



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



RENATA LOPES DE OLIVEIRA

EFEITO DA DISTÂNCIA ENTRE A RESIDÊNCIA DAS PACIENTES E OS
CENTROS DE REFERÊNCIA EM DOENÇA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL
NO SEGUIMENTO E PROGNÓSTICO DAS MULHERES COM NEOPLASIA
TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL NO BRASIL

Rio de Janeiro

2023

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

RENATA LOPES DE OLIVEIRA

<http://lattes.cnpq.br/5899184962301472>

**EFEITO DA DISTÂNCIA ENTRE A RESIDÊNCIA DAS PACIENTES E OS
CENTROS DE REFERÊNCIA EM DOENÇA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL
NO SEGUIMENTO E PROGNÓSTICO DAS MULHERES COM NEOPLASIA
TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL NO BRASIL**

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado Profissional em Saúde Perinatal da Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Saúde Perinatal.

Orientador: Prof. Dr. Antônio Rodrigues Braga Neto
CV Lattes <http://lattes.cnpq.br/7557971069321691>

Rio de Janeiro

2023

- O48 Oliveira, Renata Lopes de
Efeito da distância entre a residência das pacientes e os centros de referência em doença trofoblástica gestacional no seguimento e prognóstico das mulheres com neoplasia trofoblástica gestacional no Brasil/ Renata Lopes de Oliveira -- Rio de Janeiro: Maternidade Escola/UFRJ, 2023.
143 f.; 31 cm.
Orientador: Antônio Rodrigues Braga Neto
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Maternidade Escola, Programa de Mestrado Profissional em Saúde Perinatal, 2023.
Referências bibliográficas: f. 56.
1. Doença trofoblástica gestacional. 2. Quimioterapia. 3 Metástase. 4. Centro de Referência. Dissertação. I. Braga Neto, Antonio Rodrigues. II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Maternidade Escola. IV. Título

CDD – 618.34



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

RENATA LOPES DE OLIVEIRA

Aos sete dias do mês de junho do ano de dois mil e vinte e três realizou-se em sessão pública o Exame de Defesa da Dissertação da Candidata **Renata Lopes de Oliveira**, DRE 119107666, 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 "EFEITO DA DISTÂNCIA ENTRE A RESIDÊNCIA DAS PACIENTES E OS CENTROS DE REFERÊNCIA EM DOENÇA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL NO SEGUIMENTO E PROGNÓSTICO DAS MULHERES COM NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL NO BRASIL", a uma Banca Examinadora formada pelos Professores: Dr. Antônio Rodrigues Braga Neto; Dr. Jorge Fonte de Rezende Filho; Dra. Rosiane Mattar; Dr. Joffre Amim Junior e Dr. Carlos Augusto Faria. O trabalho iniciou-se às 15h com a exposição oral da Dissertação por parte da candidata por cerca de 40 minutos, após o qual os membros da banca examinadora arguiram a candidata e atribuíram a menção:

- 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

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

Rio de Janeiro, 07 de junho de 2023.

Prof. Dr. Antônio Rodrigues Braga Neto (Orientador e Presidente da Banca)

Ass: _____

Prof. Dr. Jorge Fonte de Rezende Filho (Avaliador Titular Interno)

Ass: _____

Prof.ª Dra. Rosiane Mattar (Avaliador Titular Externo)

Ass: _____

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

Ass: _____

Prof. Dr. Carlos Augusto Faria (Avaliador Suplente Externo)

Ass: _____

Renata Lopes de Oliveira

Candidata (assinar conforme consta na identidade)

Dedico esta dissertação à minha filha Marina e à minha mãe Elisabete, por todo apoio e suporte que sempre obtive. Este trabalho tem muito de vocês. Muito obrigada por me permitirem viver e realizar meus sonhos.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, por ter me dado a força e a perseverança necessárias para me manter firme na obtenção do meu objetivo.

Aos meus amigos e familiares, que direta ou indiretamente contribuíram para a concretização deste trabalho.

Aos professores e responsáveis pelos centros participantes, pela colaboração ilimitada na coleta de dados e pela acolhida benevolente e amistosa.

E, principalmente, ao meu orientador Prof. Dr. Antônio Braga, sem o qual nada disso seria possível. Seu brilhantismo e sua aguerrida vontade de fazer ciência foram e são inspiração para mim e para todos aqueles que são presenteados com sua sabedoria. Obrigada por não ter me deixado desistir. Ao senhor, meu mais sincero e fraterno agradecimento.

Tudo na vida pode ser começado de novo, para que a lei do processo e do aperfeiçoamento se cumpra em todas as direções.

(Emmanuel)

RESUMO

OLIVEIRA, Renata Lopes de. **Efeito da distância entre a residência das pacientes e os Centros de Referência em Doença Trofoblástica Gestacional no seguimento e prognóstico das mulheres com neoplasia trofoblástica no Brasil**. 78 f. Dissertação (Mestrado) – Programa de Mestrado Profissional em Saúde Perinatal, Maternidade Escola, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2023.

