90 mmHg para pressão diastólica e proteinúria ≥ 300 mg/24 horas ou plaquetas $< 100 \times 10^9/L$, creatinina sérica $> 1,1$ mg/dL ou duplicação da creatinina sérica na ausência de doença renal, concentrações sanguíneas elevadas de transaminases hepáticas para o dobro da concentração normal, edema pulmonar, cefaleia de início recente inexplicável que não responde à medicação, sem diagnóstico alternativo ou sintomas visuais); hiperêmese (presença de ≥ 5 episódios de vômitos por dia, com ou sem alterações metabólicas); hipertireoidismo (definido como níveis séricos de hormônio estimulante da tireoide $< 0,01$ UI/L e níveis de tiroxina livre $> 1,5$ ng/dL); e síndrome do desconforto respiratório.</p> <p>Ocorrência de NTG: diagnóstico feito de acordo com os critérios FIGO nº 2000/2018.</p> <p>Tempo para remissão (semanas). A remissão foi alcançada após a terceira hCG semanal < 5 UI/L.</p>

Fonte: Elaborada pela autora, 2022

As variáveis correspondentes aos métodos e técnicas de RA de alta complexidade: FIV realizada pela técnica de ICSI e a causa do tratamento de infertilidade (fator masculino, feminino ou ambos).

Quadro Complementar 3 - Resumo dos procedimentos envolvidos na técnica de ICSI

Estimulação ovariana
Na maioria das vezes, as pacientes foram rastreadas por ultrassonografia (US) transvaginal para contagem de folículos antrais e para excluir cistos ovarianos na fase folicular precoce, e injeções de gonadotrofina foram prescritas diariamente desde o dia 2-3 do ciclo menstrual. O monitoramento do tamanho e número do folículo é feito a cada 2-4 dias por US transvaginal.
Supressão do pico de LH
No protocolo de antagonista do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), as injeções de antagonista de GnRH foram prescritas quando o tamanho do folículo atingiu 14mm ou no 5º ou 6º dia de estimulação ovariana controlada, e foram continuadas diariamente (regime de dose múltipla) até o desencadeamento da maturação oocitária final. Para o protocolo de agonista longo de GnRH, a administração do agonista de GnRH começou no dia 21 do ciclo anterior, dura até o dia da injeção de gonadotrofina coriônica humana (hCG).
Maturação final do oócito
Agonista de GnRH para maturação final do oócito foi utilizado em ciclos de congelamento, em protocolo de antagonista de GnRH ou em alto risco de síndrome de hiperestimulação ovariana. O hCG foi utilizado em ciclos a fresco, ou em protocolo de agonista longo de GnRH. Na maioria das vezes, a maturação final do oócito é desencadeada quando 3 ou mais folículos atingem 16-22 mm.

Captação de oócitos
Após 34-36h do desencadeamento da maturação final do oócito, a captação do oócito foi guiada por US, na qual o líquido folicular contendo oócitos é aspirado através de uma agulha conectada a uma bomba de sucção.
Injeção intracitoplasmática de espermatozoides
Na fertilização <i>in vitro</i> convencional, nomeada também como inseminação <i>in vitro</i> , o oócito é colocado em uma placa de cultura com cerca de 50-150mil espermatozoides e a fertilização ocorre quando o espermatozoide penetra no oócito naturalmente. Na ICSI, técnica de reprodução assistida mais utilizada hoje no Brasil, é injetado um único espermatozoide diretamente no oócito na metáfase II, para fins de fertilização.
Transferência embrionária
As transferências de embriões a fresco foram realizadas no dia 3 ou dia 5 de cultura. Na transferência de embrião criopreservado, o embrião foi previamente criado e criopreservado. Em seguida, foi descongelado e transferido para o útero. Em transferência a fresco ou após congelamento, o endométrio foi preparado e a espessura apropriada (≥ 8 mm) foi verificada por US. O suporte da fase lútea (cápsula de progesterona vaginal, cápsula ou comprimido de progesterona via oral, ou creme vaginal) foi usado em todos os ciclos artificiais de transferência de embrião. Na última década, há uma tendência de transferir apenas um embrião, no estágio de desenvolvimento de blastocisto.
Reprodução em terceira parte (doação de oócitos)
Oócitos de mulheres mais jovens possuem maior potencial de fertilidade, e esse potencial é utilizado no tratamento de oócitos de doadoras. Nessa situação, os oócitos de outra mulher (a doadora) são fertilizados com o sêmen do marido da paciente (a receptora), e o embrião resultante é transferido para o útero da receptora.

Fonte: Elaborada pela autora, 2022

2.9 Análise estatística das variáveis

A análise descritiva foi utilizada para caracterizar a população do estudo. As variáveis categóricas foram descritas no texto e nas tabelas como frequências absolutas (N) e relativas (%), enquanto as variáveis contínuas como medianas e intervalos interquartis (IQR).

O teste do qui-quadrado e o teste U de *Mann-Whitney* foram usados para comparar proporções e variáveis contínuas, respectivamente.

O gráfico de Forest Plot representa a regressão logística usada para estimar as razões de chances brutas (cOR) e ajustadas por idade (aOR) com intervalos de confiança de 95% (IC 95%). A idade do paciente e a histopatologia da MHC foram usadas como variáveis de ajuste no modelo para controlar o fator de confusão entre o desfecho e os preditores. Testes de Wald Qui-Quadrado foram realizados para testar os coeficientes de regressão.

Considerando um tamanho amostral de 26 pacientes após ICSI com mola única, com

percentual de 7,7% que evoluíram para NTG, foi calculado um poder do estudo de 70,6% para comparar esse percentual com o percentual encontrado na amostra com concepção espontânea (CE) e NTG de 20,8%. A taxa de erro tipo I foi de 5%.

As análises estatísticas e o Forest Plot foram realizados no SAS, versão 9.4. Valores de p abaixo de 0,05 foram definidos como estatisticamente significativos.

2.10 Aspectos Éticos

Por tratar-se de um estudo retrospectivo, os riscos aos participantes da pesquisa são indiretos, relacionados à perda de confidencialidade dos dados dos participantes incluídos nesse estudo. Para minimizar esse risco, os pesquisadores envolvidos nesse estudo se comprometeram em analisar os dados de prontuários apenas nas instituições participantes e firmar um termo de confidencialidade para manuseio dos prontuários médicos.

Dessa forma, obtivemos dispensa da aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) porque para além de se tratar de um estudo observacional, registramos dificuldades de contatar as pacientes. Os prontuários foram revisados de forma a manter a anonimidade, e os dados foram apresentados de forma agregada, não permitindo identificação individual das participantes.

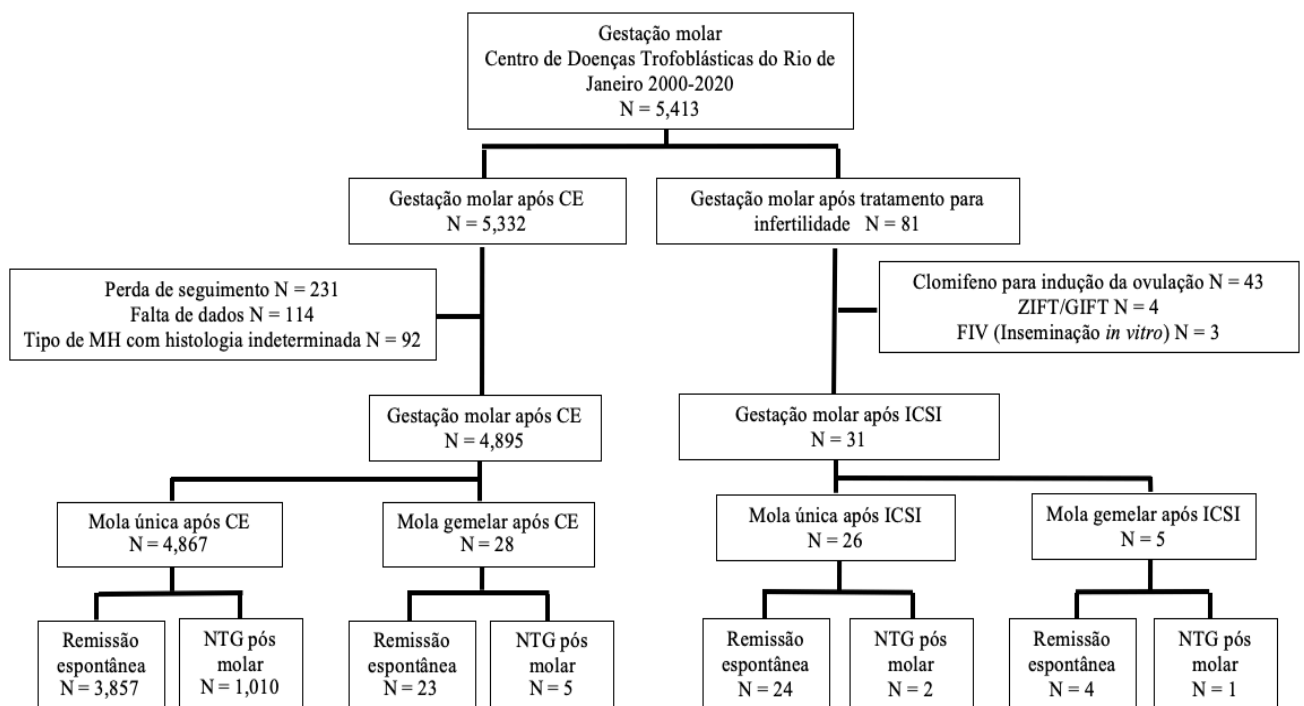
Além disso, não houve benefícios diretos aos participantes dessa pesquisa. Os benefícios indiretos que esse estudo pode trazer relacionam-se ao conhecimento da relação entre os tratamentos de reprodução assistida e a ocorrência de NTG pós-molar.

O estudo cumpriu as normas vigentes expressas na Resolução no 466/2012 do Conselho Nacional de saúde/Ministério da Saúde, e em suas complementares (Resolução 240/97, 251/97, 303/00, 304/00 do CNS/MS), assegurando confidencialidade e privacidade dos dados obtidos dos prontuários. Houve aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa associado ao Comitê Brasileiro de Ética em Pesquisa da Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro (CAAE 49462315.0.0000.5275, 25 de setembro de 2015 e 3.972.252 de 15 de abril de 2020 – alteração; CAAE 17881119.2.0000.5275, versão 3, 24 de agosto de 2022).

3 RESULTADOS

A Figura 1 é um diagrama de fluxo resumindo a derivação da população do estudo. Entre 5.413 pacientes acompanhados com MH, entre 2000-2020, no Centro de Doenças Trofoblásticas do Rio de Janeiro, 4.926 casos de MH foram incluídos neste estudo. Destes casos, 4.895 (99,4%) ocorreram após concepção espontânea (CE), sendo 4.867 casos de MH única e 28 casos de mola gemelar. Por outro lado, foram registrados 31 (0,6%) casos de MH após ICSI, sendo 26 casos de MH única e 5 casos de mola gemelar.

Figura 1 – Diagrama de fluxo resumido da derivação da população do estudo



Fonte: Elaborada pela autora, 2022

Notas: CE – concepção espontânea.
 ZIFT - transferência intrafalopiana de zigoto.
 GIFT - transferência intrafalopiana de gametas.
 FIV - fertilização *in vitro*.
 ICSI - injeção intracitoplasmática de espermatozoides.
 NTG - neoplasia trofoblástica gestacional.

A Tabela 1 compara as características demográficas e clínicas entre pacientes com gravidez molar única ou gemelar após CE ou ICSI. A análise comparativa dos casos de MH após CE versus ICSI mostra que os grupos de mola única e mola gemelar são diferentes entre si e, portanto, devem ser estudados separadamente.

Tabela 1 - Comparação das características demográficas e clínicas entre pacientes com gestação molar única ou gemelar após concepção espontânea (CE) ou ICSI acompanhadas no Centro de Doenças Trofoblásticas do Rio de Janeiro, entre os anos de 2000-2020

Variáveis	Total (N=4926)	Gravidez molar única		p-valor*	Gravidez molar gemelar		p-valor*
		Após CE (N=4867)	Após ICSI (N=26)		Após CE (N=28)	Após ICSI (N=5)	
Idade (anos)	24 (20-31)	24 (20-31)	34,5 (28-38)	<0,01	28 (24,5-31)	32 (29-32)	0,17
Gravidez	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (2-3)	0,08	1 (1-2)	2 (1-2)	0,43
Paridade	1 (0-1)	1 (0-1)	0 (0-0)	<0,01	0 (0-1)	0 (0-0)	0,15
Idade gestacional ao diagnóstico (semanas)	10 (7-12)	10 (7-12)	7 (7-8)	<0,01	16 (13,5-18)	14 (14-17)	0,18
Níveis de hCG pré-aspiração (IU/L)	200.000 (82.928- 418.160)	200.000 (80.981- 418.131)	99.000 (80.000- 110.000)	<0,01	490.000 (240.000- 762.000)	98.000 (90.000- 550.000)	0,11
Histologia				0,16			0,01
<i>Mola hidatiforme completa</i>	3787 (76,9)	3736 (76,8)	23 (88,5)		25 (89,3)	3 (60,0)	
<i>Mola hidatiforme parcial</i>	1139 (23,1)	1131 (23,2)	3 (11,5)		3 (10,7)	2 (40,0)	
Complicação médica na apresentação							
<i>Sangramento genital</i>	2977 (60,4)	2947 (60,5)	7 (26,9)	<0,01	20 (71,4)	3 (60,0)	0,61
<i>Útero aumentado para a idade gestacional</i>	1839 (37,3)	1797 (36,9)	9 (34,6)	0,97	28 (100,0)	5 (100,0)	-
<i>Cistos tecaluteínicos</i>	663 (13,5)	646 (13,3)	2 (7,7)	0,40	13 (46,4)	2 (40,0)	0,79
<i>Pré-eclâmpsia</i>	625 (12,7)	609 (12,5)	2 (7,7)	0,46	11 (39,3)	3 (60,0)	0,39
<i>Hiperêmese</i>	1127 (22,9)	1118 (23,0)	1 (3,9)	0,02	8 (28,6)	0 (0,0)	0,17
<i>Hipertireoidismo</i>	241 (4,9)	229 (4,7)	2 (7,7)	0,47	9 (32,1)	1 (20,0)	0,58
<i>Síndrome de desconforto respiratório</i>	42 (0,9)	36 (0,7)	0 (0,0)	0,66	6 (21,4)	0 (0,0)	0,25
Desfecho materno				0,10			0,91
<i>Remissão espontânea</i>	3908 (79,3)	3857 (79,2)	24 (92,3)		23 (82,1)	4 (80,0)	
<i>NTG pós-molar</i>	1018 (20,7)	1010 (20,8)	2 (7,7)		5 (17,9)	1 (20,0)	
<i>Tempo para remissão (semanas)</i>	12 (8-13)	12 (8-13)	5 (5-6)	<0,01	8,5 (6-14)	9 (8-16)	0,51
Desfecho perinatal							0,41
<i>Interrupção da gravidez ou antecipação do parto por complicação materna sem sobrevida perinatal</i>					11 (39,3)	1 (20,0)	
<i>Parto de um bebê viável com sobrevida perinatal</i>					17 (60,7)	4 (80,0)	

Fonte: Elaborada pela autora, 2022

Notas: *Teste Qui-quadrado ou Mann-Whitney

Os casos de mola única diferiram na idade materna (24 vs 34 anos, $p<0,01$), idade gestacional no diagnóstico (10 vs 7 semanas, $p<0,01$), níveis de hCG pré-aspiração (200.000 vs 99.000 UI/L, $p<0,01$), ocorrência de sangramento transvaginal (60,5% vs 26,9%, $p<0,01$) e hiperêmese (23% vs 3,9%, $p=0,02$) na apresentação, e tempo de remissão (12 vs 5 semanas, $p<0,01$), entre o MH após CE versus após ICSI. No entanto, não foi observada diferença nos casos de gravidez molar gemelar, independentemente da forma de fertilização que deu origem ao MH, exceto histopatologia molar ($p=0,01$) com maior ocorrência de MHP (10,7 vs 40,0%).

A Tabela 2 avalia as características demográficas, clínicas e reprodutivas dos pacientes com mola única ou gemelar após ICSI. Entre os casos de MH após ICSI, a mola única é mais comum que a mola gemelar, 83,9% (26/31) versus 16,1% (5/31), respectivamente.

Tabela 2 - Características Demográficas, Clínicas e Reprodutivas dos pacientes com mola única ou gemelar após ICSI

Variáveis	ICSI		<i>p</i> -valor
	Gestação de mola única (n=26)	Gestação gemelar molar (n=5)	
Idade (anos)	34,5 (28-38)	32 (29-32)	0,36
Gravidade	2 (2-3)	2 (1-2)	0,14
Paridade	0 (0-0)	0 (0-0)	0,31
Idade gestacional no diagnóstico	7 (7-8)	15 (13,5-18)	<0,01
hCG pré-aspiração (IU/L)	99.000 (80.000-110.000)	98.000 (90.000-550.000)	0,61
Histopatologia			0,11
<i>MHC</i>	23 (88,5)	3 (60,0)	
<i>MHP</i>	3 (11,5)	2 (40,0)	
Indicação do tratamento de infertilidade			0,72
<i>Infertilidade feminina</i>	2 (7,7)	0 (0,0)	
<i>Infertilidade masculina</i>	10 (38,5)	1 (20,0)	
<i>Infertilidade de ambos</i>	11 (42,3)	3 (60,0)	
História obstétrica de MH	3 (11,5)	1 (20,0)	
Origem do oócito			<0,01
<i>Autólogo</i>	17 (65,4)	0 (0,0)	
<i>Doação</i>	9 (34,6)	5 (100,0)	
Transferência embrionária			0,95
<i>A fresco</i>	16 (61,5)	3 (60,0)	
<i>Embrião criopreservado</i>	10 (38,5)	2 (40,0)	
Complicações médicas na admissão			
<i>Sangramento transvaginal</i>	7 (26,9)	3 (60,0)	0,15
<i>Útero aumentado para idade gestacional</i>	9 (34,6)	5 (100,0)	<0,01

<i>Cistos tecaluteínicos</i>	2 (7,7)	2 (40,0)	0,05
<i>Pré-eclâmpsia</i>	2 (7,7)	3 (60,0)	<0,01
<i>Hiperêmese</i>	1 (3,9)	0 (0,0)	0,65
<i>Hipertireoidismo</i>	2 (7,7)	1 (20,0)	0,40
<i>Insuficiência respiratória</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Desfechos			0,40
<i>Remissão espontânea</i>	24 (92,3)	4 (80,0)	
<i>NTG pós-molar</i>	2 (7,7)	1 (20,0)	
Tempo para remissão (semanas)	5 (5-6)	9 (8-16)	<0,01

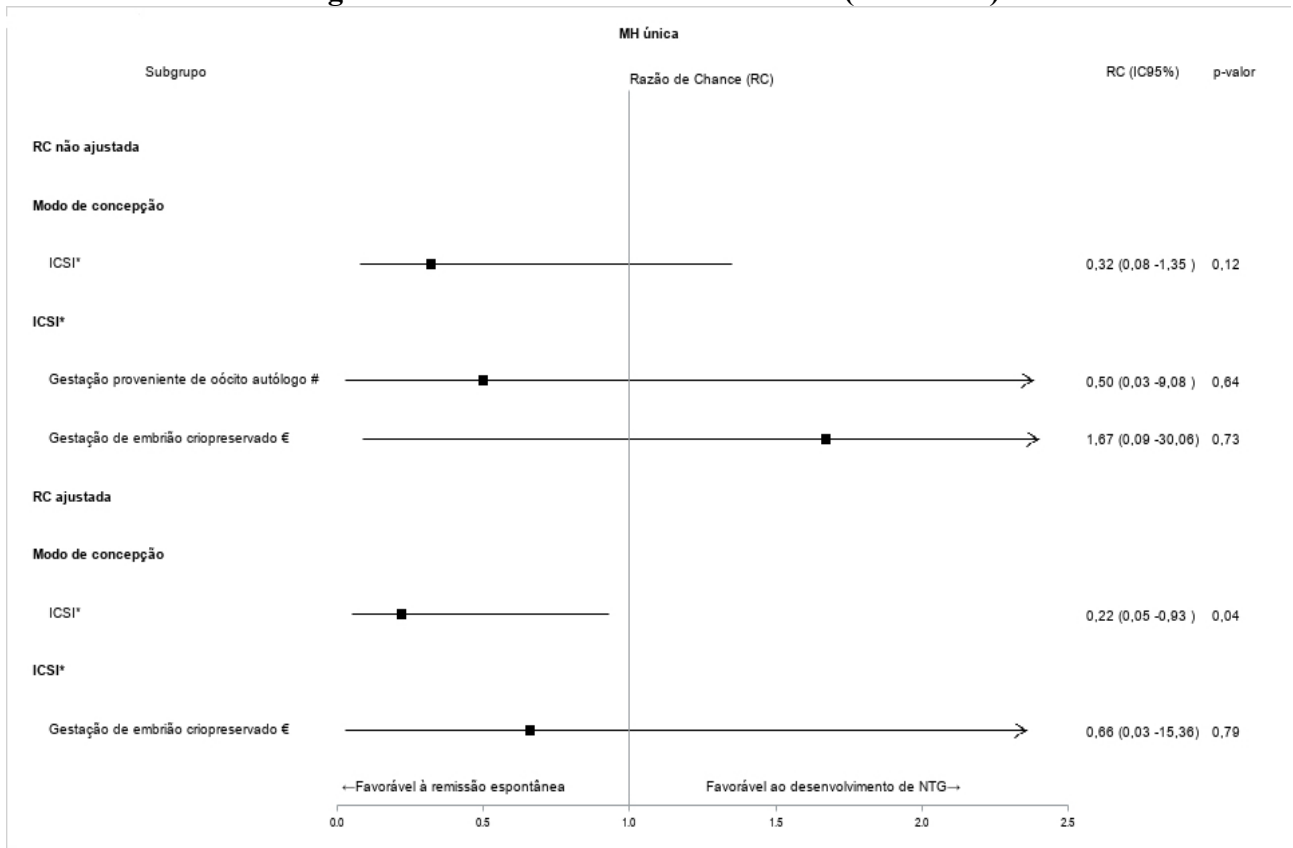
Fonte: Elaborada pela autora, 2022

No entanto, ao analisar a prevalência de mola única após ICSI entre todos os casos de mola única, os casos após ICSI representam apenas 0,5% (26/4893). Já a prevalência de mola gemelar após ICSI, quando comparados a todos os casos de mola gemelar, representa 15% (5/33), sendo uma prevalência 30 vezes menor.

Além disso, a mola única após ICSI diferiu da mola gemelar após ICSI, apresentando menor idade gestacional ao diagnóstico (7 vs 15 semanas, $p<0,01$), teve menor ocorrência de MH após ICSI de doação de oócitos (34,6 vs 100%, $p<0,01$), menor ocorrência de útero aumentado para a idade gestacional (34,6 vs 100%, $p<0,01$) e pré-eclâmpsia (7,7 vs 60%) na apresentação, além de menor tempo de remissão (5 vs 9 semanas, $p<0,01$).

A regressão logística univariada analisando a razão de chances para ocorrência de NTG pós-molar após ICSI demonstra que não há variável preditora para esse desfecho (Figura 2). MH única após ICSI não é fator de risco para NTG pós-molar ($p=0,12$), quando comparado aos casos de MH única após CE. Da mesma forma, o uso de oócito autólogo ($p=0,64$), comparado ao uso de oócito doado, e a transferência de embriões criopreservados ($p=0,73$), comparada à transferência de embrião fresco não foram associados à ocorrência de NTG pós-molar.

Figura 2 – Gráfico de Razão de chances (*Odds ratio*)



Fonte: Elaborada pela autora, 2022

Notas:

MH - Mola hidatiforme.

SC – Concepção espontânea.

[IC95%] - Razão de chances ajustada e intervalo de confiança de 95%. *p*-valor avaliado pelo teste Wald Qui-quadrado.

*SC como referência

Doação de oócitos como referência

€ Transferência de embriões frescos como referência.

Não foi possível realizar regressão logística univariada ou multivariada nas seguintes variáveis: idade >40 anos, nível de hCG pré-evacuação ≥ 100.000 UI/L, histologia de mola hidatiforme completa, presença ≥ 2 complicações médicas na apresentação, infertilidade feminina ou masculina, história obstétrica de mola hidatiforme, para casos de mola única após ICSI e para nenhuma das variáveis estudadas para mola gemelar após ICSI.

No entanto, após ajuste para idade materna e histopatologia de MHC, a regressão logística multivariada mostrou que MH após ICSI teve uma razão de chances ajustada de 0,22 (IC 95%: 0,05-0,93, $p=0,04$), sugerindo menor ocorrência de NTG pós-molar quando comparado a MH após CE. Por outro lado, a transferência de embrião criopreservado quando comparada à transferência de embrião a fresco não foi associada a uma maior ocorrência de NTG pós-molar em MH única após casos de ICSI (p -valor 0,79) (Figura 2).

4 DISCUSSÃO

4.1 Principais achados

MH única após ICSI é diagnosticada mais cedo, com menos complicações clínicas e menor tempo para remissão. Essas pacientes são provavelmente mais acompanhadas no início da gravidez do que pacientes com CE.

Embora a MH após ICSI tenha uma taxa mais baixa de progressão para NTG (7,7 vs 20,8%), não houve significância estatística. No entanto, após ajuste para idade materna e histopatologia de MHC, a regressão logística multivariada mostrou que MH única após ICSI tem menor chance de desenvolver NTG pós-molar em comparação com MH após CE.

Isso é especialmente interessante quando se considera que a prevalência de MHC foi maior do que MHP após ICSI, e que MHC tem maior chance de progressão para NTG pós-molar do que MHP (15-20% vs 1-5%, respectivamente). O achado de menor ocorrência de NTG pós-molar em nosso estudo, mesmo com maior prevalência de MHC, possivelmente se deve ao fato de que MHC após ICSI resulta de uma concepção homocigótica diploide diândrica, que tem chance três vezes menor de desenvolver pós-molar NTG, quando comparados aos casos de MHC por concepção heterocigótica diploide diândrica, exatamente como relatado em nosso estudo (BAASANJAV *et al.*, 2010).

4.2 Resultados no contexto do que é conhecido

Dados da *Human Fertility and Embryology Authority*, que coleta informações sobre gestações após RA no Reino Unido, avaliaram a ocorrência de MH após RA. Ao analisar MH após ICSI, com transferência de embrião a fresco, obtiveram incidência 5 a 6 vezes menor quando comparados aos casos de MH após CE. Embora não tenha comparado especificamente MH após casos de ICSI, foi relatado aumento da ocorrência de NTG em 50 a 100% a partir da MH após ICSI, com transferência de embrião criopreservado, quando comparado à transferência de embrião a fresco (NICKKHO-AMIRY *et al.*, 2019).

Como os dados sobre todos os resultados de ICSI, incluindo MH, geralmente não são coletados, não podemos comentar sobre a ocorrência de MH na população que realizou ICSI em nosso estudo. No entanto, nossos achados não mostraram um risco aumentado de NTG pós-molar em casos de MH única após ICSI e transferência de embrião criopreservado.

Como a fertilização por ICSI deve prevenir a inseminação de dois espermatozoides no oócito, a ocorrência de MH após ICSI ocorre, na maioria dos casos, da fertilização do oócito por um espermatozoide diploide ou por um espermatozoide haploide com reduplicação da DNA, que afeta aproximadamente 0,2% em homens saudáveis e um nível superior de 1-2% em homens com infertilidade. Se esta situação ocorrer em um oócito normal, ocorrerá MHP e, caso o oócito não contenha mais material genético, ocorrerá MHC (MACAS; IMTHURN; KELLER, 2001).

O Quadro Complementar 4 apresenta um resumo da revisão da literatura com casos de MH gemelar após ICSI. Essas pacientes apresentaram maior taxa de interrupção da gravidez e menor sobrevivência perinatal do feto normal em relação aos casos apresentados neste estudo. Isso possivelmente está associado ao fato de os casos incluídos neste estudo serem acompanhados em CR de DTG, com experiência no manejo dessa situação clínica. Vale ressaltar que a ocorrência de NTG pós-molar em casos de MH gemelar após ICSI encontrada na revisão de literatura foi semelhante aos casos apresentados neste estudo.

Quadro Complementar 4 - Revisão da literatura relatando casos de mola gemelar após injeção intracitoplasmática de espermatozoide

Autor	País	Caso	ICSI	Cenário clínico	Desenvolvimento de NTG
Petignat <i>et al.</i> , 2001	Suíça	1 caso de MHC e feto normal	Transferência a fresco com oócito autólogo	29 anos, interrupção da gravidez por pré-eclâmpsia grave com 15 semanas de gestação	Não
Bovicelli <i>et al.</i> , 2004	Itália	1 caso de MHC e gêmeos normais	Não reportada	32 anos, nascimento com 31 semanas devido a cardiocografia não tranquilizadora em um dos gêmeos. Apenas um concepto sobreviveu.	Não
Hamanoue <i>et al.</i> , 2006	Japão	1 caso de MHC e feto normal	Transferência a fresco com oócito autólogo	40 anos, trabalho de parto prematuro e nascimento com 33 semanas de gestação e histerectomia para prevenção de NTG. O concepto sobreviveu	Não
Yanik <i>et al.</i> , 2006	Turquia	1 caso de MHP e gêmeos normais	Transferência a fresco com oócito autólogo	25 anos, interrupção da gravidez por hemorragia com 18 semanas de gestação	Não
Yamada <i>et al.</i> , 2008	Japão	1 caso de MHC e gêmeos normais	Transferência a fresco, mas não mencionou a origem do oócito	33 anos, interrupção da gravidez por pré-eclâmpsia grave com 15 semanas de gestação	Sim (2 ciclos de MTX e 5 ciclos de EMA/CO)
Dedes <i>et al.</i> , 2008	Grécia	1 caso de MHC e feto normal	Não reportado	32 anos, trabalho de parto prematuro e nascimento com 26 semanas de gestação. O concepto não sobreviveu	Não
Vandenhove <i>et al.</i> , 2008	Bélgica	1 caso de MHC e feto normal	Não reportado	31 anos, interrupção da gravidez por hemorragia com 18 semanas de gestação	Sim (MTX, sem informação sobre o número de ciclos)
Dolapcioglu <i>et al.</i> , 2009	Turquia	1 caso de MHC e feto normal	Não reportado	34 anos, hemorragia e parto com 29 semanas de gestação. O concepto sobreviveu	Não
Kashani <i>et al.</i> , 2009	Irã	2 casos de MHC e feto normal	Não reportado	29 anos, pré-eclâmpsia grave e morte fetal intrauterina com 19 semanas de gestação	Sim (MTX, sem informação sobre o número de ciclos)
Moini <i>et al.</i> , 2011	Irã	1 caso de MH e feto normal	Não reportado	39 anos, nascimento com 39 semanas de gestação. O concepto sobreviveu	Não

Tan&Yu 2012	Singapura	1 caso de MH e feto normal	Transferência de embrião criopreservado, mas não mencionou a origem do oócito.	33 anos, hipertireoidismo e hiperêmese e interrupção da gravidez no meio do trimestre (não informou idade gestacional)	Sim (sem informações sobre o tratamento)
Ferraz <i>et al.</i> , 2013	Brasil	1 caso de MHC e feto normal	Não reportado	39 anos, hipertireoidismo subclínico e interrupção eletiva da gravidez com 14 semanas de gestação	Sim (sem informações sobre o tratamento)
Fatima <i>et al.</i> , 2014	Bangladesh	1 caso de HMC e gêmeos normais	Não reportado	29 anos, nasceu com 37 semanas de gestação. Os gêmeos sobreviveram	Não
Couto <i>et al.</i> , 2015	Portugal	1 caso de MH e feto normal	Transferência de embrião criopreservado com oócito autólogo.	33 anos, interrupção eletiva da gravidez às 8 semanas de gestação	Sim (5 ciclos de EMA/CO)
Rao <i>et al.</i> , 2015	Índia	2 casos de MHP e feto normal	Oócito doado; sem informação sobre a transferência embrionária. Não reportado.	24 anos, restrição de crescimento intrauterino e parto com 32 semanas de gestação. O concepto sobreviveu. 27 anos, trabalho de parto prematuro e nascimento com 31 semanas de gestação. O concepto sobreviveu.	Não Sim (2 ciclos de MTX)
Giorgione <i>et al.</i> , 2017	Itália	2 casos de MH e feto normal	Não reportado. Não reportado.	33 anos, hipertireoidismo e interrupção da gravidez com 13 semanas de gestação. 31 anos, hipertireoidismo, hiperêmese e interrupção da gravidez com 20 semanas de gestação.	Sim (sem informação do tratamento) Não
Bansal <i>et al.</i> , 2020	Índia	1 caso de MHC e feto normal	Transferência de embrião a fresco com oócito autólogo	29 anos, interrupção eletiva da gravidez às 8 semanas de gestação.	Não
Alpay <i>et al.</i> , 2021	Turquia	1 caso de MHC e feto normal	Não reportado.	33 anos, pré-eclâmpsia grave e parto com 26 semanas de gestação. O concepto sobreviveu.	Sim (6 ciclos de MTX)
Irani <i>et al.</i> , 2022	Irã	1 caso de MHC e feto normal	Transferência de embrião criopreservado, mas não mencionou a origem do oócito.	36 anos, aborto retido com 8 semanas de gestação.	Não

Sheng <i>et al.</i> , 2022	China	1 caso de MHC e feto normal	Transferência de embrião criopreservado, mas não mencionou a origem do oócito.	32 anos, interrupção da gravidez por hipertireoidismo e hemorragia com 18 semanas de gestação.	Não
Resumo dos dados clínicos de 20 casos de gravidez molar gemelar após ICSI		12 casos de MHC e feto normal 2 casos de MHP e feto normal 5 casos de MH (sem histologia precisa da mola hidatiforme) e feto normal 4 casos de trigêmeos: 3 MHC e gêmeos normais e 1 MHP e gêmeos normais		Mediana de 32 anos (1º e 3º quartis: 29-33 anos). Interrupção da gravidez ou parto devido a complicações médicas maternas em 47,8% (11/23) das pacientes. Idade gestacional na interrupção da gravidez: 15 semanas (1º e 3º quartis: 13-18 semanas). Idade gestacional ao nascimento: 31 semanas (1º e 3º quartis: 29-33 semanas). O concepto sobreviveu em 31,5% (6/19) dos casos de gemelares molares e 37,5% (3/8) nos casos de trigêmeos molares.	NTG pós-molar em 39,1% (9/23) dos casos, com apenas um caso de NTG de alto risco OMS/FIGO e regime de multiagentes no início do tratamento

Fonte: Elaborado pela autora, 2022.

Notas:

MTX. Metotrexato.

EMA/CO. Etoposide, MTX, Actinomicina-D, Ciclofosfamida, Oncovin.

OMS/FIGO. Organização Mundial da Saúde / Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia.

Mostramos que a ocorrência de MH gemelar após ICSI é 35,6 vezes mais comum (5/28) do que MH única após ICSI (26/4867). Neste estudo, MH gemelar após ICSI representou 17,8% dos casos de MH gemelar, semelhante ao achado de MH gemelar após RA no *New England Trophoblastic Disease Center* (15%) (LIN *et al.*, 2017).

O Quadro Complementar 5 apresenta um resumo da revisão da literatura com casos de MH única após ICSI. As pacientes apresentavam idade materna semelhante à encontrada neste estudo, que foi significativamente maior em relação ao MH única após CE. A revisão da literatura mostrou que metade dos casos de MH única após ICSI era assintomática e nenhuma paciente desenvolveu uma complicação clínica grave na apresentação. Semelhante aos nossos achados, mostraram menor ocorrência de complicação clínica na apresentação nos casos de MH única após ICSI.

Quadro Complementar 5 - Revisão da literatura relatando casos de gravidez molar única após ICSI.

Autor	País	Caso	Indicação para ICSI	ICSI	Cenário Clínico	Desenvolvimento de NTG
Wood <i>et al.</i> , 2002	Reino Unido	MHP	Infertilidade primária devido à endometriose feminina e subfertilidade masculina	Transferência a fresca com oócito autólogo	35 anos, sangramento, US sugestivo de MHP. Idade gestacional na interrupção da gravidez não relatada com precisão (cerca de 7 semanas)	Não reportado
Ulug <i>et al.</i> , 2004	Turquia	MHP	Infertilidade primária devido ao fator masculino (oligoastenoteratozoospermia grave)	Transferência de embrião criopreservado com oócito autólogo	36 anos, assintomática, US sugestiva de aborto retido. D&C com 7 semanas de gestação	Não
Dalmia <i>et al.</i> , 2005	Reino Unido	MHP	Não reportado	Não reportado	29 anos, assintomático, US sugestivo de malformação fetal múltipla. Interrupção eletiva da gravidez com 15 semanas	Não reportado
AMHed <i>et al.</i> , 2008	Reino Unido	2 MHP	Infertilidade primária devido ao fator masculino (oligoastenoteratozoospermia grave) Infertilidade primária devido ao fator masculino (oligoastenoteratozoospermia grave)	Transferência de embrião criopreservado com oócito autólogo Transferência de embrião criopreservado com oócito autólogo	34 anos, assintomática, US sugestiva de aborto retido. D&C com 8 semanas de gestação 29 anos, sangramento, US sugestiva de aborto retido. D&C com 9 semanas de gestação	Não reportado Não reportado
Savage <i>et al.</i> , 2013	Reino Unido	MHP	Infertilidade primária devido ao fator masculino (oligoastenoteratozoospermia grave)	Transferência de embrião criopreservado com oócito autólogo	29 anos, sangramento, US sugestiva de aborto retido. D&C com 9 semanas de gestação	Não

Chung <i>et al.</i> , 2018	Taiwan	MHP	História médica de CMH em 2015 e aborto retido em 2016	Transferência de embrião criopreservado com oócito autólogo	36 anos, assintomático, US sugestivo de MHP, confirmado por BVC. Interrupção da gravidez com 14 semanas de gestação	Não reportado
Dzyubak <i>et al.</i> , 2020	Canadá	MHC	Não relatado, mas a paciente era portadora gestacional	Transferência de embrião criopreservado com doação de óvulos	33 anos, nível de hCG pré-evacuação de 287.645 UI/L, apresentando hemorragia. D&C com 8 semanas de gestação	Não
Zhou <i>et al.</i> , 2021	Estados Unidos	MHC	Infertilidade secundária devido à diminuição da reserva ovariana feminina e infertilidade de fator masculino leve	Transferência de embrião criopreservado com oócito autólogo	42 anos, assintomática, US sugestiva de aborto retido. Misoprostol para interrupção da gravidez com 7 semanas de gestação	Não
Usui <i>et al.</i> , 2021	Japão	MHC	Infertilidade primária devido ao fator masculino (oligoastenoteratozoospermia grave)	Transferência a fresco com oócito autólogo	29 anos, sangramento, US sugestivo de MH. D&C com 8 semanas de gestação	Sim (1 ciclo de MTX com toxicidade: mucosite, 1 ciclo de Act-D com toxicidade: ↑ enzima hepática, 5 ciclos de E)
Resumo dos dados clínicos de 10 casos de gravidez molar única após ICSI			3 casos de MHC 7 casos de MHP 50% dos casos tiveram fator masculino como indicação para ICSI (oligoastenoteratozoospermia grave)		Mediana de 33 anos (1° e 3° quartis: 29-35 anos). 50% das pacientes eram assintomáticas e nenhuma apresentou complicações médicas graves. Idade gestacional na evacuação molar: 8 semanas (1° e 3° quartis: 7-9).	NTG pós-molar em 20% (1/5) dos casos que apresentaram essa informação, sem nenhum caso de NTG de alto risco OMS/FIGO.

Fonte: Elaborado pela autora, 2022

Notas:

D&C. Dilatação e curetagem.

BVC. Biópsia de vilosidade coriônica.

MTX. Metotrexato. Act-D. Actinomicina-D. E. Etoposide.

Possivelmente, devido à maior atenção à gravidez e seu desenvolvimento precoce, a MH única após ICSI é diagnosticada mais precocemente do que a MH após a CE. Devido ao diagnóstico precoce, não só os níveis de hCG pré-aspiração são menores, mas também a ocorrência de complicações médicas. No entanto, sabe-se que o diagnóstico precoce não diminui a progressão para NTG pós-molar (BRAGA *et al.*, 2017).

Metade dos casos de MH única apresentados no Quadro Suplementar 5 não teve o desfecho de remissão espontânea ou desenvolvimento de NTG pós-molar, possivelmente por não terem sido acompanhados em CR DTG. Nosso estudo é o primeiro a demonstrar que MH única após ICSI é menos propensa a desenvolver NTG pós-molar. Isso possivelmente está associado ao fato de a MHC após ICSI ocorrer por fertilização homocigótica diploide, que está associada a uma maior taxa de remissão espontânea quando comparada à MHC heterocigótica (ZHENG *et al.*, 2020).

4.3 Pontos fortes e limitações do estudo

Até onde sabemos, este é o primeiro estudo a avaliar a história natural da MH após ICSI em uma série de casos de um Centro de Referência de DTG, permitindo descrever não apenas a apresentação clínica desses casos, mas também sua progressão para NTG pós-molar, além de comparar esses resultados com os casos de NTG seguidos de MH após CE. Considerando que a literatura sobre o assunto provém apenas de relatos de casos, este estudo também apresenta a maior experiência mundial em MH após ICSI.

Entretanto, nosso estudo tem várias limitações. A natureza retrospectiva da análise dos dados dos prontuários precisa ser destacada como um viés no desenho do estudo. Além disso, mesmo considerando que este trabalho apresenta a maior experiência já relatada em MH após ICSI, o número limitado de casos não permitiu análises mais específicas que poderiam ter definido outros fatores associados ao desenvolvimento de NTG pós-molar em casos de MH após ICSI. Além disso, a falta de dados sobre o número de gestações após ICSI no banco de dados oficial brasileiro SisEmbryo não permitiu avaliar o risco de MH após ICSI e, portanto, comparar esse desfecho com os casos de MH após CE.

4.4 Implicações clínicas

MH única após ICSI tem níveis mais baixos de hCG pré-aspiração, menos complicações clínicas na apresentação, alcança remissão mais rápida e são menos propensas a desenvolver NTG pós-molar quando comparados com MH única após CE.

Em casos selecionados, em que se deseja excluir por meio de diagnóstico genético pré-implantacional a transferência de um embrião com MH, especialmente em pacientes com mola recorrente/familiar ou mutações genéticas reconhecidas associadas a esse desfecho, pode ser útil realizar um teste genético adjunto como o STR, além do teste genético pré-implantacional para aneuploidias (PGT-A - *preimplantation genetic testing for aneuploidy*) (PAULSON, 2021)

Juntos, eles determinam a contribuição parental do embrião derivado do oócito fertilizado anormalmente, e podem mostrar que o status euploide relatado no PGT-A evidencia um único conjunto de alelos derivados do pai com homozigose em cada *locus* na MH, sendo, portanto, uma diploidia diândrica. Nesse sentido, haveria exclusão deste embrião com MHC de futuras transferências embrionárias.

4.5 Implicações da Pesquisa

É imprescindível que os bancos de dados oficiais de RA incluam MH após ICSI. Além disso, mais pesquisas devem ser realizadas sobre a possível influência da doação de oócitos e transferência de embriões criopreservados na ocorrência de MH após ICSI, bem como o impacto do congelamento ou vitrificação de oócitos neste desfecho.

6 CONCLUSÕES

A mola hidatiforme única após ICSI tem menos complicações clínicas na apresentação e menor risco de desenvolver NTG pós-molar quando comparada à MH após concepção espontânea. Nos casos de MH após ICSI, há uma chance maior de desenvolvimento de MH gemelar entre gestações gemelares do que MH única entre gestações únicas.

Enquanto os casos de mola gemelar após ICSI não parecem diferir daqueles após CE, MH única após ICSI tem níveis mais baixos de hCG pré-aspiração, menor ocorrência de complicações clínicas na apresentação, menor tempo de remissão e menor ocorrência de NTG pós-molar, quando comparado ao MH única após CE.