Objetivos: Identificar a distância percorrida entre a residência da paciente com diagnóstico de neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) e o Centro de Referência (CR) e avaliar a ocorrência de desfechos desfavoráveis, bem como estimar a possível associação entre essa distância e o risco de doença metastática na apresentação, a necessidade de quimioterapia multiagente para remissão e o abandono do tratamento durante a quimioterapia. **Desenho de estudo:** Coorte retrospectiva de pacientes acompanhados em oito CR em NTG, de 1º de janeiro de 2000 a 31 de dezembro de 2017. **Resultados:** Ao avaliar 1.055 casos de NTG e utilizar uma curva de regressão característica, encontrou-se um ponto de corte ótimo de 56 quilômetros (km) (sensibilidade=0,57, especificidade=0,61, valor preditivo positivo [VPP]=x, valor preditivo negativo [VPN]=y) de distância entre a residência das pacientes e o CR, a partir da qual se observou ao menos um destes desfechos: ocorrência de doença metastática, necessidade de quimioterapia contendo múltiplos agentes para atingir a remissão, ou abandono de acompanhamento durante a quimioterapia. Regressão logística multivariada ajustada por idade, etnia, estado civil e a localização do CR mostraram que quando a distância entre a residência das pacientes e o CR foi ≥ 56 km, houve um aumento na ocorrência de metástase (risco relativo [RR]: 3,27,95%, intervalo de confiança [IC]: 2,20-4,85), necessidade de quimioterapia multiagente (RR: 1,36,95%, IC: 1,05-1,76), abandono de tratamento (RR: 3,78,95, IC: 1,93-10,63), ocorrência de quimiorresistência (RR: 4,61,95%, IC: 3,07-6,93), recidiva (RR: 10,27,95%, IC: 3,08-34,28) e óbito por NTG (RR: 3,62,95%, IC: 1,51-8,67). **Conclusões:** A distância entre a residência do paciente e o CR para tratamento de NTG é um fator de risco para desfechos desfavoráveis, incluindo morte por essa doença. É fundamental garantir a essas pacientes acesso imediato ao CR e suporte para a manutenção do acompanhamento.

Palavras-chave: Doença trofoblástica gestacional. Neoplasia trofoblástica gestacional. Quimioterapia. Metástase. Distância. Centro de Referência.

ABSTRACT

Objective: To identify the distance traveled between the residence of a patient diagnosed with gestational trophoblastic neoplasia (GTN) and the Reference Center (RC), and to assess the occurrence of unfavorable outcomes, as well as to estimate the possible association between this distance and the risk of metastatic disease at the presentation, the need for multi-agent chemotherapy for remission, treatment discontinuation during chemotherapy. **Study design:** Retrospective historical cohort study of patients with GTN followed at eight Brazilian GTN-RC, from January 1st 2000 to December 31st 2017. **Results:** Evaluating 1,055 cases of GTN, and using a receiver operating characteristic curve, we found an optimal cutoff of 56 kilometers (km) from the residence to the GTN-RC (sensitivity=0.57, specificity=0.61, positive predictive value=x, negative predictive value=y) for the occurrence of at least one of the following outcomes: occurrence of metastatic disease, need for chemotherapy containing multiple agents to achieve remission, or abandonment of follow-up during chemotherapy. Multivariate logistic regression adjusted by age, ethnicity, marital status and the GTN-RC location showed that when the distance between the patient's residence and GTN-RC was ≥ 56 km, there was an increase in the occurrence of metastatic disease (relative risk [RR]: 3.27,95%, confidence interval [CI]: 2.20-4.85), need of multi-agent chemotherapy (RR:1.36,95%, CI:1.05-1.76), treatment dropout (RR: 3.78,95, CI: 1.93-10.63), occurrence of chemoresistance (RR: 4.61,95%, CI: 3.07-6.93), relapse 70 (RR: 10.27,95%, CI:3.08-34,28) and death due to GTN (RR: 3.62,95%, CI: 1.51-8.67). **Conclusions:** The distance between the patient's residence and the GTN-RC is a risk factor for unfavorable outcomes, including death from this disease. It is crucial to guarantee these patients prompt access to the GTN-RC and support for the maintenance of the follow-up.

Keywords: Gestational trophoblastic disease; Gestational trophoblastic neoplasia; Chemotherapy; Metastasis; Travel distance; Referral center.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1** – Diagrama de fluxo resumindo a derivação da população de estudo36
- Figura 2** – Curva característica de operação relativa demonstrando ponto de corte ideal da distância entre a residência da paciente e o Centro de Referência a partir do qual observa-se ao menos um dos três desfechos primários: metástases à apresentação, necessidade de poliquimioterapia para remissão42
- Figura 3** – Gráfico Forest obtido pela regressão multivariada Poisson, ajustada por idade materna, etnia, *status* conjugal e localização do Centro de Referência, mostrando o risco relativo da ocorrência de desfechos primários e secundários em pacientes com NTG seguidas em oito diferentes Centros de Referência brasileiros entre 2000 e 2017.49
- Quadro 1** – Fatores prognósticos para quimiorresistência da neoplasia trofoblástica gestacional, propostos pela Organização Mundial da Saúde e sancionados pela FIGO 2000 16
- Quadro 2** – Aprovação dos comitês em ética e pesquisa de cada instituição participante 45

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** – Variáveis demográficas, desfechos clínicos e terapêuticos de pacientes com diagnóstico de neoplasia trofoblástica gestacional acompanhadas em oito Centros de Referência brasileiros de 2000 a 201740
- Tabela 2** – Correlação entre distância da residência de pacientes com neoplasia trofoblástica gestacional e Centro de Referência e características clínicas, demográficas e desfechos terapêuticos44
- Tabela 3** – Regressão logística univariada analisando variáveis demográficas, clínicas e terapêuticas associadas à ocorrência de desfechos primários e secundários relacionados ao prognóstico de pacientes brasileiras com neoplasia trofoblástica gestacional tratadas entre 2000-201747