REFERÊNCIAS

- BAASANJAV, B. *et al.* The risk of post-molar gestational trophoblastic neoplasia is higher in heterozygous than in homozygous complete hydatidiform moles. **Hum Reprod.**, n. 25, v. 5, p. 1183-1191, 2010.
- BATES, M. *et al.* Is there a relationship between treatment for infertility and gestational trophoblastic disease? **Hum Reprod.**, v. 19, n. 2, p. 365-367, 2004.
- BELFORT, P.; BRAGA, A. Mudanças na apresentação clínica da gravidez molar. **Rev Bras de Ginecol Obstet.**, v. 6, n.26, p. 483–484, 2004.
- FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA (FEBRASGO). Doença trofoblástica gestacional: protocolos Febrasgo. FEBRASGO, São Paulo, v. 24, p. 4-37, 2021 Disponível em: <https://www.febrasgo.org.br/images/pec/anticoncepcao/n24---O---Doena-trofoblstica-gestacional.pdf>.
- BRAGA, A. *et al.* Changing trends in the clinical presentation and management of complete hydatidiform mole among brazilian women. **Int J Gynecol Cancer.**, v. 5, n. 26, p. 984-990, 2016.
- 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.
- COUTO, S. *et al.* Gestational trophoblastic neoplasia after in vitro fertilization and embryo-transfer. **Middle East Fertil Soc Journal.**, v. 21, n. 3, p. 199-203, 2016.
- DZYUBAK, O. *et al.* Persistent complete hydatidiform molar pregnancy following assisted reproductive technology in a gestational carrier: case report. **Gynecol Oncol Rep.** v. 34, p. 100646, 2020.
- FADDY, M. J.; GOSDEN, M. D.; GOSDEN, R. G. A demographic projection of the contribution of assisted reproductive technologies to world population growth. **Reprod Biomed Online.**, n. 36, v. 4, p. 455-458, 2018.
- FATIMA. P. *et al.* Outcome of triplet pregnancy with hydatidiform mole and coexisting twin live fetus following ICSI. **Mymensingh Med J.** v. 23, n. 3, p. 590-594, 2014.
- FERRAZ, T. J. *et al.* Complete mole in a dichorionic twin pregnancy after intracytoplasmic sperm injection. **Rev Bras Ginecol Obstet.**, v. 35, n. 1, p. 39-43, 2013.
- INTERNATIONAL FEDERATION OF GYNECOLOGY AND OBSTETRICS (FIGO). FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia, 2000. **Int J Gynecol Obstet.**, n. 77, v. 3, p. 285–287, 2002.
- FISHER, R. A.; MAHER, G. J. Genetics of gestational trophoblastic disease. **Best Pract Res**

Clin Obstet Gynaecol., n. 74, p. 29-41, 2021.

FLUKER, M. R.; YUZPE, A. A. Partial hydatidiform mole following transfer of a cryopreserved- thawed blastocyst. **Fertil Steril.**, v. 4, n. 74, 2000.

FREITAS, F. *et al.* Gestational trophoblastic neoplasia lethality among Brazilian women: A retrospective national cohort study. **Gynecol Oncol.**, v. 2, n. 158, p. 452-459, 2020.

FRITZ, M. A. S. L. **Endocrinologia ginecológica clínica e infertilidade**. 8 ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2015.

HOFFMAN *et al.* **Ginecologia de Willians**. 2 ed. Rio de Janeiro: Artmed, 2014.

JIANZHONG, S.; XIAOFANG, S.; Genetically identified complete hydatidiform mole coexisting with a normal fetus following IVF-ET. **J Med Coll PLA.**, v. 24, n. 6, p. 360–365, 2009.

LAWLER, S. D.; FISHER, R. A. Genetic studies in hydatidiform mole with clinical correlations. **Placenta.**, v.8, n. 1, p. 77-88, 1987.

LI, L. L. *et al.* Meta-analysis on the possible association between in vitro fertilization and cancer risk. **Int J Gynecol Cancer.**, v. 23, n. 1, p. 16-24, 2013.

LIN, L. H. *et al.* Multiple pregnancies with complete mole and coexisting normal fetus in North and South America: a retrospective multicenter cohort and literature review. **Gynecol Oncol.** v.145, n. 1, p. 88–95, 2017.

LOK, C. *et al.*, Practical clinical guidelines of the EOTTD for treatment and referral of gestational trophoblastic disease. **Eur J Cancer.**, v. 130, p. 228-240, 2020.

MACAS, E., IMTHURN, B., KELLER, P. J. Increased incidence of numerical chromosome abnormalities in spermatozoa injected into human oocytes by ICSI. **Hum Reprod.**, v. 16, n. 1, p. 115-120, 2001.

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.

MANGILI, G., *et al.* Trophoblastic disease review for diagnosis and management. **Int J Gynecol Cancer.**, n. 24, v. 3, 2014.

MONTENEGRO, C. A. B.; REZENDE FILHO, J. **Obstetrícia**. 13. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

NGAN, H. Y. S.; SECKL, M. J.; BERKOWITZ, R. S. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. **Int J Gynaecol Obstet.**, v. 142, n. 2, p. 79-85, 2018.

NICKKHO-AMIRY, M. *et al.* Hydatidiform molar pregnancy following assisted reproduction. **J Assist Reprod Genet.**, v. 36, n. 4, p. 667-671. 618, 2019.

PAULSON, R. J. Can we use in vitro fertilization with preimplantation genetic testing to avoid

molar pregnancies? **Fertil Steril.**, v. 2, n. 2, p. 137, 2021.

PRACTICE COMMITTEE OF THE AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE. Fertility evaluation of infertile women: a committee opinion. **Fertil Steril.**, v. 116, n. 5, p. 1255-1265, 2021.

REIGSTAD, M. M., *et al.* Cancer risk among parous women following assisted reproductive technology. **Hum Reprod.**, v. 30, n. 8, p. 1952-1963, 2015.

REUBINO, B. E. *et al.* Intracytoplasmic sperm injection combined with preimplantation genetic diagnosis for the prevention of recurrent gestational trophoblastic disease. **Hum Reprod.**, v.12, n. 4, p. 805-808, 1997.

SAVAGE, P. Partial molar pregnancy after intracytoplasmic sperm injection occurring as a result of diploid sperm usage. **J Assist Reprod Genet.**, v. 30, n. 6, p. 761–764, 2013.

SEBIRE, N. J. *et al.* Updated diagnostic criteria for partial and complete hydatidiform moles in early pregnancy. **Anticancer Res.**, v. 23, n. 2C, p. 1723-1728, 2003.

SECKL, M. J. *et al.* Gestational trophoblastic disease: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Ann Oncol.**, v. 24, n. 6, p. 39–50, 2013.

SHOZU, M.; *et al.* Hydatidiform mole s associated with multi plegestations after assisted reproduction: diagnosis by analysis of DNA fingerprint. **Mol Hum Reprod.**, v. 4, n. 9, p. 877–880, 1998.

SUN, S. Y. *et al.* Changing presentation of complete hydatidiform mole at the New England Trophoblastic Disease Center over the past three decades: does early diagnosis alter risk for gestational trophoblastic neoplasia? **Gynecol Oncol.**, v. 138, n. 1, p. 46-49, 2015.

USUI, H.; SHOZU, M. Spermatogonium-derived complete hydatidiform mole. **N Engl J Med.**, v. 384, n. 10, p. 936-943, 2021.

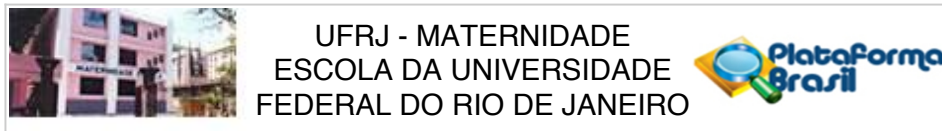
WILLIAMS, C. L., *et al.* Risks of ovarian, breast, and corpus uteri cancer in women treated with assisted reproductive technology in Great Britain, 1991-2010: data linkage study including 2.2 million person years of observation. **BMJ.**, v. 11, jul. 2011.

WOOD, S. J. *et al.* Partial hydatidiform mole following intracytoplasmic sperm injection and assisted zona hatching. **BJOG.**, v.109, n. 8, p. 964-966, 2002.

ZHENG, X.Z., *et al.* Heterozygous/dispermic complete mole confers a significantly higher risk for post-molar gestational trophoblastic disease. **Mod Pathol.**, v. 33, n. 10, p. 1979-1988, 2020.

Anexo A – Parecer Consubstanciado do CEP

ANEXO A – Parecer Consubstanciado – versão 1



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: RISCO DE DOENÇA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL APÓS TRATAMENTO DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA

Pesquisador: TAIANE GESUALDI DE ANDRADE

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: 17881119.2.0000.5275

Instituição Proponente: Maternidade-Escola da UFRJ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

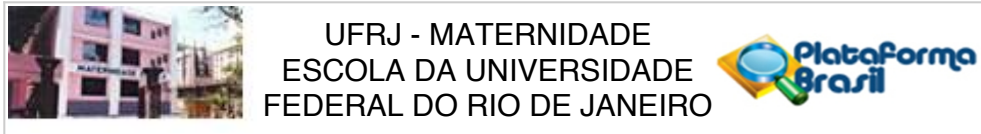
Número do Parecer: 3.522.184

Apresentação do Projeto:

O projeto RISCO DE DOENÇA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL APÓS TRATAMENTO DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA é estudo retrospectivo colaborativo, com análise de prontuários médicos de pacientes com diagnóstico de DTG, atendidas no Centro de Referência de Doença Trofoblástica Gestacional da Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro (ME UFRJ) e o no New England Trophoblastic Disease Center at Brigham and Women's Hospital of Harvard Medical School, entre janeiro de 2000 a dezembro de 2019.

A disseminação e o crescente uso dos tratamentos de reprodução assistida geram preocupação em relação aos riscos maternos. Isso porque não está bem estabelecido na literatura médica o risco de DTG, sem o uso rotineiro de testes genéticos pré- implantacional antes da transferência do embrião. Além disso, as terapias de baixa complexidade também foram pouco estudadas no que diz respeito ao risco de desenvolvimento da DTG. Acrescenta-se a dúvida de que, uma vez com gestação molar, haverá ou não maior taxa de evolução para NTG e, se sim, qual seria seu grau de agressividade (ocorrência de neoplasia metastática, necessidade de quimioterapia por múltiplos agentes, recidiva e óbito). Nesse sentido, torna-se evidente que a literatura médica carece de

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



Continuação do Parecer: 3.522.184

respostas, ainda que o desenvolvimento tecnológico e científico progrida. Essa demanda deve ser suprida com o desenvolvimento desse estudo proposto, podendo trazer maior segurança para as práticas terapêuticas de reprodução assistida.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo geral é Avaliar o risco de desenvolver a DTG após a realização de tratamento de reprodução assistida e sua progressão para NTG. Os Objetivos específicos (A.) Avaliar o risco de desenvolver DTG após a realização de tratamento de reprodução assistida. (B.) Avaliar o risco de progressão para neoplasia trofoblástica gestacional pós-molar no grupo de mulheres que engravidaram espontaneamente versus o grupo que engravidou por reprodução assistida.

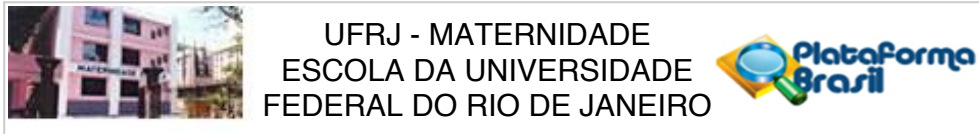
Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Por tratar-se de estudo retrospectivo, os riscos aos participantes da pesquisa são indiretos, relacionados à perda de confidencialidade dos dados dos participantes incluídos nesse estudo. Para minimizar esse risco, os pesquisadores envolvidos nesse estudo se comprometem em analisar os dados de prontuários apenas nas instituições participantes e firmar um termo de confidencialidade para manuseio dos prontuários médicos. Portanto, os pesquisadores irão solicitar ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) a dispensa formal de sua aplicação, e também irão propor ao CEP um Termo de Confidencialidade para manuseio dos prontuários médicos, em anexo. O estudo cumpre as normas vigentes expressas na Resolução no 466/2012 do Conselho Nacional de saúde / Ministério da Saúde, e em suas complementares (Resolução 240/97, 251/97, 303/00, 304/00 do CNS / MS, e assume o compromisso de assegurar confidencialidade e privacidade dos dados que serão obtidos dos prontuários. Da mesma forma, por tratar-se de estudo retrospectivo, não haverá benefícios diretos aos participantes dessa pesquisa. Os benefícios indiretos que esse estudo pode trazer relacionam-se ao conhecimento de eventual relação entre os tratamentos de reprodução assistida e a ocorrência de DTG e sua agressividade.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto é bem interessante e relevante para a comunidade acadêmica. Porém, apresenta algumas questões a serem esclarecidas. Não está claro, a formação da amostra final, a partir de 2 centros de referência distintos, que parecem ser heterogêneos, tanto em termos cronológicos quanto na composição da principal variável independente, que é a gestação após reprodução assistida. Considerando que a Maternidade Escola da UFRJ passou a ser centro de referência de doença trofoblástica a partir de 2013 e a população elegível do estudo será de pacientes a partir do ano de 2000, todas as pacientes de 2000 a 2013 serão do New England Trophoblastic Disease Center at

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



Continuação do Parecer: 3.522.184

Brigham and Women's Hospital of Harvard Medical School? E quanto ao grupo que engravidou através de métodos de reprodução assistida, terão amostras comparáveis nos dois centros? Já que a Maternidade Escola da UFRJ recebe pouquíssimas pacientes de gestação concebidas por métodos de reprodução assistida.

Todo o texto inserido na Plataforma Brasil não apresenta citações apesar de constar lista com 28 referências. O projeto anexado está sem citações ou com as mesmas fora dos padrões ABNT ou Vancouver, sendo a primeira citação número 15.

Os tempos verbais na METODOLOGIA do projeto de pesquisa, estão no passado o que faz parecer que a pesquisa já ocorreu, o que não justificaria o projeto e tampouco a apreciação por este comitê. Leia-se na página 14 "Foram excluídas mulheres que não realizaram o seguimento pós molar completo; mulheres que engravidaram durante o seguimento molar; mulheres que realizaram quaisquer testes pré-implantacional durante o tratamento de reprodução assistida."

Na análise estatística das variáveis, corrigir a aplicação do Procedimento de Bonferroni, pois este se aplica para mais de 2 grupos e não para 2 grupos. E a autora refere que são quatro grupos de estudo.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Temo de compromisso do pesquisador apresentado. Solicitação adequada do termo de dispensa de TCLE. Os Critérios de inclusão para compor os quatro grupos do estudo não estão claros.

Recomendações:

Definir como serão constituídos os grupos controles da pesquisa. Quais serão os critérios dentre a população elegível para constituição do grupo controle dos dois centros de referência?

Caracterizar os dois locais de estudo, em relação ao perfil das pacientes atendidas em ambos os centros e ao histórico como centro de referência de doença trofoblástica.

Corrigir os tempos verbais do projeto de pesquisa, pois se a pesquisa já ocorreu, não se justifica o projeto e tampouco a apreciação por este comitê.

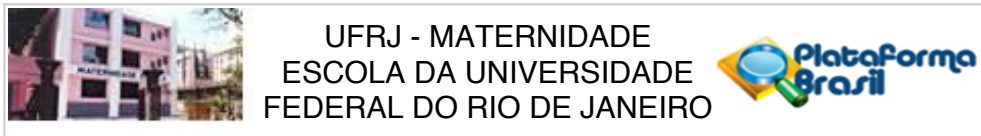
Retirar a palavra "risco" do desfecho primário.

Corrigir a aplicação do Procedimento de Bonferroni, na análise estatística das variáveis, pois este se aplica para mais de 2 grupos e não para 2 grupos.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

(1) Definir como serão constituídos os grupos controles da pesquisa. Quais serão os critérios

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



Continuação do Parecer: 3.522.184

- dentre a população elegível para constituição do grupo controle dos dois centros de referência?
- (2) Caracterizar os dois locais de estudo, em relação ao perfil das pacientes atendidas em ambos os centros e quanto ao histórico como centro de referência de doença trofoblástica.
- (3) Corrigir os tempos verbais do projeto de pesquisa, pois se a pesquisa já ocorreu, não se justifica o projeto e tampouco a apreciação por este comitê.
- (4) Retirar a palavra "risco" do desfecho primário.
- (5) Corrigir a aplicação do Procedimento de Bonferroni, na análise estatística das variáveis, pois este se aplica para mais de 2 grupos e não para 2 grupos.

Considerações Finais a critério do CEP:

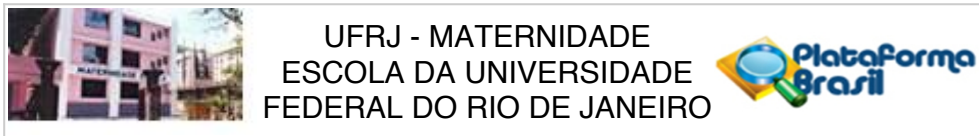
As pendências devem ser respondidas em um arquivo word, em separado, e as alterações devem ser inseridas no corpo do projeto, com destaque em vermelho. Ambos os arquivos, ou outros que julgarem necessários, deverão ser enviados ao CEP ME-UFRJ em até 30 dias após a emissão do Parecer Consubstanciado pelo Colegiado.

OBS.: O parecer consubstanciado, emitido pelo colegiado, encontra-se disponível na árvore lateral esquerda de arquivos, na pasta "Pareceres".

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1307708.pdf	03/07/2019 16:55:40		Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto.pdf	03/07/2019 16:53:31	TAIANE GESUALDI DE ANDRADE	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoTaiane.pdf	03/07/2019 11:14:46	TAIANE GESUALDI DE ANDRADE	Aceito
Orçamento	Orcamento.xlsx	03/07/2019 11:14:26	TAIANE GESUALDI DE ANDRADE	Aceito
Cronograma	Cronograma.xlsx	03/07/2019 11:10:16	TAIANE GESUALDI DE ANDRADE	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	ParecerdoComiteGestordePesquisaTaiane_Gesualdi_de_Andrade.pdf	01/07/2019 20:02:18	TAIANE GESUALDI DE ANDRADE	Aceito
Declaração de Pesquisadores	NewEnglandGTDcenterletter.pdf	01/07/2019 20:00:49	TAIANE GESUALDI DE ANDRADE	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento /	Termocompromissodissertacao.pdf	01/07/2019 19:59:29	TAIANE GESUALDI DE ANDRADE	Aceito

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



Continuação do Parecer: 3.522.184

Justificativa de Ausência	Termocompromissodissertacao.pdf	01/07/2019 19:59:29	TAIANE GESUALDI DE ANDRADE	Aceito
---------------------------	---------------------------------	------------------------	-------------------------------	--------

Situação do Parecer:

Pendente

Necessita Apreciação da CONEP:

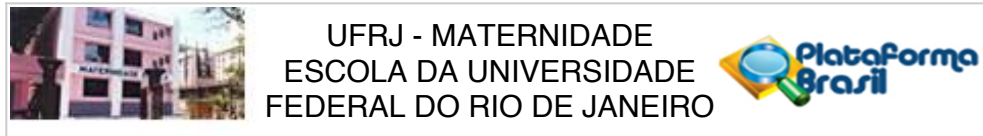
Não

RIO DE JANEIRO, 21 de Agosto de 2019

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

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

Parecer Consubstanciado – versão 2



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: RISCO DE DOENÇA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL APÓS TRATAMENTO DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA

Pesquisador: TAIANE GESUALDI DE ANDRADE

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: 2

CAAE: 17881119.2.0000.5275

Instituição Proponente: Maternidade-Escola da UFRJ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

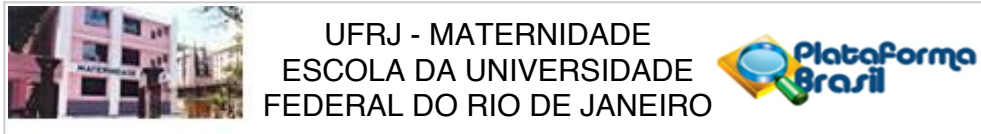
DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.644.220

Apresentação do Projeto:

Resposta às pendências referente ao parecer 3.522.184 de 21 de Agosto de 2019. O projeto RISCO DE DOENÇA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL APÓS TRATAMENTO DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA é estudo retrospectivo colaborativo, com análise de prontuários médicos de pacientes com diagnóstico de DTG, atendidas no Centro de Referência de Doença Trofoblástica Gestacional da Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro (ME UFRJ) e o no New England Trofoblastic Disease Center at Brigham and Women's Hospital of Harvard Medical School, entre janeiro de 2000 a dezembro de 2019. A disseminação e o crescente uso dos tratamentos de reprodução assistida geram preocupação em relação aos riscos maternos. Isso porque não está bem estabelecido na literatura médica o risco de DTG, sem o uso rotineiro de testes genéticos pré- implantacional antes da transferência do embrião. Além disso, as terapias de baixa complexidade também foram pouco estudadas no que diz respeito ao risco de desenvolvimento da DTG. Acrescenta-se a dúvida de que, uma vez com gestação molar, haverá ou não maior taxa de evolução para NTG e, se sim, qual seria seu grau de agressividade (ocorrência de neoplasia metastática, necessidade de quimioterapia por múltiplos

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



Continuação do Parecer: 3.644.220

agentes, recidiva e óbito). Nesse sentido, torna-se evidente que a literatura médica carece de respostas, ainda que o desenvolvimento tecnológico e científico progrida. Essa demanda deve ser suprida com o desenvolvimento desse estudo podendo trazer maior segurança para as práticas terapêuticas de reprodução assistida.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo geral é. Avaliar o risco de desenvolver a DTG após a realização de tratamento de reprodução assistida, especialmente FIV, e sua progressão para NTG. Os Objetivos específicos (A.) Avaliar a ocorrência de DTG após a realização de FIV. (B.) Avaliar a progressão para neoplasia trofoblástica gestacional pós-molar no grupo de mulheres que engravidaram espontaneamente versus o grupo que engravidou por reprodução assistida.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

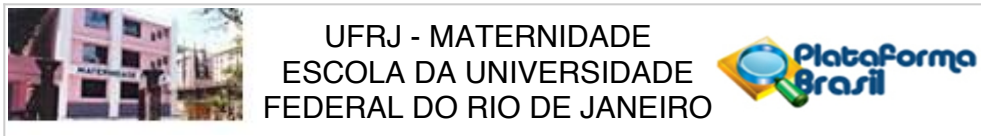
Estudo retrospectivo, no qual os riscos aos participantes da pesquisa são indiretos, relacionados à perda de confidencialidade dos dados dos participantes incluídos nesse estudo. Para minimizar esse risco, os pesquisadores envolvidos se comprometem em analisar os dados de prontuários apenas nas instituições participantes e firmar termo de confidencialidade para manuseio dos prontuários médicos. Portanto, os pesquisadores irão solicitar ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) a dispensa formal de sua aplicação, e também irão propor ao CEP Termo de Confidencialidade para manuseio dos prontuários médicos, em anexo. O estudo cumpre as normas vigentes expressas na Resolução no 466/2012 do Conselho Nacional de saúde / Ministério da Saúde, e em suas complementares (Resolução 240/97, 251/97, 303/00, 304/00 do CNS / MS, e assume o compromisso de assegurar confidencialidade e privacidade dos dados que serão obtidos dos prontuários. Da mesma forma, por tratar-se de estudo retrospectivo, não haverá benefícios diretos aos participantes dessa pesquisa. Os benefícios indiretos, relacionam-se ao conhecimento de eventual relação entre os tratamentos de reprodução assistida e a ocorrência de DTG e sua agressividade.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto é bem interessante e relevante para a comunidade acadêmica. Foram esclarecidas as pendências referentes à constituição dos grupos controles e à caracterização da amostra segundo a unidade assistencial/centro de referência.