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ActD	Actinomicina D
AMIU	Técnica de vacuoaspiração (elétrica ou manual)
CAAE	Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
CR	Centro de Referência
DTG	Doença trofoblástica gestacional
FIGO	The International Federation of Gynecology and Obstetrics
hCG	Gonadotrofina coriônica humana
IC	Intervalo de confiança
IM	Intramuscular
IQR	Intervalos interquartis
IRB	Institutional Review Board
km	Quilômetro
MH	Mola hidatiforme
MHC	Mola hidatiforme completa
MHP	Mola hidatiforme parcial
MTX	Metotrexato
mUI/mL	Mili unidades internacionais por mililitro
NTG	Neoplasia trofoblástica gestacional
OMS	Organização Mundial da Saúde
ROC	Receiver operator characteristic
RR	Risco relativo
RRa	Risco relativo ajustado à idade
RRb	Risco relativo bruto
TTE	Tumor trofoblástico epitelióide
TTSP	Tumor trofoblástico de sítio placentário
UI/L	Unidade internacional por litros
USG	Ultrassonografia
VPN	Valor preditivo negativo
VPP	Valor preditivo positivo

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	25
1.1 Objetivos	30
1.1.1 Objetivo geral	30
1.1.2 Objetivos específicos	30
1.2 Justificativa	31
1.3 Hipótese	32
2 MÉTODOS	33
2.1 Desenho do estudo	33
2.2 Local do estudo	34
2.3 Critérios de inclusão	35
2.4 Critérios de exclusão	35
2.5 Variáveis analisadas	36
2.6 Tamanho amostral	36
2.7 Análise estatística	37
3 RESULTADOS	39
4 DISCUSSÃO	51
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	54
6 CONCLUSÃO	55
REFERÊNCIAS	56
APÊNDICE B – Projeto Aplicativo	60
ANEXO A – Artigo submetido à revista <i>Gynecologic Oncology</i>	84
ANEXO B – Permissão dos direitos autorais para uso da tabela OMS/FIGO	115
ANEXO C – Parecer substanciado do Comitê de Ética em Pesquisa da Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro	121
ANEXO D – Parecer substanciado do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Campinas	124
ANEXO E – Parecer substanciado do Hospital das Clínicas do Acre	136
ANEXO F – Parecer substanciado da Universidade de Caxias do Sul	139
ANEXO G – Parecer substanciado do Hospital e Maternidade Dona Iris, Goiânia	143
ANEXO H – Parecer substanciado da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre	146
ANEXO I – Parecer substanciado da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista	150
ANEXO J – Parecer substanciado do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão / Universidade de São Paulo	153

INTRODUÇÃO

A doença trofoblástica gestacional (DTG) caracteriza-se como uma anomalia reprodutiva, cuja etiologia advém de uma fertilização anormal, gerando, dessa forma, o crescimento anárquico do epitélio trofoblástico placentário. A DTG tem como seu marcador biológico e universal a gonadotrofina coriônica humana (hCG), fundamental não apenas para o diagnóstico, mas também para o monitoramento de remissão, progressão e cura das pacientes.¹ Essa anomalia é singular, posto que as lesões maternas originam-se do produto conceptual e não do próprio tecido materno.¹

A apresentação mais comum da DTG, representando 80% dos casos, é a mola hidatiforme (MH).² Essa anomalia subdivide-se em mola hidatiforme completa (MHC) e mola hidatiforme parcial (MHP), considerando as diferenças genética, histopatológica, clínica e evolutiva da doença.¹

Não obstante a gestação molar seja entidade clínica benigna, há de forma conspícua o risco de evoluir para lesões malignas e, por vezes, metastáticas, agrupadas sob o epíteto de neoplasia trofoblástica gestacional (NTG). Histologicamente, essa classe engloba quatro diferentes formas anatomopatológicas: mola invasora, coriocarcinoma, tumor do sítio placentário e tumor trofoblástico epitelióide.³

Embora cerca de vinte mil casos de NTG sejam diagnosticados anualmente em todo o mundo, este é um dos tumores ginecológicos mais incomuns,^{1,2} tornando seu manejo substancialmente melhor quando realizado em Centros de Referência (CR). O tratamento da NTG em CR é a única variável modificável associada à letalidade da doença,⁴ o que aumenta ainda mais a importância do acompanhamento especializado. No entanto, a necessidade de acompanhamento no CR traz inúmeras dificuldades, inclusive percorrer distâncias consideráveis para receber o tratamento adequado, o que também é relatado em inúmeras outras doenças.⁵⁻¹⁰

É hercúleo o desafio de se estabelecer a incidência da NTG, por ser doença bissexta, cujos registros são poucos na literatura. Entretanto, estima-se que 50% das NTG originam-se de gestações molares, 25% de abortos ou gestações tubárias e 25% de gestações pré-termo e a termo. No Brasil, o maior estudo epidemiológico sobre a doença mostrou risco de 24,6% e 7,6% após MHC e MHP, respectivamente.¹

A incidência mundial da DTG é de 1/1000 gestações. Nos países asiáticos e da América Latina, sua incidência é cerca de 3 a 6 vezes maior que a reportada na Europa e América do Norte.^{7,8} Estudos conduzidos na América do Norte, Austrália, Nova Zelândia e