Foram citadas as referencias e corrigidos os tempos verbais no projeto. A metodologia referente à

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



Continuação do Parecer: 3.644.220

análise estatística das variáveis está correta

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Temo de compromisso do pesquisador apresentado. Solicitação adequada do termo de dispensa de TCLE. Corrigidos e esclarecidos a constituição dos grupos controles e também apresentado os critérios de análise estatística

Recomendações:

Sem recomendações

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

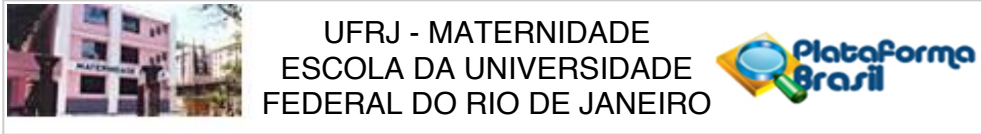
Sem pendências

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1307708.pdf	19/09/2019 13:16:35		Aceito
Outros	respostapendencias.pdf	19/09/2019 13:16:00	TAIANE GESUALDI DE ANDRADE	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	dissertacaorevisada.pdf	19/09/2019 13:03:52	TAIANE GESUALDI DE ANDRADE	Aceito
Cronograma	Cronograma.xlsx	19/09/2019 12:23:12	TAIANE GESUALDI DE ANDRADE	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto.pdf	03/07/2019 16:53:31	TAIANE GESUALDI DE ANDRADE	Aceito
Orçamento	Orcamento.xlsx	03/07/2019 11:14:26	TAIANE GESUALDI DE ANDRADE	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	ParecerdoComiteGestordePesquisaTaiane_Gesualdi_de_Andrade.pdf	01/07/2019 20:02:18	TAIANE GESUALDI DE ANDRADE	Aceito
Declaração de Pesquisadores	NewEnglandGTDcenterletter.pdf	01/07/2019 20:00:49	TAIANE GESUALDI DE ANDRADE	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termocompromissodissertacao.pdf	01/07/2019 19:59:29	TAIANE GESUALDI DE ANDRADE	Aceito

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



Continuação do Parecer: 3.644.220

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

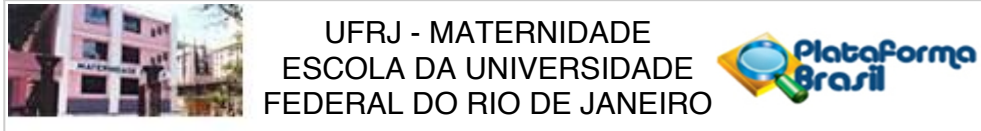
Não

RIO DE JANEIRO, 16 de Outubro de 2019

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

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

Parecer Consubstanciado - versão 3



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: RISCO DE DOENÇA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL APÓS TRATAMENTO DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA

Pesquisador: TAIANE GESUALDI DE ANDRADE

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: 3

CAAE: 17881119.2.0000.5275

Instituição Proponente: Maternidade-Escola da UFRJ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

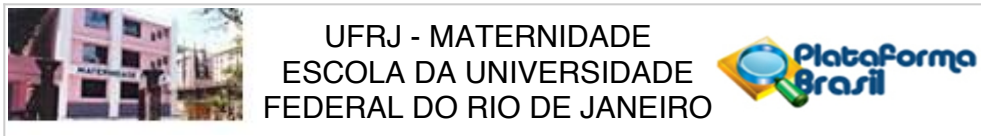
Número do Parecer: 5.599.671

Apresentação do Projeto:

Emenda do projeto RISCO DE DOENÇA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL APÓS TRATAMENTO DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA.

A pesquisadora solicita a mudança para melhor ajuste do método aos objetivos do projeto, bem como para ampliar as possibilidades de coleta de dados, aumentando o tempo do estudo em um ano e incluindo mais um local de pesquisa. Isso foi necessário uma vez que a ocorrência de DTG após técnicas de reprodução assistida é rara. Para além, considerando-se o perfil de pacientes atendidas, e seu elevado nível socioeconômico, é necessário incluir pacientes oriundas da clínica privada do Professor Antonio Braga. Além disso, com a avaliação dos casos de progressão para NTG após FIV, temos variáveis que são possíveis de serem estudadas a fim de obter um modelo de predição para essa ocorrência, o que não estava previsto nos objetivos secundários iniciais do estudo. O estudo é retrospectivo colaborativo, com análise de prontuários médicos de pacientes com diagnóstico de DTG, atendidas no Centro de Referência de Doença Trofoblástica Gestacional da Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro (ME UFRJ) e o no New England Trophoblastic Disease Center at Brigham and Women's Hospital of Harvard Medical School, da clínica

Endereço: Rua das Laranjeiras, 180
Bairro: Laranjeiras **CEP:** 22.240-003
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2556-9747 **Fax:** (21)2205-5194 **E-mail:** cep@me.ufrj.br



Continuação do Parecer: 5.599.671

privada do Professor Antonio Braga ,entre janeiro de 2000 a dezembro de 2020.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo geral é. Avaliar o risco de desenvolver a DTG após a realização de tratamento de reprodução assistida, especialmente FIV, e sua progressão para NTG. Os Objetivos específicos (A.) Avaliar a ocorrência de DTG após a realização de FIV. (B.) Avaliar a progressão para neoplasia trofoblástica gestacional pós-molar no grupo de mulheres que engravidaram espontaneamente versus o grupo que engravidou por reprodução assistida.(c) Identificar fatores prognósticos da ocorrência de NTG após FIV, comparando-se com os casos de NTG após concepção espontânea

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Trata-se de estudo retrospectivo, no qual os riscos aos participantes da pesquisa são indiretos, relacionados à perda de confidencialidade dos dados dos participantes incluídos nesse estudo. Para minimizar esse risco, os pesquisadores envolvidos se comprometem em analisar os dados de prontuários apenas nas instituições participantes e firmar termo de confidencialidade para manuseio dos prontuários médicos. Portanto, os pesquisadores irão solicitar ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) a dispensa formal de sua aplicação, e também irão propor ao CEP Termo de Confidencialidade para manuseio dos prontuários médicos, em anexo. O estudo cumpre as normas vigentes expressas na Resolução no 466/2012 do Conselho Nacional de saúde / Ministério da Saúde, e em suas complementares (Resolução 240/97, 251/97, 303/00, 304/00 do CNS / MS, e assume o compromisso de assegurar confidencialidade e privacidade dos dados que serão obtidos dos prontuários. Da mesma forma, por tratar-se de estudo retrospectivo, não haverá benefícios diretos aos participantes dessa pesquisa. Os benefícios indiretos, relacionam-se ao conhecimento de eventual relação entre os tratamentos de reprodução assistida e a ocorrência de DTG e sua agressividade.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Há uma discordância no número de pacientes recrutadas apresentadas como 200 no Brasil e 50 nos EUA e no numero de pacientes em cada grupo A com 50 e B com 50.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

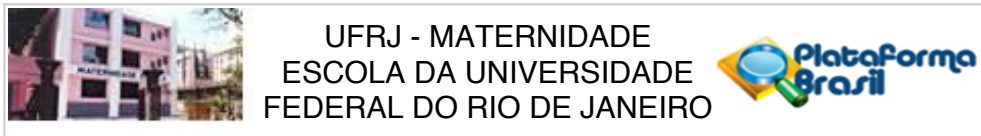
Termo de compromisso do pesquisador apresentado. Solicitação adequada do termo de dispensa de TCLE.

Cronograma ok

Orçamento

Incluído termo de compromisso do prof Antonio Braga referente às pacientes do seu consultório

Endereço: Rua das Laranjeiras, 180
Bairro: Laranjeiras **CEP:** 22.240-003
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2556-9747 **Fax:** (21)2205-5194 **E-mail:** cep@me.ufrj.br



Continuação do Parecer: 5.599.671

enviado pelo pesquisador

Recomendações:

Corrigir o numero de pacientes do projeto

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências

Considerações Finais a critério do CEP:

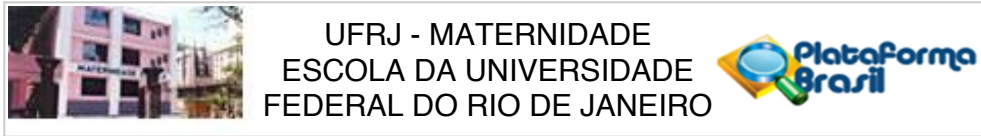
OBS: De acordo com a Resolução CNS 466/2012, inciso XI.2., e com a Resolução CNS 510/2016, artigo 28, incisos III, IV e V, cabe ao pesquisador:

- elaborar e apresentar os relatórios parciais e final;
- apresentar no relatório final que o projeto foi desenvolvido conforme delineado, justificando, quando ocorridas, a sua mudança ou interrupção
- apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento;
- manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa;
- encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto; e
- justificar fundamentadamente, perante o CEP ou a CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	CEP_Emenda_Pacientes_do_Consultorio.pdf	17/08/2022 10:45:54	KARINA BILDA DE CASTRO REZENDE	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1983072_E1.pdf	14/07/2022 18:07:58		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoCEPEmenda1.docx	14/07/2022 18:05:22	TAIANE GESUALDI DE ANDRADE	Aceito
Outros	EmendaProjetoTaianeAndrade.pdf	14/07/2022 18:02:16	TAIANE GESUALDI DE ANDRADE	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMAPROJETO.docx	14/07/2022	TAIANE GESUALDI	Aceito

Endereço: Rua das Laranjeiras, 180
Bairro: Laranjeiras **CEP:** 22.240-003
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2556-9747 **Fax:** (21)2205-5194 **E-mail:** cep@me.ufrj.br



Continuação do Parecer: 5.599.671

Cronograma	CRONOGRAMAPROJETO.docx	16:41:05	DE ANDRADE	Aceito
Outros	respostapendencias.pdf	19/09/2019 13:16:00	TAIANE GESUALDI DE ANDRADE	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto.pdf	03/07/2019 16:53:31	TAIANE GESUALDI DE ANDRADE	Aceito
Orçamento	Orcamento.xlsx	03/07/2019 11:14:26	TAIANE GESUALDI DE ANDRADE	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	ParecerdoComiteGestordePesquisaTaiane_Gesualdi_de_Andrade.pdf	01/07/2019 20:02:18	TAIANE GESUALDI DE ANDRADE	Aceito
Declaração de Pesquisadores	NewEnglandGTDcenterletter.pdf	01/07/2019 20:00:49	TAIANE GESUALDI DE ANDRADE	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termocompromissodissertacao.pdf	01/07/2019 19:59:29	TAIANE GESUALDI DE ANDRADE	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 24 de Agosto de 2022

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

Endereço: Rua das Laranjeiras, 180
Bairro: Laranjeiras **CEP:** 22.240-003
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2556-9747 **Fax:** (21)2205-5194 **E-mail:** cep@me.ufrj.br

APÊNDICE A – Artigo oriundo da Dissertação

Presentation, medical complications and development of gestational trophoblastic neoplasia of hydatidiform mole after intracytoplasmic sperm injection as compared to hydatidiform mole after spontaneous conception - A retrospective cohort study and literature review

Antonio Braga^{a,b,c,d}, Taiane Andrade^a, Maria do Carmo Borges de Souza^a,
Vanessa Campos^{a,b}, Fernanda Freitas^{a,b}, Izildinha Maestá^e, Sue Yazaki Sun^f,
Luana Giongo Pedrotti^g, Marina Bessel^g, Joffre Amim Junior^a, Jorge Rezende Filho^a,
Kevin M. Elias^h, Neil S. Horowitz^h, Ross S. Berkowitz^h

^a Rio de Janeiro Trophoblastic Disease Center (Maternity School of Rio de Janeiro Federal University, Antonio Pedro University Hospital of Fluminense Federal University), Postgraduate Program in Perinatal Health, Faculty of Medicine, Maternity School of Rio de Janeiro Federal University. Rio de Janeiro – RJ, Brazil.

^b Postgraduate Program in Medical Sciences, Fluminense Federal University, Niterói – RJ, Brazil.

^c Postgraduate Program in Applied Health Sciences, Vassouras University. Rio de Janeiro – RJ, Brazil.

^d National Academy of Medicine, Young Leadership Physicians Program, Rio de Janeiro – RJ, Brazil.

^e Botucatu Trophoblastic Disease Center of the Clinical Hospital of Botucatu Medical School, Department of Gynecology and Obstetrics, São Paulo State University - UNESP, Botucatu, SP, Brazil.

^f Department of Obstetrics, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil.

^g Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre – RS, Brazil.

^h New England Trophoblastic Disease Center, Division of Gynecologic Oncology, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology, Brigham and Women's Hospital, Dana Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, Boston – MA, USA.

Disclosures: The authors declare no conflicts of interest regarding the publication of this research.

Corresponding Author: Antonio Braga. Maternidade Escola, Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rua Laranjeiras, 180, Laranjeiras, Rio de Janeiro – RJ, Brazil. ZIP Code: 22240-003. Phone: +55 21 99204-0007. email: antonio.braga@ufrj.br

Abstract

Objective. To describe the natural history of hydatidiform mole (HM) after intracytoplasmic sperm injection (ICSI), emphasizing the clinical and oncological outcomes, as compared to patients who had HM after spontaneous conception (SC).

Study design. Retrospective historical cohort study of patients with HM followed at the Rio de Janeiro Federal University, from January 1st 2000-December 31st 2020.

Results. Comparing singleton HM after SC to those following ICSI there were differences in terms of maternal age (24 vs 34 years, $p<0.01$), gestational age at diagnosis (10 vs 7 weeks, $p<0.01$), preevacuation human chorionic gonadotropin levels (200,000 vs 99,000IU/L, $p<0.01$), occurrence of genital bleeding (60.5 vs 26.9%, $p<0.01$) and hyperemesis (23 vs 3.9%, $p=0.02$) at presentation, and time to remission (12 vs 5 weeks, $p<0.01$), respectively. There were no differences observed in the cases of twin mole, regardless of the form of fertilization that gave rise to HM, except molar histology with greater occurrence of partial hydatidiform mole (10.7 vs 40.0%, $p=0.01$) following ICSI. Univariate logistic regression for occurrence of postmolar GTN after ICSI identified no predictor variable for this outcome. However, after adjusting for maternal age and complete hydatidiform mole histology, multivariable logistic regression showed the risk of GTN with HM after ICSI had an adjusted odds ratio of 0.22 (95%CI:0.05-0.93, $p=0.04$), suggesting a possible protective effect when compared to HM after SC.

Conclusions. Singleton HM after ICSI are diagnosed earlier in gestation, present with fewer medical complications, and may be less likely to develop GTN when compared with HM after SC.

Keywords: Gestational trophoblastic disease; Hydatidiform mole; Gestational trophoblastic neoplasia;

Human chorionic gonadotropin; Assisted reproductive techniques; Intracytoplasmic sperm injection.

Highlights

1. Twin HM after ICSI does not differ in clinical presentation when compared to cases of twin HM after SC.
2. Twin HM after ICSI show similar rates of postmolar GTN when compared to cases of twin HM after SC.
3. Singleton HM after ICSI has fewer medical complications at presentation when compared with HM after SC.
4. Singleton HM after ICSI may have less risk to develop postmolar GTN when compared with HM after SC.

Introduction

Hydatidiform mole (HM) is the most common form of gestational trophoblastic disease (GTD) and has been divided into two distinct syndromes, complete (CHM) and partial hydatidiform mole (PHM)^{1,2}, which differ from each other by their cytogenetic, clinical, and prognostic profile^{3,4}.

The most common form of CHM is characterized by a diandric diploidy, in which an oocyte without a nucleus (or with an inactivated nucleus) is fertilized by a diploid spermatozoon or by a single spermatozoon, followed by duplication of the haploid genome, producing a homozygous CHM (75-80%), or by dispermic fertilization generating a heterozygous CHM (20-25%)⁵. CHM progresses to postmolar gestational trophoblastic neoplasia (GTN) in about 15-20% of cases, which is more common in cases of heterozygosity⁶⁻¹⁰. Meanwhile, PHM originates most commonly from a diandric triploidy, usually resulting from fertilization of an ovum by two spermatozoa or, very occasionally, a diploid spermatozoon. PHM develops postmolar GTN in about 1-5% of cases^{5,6}.

With high remission rates, even with postmolar GTN¹¹, after discharge from follow-up, these patients may conceive a new pregnancy. However, patients are at increased risk of another HM in later conceptions¹², especially in the presence of germline mutations in the *NLRP7*, *KHDC3L*, *ME11*, and *C11ORF80* genes⁵. For these patients, assisted reproductive techniques (ART) especially by the intracytoplasmic sperm injection (ICSI) technique has been recommended^{10,13,14}.

Globally, since the birth of the first *in vitro* fertilization baby in 1978, more than 8 million families have conceived their children through ART¹⁵. In Brazil, ICSI has become increasingly common for ART since the 2000s. This technique helps avoid triploidy which may produce better obstetric/perinatal outcomes. Although it is a safe and well-established technique, few studies have evaluated its potential association with HM. Although case reports describe HM after ICSI¹⁶⁻²¹, no study so far has evaluated in depth the potential impact of ICSI on the natural history of HM.

Importantly, no study to date has evaluated the potential impact of ART, notably ICSI, on HM outcomes, not only in terms of the occurrence of medical complications at presentation, but also in the development of postmolar GTN. Prior studies have mainly been limited to case reports. Although the safety of ART and the drugs commonly used in ovarian stimulation and uterine preparation has been widely reported in many gynecological and non-gynecological tumors²²⁻²⁴, the potential oncological impact of a HM after ICSI has not yet been evaluated.

The aim of this study is to describe the natural history of HM after ICSI, emphasizing the clinical and oncological outcomes, compared with patients who had HM after spontaneous conception (SC). This study is important not only for patients with a history of HM, especially those with recurrent mole, who eventually wish to become pregnant using ART, but also to guide infertile couples about the outcomes of HM after ICSI. Furthermore, we thoroughly review prior published cases with singleton and twin HM after ICSI from multiple case reports.

Material and Methods

Study Design

This is a retrospective cohort study of patients with HM followed at Maternity School of Rio de Janeiro Federal University (ME-UFRJ), data entered by TA and audited by AB, from January 1st 2000 to December 31st 2020.

This study was approved by the local Institutional Review Board (numbers 3.644.220 and 5.599.671). The study was done with anonymized patient records, so the Ethics Committees waived the

need for obtaining individual informed consent.

Study Participants

The participants in this study were women treated with HM, who became pregnant spontaneously or after ICSI, with confirmatory histopathological diagnoses^{2,25}. Immunohistochemistry using the p57^{kip2} stain was used in cases of doubt about the histology of HM²⁶.

The following cases were excluded from this study: those with dropout from follow-up, medical records with missing data, histology of the type of HM undetermined, as well as cases of HM after the use of clomiphene for ovulation induction, or even after ART that used techniques other than ICSI such as zygote intrafallopian transfer, gamete intrafallopian transfer or *in vitro* insemination.

Diagnosis and treatment of molar pregnancy and postmolar gestational trophoblastic neoplasia

Management of patients in terms of diagnosis and treatment followed standard protocols, as presented in Supplemental Table 1²⁷.

Supplemental Table 1. Diagnosis and treatment of hydatidiform mole (HM) and postmolar gestational trophoblastic neoplasia (GTN).

HM diagnosis

A substantial amount of the diagnostic suspicion of HM comes from obstetrical ultrasonography, which visualizes multiple anechoic amorphous areas in the decidua in the setting of a positive human chorionic gonadotropin (hCG) level.

Treatment of HM

All patients underwent a uterine evacuation (by electrical or manual suction curettage), sending the tissue for definitive histopathologic diagnosis. After molar evacuation, each patient began postmolar follow-up with weekly monitoring of hCG levels, associated with strict hormonal contraception, to facilitate early diagnosis of postmolar GTN.

Postmolar follow-up

After molar evacuation, each patient began postmolar follow-up with weekly monitoring of hCG levels, associated with strict hormonal contraception, to facilitate early diagnosis of postmolar GTN.

Postmolar GTN diagnosis

In this study, we used FIGO[#] 2000 guidelines which established the diagnostic criteria for GTN that indicate immediate initiation of chemotherapy: four or more plateaued hCG concentrations over three weeks, or an increasing of hCG concentrations for three or more consecutive measurements for at least two weeks, during postmolar follow up; a histopathologic diagnosis of choriocarcinoma or when hCG levels remain elevated, even if they are falling, 6 months or more from evacuation of a molar pregnancy. However, as of 2018, patients with persistent but decreasing levels of hCG at 6 months post-evacuation were no longer treated, also according to the updated FIGO guidelines.

Monitoring treatment

During the entire period of the cohort, the Siemens Diagnostic Products Corporation Immulite[®] assay to measure hCG, with the reference value for normal serum hCG results below 5 IU/L.

[#] FIGO. International Federation of Gynecology and Obstetrics.

Summary of the procedures involved in intracytoplasmic sperm injection technique in Brazil

The Supplemental Table 2 presents a summary of the procedures involved in the ICSI technique in Brazil, including ovarian stimulation, oocyte retrieval, and embryo transfer.

Supplemental Table 2. Summary of the procedures involved in intracytoplasmic sperm injection (ICSI) technique in Brazil.

Ovarian stimulation

Mostly, patients were screened by transvaginal ultrasonography (US) to antral follicle count and to exclude ovarian cysts in the early follicular phase, and gonadotrophin injections were prescribed daily since day 2-3 of their menstrual cycle. Follicle size and number monitoring is made every 2-4 days by transvaginal US.

Luteal hormone suppression

In the gonadotrophin release hormone (GnRH) antagonist protocol, GnRH antagonist injections were prescribed when follicle size reach 14mm or on day 5 or 6 of controlled ovarian stimulation, and were continued daily (multiple dose regimen) until the triggering of final oocyte maturation. For the GnRH long agonist protocol, administration of GnRH agonist started on previous cycle-day 21, lasts until hCG day injection.

Triggering of final oocyte maturation

GnRH agonist for final oocyte maturation was used in frozen cycles, in GnRH antagonist protocol or high risk of ovarian hyperstimulation syndrome. Human chorionic gonadotropin was used in fresh cycles, or in GnRH long agonist protocol. Most often, final oocyte maturation is triggering at sizes of several of the leading follicles between 16-22mm.

Oocyte aspiration

After 34-36h of triggering of final oocyte maturation, oocyte retrieval was an US-guided technique in which oocytes are aspirated using a needle connected to a suction pump.

Intracytoplasmic sperm injection

While *in vitro* insemination, the oocyte is placed in a culture dish with 50-150 thousand spermatozoa and fertilization occurs when the spermatozoon penetrates the oocyte naturally; in ICSI, the assisted reproduction technique most used today in Brazil, a single spermatozoon is injected directly into the metaphase II oocyte for fertilization purposes.

Embryo transfer

Fresh embryo transfers were performed on day-3 or day-5 of culture. In frozen-thawed embryo transfer, the embryo was previously created and cryopreserved. Then, it was thawed and transferred to the uterus. With either a fresh or frozen transfer, the endometrium was prepared, and the appropriate thickness (≥ 8 mm) was checked by US. Luteal phase support (progesterone oral pills, vaginal pills or vaginal cream) was used in all artificial embryo transfer cycles. In the last decade, and with the use of preimplantation genetic testing, there is a clear tendency to transfer only a single euploid embryo.

Third Party Reproduction (oocyte donation)

Oocytes from younger women possess greater fertility potential, and this potential is utilized in donor oocyte treatment. In this situation, oocytes from another woman (the donor) are fertilized with the patient's (the recipient) husband's sperm, and the resultant embryo is transferred to the recipient's uterus.

Outcomes and Variables

The primary outcome of this study was the occurrence of postmolar GTN after ICSI. The secondary outcomes were the occurrence at presentation of ≥ 2 medical complications of HM after ICSI and the development of postmolar GTN in cases of HM after ICSI from autologous oocyte or frozen-thawed embryo transfer.

Supplemental Table 3 describes the variables evaluated^{28,29}.

Supplemental Table 3. Outcomes and variables involved in the study that analyze the potential influence of intracytoplasmic sperm injection (ICSI) on hydatidiform mole (HM).

Variables

Population: maternal age (in years), number of gestations and parity of the patient.

Clinical aspects of HM: gestational age at diagnosis (weeks); serum hCG [¥] level at presentation (IU/L); histopathology (%) of HM: complete or partial; occurrence (%) of genital bleeding; enlarged uterus for gestational age (defined as a uterus measuring at least 4 cm more than expected for gestational age); theca lutein ovarian cysts greater than 6 cm (measured by transvaginal and/or pelvic ultrasound); preeclampsia (blood pressure of ≥ 140 mmHg for systolic pressure or 90 mmHg for diastolic pressure, and proteinuria ≥ 300 mg/24 hours or platelets $< 100 \times 10^9$ /L, serum creatinine > 1.1 mg/dL or doubling of serum creatinine in the absence of other renal disease, elevated blood concentrations of liver transaminases to twice normal concentration, pulmonary edema, unexplained new-onset headache unresponsive to medication, without an alternative diagnosis, or visual symptoms); hyperemesis (presence of ≥ 5 episodes of vomiting per day, with or without metabolic alterations); hyperthyroidism (defined as serum thyroid stimulating hormone levels of < 0.01 IU/L and free thyroxine levels of > 1.5 ng/dL); and respiratory distress syndrome.

GTN[‡] occurrence: diagnosis made according FIGO [#] 2000/2018 criteria ^{28,29}.

Time to remission (weeks). Remission was achieved after the third weekly hCG < 5 IU/L.

¥ hCG (IU/L). Human chorionic gonadotropin (International Units per liter).

FIGO. International Federation of Gynecology and Obstetrics.

Statistical analysis

Descriptive analysis was used to characterize the study population. Categorical variables were described in the text and tables as absolute (N) and relative frequencies (%), while continuous variables as medians and interquartile ranges (IQR).

Chi-square test and Mann-Whitney U test were used to compare proportions and continuous variables respectively.

The forest plot represents the logistic regression used to estimate crude (cOR) and age-adjusted odds ratios (aOR) with 95% confidence intervals (95% CI). Patient age and histopathology of CHM were used as adjustment variables in the model to control for confounding factors between the outcome and predictors. Wald Chi-Square tests were performed to test the regression coefficients.

Because the sample size included all eligible study subjects within the study period, we performed a post-hoc power calculation given the small sample size. Considering a sample size of 26 patients after ICSI with singleton mole, with 7.7% who progressed to GTN, we had 31.6% power to detect a significant difference in GTN rates compared to the SC GTN rate of 20.8% at an alpha level of 0.05, and 70.8% power at an alpha level of 0.2.

Statistical analyses and the forest plot were performed using SAS, version 9.4.

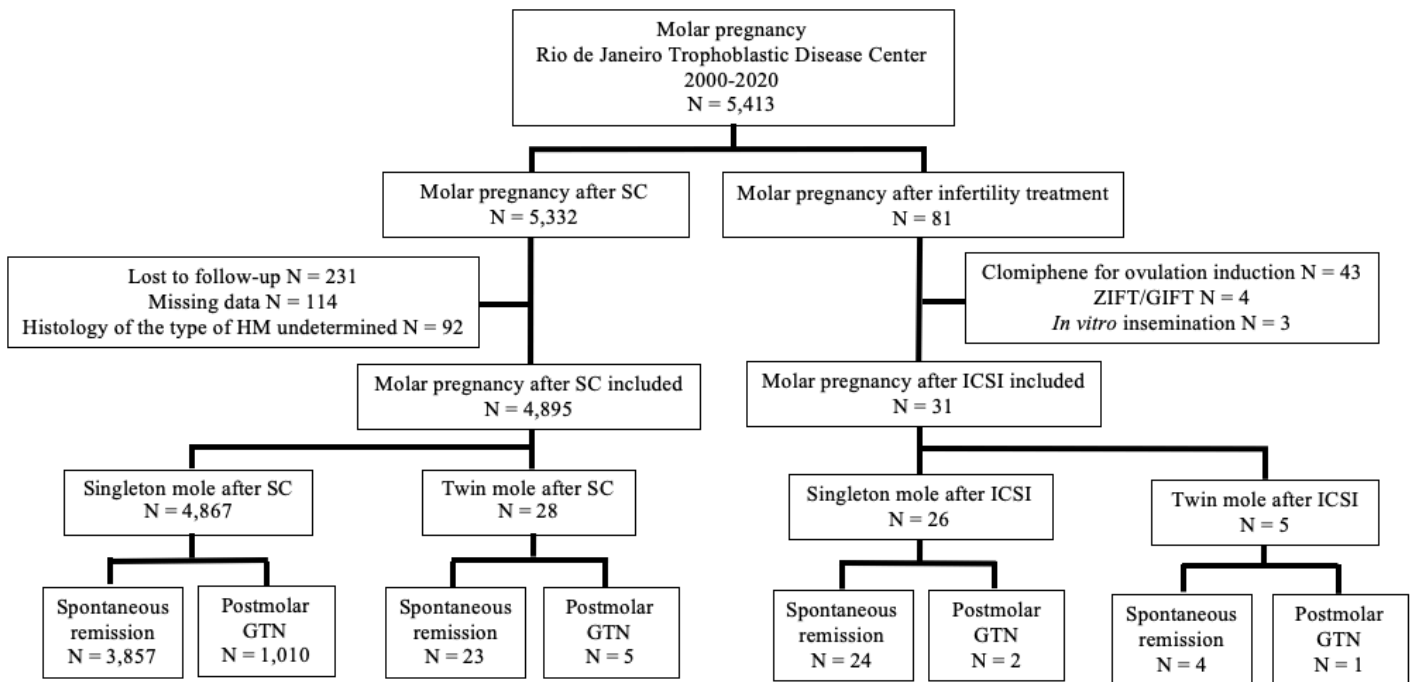
Literature review

A literature review was performed by searching in Medline, PubMed and EMBASE databases for cohort studies or case series related to HM after ICSI in the literature, using the following Medical Subject Headings terms: [(“Hydatidiform Mole” OR “Gestational Trophoblastic Disease” OR “Gestational Trophoblastic Neoplasia”) AND (“Assisted reproductive techniques”, OR “Intracytoplasmic sperm injection”)]. Studies in the English language composed of cases published between 2000 and 2022 and that provided information on clinical presentation and GTN progression were included in the review.

Results

Figure 1 is a flow diagram summarizing the derivation of the study population. Among 5,413 patients followed with HM between 2000 and 2020 at the ME-UFRJ, 4,926 cases of HM were included in this study. Of these cases 4,895 (99.4%) occurred after SC, of which 4,867 were singleton HM and 28 were cases of twin mole. On the other hand, 31 (0.6%) cases of HM after ICSI were recorded, of which 26 were singleton HM and 5 were cases of twin mole.

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



SC - spontaneous conception. ZIFT - zygote intra-fallopian transfer. GIFT - gamete intrafallopian transfer. ICSI - intracytoplasmic sperm injection. GTN - gestational trophoblastic neoplasia.

Table 1 compares demographic and clinical characteristics among patients with singleton or twin molar pregnancy after SC or ICSI. The comparative analysis of HM after SC versus ICSI cases shows that the singleton mole and twin mole groups are different from each other and, therefore, should be studied separately. Singleton mole cases differed in terms of maternal age (24 vs 34 years, $p < 0.01$), gestational age at diagnosis (10 vs 7 weeks, $p < 0.01$), preevacuation hCG levels (200,000 vs 99,000 IU/L, $p < 0.01$), occurrence of genital bleeding (60.5 vs 26.9%, $p < 0.01$) and hyperemesis (23 vs 3.9%, $p = 0.02$) at presentation, and time to remission (12 vs 5 weeks, $p < 0.01$), between the HM after SC versus ICSI groups. However, no difference was observed in the cases of twin molar pregnancy after SC versus ICSI, except for the higher proportion of PHM after ICSI (10.7 vs 40.0%, $p = 0.01$).

Table 1. Demographic and clinical characteristics comparison among patients with singleton or twin molar pregnancy after spontaneous conception (SC) or after intracytoplasmic sperm injection (ICSI) followed at Rio de Janeiro Trophoblastic Disease Center, between the years 2000-2020.

Variables	Total (N=4926)	Singleton molar pregnancy		p- value*	Twin molar pregnancy		p- value*
		After SC (N=4867)	After ICSI (N=26)		After SC (N=28)	After ICSI (N=5)	
Age (years) #	24 (20-31)	24 (20-31)	34.5 (28-38)	<0.01	28 (24.5-31)	32 (29-32)	0.17
Gravidity #	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (2-3)	0.08	1 (1-2)	2 (1-2)	0.43
Parity #	1 (0-1)	1 (0-1)	0 (0-0)	<0.01	0 (0-1)	0 (0-0)	0.15
Gestational age at diagnosis (weeks) #	10 (7-12)	10 (7-12)	7 (7-8)	<0.01	16 (13.5-18)	14 (14-17)	0.18
Preevacuation hCG (IU/L) ‡	200,000 (82,928-418,160)	200,000 (80,981-418,131)	99,000 (80,000-110,000)	<0.01	490,000 (240,000-762,000)	98,000 (90,000-550,000)	0.11
Histopathology (%)				0.16			0.01
<i>Complete hydatidiform mole</i>	3787 (76.9)	3736 (76.8)	23 (88.5)		25 (89.3)	3 (60.0)	
<i>Partial hydatidiform mole</i>	1139 (23.1)	1131 (23.2)	3 (11.5)		3 (10.7)	2 (40.0)	
Medical complication at presentation							
<i>Genital bleeding</i>	2977 (60.4)	2947 (60.5)	7 (26.9)	<0.01	20 (71.4)	3 (60.0)	0.61
<i>Enlarged uterus for gestational age</i>	1839 (37.3)	1797 (36.9)	9 (34.6)	0.97	28 (100.0)	5 (100.0)	-
<i>Theca lutein cysts</i>	663 (13.5)	646 (13.3)	2 (7.7)	0.40	13 (46.4)	2 (40.0)	0.79
<i>Preeclampsia</i>	625 (12.7)	609 (12.5)	2 (7.7)	0.46	11 (39.3)	3 (60.0)	0.39
<i>Hyperemesis</i>	1127 (22.9)	1118 (23.0)	1 (3.9)	0.02	8 (28.6)	0 (0.0)	0.17
<i>Hyperthyroidism</i>	241 (4.9)	229 (4.7)	2 (7.7)	0.47	9 (32.1)	1 (20.0)	0.58
<i>Respiratory distress syndrome</i>	42 (0.9)	36 (0.7)	0 (0.0)	0.66	6 (21.4)	0 (0.0)	0.25
Maternal outcome (%)				0.10			0.91
<i>Spontaneous remission</i>	3908 (79.3)	3857 (79.2)	24 (92.3)		23 (82.1)	4 (80.0)	
<i>Postmolar GTN</i>	1018 (20.7)	1010 (20.8)	2 (7.7)		5 (17.9)	1 (20.0)	
Time to remission (weeks) #	12 (8-13)	12 (8-13)	5 (5-6)	<0.01	8.5 (6-14)	9 (8-16)	0.51
Perinatal outcome (%)							0.41
<i>Termination of pregnancy or anticipation of childbirth due to maternal complication without perinatal survival</i>					11 (39.3)	1 (20.0)	
<i>Delivery of a viable infant with perinatal survival</i>					17 (60.7)	4 (80.0)	

‡ hCG (IU/L) - Human chorionic gonadotropin serum level (International Units per liter).

Median (Interquartile range).

*Chi-square or Mann-Whitney test.

Table 2 evaluates demographic, clinical, and reproductive characteristics among patients with singleton or twin mole after ICSI. Among the cases of HM after ICSI, singleton mole is more common than twin mole, 83.9% (26/31) versus 16.1% (5/31), respectively. However, when analyzing the prevalence of singleton mole after ICSI among all cases of singleton mole, cases after ICSI represent only 0.5% (26/4893), a prevalence 30 times lower than that of twin mole cases after ICSI, when

compared to all twin mole cases, which represents 15% (5/33). Compared to twin mole after ICSI, singleton mole after ICSI presented with lower gestational age at diagnosis (7 vs 15 weeks, $p<0.01$), was less likely to be associated with non-autologous donor oocyte (34.6 vs 100%, $p<0.01$), showed fewer enlarged uteri for gestational age (34.6 vs 100%, $p<0.01$) and preeclampsia (7.7 vs 60%, $p<0.01$) at presentation, and had quicker time to remission (5 vs 9 weeks, $p<0.01$).

Table 2. Demographic, clinical and reproductive characteristics comparison among patients with singleton or twin molar pregnancy after intracytoplasmic sperm injection followed at Rio de Janeiro Trophoblastic Disease Center, between the years 2000-2020.

Variables	ICSI		p-value*
	Single molar pregnancy (n=26)	Twin molar pregnancy (n=5)	
Age (years) #	34.5 (28-38)	32 (29-32)	0.36
Gravidity #	2 (2-3)	2 (1-2)	0.14
Parity #	0 (0-0)	0 (0-0)	0.31
Gestational age at diagnosis (weeks) #	7 (7-8)	15 (13.5-18)	<0.01
Preevacuation hCG (IU/L) †	99,000 (80,000-110,000)	98,000 (90,000-550,000)	0.61
Histopathology (%)			0.11
<i>Complete hydatidiform mole</i>	23 (88.5)	3 (60.0)	
<i>Partial hydatidiform mole</i>	3 (11.5)	2 (40.0)	
Indication for ICSI (%)			0.72
<i>Female infertility</i>	2 (7.7)	0 (0.0)	
<i>Male infertility</i>	10 (38.5)	1 (20.0)	
<i>Female and male infertility</i>	11 (42.3)	3 (60.0)	
<i>Past obstetrics history of hydatidiform mole</i>	3 (11.5)	1 (20.0)	
Origin of the oocyte (%)			<0.01
<i>Autologous</i>	17 (65.4)	0 (0.0)	
<i>Donation</i>	9 (34.6)	5 (100.0)	
Embryo transfer cycle (%)			0.95
Fresh embryo transfer	16 (61.5)	3 (60.0)	
Frozen-thawed embryo transfer	10 (38.5)	2 (40.0)	
Medical complication at presentation (%)			
<i>Genital bleeding</i>	7 (26.9)	3 (60.0)	0.15
<i>Enlarged uterus for gestational age</i>	9 (34.6)	5 (100.0)	<0.01
<i>Theca lutein cysts</i>	2 (7.7)	2 (40.0)	0.05
<i>Preeclampsia</i>	2 (7.7)	3 (60.0)	<0.01
<i>Hyperemesis</i>	1 (3.9)	0 (0.0)	0.65
<i>Hyperthyroidism</i>	2 (7.7)	1 (20.0)	0.40
<i>Respiratory distress syndrome</i>	0 (0.0)	0 (0.0)	-
Outcome (%)			0.40
<i>Spontaneous remission</i>	24 (92.3)	4 (80.0)	
<i>Postmolar GTN</i>	2 (7.7)	1 (20.0)	
Time to remission (weeks) #	5 (5-6)	9 (8-16)	<0.01

† hCG (IU/L) - Human chorionic gonadotropin serum level (International Units per liter).

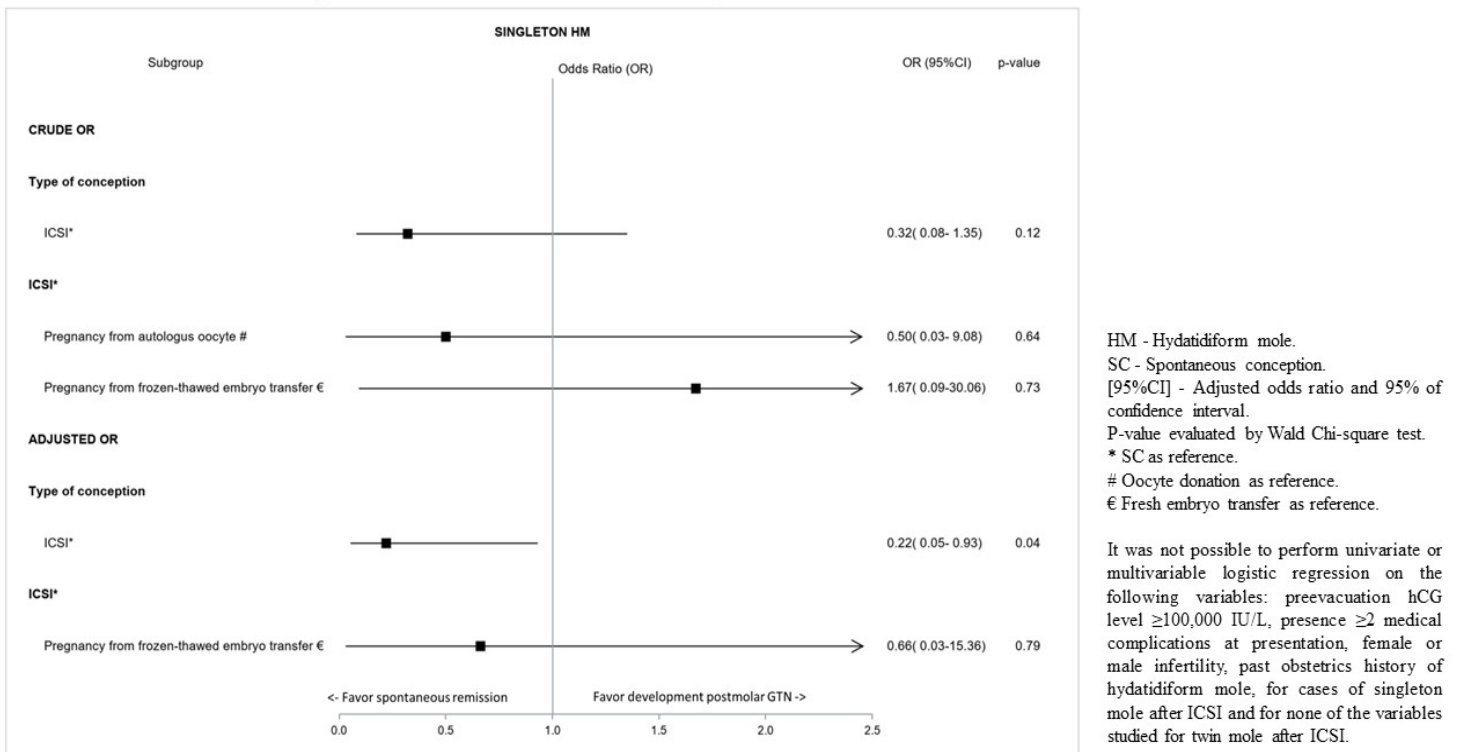
Median (Interquartile range).

* Chi-square or Mann-Whitney test.

Univariate logistic regression analyzing the cOR for occurrence of postmolar GTN after ICSI demonstrates that there is no predictor variable for this outcome (Figure 2). Singleton HM after ICSI itself does not appear to be a risk factor for postmolar GTN ($p=0.12$), when compared to cases of singleton HM after SC, although we were underpowered to assess this outcome. Likewise, the use of

autologous oocyte ($p=0.64$) in relation to donated oocytes or frozen-thawed embryo transfer ($p=0.73$) in relation to fresh embryo transfer were not associated with the occurrence of postmolar GTN (Figure 2). However, after adjusting for maternal age and CHM histopathology, multivariable logistic regression showed that HM after ICSI had an aOR of 0.22 of developing GTN (95% CI: 0.05-0.93, $p=0.04$), indicating a likely protective effect against postmolar GTN when compared to HM after SC. Otherwise, frozen-thawed embryo transfer when compared to fresh embryo transfer was not associated with a higher occurrence of postmolar GTN in singleton HM after ICSI cases, ($p=0.79$) (Figure 2).