Europa apresentam incidência de MH de 0,57-1,1/1000 gestações; no sudeste da Ásia e Japão, a incidência é de 2/1000 gestações, aproximadamente. Na Europa e América do Norte, o coriocarcinoma corresponde a 1 caso/40.000 gestações e 1 caso/40 pacientes com MH.¹¹

A inconsistência dos dados sobre a incidência da DTG nos estudos epidemiológicos pode ser atribuída a variações entre regiões e países relacionadas não apenas a diferenças genéticas, imunológicas, ambientais e nutricionais, mas também à impossibilidade de caracterização da população de risco, a *databases* não centralizadas, poucos e mal definidos grupos-controle, à irregularidade de metodologia entre os relatos e à própria raridade da doença.^{6,9,10} O número total de gestações seria o denominador mais apropriado para o cálculo das taxas de incidência. Contudo, quase nunca se consegue esse número real de gestações, o que torna o cálculo da incidência da DTG impreciso e não raro discordante.³ No Brasil, não existe registro oficial específico para DTG, sendo esta doença, de significativa morbidade e impacto psicossocial, subestimada.¹² Infelizmente, grande parte dessa casuística não reflete dados populacionais, e sim de base hospitalar, provenientes dos serviços que acompanham mulheres com essa doença.⁹

Em geral, a apresentação clínica da DTG envolve sangramento transvaginal entre a 6^a e a 16^a semanas de gestação em 80% a 90% dos casos.^{11,13,14} O sangramento é vermelho vivo, de intensidade variável, podendo cursar com quadros de síndrome anêmica em até 5% dos casos e, por vezes, acompanhados de eliminação de vesículas. Cerca de 50% das pacientes apresentam volume uterino acima do previsto para a idade gestacional, podendo diminuir após sangramento volumoso e voltar a aumentar devido à proliferação do trofoblasto remanescente intrauterino.^{4,9}

Menos comuns ou de manifestação mais tardia e grave, associados a altos níveis de hCG, encontram-se os casos de pré-eclâmpsia precoce antes das 20 semanas de gestação, cistos tecaluteínicos volumosos, hipertireoidismo, hemorragia genital e embolização trofoblástica. Essas complicações mais raras geralmente ocorrem quando há um volume uterino maior que 14-16 semanas de gestação, representando 25% das pacientes brasileiras.³

Com o surgimento da ultrassonografia (USG), foi possível diagnosticar precocemente as pacientes portadoras da DTG, poupando-as de manifestações sintomáticas graves, estas raras antes de 10-12 semanas de gestação. Por esse método, pode-se observar que a vilosidade coriônica da MHC apresenta edema hidrópico difuso, gerando um padrão vesicular ultrassonográfico característico, que consiste em múltiplos ecos anecogênicos dentro da massa da placenta, com ausência de embrião/feto e de seus anexos.⁹ Da mesma

forma, o método também pode facilitar o diagnóstico precoce de MHP, demonstrando espaços císticos focais dentro da placenta, à semelhança de “queijo- suíço”, e o aumento do diâmetro transversal do saco gestacional.¹⁵

A dosagem sérica quantitativa de hCG é importante no diagnóstico da gravidez molar, uma vez que o valor elevado desse hormônio é capaz de auxiliar no diagnóstico diferencial entre DTG e abortamento.⁹ Esse hormônio é facilmente quantificado na urina e no sangue, tendo seus níveis mostrado correlação com a gravidade da doença. O uso universal da USG obstétrica e do marcador biológico hCG acabaram por desenvolver um cenário de pacientes com DTG assintomáticas devido ao seu diagnóstico precoce, de modo que a manifestação do quadro clínico clássico dessa doença torna-se cada vez mais rara.¹⁻³ Entretanto, para muitas pacientes, o agendamento de USG e a dosagem do hCG nem sempre são disponibilizados em tempo hábil.

Consequente ao diagnóstico de MH, segue-se o esvaziamento molar intrauterino por meio da técnica de vacuoaspiração (elétrica ou manual – AMIU), que é mais segura e oferece menores chances de hemorragia, perfuração uterina e embolização.^{11,14} Após o esvaziamento uterino, a paciente deve ser orientada quanto à importância do seguimento pós-molar com monitorização sequencial do hCG, assim como suas possíveis implicações. A adequada interpretação da curva do hCG pós-esvaziamento molar nos assegura se a paciente evoluirá para remissão espontânea ou, ao revés, se há persistência do tecido trofoblástico no útero ou evidência de neoplasia metastática, caracterizando a progressão para NTG.^{16,17}

A Sociedade Brasileira de Doença Trofoblástica Gestacional adota os critérios diagnósticos de NTG preconizados pela *International Society for the Study of Trophoblastic Disease* e sancionados pela *International Federation of Obstetrics and Gynecology*, que recomenda o seguimento com dosagem de hCG com intervalos semanais, pós-esvaziamento molar, até a obtenção de três dosagens consecutivas normais. Após esse período, deve-se prosseguir com intervalo quinzenal e, a seguir, mensal, até completar seis meses após o primeiro resultado normal.

A suspeita de NTG surge na presença dos seguintes critérios da *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) 2002:^{18,19}

- 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 (dias 1, 7 e 14);
- Persistência de hCG detectável por mais de 6 meses após esvaziamento molar;
- Diagnóstico histopatológico de coriocarcinoma.