Figure 2. Forest plot showing univariate and multivariable logistic regression, adjusted by maternal age and histology of complete mole, for occurrence of postmolar gestational trophoblastic neoplasia after intracytoplasmic sperm injection (ICSI), among singleton HM after ICSI followed at Rio de Janeiro Trophoblastic Disease Center, between the years 2000-2020.



Discussion

In this study, we have described the clinical course of HM after ICSI compared to SC. Singleton HM post ICSI are diagnosed earlier with fewer medical complications and shorter time to remission. This is likely a consequence of patients with ICSI being followed more closely early in the pregnancy than SC patients thus likely leading to this earlier diagnosis.

While singleton mole post ICSI had a lower crude rate of GTN at 7.7 vs 20.8%, it did not reach statistical significance in our small sample size. However, adjusting for maternal age and CHM histology, multivariable logistic regression showed that singleton HM after ICSI had a significantly lower risk of developing postmolar GTN compared to HM after SC. The finding of a lower occurrence of postmolar GTN in our study, even with a higher prevalence of CHM, is possibly due to the fact that CHM after ICSI results from a diandric diploid homozygous conception, which has a three-fold lower chance of developing postmolar GTN, when compared to cases of CHM by diandric diploid heterozygous conception⁶⁻¹⁰, exactly as reported in our study. It is important to note that singleton HM after ICSI was diagnosed early in gestation as compared to singleton HM after SC (7 vs 10 weeks, $p<0.01$). However, prior studies have consistently reported that early diagnosis of HM does not decrease the risk to develop GTN^{30,31} even when gestation age was less than 10 weeks³¹.

Data from the Human Fertility and Embryology Authority, which collects information on pregnancies after ART in the United Kingdom (UK) evaluated the occurrence of HM after ART¹⁷. Although the data have limited accuracy, to protect patient confidentiality according to the article, it

reported the occurrence of 68 to 76 cases of HM after ART between 1991-2018, of which 25/29 cases of HM were after ICSI with fresh embryo transfer, a 5 to 6 times lower incidence when compared to cases of HM after SC in the UK. Although it did not specifically compare HM after ICSI cases, it was reported that HM after IVF with frozen- thawed embryo transfer increased the occurrence of HM by 50-100% when compared to fresh embryo transfer. Because data regarding all ICSI outcomes including HM are not generally collected, we cannot comment on the occurrence of HM in the overall ICSI population in our study. However, our findings did not show an increased risk of postmolar GTN in cases of singleton HM after ICSI in frozen-thawed embryo transfer.

Since ICSI should hopefully prevent the insemination of two spermatozoa into the metaphase II oocyte³², the occurrence of HM after ICSI occurs, in most cases, in the fertilization of the metaphase II oocyte by a diploid spermatozoon with non-reduction or a haploid spermatozoon with reduplication of the DNA³³, conditions which affect approximately 0.2% of healthy men and a higher level of 1-2% in men with infertility³². If this situation occurs in a normal oocyte, PHM will occur. Otherwise, it is known that the ART processes could induce the disruption of the meiotic spindle and the loss of maternal chromosomes because of oocyte handling or due to fragmentation or degeneration of the oocyte, leading to the loss of maternal genetic material³⁴. In such cases, or simply in case the oocyte no longer contains genetic material, CHM will occur.

Supplemental Table 4 presents a summary of the literature review with cases of twin HM after ICSI. They had a higher rate of pregnancy termination and lower perinatal survival of the normal fetus in relation to the cases presented in this study. This is possibly associated with the fact that the cases included in this study were followed up in GTD Reference Center (RC), with experience in the management of this clinical situation. It is worth noting that the occurrence of postmolar GTN in cases of twin HM after ICSI found in the literature review was similar to the cases presented in this study³⁵.

Supplemental Table 4. Literature review reporting cases of twin mole after intracytoplasmic sperm injection.

Author	Country	Case	ICSI	Clinical scenario	Development of GTN
Petignat et al. 2001 ^a	Switzerland	1 case of CHM and normal fetus	Fresh transfer with autologous oocyte	29 years, termination of pregnancy due to severe preeclampsia with 15 weeks of gestation	No
Bovicelli et al., 2004 ^b	Italy	1 case of CHM and normal twins	Not reported	32 years, birth at 31 weeks due to non-reassuring cardiotocography in one of the twins. Only one conceptus survived.	No
Hamanoue et al. 2006 ^c	Japan	1 case of CHM and normal fetus	Fresh transfer with autologous oocyte	40 years, preterm labor and birth at 33 weeks of gestation and hysterectomy to prevent GTN. The conceptus survived	No
Yanik et al. 2006 ^d	Turkey	1 case of PHM and normal twins	Fresh transfer with autologous oocyte	25 years, termination of pregnancy due to hemorrhage with 18 weeks of gestation	No
Yamada et al. 2008 ^e	Japan	1 case of CHM and normal twins	Fresh transfer but did not mention the origin of the oocyte	33 years, termination of pregnancy due to severe preeclampsia with 15 weeks of gestation	Yes (2 cycles of MTX and 5 cycles of EMA/CO)
Dedes et al. 2008 ^f	Greece	1 case of CHM and normal fetus	Not reported	32 years, preterm labor and birth at 26 weeks of gestation. The conceptus did not survive	No
Vandenhove et al. 2008 ^g	Belgium	1 case of CHM and normal fetus	Not reported	31 years, termination of pregnancy due to hemorrhage with 18 weeks of gestation	Yes (MTX, no information about number of cycles)
Dolapcioglu et al. 2009 ^h	Turkey	1 case of CHM and normal fetus	Not reported	34 years, hemorrhage and birth at 29 weeks of gestation. The conceptus survived	No
Kashani et al. 2009 ⁱ	Iran	2 cases of CHM and normal fetus	Not reported	29 years, severe preeclampsia and intrauterine fetal demise with 19 weeks of gestation	Yes (MTX, no information about number of cycles)
Moini et al. 2011 ^j	Iran	1 case of HM and normal fetus	Not reported	39 years, birth at 39 weeks of gestation. The conceptus survived	No

Tan & Yu 2012 ^k	Singapore	1 case of HM and normal fetus	Frozen transfer but did not mention the origin of the oocyte	33 years, hyperthyroidism and hyperemesis and mid trimester termination of pregnancy (did not report gestational age)	Yes (no information about treatment)
Ferraz et al. 2013 ^l	Brazil	1 case of CHM and normal fetus	Not reported	39 years, subclinical hyperthyroidism and elective termination of pregnancy at 14 weeks of gestation	Yes (no information about treatment)
Fatima et al. 2014 ^m	Bangladesh	1 case of CHM and normal twins	Not reported	29 years, birth at 37 weeks of gestation. The twins survived	No
Couto et al., 2015 ⁿ	Portugal	1 case of HM and normal fetus	Frozen transfer with autologous oocyte	33 years, elective termination of pregnancy at 8 weeks of gestation	Yes (5 cycles of EMA/CO)
Rao et al., 2015 ^o	India	2 cases of PHM and normal fetus	Ovum donation and no information about the transfer cycle Not reported	24 years, intrauterine growth restriction and birth at 32 weeks of gestation. The conceptus survived 27 years, preterm labor and birth at 31 weeks of gestation. The conceptus survived	No Yes (2 cycles of MTX)
Giorgione et al., 2017 ^p	Italy	2 cases of HM and normal fetus	Not reported Not reported	33 years, hyperthyroidism and termination of pregnancy at 13 weeks of gestation 31 years, hyperthyroidism, hyperemesis and termination of pregnancy at 20 weeks of gestation	Yes (no information about treatment) No
Bansal et al. 2020 ^q	India	1 case of CHM and normal fetus	Fresh transfer with ovum donation	29 years, elective termination of pregnancy at 8 weeks of gestation	No
Alpay et al., 2021 ^r	Turkey	1 case of CHM and normal fetus	Not reported	33 years, severe preeclampsia and birth at 26 weeks of gestation. The conceptus survived	Yes (6 cycles of MTX)
Irani et al. 2022 ^s	Iran	1 case of CHM and normal fetus	Frozen transfer but did not mention the origin of the oocyte	36 years, missed abortion at 8 weeks of gestation.	No
Sheng et al., 2022 ^t	China	1 case of CHM and normal fetus	Frozen transfer but did not mention the origin of the oocyte	32 years, termination of pregnancy due to hyperthyroidism and hemorrhage with 18 weeks of gestation	No

<p>Summary of clinical data from 20 cases of twin molar pregnancy after ICSI</p>	<p>12 cases of CHM and normal fetus 2 cases of PHM and normal fetus 5 cases of HM (without precise histology of hydatidiform mole) and normal fetus 4 cases of triplets: 3 CHM and normal twins and 1 PHM and normal twins</p>	<p>Median of 32 years (1st and 3rd quartiles: 29-33 years) Termination of pregnancy or delivery due to maternal medical complications in 47.8% (11/23) of patients. Gestational age at termination of pregnancy: 15 weeks (1st and 3rd quartiles:13-18weeks). Gestational age at birth: 31 weeks (1st and 3rd quartiles: 29-33 weeks). The conceptus survived in 31.5% (6/19) of twin molar cases and 37.5% (3/8) in cases of triplet molar cases.</p>	<p>Postmolar GTN in 39.1% (9/23) of cases, with only one case of WHO/FIGO high-risk GTN and multiagent regimen at beginning of treatment</p>
---	--	--	--

CHM. Complete hydatidiform mole.

PH. Partial hydatidiform mole.

HM. Hydatidiform mole.

MTX. Methotrexate.

EMA/CO. Etoposide, MTX, Actinomycin-D, Cyclophosphamide, Oncovin.

WHO/FIGO. World Health Organization / International Federation of Gynecology and Obstetrics.

ICSI. Intracytoplasmic sperm injection.

- a. Petignat P, Senn A, Hohlfeld P, Blant SA, Laurini R, Germond M. Molar pregnancy with a coexistent fetus after intracytoplasmic sperm injection. A case report. *J Reprod Med.* 2001;46(3):270-274.
- b. Bovicelli L, Ghi T, Pilu G, Farina A, Savelli L, Simonazzi G, et al. Prenatal diagnosis of a complete mole coexisting with a dichorionic twin pregnancy: case report. *Hum Reprod.* 2004;19(5):1231-1234.
- c. Hamanoue H, Umezu N, Okuda M, Harada N, Ohata T, Sakai H, et al. Complete hydatidiform mole and normal live birth following intracytoplasmic sperm injection. *J Hum Genet.* 2006;51(5):477-479.
- d. Yanik A, Yanik F, Urman B. Partial hydatidiform mole in a triplet pregnancy following intracytoplasmic sperm injection: case report and review of the literature. *Turk J Obstet Gynecol* 2006;3(1):70-72.
- e. Yamada T, Matsuda T, Kudo M, Yamada T, Moriwaki M, Nishi S, et al. Complete hydatidiform mole with coexisting dichorionic diamniotic twins following testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection. *J Obstet Gynaecol Res.* 2008;34(1):121-124.
- f. Dedes I, Christodoulou E, Ziogas V. Complete hydatidiform mole coexisting with a viable pregnancy as twins after intracytoplasmic sperm injection: a case report. *J Reprod Med.* 2008;53(3):227-30.
- g. Vandenhove M, Amant F, van Schoubroeck D, Cannie M, Dymarkowski S, Hanssens M. Complete hydatidiform mole with co-existing healthy fetus: a case report. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2008;21(5):341-344.
- h. Dolapcioglu K, Gungoren A, Hakverdi S, Hakverdi AU, Egilmez E. Twin pregnancy with a complete hydatidiform mole and co-existent live fetus: two case reports and review of the literature. *Arch Gynecol Obstet.* 2009;279(3):431-436.
- i. Kashani E, Boustani P, Roshander G, Roshandel D. Molar Pregnancy and Co-existent Foetus. *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* 2009;3:1334-1337.
- j. Moini A, Ahmadi F, Eslami B, Zafarani F. Dizygotic twin pregnancy with a complete hydatidiform mole and a coexisting viable fetus. *Iran J Radiol.* 2011;8(4):249-252.
- k. Tan WC, Yu SL. Prenatal diagnosis and management of an ICSI twin pregnancy complicated by a co-existing molar pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;40 (Suppl. 1):227.
- l. Ferraz TJ, Bartosch CM, Ramalho CM, Carvalho FA, Carvalho BC, Brandão OG, Montenegro NA. Complete mole in a dichorionic twin pregnancy after intracytoplasmic sperm injection. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2013;35(1):39-43.
- m. Fatima P, Hossain MM, Ishrat S, Rahman D, Hossain HB. Outcome of triplet pregnancy with hydatidiform mole and coexisting twin live fetus following ICSI. *Mymensingh Med J.* 2014;23(3):590-594.
- n. Couto S, Metello JL, Ramos S, Ferreira P, Ilgenfritz R, Melo PS, et al. Gestational trophoblastic neoplasia after in vitro fertilization and embryo-transfer. *Middle East Fertil Soc Journal.* 2016;21(3):199-203.
- o. Rao AR, Dafle K, Padmashri G, Rao DR, Sivakumar NC. Pregnancy outcome with coexisting mole after intracytoplasmic sperm injection: A case series. *J Hum Reprod Sci.* 2015;8(3):178-81.
- p. Giorgione V, Cavoretto P, Cormio G, Valsecchi L, Vimercati A, De Gennaro A, et al. Prenatal Diagnosis of Twin Pregnancies with Complete Hydatidiform Mole and Coexistent Normal Fetus: A Series of 13 Cases. *Gynecol Obstet Invest.* 2017;82(4):404-409.
- q. Bansal V, Chhabra M, Bhavani BH. Does Number Matter: A case series of gestational trophoblastic disease with coexistent live pregnancies post-multiple embryo transfer after *in vitro* fertilization–intracytoplasmic sperm injection. *Int J Infertil Fetal Med.* 2020;11(3):65-71.
- r. Alpay V, Kaymak D, Erenel H, Cepni I, Madazli R. Complete hydatidiform mole and co-existing live fetus after intracytoplasmic sperm injection: a case report and literature review. *Fetal Pediatr Pathol.* 2021;40(5):493-500.
- sIrani M, Rahmanian SA, Mahmoodiniva M, Farazestanian M. A case report of twin pregnancy with complete hydatidiform mole following two frozen-embryos subsequent to ICSI (Intracytoplasmic Sperm Injection). *Iran J Obstet Gynecol Infertil.* 2022;25(3):119-124.
- t. Sheng QJ, Wang YM, Wang BY, Shuai W, He XY. Triplet pregnancy with hydatidiform mole: A report of two cases with literature review. *J Obstet Gynaecol Res.* 2022;48(6):1458-1465.

We showed that the occurrence of twin HM after ICSI is 30 times more common [15.2% (5/33)] than singleton HM after ICSI [0.5% (26/4893)]. In the present study, twin HM after ICSI represented 15.2% of the twin HM cases, similar to the finding of twin HM after ART in the New England Trophoblastic Disease Center (15%)³⁵.

Supplemental Table 5 presents a summary of the literature review with cases of singleton HM after ICSI. They had a similar maternal age to that found in this study, which, not surprisingly, was significantly advanced in relation to singleton HM after SC. The literature review showed that half of the cases of singleton HM after ICSI were asymptomatic and no patient developed a severe medical complication at presentation, similar to our findings, which showed a lower occurrence of medical complications at presentation in cases of singleton HM after ICSI.

Half of the singleton HM cases presented in Supplemental Table 5 did not report on spontaneous remission or development of postmolar GTN, possibly because they were not followed up in a GTD RC. Our study is the first to demonstrate that singleton HM after ICSI appear to be less likely to develop postmolar GTN.

Supplemental Table 5. Literature review reporting cases of singleton molar pregnancy after intracytoplasmic sperm injection.

Author	Country	Case	Indication for ICSI	ICSI	Clinical scenario	Development of GTN
Wood et al., 2002 ^a	United Kingdom	PHM	Primary infertility due to female endometriosis and male subfertility	Fresh transfer with autologous oocyte	35 years, bleeding, US suggestive of PHM. Gestational age at termination of pregnancy not precisely reported (around 7 weeks)	Not reported
Ulug et al., 2004 ^b	Turkey	PHM	Primary infertility due to male factor (severe oligoasthenoteratozoospermia)	Frozen transfer with autologous oocyte	36 years, asymptomatic, US suggestive of missed abortion. D&C at 7 weeks of gestation	No
Dalmia et al., 2005	United Kingdom	PHM	Not reported	Not reported	29 years, asymptomatic, US suggestive of multiple fetal malformation. Elective termination of pregnancy at 15 weeks	Not reported
Ahmed et al., 2008 ^c	United Kingdom	2 PHM	Primary infertility due to male factor (severe oligoasthenoteratozoospermia)	Frozen transfer with autologous oocyte	34 years, asymptomatic, US suggestive of missed abortion. D&C at 8 weeks of gestation	Not reported
			Primary infertility due to male factor (severe oligoasthenoteratozoospermia)	Frozen transfer with autologous oocyte	29 years, bleeding, US suggestive of missed abortion. D&C at 9 weeks of gestation	Not reported
Savage et al., 2013 ^d	United Kingdom	PHM	Primary infertility due to male factor (severe oligoasthenoteratozoospermia)	Frozen transfer with autologous oocyte	29 years, bleeding, US suggestive of missed abortion. D&C at 9 weeks of gestation	No

Chung et al., 2018 ^e	Taiwan	PHM	Medical history of CHM in 2015 and missed abortion in 2016	Fresh transfer with autologous oocyte	36 years, asymptomatic, US suggestive of PHM, confirmed by CVS. Termination of pregnancy at 14 weeks of gestation	Not reported
Dzyubak et al., 2020 ^f	Canada	CHM	Not reported, but the patient was a gestational carrier	Frozen transfer with ovum donation	33 years, preevacuation hCG level of 287,645 IU/L, presenting hemorrhage. D&C at 8 weeks of gestation	No
Zhou et al., 2021 ^g	United States	CHM	Secondary infertility due to female decreased ovarian reserve and mild male factor infertility	Frozen transfer with autologous oocyte	42 years, asymptomatic, US suggestive of missed abortion. Misoprostol for termination of pregnancy at 7 weeks of gestation	No
Usui et al., 2021 ^h	Japan	CHM	Primary infertility due to male factor (severe oligoasthenoteratozoospermia)	Fresh transfer with autologous oocyte	29 years, bleeding, US suggestive of HM. D&C at 8 weeks of gestation	Yes (1 cycle of MTX with toxicity: mucositis, 1 cycle of Act-D with toxicity: ↑ liver enzyme, 5 cycles of E)
Summary of clinical data from 10 cases of single molar pregnancy after ICSI	3 cases of CHM 7 cases of PHM 50% of the cases had male factor as indication for ICSI (severe oligoasthenoteratozoospermia)				Median of 33 years (1 st and 3 rd quartiles: 29-35 years) 50% of patients were asymptomatic and none presented serious medical complications. Gestational age at molar evacuation: 8 weeks (1 st and 3 rd quartiles:7-9).	Postmolar GTN in 20% (1/5) of cases that presented this information, with no case of WHO/FIGO high-risk GTN

CHM. Complete hydatidiform mole.

PH. Partial hydatidiform mole.

US. Ultrasonography.

D&C. Dilatation and curettage.

CVS. Chorionic villus sampling.

MTX. Methotrexate.

Act-D. Actinomycin-D. E. Etoposide. WHO/FIGO. World Health Organization / International Federation of Gynecology and Obstetrics

a. Wood SJ, Sephton V, Searle T, Troup S, Kingsland C. Partial hydatidiform mole following intracytoplasmic sperm injection and assisted zona hatching.

BJOG. 2002;109(8):964-6.

- b. Ulug U, Ciray NH, Tuzlali P, Bahçeci M. Partial hydatidiform mole following the transfer of single frozen-thawed embryo subsequent to ICSI. *Reprod Biomed Online*. 2004;9(4):442-6.
- c. Dalmia R, Young P, Sunanda GV. A case of triploidy. *Fertil Steril*. 2005;83(2):462-463.
Ahmed WAS, Lutton D, McManus J. Partial hydatidiform mole following transfer of frozen embryos from ICSI cycles – 2 case reports. *Egypt J Fertil Steril*. 2008; 12(2): 65-68.
- d. Savage P, Sebire N, Dalton T, Carby A, Seckl MJ, Fisher RA. Partial molar pregnancy after intracytoplasmic sperm injection occurring as a result of diploid sperm usage. *J Assist Reprod Genet*. 2013;30(6):761-764.
- e. Chung MT, Tzeng CR, Chen CH, Chan C, Chang YE, Wu YH, et al. Live euploid birth and complete hydatid mole, followed by partial hydatid mole after ICSI. *J Assist Reprod Genet*. 2018;35(8):1533-1536.
- f. Dzyubak O, Lee Fritz J, Taylor T, McGee J. Persistent complete hydatidiform molar pregnancy following assisted reproductive technology in a gestational carrier: Case report. *Gynecol Oncol Rep*. 2020;34:100646.
- g. Zhou B, Anglin HP, Quaas AM. Molar pregnancy after in vitro fertilization with euploid single embryo transfer. *F S Rep*. 2021;2(2):146-149.
- h. Usui H, Shozu M. Spermatogonium-Derived Complete Hydatidiform Mole. *N Engl J Med*. 2021;384(10):936-943.

In selected cases, in which it is desired to exclude, through preimplantation genetic testing, the transfer of a HM, especially in patients with a recurrent/familial mole or recognized genetic mutations associated with this outcome, it may be useful to add to preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A) an adjunct genetic test as short tandem repeat^{13,14,21}. Together, they determine, beyond the cellular ploidy, the parental contribution of abnormally fertilized oocyte-derived embryo, and may show that the euploid status reported in the PGT-A reflected a single paternally derived set of alleles with homozygosity at each locus in HM, a case of diandric diploidy, which would exclude this CHM embryo from transfer^{13,14,21}.

It would be helpful that countries develop official databases that catalog information on ART cases, including HM after ICSI. Likewise, it is important that these databases include, among their outcomes, the number of gestations after ICSI so that these pregnancies could be compared with those achieved after SC¹⁷.

In addition, further research should be carried out on the possible influence of oocyte donation and frozen-thawed embryo transfer on the occurrence of HM after ICSI, as well as the impact of an extended culture to blastocyst (and day of embryo transfer) or oocyte freezing/vitrification on this outcome³⁶.

As far as we know, this is the first study to evaluate the natural history of HM after ICSI in a series of cases from a GTD RC, allowing us to describe not only the clinical presentation of these cases, but also their progression to postmolar GTN, in addition to comparing these results with the cases followed by HM after SC. Considering that the literature on the subject comes only from case reports, this study also presents the largest worldwide experience on HM after ICSI.

Our study does have several limitations. The retrospective nature of the analysis of the data from the medical records needs to be highlighted as a bias in the study design. It is also worth noting that the earlier diagnosis of patients with singleton HM after ICSI may likely simply result from closer surveillance of these pregnancies, with an impact on the occurrence of lower medical complications at presentation and hCG levels, and not being related to the mode of conception by ICSI. Furthermore, even considering that this paper presents the largest experience ever reported on HM after ICSI, the limited number of cases needs to be considered as a limiting bias of the study, although the sample size was statistically sufficient to analyze the primary outcome of this study after adjustment for histology and maternal age. Additionally, the lack of data on the number of pregnancies after ICSI in the official Brazilian database did not allow us to assess the risk of HM after ICSI and, therefore, compare this outcome with the cases of HM after SC³⁷.

In cases of HM after ICSI there is a higher chance of twin HM developing among twin pregnancy than singleton HM among singleton pregnancies. While twin mole cases after ICSI do not seem to differ from those after SC, singleton HM after ICSI has lower preevacuation hCG levels, earlier diagnosis with fewer medical complications at presentation, shorter time to remission and less development of postmolar GTN, when compared to singleton HM after SC.

Financial Support: AB wishes to thank the National Council for Scientific and Technological Development – CNPq (311862/2020-9) and Carlos Chagas Filho Foundation for Research Support of the State of Rio de Janeiro – FAPERJ (E-26/201.166/2022). KME, NSH, RSB wish to acknowledge the support of the Donald P. Goldstein, MD Trophoblastic Tumor Registry Endowment, the Dyett Family Trophoblastic Disease Research and Registry Endowment, and Keith Higgins and the Andrea S. Higgins Research Fund. The funding agencies had no direct role in the generation of the data or the manuscript.

Author Contribution

AB, KME, NSH and RSB conceived the study. AB, TA, MCBS, LGP, MB, KME, NSH and RSB designed the study. AB, TA, VC, FF, JAJ, JRF were responsible for the ethical requirements during the design and execution of the study. AB, TA, VC, FF, JAJ and JRF treated all patients studied. TA, VC, FF collected data, audited by AB. LGP and MB were responsible for statistical analysis. All authors contributed to data analysis, interpretation and wrote the paper, approving the final version.

References

1. Kajii T, Ohama K. Androgenetic origin of hydatidiform mole. *Nature*. 1977 18;268(5621):633-634.
2. Szulman AE, Surti U. The syndromes of hydatidiform mole. I. Cytogenetic and morphologic correlations. *Am J Obstet Gynecol*. 1978;131(6):665-671.
3. Lurain J. Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203(6):531-539.
4. Lok C, van Trommel N, Massuger L, Golfier F, Seckl M, Clinical Working Party of the EOTTD. Practical clinical guidelines of the EOTTD for treatment and referral of gestational trophoblastic disease. *Eur J Cancer*. 2020;130:228-240.
5. Fisher RA, Maher GJ. Genetics of gestational trophoblastic disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2021;74:29-41.
6. Lawler SD, Fisher RA. Genetic studies in hydatidiform mole with clinical correlations. *Placenta*. 1987;8(1):77-88.
7. Niemann I, Hansen ES, Sunde L. The risk of persistent trophoblastic disease after hydatidiform mole classified by morphology and ploidy. *Gynecol Oncol*. 2007;104(2):411-415.
8. Baasanjav B, Usui H, Kihara M, Kaku H, Nakada E, Tate S, et al. The risk of post-molar gestational trophoblastic neoplasia is higher in heterozygous than in homozygous complete hydatidiform moles. *Hum Reprod*. 2010;25(5):1183-1191.
9. Zheng XZ, Qin XY, Chen SW, Wang P, Zhan Y, Zhong PP, et al. Heterozygous/dispermic complete mole confers a significantly higher risk for post-molar gestational trophoblastic disease. *Mod Pathol*. 2020;33(10):1979-1988.
10. Buza N, Hui P. Genotyping diagnosis of gestational trophoblastic disease: frontiers in precision medicine. *Mod Pathol*. 2021;34(9):1658-1672.
11. Freitas F, Braga A, Viggiano M, Velarde LGC, Maesta I, Uberti E, et al. Gestational trophoblastic neoplasia lethality among Brazilian women: A retrospective national cohort study. *Gynecol Oncol*. 2020;158(2):452-459.
12. Madi JM, Paganella MP, Litvin IE, Viggiano M, Wendland EM, Elias KM, et al. Perinatal outcomes of first pregnancy after chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasia: a systematic review of observational studies and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(5):633-645.e8.
13. Reubinoff BE, Lewin A, Verner M, Safran A, Schenker JG, Abeliovich D. Intracytoplasmic sperm injection combined with preimplantation genetic diagnosis for the prevention of recurrent gestational trophoblastic disease. *Hum Reprod*. 1997;12(4):805-808.
14. Paulson RJ. Can we use in vitro fertilization with preimplantation genetic testing to avoid molar pregnancies? *F S Rep*. 2021;2(2):137.
15. Faddy MJ, Gosden MD, Gosden RG. A demographic projection of the contribution of assisted reproductive technologies to world population growth. *Reprod Biomed Online*. 2018;36(4):455-458.
16. Bates M, Everard J, Wall L, Horsman JM, Hancock BW. Is there a relationship between treatment for infertility and gestational trophoblastic disease? *Hum Reprod*. 2004;19(2):365-367.
17. Nickkho-Amiry M, Horne G, Akhtar M, Mathur R, Brison DR. Hydatidiform molar pregnancy following assisted reproduction. *J Assist Reprod Genet*. 2019;36(4):667-671.
18. Wood SJ, Sephton V, Searle T, Troup S, Kingsland C. Partial hydatidiform mole following intracytoplasmic sperm injection and assisted zona hatching. *BJOG*. 2002;109(8):964-6.
19. Giorgione V, Cavoretto P, Cormio G, Valsecchi L, Vimercati A, De Gennaro A, et al. Prenatal Diagnosis of Twin Pregnancies with Complete Hydatidiform Mole and Coexistent Normal Fetus: A Series of 13 Cases. *Gynecol Obstet Invest*. 2017;82(4):404-409.
20. Bansal V, Chhabra M, Bhavani BH. Does Number Matter: A case series of gestational trophoblastic disease with coexistent live pregnancies post-multiple embryo transfer after *in vitro* fertilization–intracytoplasmic sperm injection. *Int J Infertil Fetal Med*. 2020;11(3):65-71.
21. Zhou B, Anglin HP, Quaas AM. Molar pregnancy after in vitro fertilization with euploid single embryo transfer. *F S Rep*. 2021;2(2):146-149
22. Li LL, Zhou J, Qian XJ, Chen YD. Meta-analysis on the possible association between in vitro fertilization and cancer risk. *Int J Gynecol Cancer*. 2013;23(1):16-24.
23. Reigstad MM, Larsen IK, Myklebust TÅ, Robsahm TE, Oldereid NB, Omland AK, Vangen S,

- Brinton LA, Storeng R. Cancer risk among parous women following assisted reproductive technology. *Hum Reprod.* 2015;30(8):1952-63.
24. Williams CL, Jones ME, Swerdlow AJ, Botting BJ, Davies MC, Jacobs I, Bunch KJ, Murphy MFG, Sutcliffe AG. Risks of ovarian, breast, and corpus uteri cancer in women treated with assisted reproductive technology in Great Britain, 1991-2010: data linkage study including 2.2 million person years of observation. *BMJ.* 2018;362:k2644.
25. Sebire NJ, Makrydimas G, Agnantis NJ, Zagorianakou N, Rees H, Fisher RA. Updated diagnostic criteria for partial and complete hydatidiform moles in early pregnancy. *Anticancer Res.* 2003;23(2C):1723-1728.
26. Chilosi M, Piazzola E, Lestani M, Benedetti A, Guasparri I, Granchelli G, Aldovini D, et al. Differential expression of p57kip2, a maternally imprinted cdk inhibitor, in normal human placenta and gestational trophoblastic disease. *Lab Invest.* 1998;78(3):269-276.
27. Braga A, Souza PO, Esteves APVS, et al. Brazilian network for gestational trophoblastic disease study group consensus on management of gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med* 2018;63(5-6):261-270.
28. FIGO Oncology Committee. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000. FIGO Oncology Committee. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002;77(3):285-287.
29. Ngan HYS, Seckl MJ, Berkowitz RS, et al. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018;143(Suppl 2):79.
30. Braga A, Moraes V, Maestá I, Amim Júnior J, Rezende-Filho Jd, Elias K, Berkowitz R. Changing Trends in the Clinical Presentation and Management of Complete Hydatidiform Mole Among Brazilian Women. *Int J Gynecol Cancer.* 2016;26(5):984-90.
31. Sun SY, Melamed A, Goldstein DP, Bernstein MR, Horowitz NS, Moron AF, Maestá I, Braga A, Berkowitz RS. Changing presentation of complete hydatidiform mole at the New England Trophoblastic Disease Center over the past three decades: does early diagnosis alter risk for gestational trophoblastic neoplasia? *Gynecol Oncol.* 2015;138(1):46-9.
32. Egozcue S, Blanco J, Vidal F, Egozcue J. Diploid sperm and the origin of triploidy. *Hum Reprod.* 2002;17(1):5-7.
33. Macas E, Imthurn B, Keller PJ. Increased incidence of numerical chromosome abnormalities in spermatozoa injected into human oocytes by ICSI. *Hum Reprod.* 2001;16(1):115-120.
34. Nobuhara I, Harada N, Haruta N, Higashiura Y, Watanabe H, Watanabe S, Hisanaga H, Sado T. Multiple metastatic gestational trophoblastic disease after a twin pregnancy with complete hydatidiform mole and coexisting fetus, following assisted reproductive technology: Case report and literature review. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2018;57(4):588-593.
35. Lin LH, Maestá I, Braga A, Sun SY, Fushida K, Francisco RPV, Elias KM, Horowitz N, Goldstein DP, Berkowitz RS. Multiple pregnancies with complete mole and coexisting normal fetus in North and South America: A retrospective multicenter cohort and literature review. *Gynecol Oncol.* 2017;145(1):88-95.
36. Bambaranda BGIK, Bomiriya R, Mehlatwat P, Choudhary M. Association of extended culture to blastocyst and pre-malignant gestational trophoblastic disease risk following IVF/ICSI-assisted reproduction cycles: an analysis of large UK national database. *J Assist Reprod Genet.* 2022 Aug 24. doi: 10.1007/s10815-022-02583-0. Epub ahead of print. PMID: 36001210.
37. SisEmbrio. Report of the Brazilian embryo production system. Brazilian Health Regulatory Agency. Available in: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/sangue-tecidos-celulas-e-orgaos/relatorios-de-producao-de-embrioes-sisembrio> Accessed in July 23th, 2022.

Table Legends

Table 1. Table 1. Demographic and clinical characteristics comparison among patients with singleton or twin molar pregnancy after spontaneous conception (SC) or after intracytoplasmic sperm injection (ICSI) followed at Rio de Janeiro Trophoblastic Disease Center, between the years 2000-2020.

Table 2. Table 2. Demographic, clinical and reproductive characteristics comparison among patients with singleton or twin molar pregnancy after intracytoplasmic sperm injection followed at Rio de Janeiro

Trophoblastic Disease Center, between the years 2000-2020.

Figure Legends

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

Figure 2. Forest plot showing univariate and multivariable logistic regression, adjusted by maternal age and histology of complete mole, for occurrence of postmolar gestational trophoblastic neoplasia after intracytoplasmic sperm injection (ICSI), among singleton HM after ICSI followed at Rio de Janeiro Trophoblastic Disease Center, between the years 2000-2020.

HM - Hydatidiform mole.

SC - Spontaneous conception.

[95%CI] - Adjusted odds ratio and 95% of confidence interval.

P-value evaluated by Wald Chi-square test.

* SC as reference.

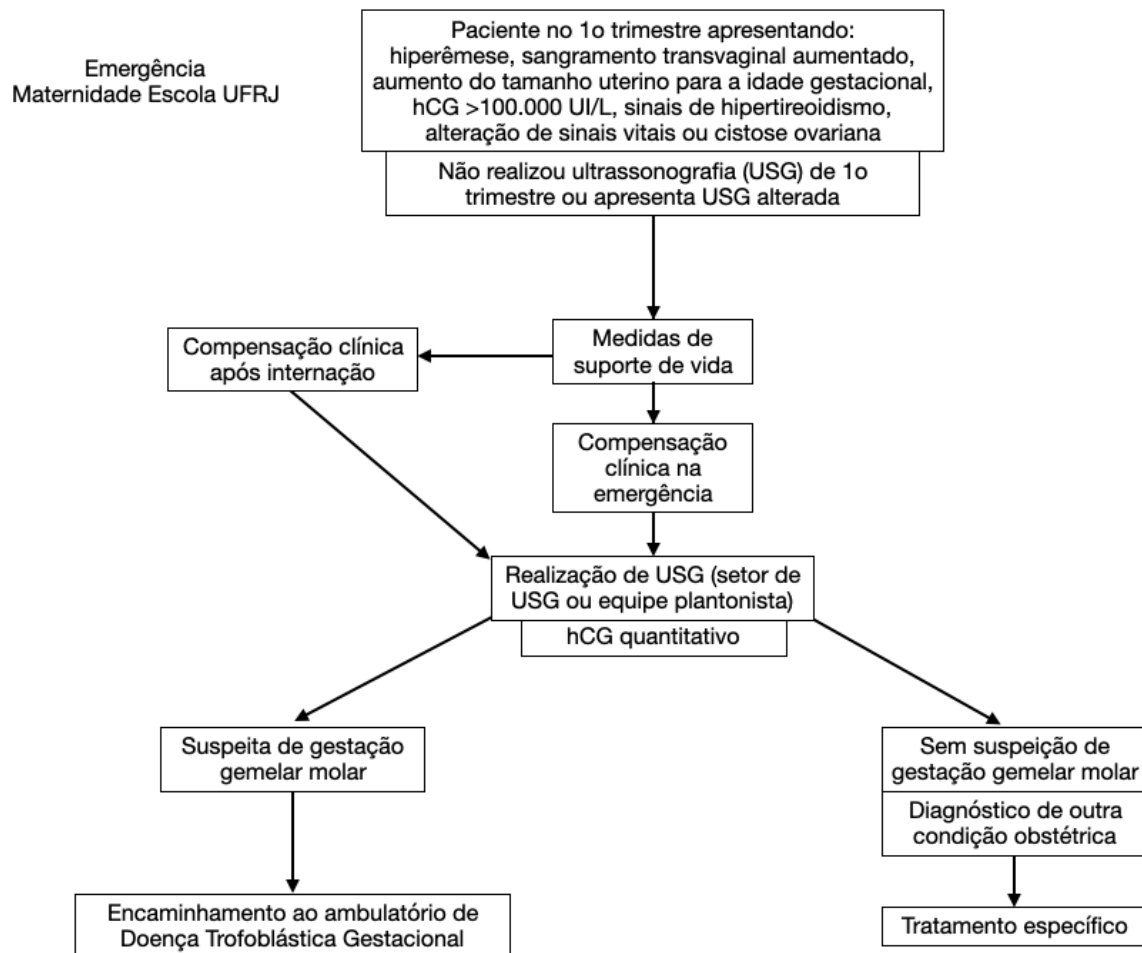
Oocyte donation as reference.

€ Fresh embryo transfer as reference.

It was not possible to perform univariate or multivariable logistic regression on the following variables: preevacuation hCG level $\geq 100,000$ IU/L, presence ≥ 2 medical complications at presentation, female or male infertility, past obstetrics history of hydatidiform mole, for cases of singleton mole after ICSI and for none of the variables studied for twin mole after ICSI.

APÊNDICE B – Protocolo de diagnóstico e pré-natal de gestação gemelar molar

Diagnóstico de gestação gemelar molar



Protocolo de pré-natal de gestação gemelar molar

A gestação gemelar molar é constituída por uma mola hidatiforme (MH) e um feto coexistente. Apresenta maior risco de evolução para neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) e complicações obstétricas, devendo ser acompanhada rigorosamente em Centro de Referência (CR) para Doença Trofoblástica Gestacional (DTG), conforme esquema proposto:

Primeira consulta

- Anamnese detalhada
- Análise e armazenamento de exames prévios no prontuário
- Exame físico completo e avaliação de sinais vitais
- Solicitação de exames laboratoriais: Rotina de pré-natal relativa à idade gestacional¹ + dosagem sérica de gonadotrofina coriônica humana (hCG) quantitativa + Rastreo de pré-eclâmpsia² + Rastreo de tireoideopatia³
- Orientações sobre essa entidade e seus possíveis desfechos e riscos associados, e sobre a importância de adesão aos tratamentos e às recomendações médicas
- Orientações e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido relativo à gestação gemelar molar, disponível no ambulatório

- Prescrição de ácido fólico 5mg, AAS 150mg/dia⁴ e Cálcio 500mg⁴ (suplementação de cálcio a partir da 20^a semana de gestação)
- Orientações sobre sinais de alarme⁵, como sangramento transvaginal aumentado, cefaleia associada a escotomas cintilantes, lipotimia, hiperêmese, dor abdominal intensa, e a necessidade de comparecimento à emergência da Maternidade Escola UFRJ

Consultas subsequentes semanais

- Avaliação de queixas clínicas e esclarecimento de novas dúvidas
- Exame físico obstétrico, orientado também à queixa clínica, e avaliação de sinais vitais
- Solicitação de exames laboratoriais: Rotina de pré-natal relativa à idade gestacional¹ + dosagem sérica quantitativa de hCG semanal + Rastreio de pré-eclâmpsia² semanal + Rastreio de tireoideopatia³ mensal
- Solicitação de estudo citogenético para diagnóstico fetal: Biópsia de vilos coriais⁶ (11 – 13 semanas) ou Amniocentese⁷ (a partir da 16^a semana)
- Orientações sobre sinais de alarme⁵ e necessidade de comparecimento à emergência da Maternidade Escola UFRJ

Parto x Interrupção gestacional

- Manutenção da gestação até o parto enquanto houver estabilidade clínica materna, ou interrupção gestacional por indicação obstétrica ou por evolução clínica materna desfavorável
- Manobras de suporte de vida periparto e para hemorragia intra e pós-parto⁸
- Encaminhamento da placenta para análise histopatológica

Acompanhamento pós-molar

- Inicia-se 7 dias após o parto
- Acompanhamento clínico e laboratorial com beta hCG quantitativo em consultas semanais no CR de DTG
- Se a 3^a dosagem de hCG quantitativo semanal for normal, o acompanhamento torna-se mensal
- Se a 6^a dosagem de hCG quantitativo mensal for normal, retornar em 1 ano
- Manter acompanhamento anual ou até desejo de nova gestação
- O diagnóstico de NTG é realizado conforme os critérios da FIGO com a dosagem de hCG:
 - Estabilização de 4 valores dosados no período de 3 semanas (dias 1, 7, 14, 21)
 - Aumento do nível de hCG > 10% a partir de 3 valores obtidos no período de 2 semanas (dias 1, 7 e 14)
 - Persistência de hCG detectável por mais de 6 meses após esvaziamento molar (parto ou interrupção gestacional, no caso da mola gemelar molar)
- Se houver diagnóstico de NTG, a paciente deverá ser encaminhada para tratamento em centro oncológico especializado, via SISREG

Notas:

1, 2 e 4 – Protocolo de Assistência ao Pré-natal, disponível em:

http://www.me.ufrj.br/images/pdfs/protocolos/obstetricia/assistencia_pre_natal_new_2022.pdf

3 – Protocolo de Hipertireoidismo, disponível em:

<http://www.me.ufrj.br/images/pdfs/protocolos/obstetricia/hipertireoidismo.pdf>

5 – Anexo 2 – As principais queixas para pacientes com diagnóstico ou suspeita de DTG:

Protocolo de Itinerário terapêutico – Doença Trofoblástica Gestacional, disponível em:

http://www.me.ufrj.br/images/pdfs/protocolos/enfermagem/protocolo_itinerario_terapeutico_de_dtg.pdf

6- Protocolo de Biópsia de Vilos Coriais, disponível em:

http://www.me.ufrj.br/images/pdfs/protocolos/obstetricia/biopsia_de_vilos_coriais.pdf

7- Protocolo de Amniocentese, disponível em:

<http://www.me.ufrj.br/images/pdfs/protocolos/obstetricia/amniocentese.pdf>

8- Protocolo de Hemorragia Puerperal, disponível em:

http://www.me.ufrj.br/images/pdfs/protocolos/obstetricia/hemorragia_puerperal_atu1.pdf

BIBLIOGRAFIA

BRAGA, A, UBERTI, E., FAJARDO, M.C., VIGGIANO, M., SUN, S., GRILLO, B. 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.**, n. 59, v. 5–6, p. 241–7, 2014.

BRAGA, A. *et al.* A twin pregnancy diagnosis, treatment, and follow-up. **J Ultrason**, n. 17, p. 299–305, 2017.

FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA (FEBRASGO). **Doença trofoblástica gestacional**. São Paulo: FEBRASGO; 2021 (Protocolo FEBRASGO - Obstetrícia, n. 24 / Comissão Nacional Especializada em Doença trofoblástica gestacional). Disponível em:

<https://www.febasgo.org.br/images/pec/anticoncepcao/n24---O---Doena-trofoblstica-gestacional.pdf>

LIN, L.H., MAESTÁ, I, BRAGA, A, SUN, S., FUSHIDA, K., FRANCISCO, R.P.V. Multiple pregnancies with complete mole and coexisting normal fetus in North and South America: A retrospective multicenter cohort and literature review. **Gynecol Oncol.**, n. 145, p. 88–95, 2017.

MAESTÁ, I, BRAGA, A. Challenges of the treatment of patients with gestational trophoblastic disease. **Rev Bras Ginecol Obstet.**, n. 34, v. 4, p. 143–6, 2012.

SECKL M J, SEBIRE, N., FISHER, R. A., GOLFIER, F., MASSUGER, L., SESSA, C. Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Ann Oncol.**, n. 24, v. 6, p. 39–50, 2013.