A necessidade de tratamento quimioterápico atinge 15% das pacientes com MHC e 0,5% nos casos de MHP. A NTG é tipicamente estadiada usando uma combinação do sistema de estadiamento FIGO e do Sistema de Pontuação Prognóstica da Organização Mundial da Saúde (OMS)²⁰ (Quadro 1). Esse sistema, dividido em estágios, leva em consideração oito fatores de risco que demonstraram prever o potencial de desenvolvimento de resistência à quimioterapia de agente único com metotrexato (MTX) ou actinomicina D (ActD):

- Estágio I – níveis de hCG persistentemente elevados; tumor confinado ao corpo uterino;
- Estágio II – tumores que se estendem aos anexos ou à vagina, mas limitados às estruturas genitais;
- Estágio III – metástases pulmonares na radiografia de tórax, com ou sem envolvimento uterino, pélvico ou vaginal;
- Estágio IV – doença metastática fora dos pulmões e pelve e/ou vagina.

Quadro 1 –Fatores prognósticos para quimiorresistência da neoplasia trofoblástica gestacional, propostos pela Organização Mundial da Saúde e sancionados pela FIGO 2000

Quadro 1 – Fatores prognósticos para quimiorresistência da neoplasia trofoblástica gestacional, propostos pela Organização Mundial da Saúde e sancionados pela FIGO 2000 Fator de risco	Pontuação			
	0	1	2	4
Idade	<40	≥40	–	–
Gravidez anterior	Mola	Aborto	Termo	–
Intervalo entre gestação anterior e NTG (meses)	4	4 a 6	7 a 12	>12
hCG sérico pré-tratamento (mUI/mL)	<10 ³	10 ³ a 10 ⁴	10 ⁴ a 10 ⁵	>10 ⁵
Maior tumor (incluindo útero)	<3 cm	3 a 4 cm	≥5 cm	–
Local das metástases	Pulmão	Baço, rim	Trato gastrointestinal	Cérebro, fígado
Número de metástases	–	1 a 4	5 a 8	>8
Quimioterapia falhada anterior	–	–	Droga única	≥2 drogas

Fonte: FIGO 2000.¹¹

Legenda: hCG – Gonadotrofina coriônica humana; mUI/mL – Mili unidades internacionais por mililitro; NTG – Neoplasia trofoblástica gestacional.

O uso do Sistema de Pontuação Prognóstica da OMS é mais preditivo do resultado clínico do que o uso de fatores de risco individuais. Nesse sistema, o estágio FIGO é seguido pela Pontuação OMS modificada, designada por um número arábico separado por dois pontos.²¹

Pacientes com escore ≤ 6 são classificadas de baixo risco e tratadas com agente quimioterápico único: MTX intramuscular (IM) em dias alternados com ácido folínico ao longo da semana, seguido de 6 dias de descanso. Pacientes com escore ≥ 7 são de alto risco e serão tratadas com mais de um agente quimioterápico intravenoso com combinações de MTX, ActD, etoposide, ciclofosfamida e Oncovin[®]. Uma pontuação maior ou igual a 12 é considerada de ultra alto risco e particularmente associada à gravidez não molar anterior, metástase cerebral e falha na quimioterapia anterior com vários agentes. Kong et al.²² relataram que a sobrevivência global em cinco anos nesse grupo foi de 68%.

A taxa de cura para as pacientes com escore de baixo risco chega a quase 100%, enquanto as pacientes com escore de alto risco alcançam 95%.²³

Os ciclos de quimioterapia são repetidos até que se atinja a normalização do hCG, momento este em que será indicada a quimioterapia de consolidação – que se caracteriza pela realização de três ou quatro ciclos quimioterápicos adicionais, especialmente para NTG de alto risco, com o intuito de evitar recidivas. O reconhecimento pelos gestores da área da saúde acerca da necessidade de quimioterapia adicional, mesmo frente ao resultado normal do hCG, é importante para o sucesso efetivo do tratamento da NTG.²⁴

Exíguos serviços de saúde são capazes de assegurar adequada adesão e seguimento dessas pacientes com mensurações regulares dos valores do hCG e sua correta interpretação. A criação dos CR congregou em serviços especializados os múltiplos tratamentos quimioterápicos, cirúrgicos, radioterápicos, as técnicas de dosagem do hCG, concentrando a experiência de uma equipe multidisciplinar capaz de fazer diagnóstico, seguimento da DTG e tratamento precoce dos casos de NTG de forma aprimorada e com excelência.⁹

Estudos demonstram que pacientes acompanhadas nos CR têm morbimortalidade 10 vezes menor, devido ao melhor controle dos sintomas clínicos da mola, menores complicações cirúrgicas do esvaziamento uterino, início mais precoce e oportuno da quimioterapia para o tratamento da NTG e, por isso, cursam com menores escores de risco FIGO/OMS,¹¹ de quimiorresistência e metástase.²³ É visto também que metástases são diagnosticadas com menos frequência nas pacientes inicialmente acompanhadas nos CR do que entre aquelas encaminhadas de outros serviços para os CR, uma vez que o diagnóstico da NTG se dá mais precocemente.