WEE, L., JAUNIAUX, E. Prenatal diagnosis and management of twin pregnancies complicated by a co-existing molar pregnancy. **Prenat Diagn.**, n. 25, p. 772–6, 2005.

APÊNDICE C – Projeto Aplicativo



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



TAIANE GESUALDI DE ANDRADE

PADRONIZAÇÃO DO CUIDADO DA GESTAÇÃO MOLAR GEMELAR

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.
Orientador: Professor Antônio Braga

Rio de Janeiro, 2020

**MESTRADO PROFISSIONAL EM SAÚDE PERINATAL DA MATERNIDADE
ESCOLA DA UFRJ**

TAIANE GESUALDI DE ANDRADE

PADRONIZAÇÃO DO CUIDADO DA GESTAÇÃO MOLAR GEMELAR

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.

Orientador: Professor Antônio Braga

Rio de Janeiro, 2022

1 INTRODUÇÃO

A Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) foi criada pelo decreto n. 5.117, de 18 de janeiro de 1904. Sua finalidade principal era, então, a de assistir às gestantes e às crianças recém-nascidas das classes menos favorecidas. Presta assistência integral à saúde da mulher e da criança, com perfil multiprofissional, e possui programas de residência médica e multiprofissional, programas de pós-graduação *lato sensu* e atividades de pesquisa vinculadas a programas de pós-graduação *stricto sensu* da UFRJ.

Além disso, dispõe de ambulatórios especializados na assistência pré-natal (hipertensão arterial, diabetes, gestação gemelar, patologias fetais e adolescentes), programa de rastreio de risco para gestantes no primeiro trimestre, planejamento familiar para mulheres de risco, genética pré-natal e medicina fetal.

No ano de 2013, foi incorporado à Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro o ambulatório de Doença Trofoblástica Gestacional (DTG), transferido da Maternidade da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro. Em 2017, foi também incorporado à Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro, o ambulatório que atendia mulheres com diagnóstico de mola hidatiforme (MH) do Hospital da Mulher Heloneida Studart, vinculada à Secretaria Estadual de Saúde do Estado do Rio de Janeiro.

Dessa forma, a partir de 2017, o ambulatório de Doença Trofoblástica Gestacional tornou-se Centro de Referência de Doença Trofoblástica Gestacional do Estado do Rio de Janeiro, para onde são referenciadas todas as mulheres com suspeita ou diagnóstico da doença no Estado do Rio de Janeiro, e que congrega toda a casuística do mesmo Estado, quando o serviço seminal foi fundado, em 1960.

Dentro os casos de mola hidatiforme, são acompanhadas as gestações molares gemelares nos ambulatórios de DTG, de pré-natal, ultrassonografia e de medicina fetal, até seu desfecho final, e no período de puerpério / pós gestação molar.

Por ser uma gestação de risco e extremamente rara, é de grande importância a padronização do seu cuidado, que visa não apenas a melhor condução dos casos por especialistas, mas também o manejo do risco materno-fetal. Sendo assim, a criação de um protocolo de diagnóstico e de pré-natal da gestação gemelar molar é de grande valia para a equipe multiprofissional e para as pacientes.

Objetivos

1.1.1 Geral: Estruturar linha de cuidado para pacientes com suspeita ou diagnóstico de gestação molar gemelar.

1.1.2 Específicos:

- Implementar protocolo de diagnóstico de gestação molar gemelar;
- Implementar protocolo de pré-natal da gestação molar gemelar.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. Conceito do problema: Gestação molar gemelar

Define-se a gestação molar como aquela em que o produto da fertilização é uma mola hidatiforme completa (MHC) ou mola hidatiforme parcial (MHP). Pode ser uma gestação única, em que só há MHC ou MHP na cavidade uterina, ou gemelar, que é composta por uma MHC ou MHP e um ou mais fetos coexistentes viáveis (FEBRASGO, 2021; LIN, L.H. *et al*, 2017).

Estima-se que a prevalência da gestação molar no Brasil é de 1: 200 a 1: 400, sendo maior que na América do Norte e na Europa (0.5 a 1 em 1000 gestações) e menor que em alguns estudos da Ásia (12 per 1000 gestações) (MANGILI, G. *et al.*, 2014).

A incidência de gravidez gemelar com mola hidatiforme é de cerca de uma em 20.000 a 100.000 gestações. A maioria delas são gestações gemelares que combinam CHM e feto normais coexistentes. MH parcial ou completa com feto coexistente é uma condição rara, mas o aumento da incidência de gestações múltiplas, oriundas de tratamentos de reprodução assistida, pode causar um aumento concomitante de gestações com mola completa e feto coexistente (WEE, L., JAUNIAUX, E., 2005; LIU, Y., ZHENG, X., WANG, Y., LI, Y., LIU, C, 2020).

Essas gestações são caracterizadas pela coexistência de uma mola completa e um feto potencialmente viável com uma placenta normal, em contraste com as molas parciais, que são compostas de um único concepto triploide com uma placenta anormal. O diagnóstico diferencial é importante, devido ao feto da mola parcial ser inviável, e o risco de neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) ser menor que 5% (WEE, L., JAUNIAUX, E., 2005).

A literatura relata uma chance de dar à luz um bebê viável, através da gestação molar gemelar, que varia de 20 a 71%, quando não se considera a gravidez interrompida eletivamente.

O estudo mais recente, de grande casuística, revelou uma chance de 60% em casos conduzidos por especialistas, em centros de referência em Boston e Brasil. (LIN, L.H. *et al*, 2017)

Existe o risco de evolução da gravidez molar para formas malignas, composta pela mola invasora (MI) e pelo coriocarcinoma, e as mais raras, o tumor trofoblástico do sítio placentário (PSTT – *placental site trophoblastic tumor*) e o tumor trofoblástico epitelióide (ETT – *epithelioid trophoblastic tumor*) (SECKL, M. J. *et al*, 2013). Essas entidades são denominadas também de NTG e apresentam o risco de evolução a partir da MHC de 18 a 28% nos Estados Unidos da América e de 7 a 25% no Brasil. Já Braga *et al*. Observou que a taxa de transformação maligna da gravidez molar foi de 24,6% das pacientes com MHC e de 7,6% paciente com MHP, em um estudo epidemiológico no Brasil (MAESTÁ, I, BRAGA, A., 2012; BRAGA, A. *et al*, 2014).

Os estudos na literatura relataram uma taxa de evolução para NTG após gestação molar gemelar entre 14 e 57%. O maior estudo sobre esse assunto é dos Centros de Doenças Trofoblásticas de Charing Cross e Weston Park, que incluiu 90 casos e revelou risco de 27% para o NTG, um pouco mais alto que as molas completas. Outro estudo realizado no Japão, relatou taxa de NTG de 31%, em 72 casos de gestação molar gemelar. Um recente estudo mostrou um risco mais alto (46%) quando comparado a molas completas isoladas (18%) em um período de tempo semelhante (LIN, L.H. *et al*, 2017).

O diagnóstico precoce da gravidez molar é de grande importância para evitar as complicações clínicas que advém de sua evolução, como hemorragia transvaginal, pré-eclâmpsia, hipertireoidismo, hiperêmese e cistose ovariana. Comparado às molas completas únicas, em um período de tempo semelhante, casos de gestação gemelar molar apresentaram taxas significativamente mais altas de pré-eclâmpsia, hipertireoidismo clínico, condições potencialmente fatais e eventos de *near miss* materno. À vista disso, há grande necessidade de acompanhamento médico minucioso realizado por especialistas em centros de referência de DTG (LIN, L.H. *et al*, 2017).

2.2. Conceito de estratégia: linha de cuidado

Linha do cuidado é a imagem pensada para expressar os fluxos assistenciais seguros e garantidos ao usuário, no sentido de atender às suas necessidades de saúde. É como se ela desenhasse o itinerário que o usuário faz por dentro de uma rede de saúde (FRANCO, T.B. *et al.*, 2003).

É necessário que haja um pacto ou acordo de funcionamento, feito por todas as chefias,

coordenações, gerências, em relação aos fluxos entre os que coordenam os serviços e setores da Maternidade Escola.

2.3. Detecção precoce do problema:

Análise do problema:

- Diagnóstico realizado fora do CR aumenta o risco de interrupção da gestação gemelar molar e referenciamento tardio (após término gestacional);
- Acolhimento potencialmente tardio: 1ª consulta somente 1x semana (quartas-feiras);
- Pré-natal não padronizado: carência de protocolo;
- Gestação de alto risco: necessidade de acompanhamento rigoroso e realização de inúmeros exames laboratoriais e confirmação da euploidia de feto coexistente; termo de consentimento livre esclarecido para manutenção da gestação.

3 ANÁLISE DE PROBLEMAS

O objetivo da análise de problemas é o de estabelecer uma visão geral da situação problemática. É importante lembrar que “problemas não existem independentemente das pessoas que os têm – eles existem quando elas os sentem.” (Helming e Göbel, 1998). Isso significa que, ao se proceder à análise de problemas, deve ficar claro que atores sociais estão enfocando a realidade. Uma situação pode ser considerada problema para um grupo e solução para outro. Existem diversos instrumentos para se efetuar essa análise e a escolha dependerá do método de planejamento que se adote.

3.1. Conceito fundamental da árvore de problemas

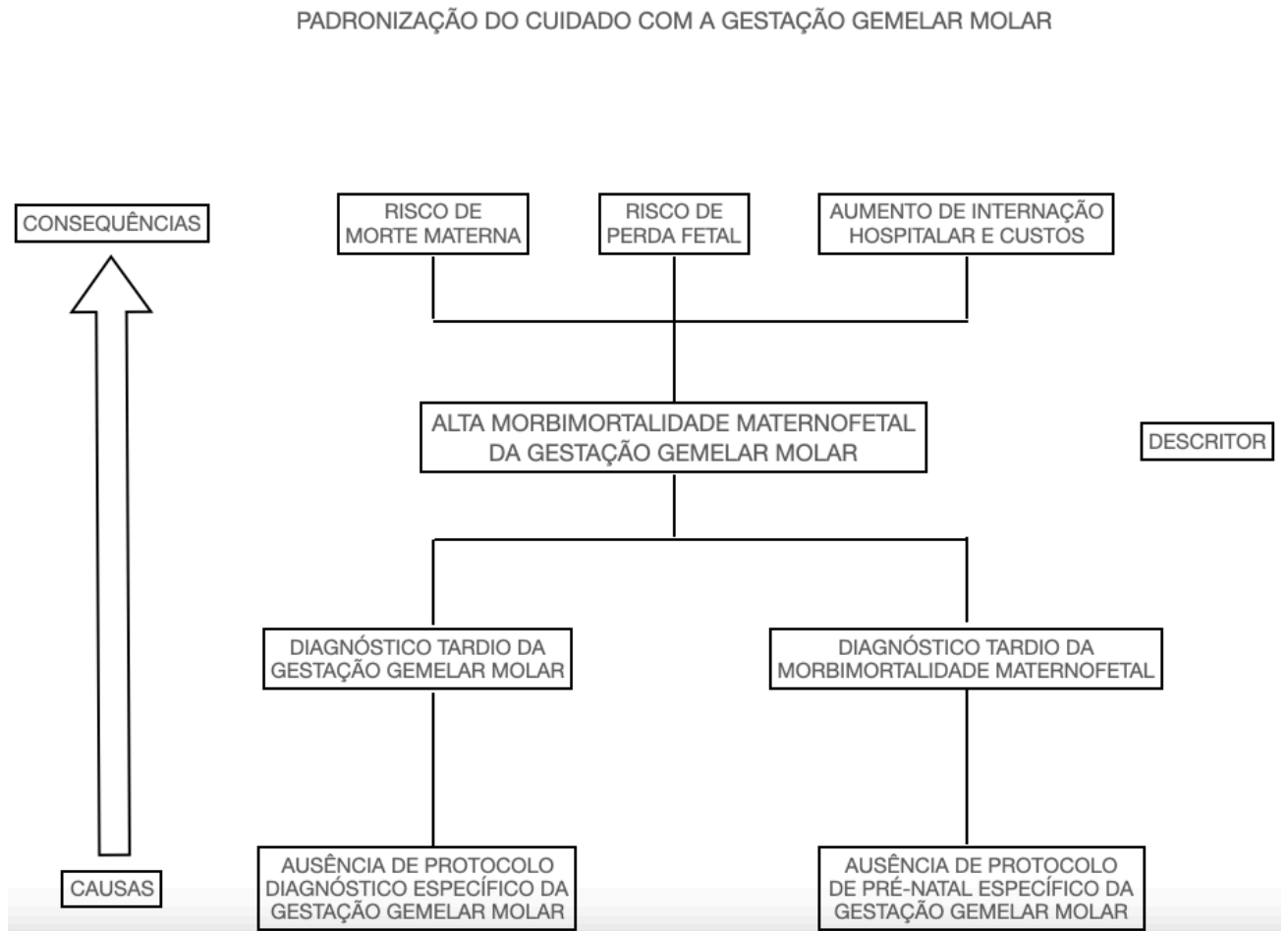
A árvore de problemas é um instrumento que possibilita uma adequada análise dos problemas existentes, com a compreensão de suas inter-relações causais. São estabelecidas as ligações mais importantes, transformando a realidade, que é complexa, numa concepção simplificada a fim de tornar possível uma ação.

Para iniciar a construção da árvore, é necessário que se determine claramente qual o corte a ser dado na realidade a ser trabalhada. A determinação do foco de análise (ou problema central, ou problema inicial), delimita o subconjunto da realidade a ser analisada, possibilitando clareza sobre a situação problemática e sua abrangência. Estabelecido o foco, passa-se ao levantamento e à ordenação dos problemas, considerando a relação de causalidade entre eles, dentro do princípio de que problemas geram problemas (BRASIL, 2013).

A análise de problemas é, portanto, um conjunto de técnicas para: definir o foco de análise de uma determinada situação; identificar os principais problemas dessa situação; e analisar os problemas estabelecendo suas relações de causalidade.

3.1.1 A árvore de problemas da padronização do cuidado da gestação molar gemelar

Figura 1 – Esquema da árvore de problemas. Descritor: Alta morbidade materno-fetal da gestação gemelar molar. Causas: em amarelo. Consequências: em verde.



Fonte: Elaborada pela autora, 2022

4 ATORES SOCIAIS

Ator social é definido como um grupo organizado de pessoas, ou até mesmo uma única personalidade, que agindo em determinada realidade, é capaz de transformá-la, para tanto é necessário que esse ator tenha: o controle sobre os recursos relevantes; uma organização minimamente estável; um projeto para intervir nessa realidade (MATUS, C., 1993).

4.1. Matriz de Identificação e relevância dos atores sociais

Tabela 1 – Identificação e relevância dos atores sociais

ATOR	VALOR	INTERESSE
MATERNIDADE ESCOLA UFRJ	ALTO	+
COORDENADOR AMBULATÓRIO DTG	ALTO	+
COORDENADOR USG/MEDICINA FETAL	MÉDIO	+
STAFF/RESIDENTES DO PLANTÃO	MÉDIO	-

Fonte: Elaborada pela autora, 2022

4.1.1 Análise de Atores Sociais

A Maternidade Escola UFRJ atua como gestora do sistema de saúde interno, subordinada ao Ministério da Saúde. Ela apresenta alto valor de relevância no processo, assim como grande interesse que as gestações gemelares molares sejam acolhidas e acompanhadas por sua equipe de saúde, assim como o coordenador do ambulatório de DTG, Professor Antônio Braga. Por ser um ambulatório promotor de pesquisas científicas, e que dispõe de um corpo clínico inserido em projetos de mestrado e doutorado, toda a equipe tem grande interesse de

participar da linha de cuidado dessa entidade rara.

Embora os ambulatórios de Medicina Fetal e USG não apresentem específico interesse na DTG, por se tratar de gemelaridade, haverá grande proveito e afeição às etapas da linha de cuidado, especialmente as primeiras, relativas ao diagnóstico da gestação gemelar molar e à investigação da euploidia do feto coexistente.

Inicialmente, os residentes médicos e chefes de plantão não encontrariam conveniência na execução dos protocolos, visto que o acolhimento de pacientes com suspeita da condição e a iniciativa de promover o cuidado até o momento do encaminhamento ao ambulatório de DTG causará aumento das funções nos plantões de emergência e no ambulatório de USG. Porém, poderão aprender bastante com as etapas do cuidado com essa condição, sendo muito proveitoso.

5. PLANO DE AÇÃO / PROPOSTA DE INTERVENÇÃO

O plano de ação é uma ferramenta para acompanhamento de atividades amplamente utilizada no mundo inteiro. Auxilia na coordenação das equipes, pois explicita quem é responsável por cada atividade, as datas de entrega e anotações /comentários sobre o progresso. Com um Plano de Ação em mãos, é possível apresentar fácil e rapidamente o andamento de atividades, as táticas utilizadas, quem executou, quando, enfim, todo o histórico das ações executadas ou previstas no âmbito aplicado (RODRIGUES, E., 2014).

5.1. Ações estratégicas

Ação Estratégica: Protocolo de pré-natal da gestação gemelar molar									
Operações	Dificuldades	Facilidades	Recurso			Cronograma	Resp.	Avaliação	Monitoramento
1. Elaborar condutas médicas de pré-natal	- Literatura limitada	Rede de contato com especialistas de todos os CR do Brasil	Financeiro	Humano / poder	Materiais	Dezembro de 2022	Mestranda Taiane Andrade Orientador	Orientador	Mestranda e médicos do ambulatório de DTG
			-Mestranda e ME UFRJ	Especialistas dos CRs / Direção ME UFRJ	Computador, internet				
2. Rastrear de morbidades maternas	- Exaustivo, custo elevado	Disponibilidade de exames na Instituição	-ME UFRJ	Profissionais de saúde ME UFRJ / Direção ME UFRJ	Kits laboratoriais, aparelho USG				

Ação Estratégica: padronização do diagnóstico de gestação gemelar molar									
Operações	Dificuldades	Facilidades	Recurso			Cronograma	Resp.	Avaliação	Monitoramento
1. Elaborar algoritmo para diagnóstico a partir do setor de emergência da ME UFRJ	Consulta de 1ª vez apenas 1x semana	Setor de emergência porta aberta	Financeiro	Humano / poder	Materiais	Dezembro de 2022	Mestranda Taiane Andrade Orientador	Orientador	Mestranda e médicos do ambulatório de DTG
			-Mestranda e ME UFRJ	Especialistas dos CRs / Direção ME UFRJ	Computador, internet				
2. Identificar de sinais de alarme	Demora dos resultados de laboratório	Disponibilidade de exames na Instituição	-ME UFRJ	Equipe de saúde multiprofissional ME UFRJ / Direção ME UFRJ	Kits laboratoriais e de citogenética, aparelho USG				
3. Acompanhar desde o diagnóstico até o pré-natal									

6.RESULTADOS ESPERADOS DAS AÇÕES ESTRATÉGICAS PROPOSTAS

Por meio da padronização do diagnóstico da gestação molar gemelar, espera-se:

- Início do cuidado em idade gestacional mais precoce;
- Reprodutibilidade do padrão de cuidado com essa condição.

Por meio da padronização do pré-natal da gestação molar gemelar, espera-se:

- Redução da morbidade materna com rápida interrupção gestacional caso necessário;
- Aumento da taxa de nascidos vivos;
- Reprodutibilidade do padrão de cuidado com essa condição.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRAGA, A. *et al.* A twin pregnancy diagnosis, treatment, and follow-up. **J Ultrason**, n. 17, p. 299-305, 2017.

BRAGA, A., UBERTI, E., FAJARDO, M.C., VIGGIANO, M., SUN, S., GRILLO, B. 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.**, n. 59, v. 5–6, p. 241–7, 2014.

BRASIL. Tribunal de Contas da União. Técnica de Análise de Problemas para Auditorias / Tribunal de Contas da União. - Brasília: TCU, Segecex, Secretaria de Métodos Aplicados e Suporte à Auditoria (Seaud), 2013. Disponível em: <https://portal.tcu.gov.br/lumis/portal/file/fileDownload.jsp?fileId=8A8182A258F9F3BD0158FA063DD92835>

FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA (FEBRASGO). **Doença trofoblástica gestacional**. São Paulo: FEBRASGO; 2021 (Protocolo FEBRASGO - Obstetrícia, n. 24 / Comissão Nacional Especializada em Doença trofoblástica gestacional). Disponível em: <https://www.febrasgo.org.br/images/pec/anticoncepcao/n24---O--Doena-trofoblstica-gestacional.pdf>

FRANCO, T.B. *et al.* A Integralidade e as Linhas de Cuidado. In: O Trabalho em Saúde: Olhando e Experienciando o SUS no Cotidiano. São Paulo: Hucitec; 2003.

LIN, L.H., MAESTÁ, I, BRAGA, A, SUN, S., FUSHIDA, K., FRANCISCO, R.P.V. Multiple pregnancies with complete mole and coexisting normal fetus in North and South America: A retrospective multicenter cohort and literature review. **Gynecol Oncol.**, n. 145, p. 88–95, 2017

LIU, Y., ZHENG, X., WANG, Y., LI, Y., LIU, C. Identification of a hydatidiform mole in twin pregnancy following assisted reproduction. **J Assist Reprod Genet.**, n. 37, v. 3, p. 603-610, 2020.

MAESTÁ, I, BRAGA, A. Challenges of the treatment of patients with gestational trophoblastic

disease. **Rev Bras Ginecol Obstet.**, n. 34, v. 4, p. 143–6, 2012.

MANGILI, G. *et al.* Trophoblastic disease review for diagnosis and management: a joint report from the International Society for the Study of Trophoblastic Disease, European Organisation for the Treatment of Trophoblastic Disease, and the Gynecologic Cancer InterGroup. **Int J Gynecol Cancer.**, n. 24, v. 9, Suppl 3, p. S109-16, 2014.

MATUS, C. El plan como apuesta. Fundación Altadir; 1993.

RODRIGUES, E. Como fazer um plano de ação [Internet]. 2014 [citado 15 de janeiro de 2020]. Disponível em: <http://www.elirodrigues.com/2013/06/03/como-fazer-um-plano-de-acao/>

SECKL, M. J., SEBIRE, N., FISHER, R. A., GOLFIER, F., MASSUGER, L., SESSA, C. Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Ann Oncol.**, n. 24, v. 6, p. 39–50, 2013.

WEE, L., JAUNIAUX, E. Prenatal diagnosis and management of twin pregnancies complicated by a co-existing molar pregnancy. **Prenat Diagn.**, n. 25, p. 772–6, 2005.