Há, por certo, aqui, variáveis confundidoras, tais como a falta de experiência de serviços médicos para tratar casos graves e metastáticos. Porém, sugere-se que o diagnóstico precoce da NTG, feito de hábito nos CR, possa melhorar o prognóstico das pacientes, que iniciariam o tratamento de maneira mais pontual, evitando-se, com isso, a ocorrência de metástases.⁹

Poucos estudos investigaram o impacto da distância percorrida entre a residência do paciente e o CR no prognóstico da NTG e seus resultados são controversos.^{12,13} Nenhum deles avaliou a distância máxima a ser percorrida pelo paciente até o serviço de saúde de onde seriam observados desfechos desfavoráveis, utilizando referências de distância associadas a desfechos adversos de outros tumores que não NTG.^{5,10}

Embora o Brasil tenha estabelecido uma rede de CR para tratamento de NTG, sua dimensão continental torna ainda mais desafiador não apenas garantir o tratamento de pacientes NTG nesses serviços especializados, mas também evitar atrasos nos encaminhamentos e abandono do tratamento devido a dificuldades de locomoção até o CR. No entanto, nenhum estudo avaliou em profundidade o impacto da distância percorrida por pacientes com NTG até o CR e o prognóstico dessa doença, utilizando pontos de corte para distância obtidos especificamente de pacientes acometidas por essa doença.

1.1 Objetivos

1.1.1 Objetivo geral

Associar a distância entre residência da paciente e o Centro de Referência (CR) de tratamento em NTG e a ocorrência de desfechos desfavoráveis.

1.1.2 Objetivos específicos

Encontrar a distância máxima percorrida entre a residência da paciente e o CR e estimar a possível associação entre essa distância e o risco de doença metastática, a necessidade de quimioterapia inicial contendo um regime multiagente e o abandono do tratamento antes da remissão.

Relacionar a agressividade da NTG (doença metastática, escore de alto risco OMS/FIGO 2000 e necessidade de quimioterapia com múltiplos agentes) com a distância entre a residência da paciente e o CR.

Avaliar a chance de tratamento quimioterápico inicial inapropriado e a distância da residência da paciente até o CR.

Associar o número de ciclos de quimioterapia para remissão da NTG e o número de ciclos de consolidação com a distância da residência da paciente até o CR.

Avaliar a ocorrência de abandono de tratamento, NTG recidivante e óbito de acordo com a distância da residência da paciente até o CR.

1.2 Justificativa

O encaminhamento imediato das pacientes com NTG aos CR nem sempre é possível em um país de dimensões continentais como o Brasil. Por conta da distância de deslocamento e de condições socioeconômicas diversas, muitas pacientes demoram a ser encaminhadas para os CR, o que empiora o prognóstico e até mesmo compromete os elevados índices de cura dessa doença, principalmente no caso de mulheres em situação de vulnerabilidade.

Como muitas outras doenças raras, as pacientes com NTG viajam grandes distâncias para receber tratamento adequado. Poucos estudos investigaram e relacionaram desfechos desfavoráveis, sobretudo estadiamentos mais avançados e, conseqüentemente, maior morbimortalidade, em pacientes cujo deslocamento entre a residência e os serviços especializados foi superior a 80 quilômetros – valor este fixado em tais estudos a partir de análises de georreferenciamento que tomam por base atendimento a neoplasias em geral. Não obstante, múltiplos fatores socioeconômicos mostraram ser capazes de afetar os resultados de outras neoplasias ginecológicas, podendo também constituir determinantes associados ou confundidores em relação ao desfecho de mulheres com NTG.

Não há no Brasil nenhum estudo que avalie o impacto da distância ao CR partindo de um ponto de corte específico obtido pela avaliação de pacientes com NTG. Este estudo torna-se importante para iluminar tal questão, e mobilizar, se necessário, a assistência social devida a fim de prover o transporte oportuno dessas pacientes para os CR em DTG brasileiros, consolidando uma verdadeira linha de cuidado às mulheres com essa doença.

1.3 Hipótese

O prognóstico de pacientes com NTG é empiorado entre aquelas que residem mais distante dos CR para o tratamento dessa doença no Brasil, um país de dimensões continentais.

2 MÉTODOS

2.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo de coorte, longitudinal, retrospectivo, colaborativo, multicêntrico, não concorrente de pacientes com diagnóstico de NTG atendidas em oito CR brasileiros de 01 de janeiro de 2000 a 31 de dezembro de 2017.

Todos os dados foram obtidos por meio de avaliação direta de prontuários. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa local de cada CR, conforme apresentado no quadro 2 e nos termos consubstanciados (ANEXOS B a J). A pesquisa foi realizada com prontuários anônimos das pacientes, portanto os Comitês de Ética dispensaram a obtenção do consentimento informado individual.

Para o desenho do estudo, seguiram-se as diretrizes para relato de estudos observacionais em epidemiologia.¹⁵

Quadro 2 – Aprovação dos comitês em ética e pesquisa de cada instituição participante

Cidade	Instituição	Centro de Referência	Número de aprovação	Responsável pela coleta de dados	Responsável por auditar a coleta de dados
Rio de Janeiro	Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro	Centro de Referência em Doença Trofoblástica do Rio de Janeiro	CAAE: 82809318.0.0000.5275	Renata Lopes	Antônio Braga
Botucatu	Hospital das Clínicas de Botucatu – Universidade Estadual de São Paulo	Centro de Referência em Doença Trofoblástica de Botucatu	CAAE: 82809318.0.3005.5411	Renata Lopes	Izildinha Maestá
Ribeirão Preto	Universidade de São Paulo	Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto – Escola de Medicina	CAAE: 82809318.0.3004.5440	Renata Lopes	Christiani Bisinoto de Sousa
Rio Branco	Hospital das Clínicas do Acre	Centro de Referência em Doença	CAAE: 82809318.0.3001.5009	Renata Lopes	Elaine Leal

		Trofoblástica do Acre			
Campinas	Universidade de Campinas	Centro de Referência em Doença Trofoblástica de Campinas	CAAE: 67747923.0.1001.5404	Renata Lopes	Daniela Yela
Porto Alegre	Hospital da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia	Centro de Referência em Doença Trofoblástica de Porto Alegre – Maternidade Mario Totta	CAAE: 82809318.0.3002.5335	Renata Lopes	Elza Uberti
Caxias do Sul	Universidade de Caxias do Sul	Centro de Referência de Doença Trofoblástica de Caxias do Sul	CAAE: 82809318.0.3003.5341	Renata Lopes	José Mauro Madi
Goiânia	Universidade de Goiás	Centro de Referência em Doença Trofoblástica de Goiás	CAAE: 82809318.0.3015.8058	Renata Lopes	Maurício Viggiano

Fonte: A autora, 2023.

Legenda: CAAE – Certificado de Apresentação de Apreciação Ética.

2.2 Local do estudo

Foram avaliados casos de NTG oriundos dos CR em DTG no Brasil (descritos abaixo) após aprovação dos Conselhos de Revisão Institucional e do Comitê de Ética em Pesquisa de cada CR (ANEXOS C a J).

Região Norte

CR da Fundação Hospital Estadual do Acre (dados foram coletados pela Dra. Renata Lopes e auditados pela Dra. Elaine Azevedo Soares Leal).

Região Centro-Oeste

CR do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (dados coletados pela Dra. Renata Lopes e auditados pelo Dr. Mauricio Viggiano).

Região Sudeste

CR da Maternidade-Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro (dados coletados pela Dra. Renata Lopes e auditados pelo Dr. Antônio Braga).

CR do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (dados coletados pela Dra. Renata Lopes e auditados pela Dra. Izildinha).

CR do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo – Ribeirão Preto (dados coletados pela Dra. Renata Lopes de Oliveira e auditados pela Dra. Christiani Bisinoto de Sousa).

CR do Hospital das Clínicas da Universidade de Campinas (dados coletados pela Dra. Renata Lopes e auditados pela Dra. Daniela Yela).

Região Sul

CR da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (dados coletados pela Dra. Renata Lopes e auditados pela Dra. Elza Uberti).

CR do Hospital Geral da Universidade de Caxias do Sul (dados coletados pela Dra. Renata Lopes e auditados pelo Dr. José Mauro Madi).

2.3 Critérios de inclusão

Foram incluídas pacientes com diagnóstico de NTG, consoante os critérios FIGO 2000,¹¹ que tenham sido tratadas nos locais de estudo no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2017. Todas as pacientes foram seguidas por pelo menos dois anos após remissão para detecção de recidivas. Portanto, o acompanhamento estendeu-se até dezembro de 2019. Optou-se por não incluir pacientes a partir do ano de 2020, pois o advento da covid-19 representou dificuldades extras para o encaminhamento das pacientes aos CR.

2.4 Critérios de exclusão

Foram excluídas pacientes com dados faltantes, aquelas que trocaram de endereço, engravidaram durante o tratamento, e que possuíam diagnóstico histopatológico de tumor trofoblástico do sítio placentário e tumor trofoblástico epitelióide, pela distinção no

estadiamento dessas patologias. Pacientes oriundas de outros países, ou que tiveram em parte o tratamento realizado por telemedicina, também não foram incluídas.

2.5 Variáveis analisadas

Foram analisadas as seguintes variáveis demográficas das pacientes incluídas neste estudo: idade (em anos), número de gestações, etnia (branca, preta, parda, amarela, outras, obtida mediante autodeclaração como recomendado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística) e situação conjugal (com ou sem parceiro).

A variável independente avaliada foi a distância entre a residência da paciente e o CR em quilômetros, obtida por meio do *software* Google Maps®.²⁴

As variáveis de tratamento foram o período entre o término da gestação e o início da quimioterapia (em meses), valor de hCG pré-tratamento (unidade internacional por litros [UI/L]), início da quimioterapia fora do CR, tipo de quimioterapia (agente único x múltiplos agentes), tempo para remissão (em meses) – definindo-se remissão como o momento da primeira dosagem de hCG inferior a 5 UI/L –, número de ciclos de quimioterapia até a remissão da NTG, número de ciclos de quimioterapia de consolidação (definida como tratamento realizado após a remissão da NTG).

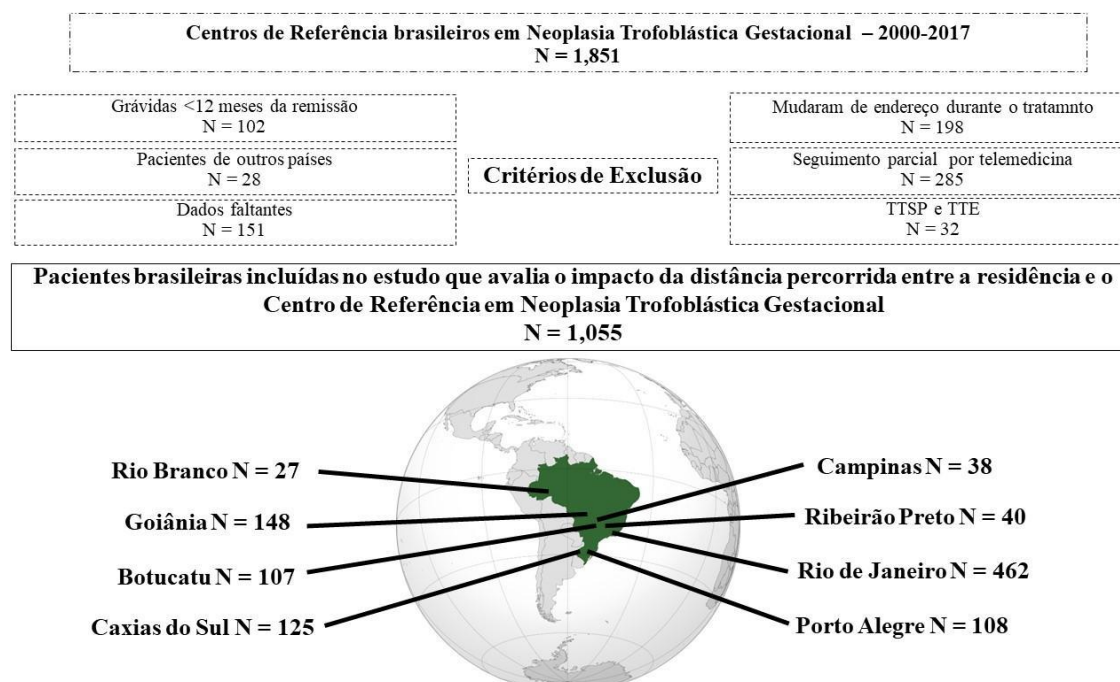
Os desfechos primários foram a ocorrência de neoplasia metastática (avaliada pelo estadiamento, segundo os critérios da FIGO 2000)¹¹, a necessidade de quimioterapia por múltiplos agentes para atingir a remissão e o abandono do tratamento ainda em quimioterapia.

Os desfechos secundários foram ocorrência de quimiorresistência (definida como níveis de hCG em platô ou aumento em dois ciclos da quimioterapia), recidiva da NTG (definida como a ocorrência de reelevação dos níveis de hCG após 4 semanas da remissão) e óbito por NTG.

2.6 Tamanho amostral

Foram incluídas no estudo 1.055 mulheres com diagnóstico de NTG atendidas no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2017 em oito CR brasileiros (Figura 1).

Figura 1 – Diagrama de fluxo resumindo a derivação da população de estudo



Fonte: A autora, 2023.

Legenda: TTE – Tumor trofoblástico epitelióide; TTSP – Tumor trofoblástico de sítio placentário.

2.7 Análise estatística

A análise descritiva dos dados foi utilizada para caracterizar a população em estudo. Foram efetuados testes de normalidade na principal variável de interesse, que é a distância, com o intuito de verificar se tal variável seguia uma distribuição normal de probabilidade.

Variáveis categóricas foram descritas no texto e em tabelas como frequências absolutas (N) e relativas (%), enquanto variáveis contínuas como medianas e intervalos interquartis (IQR). O teste chi-quadrado e o teste de Mann-Whitney foram empregados para comparar variáveis categóricas e contínuas, respectivamente.

O *forest plot* representa a regressão logística, usada para estimar o risco relativo bruto (RRb) e riscos relativos ajustados à idade (RRa) com intervalos de confiança (IC) de 95%. Idade, etnia, estado civil e localização do CR foram utilizados como variáveis de ajuste no modelo para controlar os fatores de confusão entre o resultado e os preditores. A idade é um fator estabelecido para a agressividade da NTG⁵. Da mesma forma, mulheres negras no Brasil e sem companheiro apresentam maior probabilidade de apresentar diagnóstico de

câncer mais avançado devido à dificuldade de acesso ao atendimento.^{20,21} Essas dificuldades de acesso também podem variar de acordo com a organização da rede de atenção à saúde onde o CR está localizado no Brasil. Para testar os coeficientes de regressão, foi utilizado o modelo de Poisson.

Objetivando selecionar uma distância de corte e discriminar os desfechos primários estabelecidos, modulou-se uma curva característica de operação do receptor (ROC) utilizando como referência o índice de Youden, que maximizou sensibilidade e especificidade.

Todas as análises estatísticas e o gráfico da floresta foram realizados usando o *software* SAS, versão 9.4, e a curva ROC foi desenvolvida no *software* R, versão 4.1.3. A significância estatística foi declarada quando o p-valor era <0,05.

Como o tamanho da amostra incluiu todas as pacientes elegíveis dentro do período do estudo, realizou-se um cálculo de potência *post-hoc*, usando a ferramenta online *PSS Health*. O poder de testar se há diferença entre as porcentagens de doença metastática na apresentação, necessidade de quimioterapia multiagente para remissão e perda de seguimento considerando o corte de 56 km para distância da residência do paciente até o CR é 99, 80,9 e 94,1%, respectivamente, considerando um nível alfa de 0,05.

3 RESULTADOS

A análise descritiva aqui apresentada foi composta por tabelas de frequências, cálculo de medidas descritivas e gráficos. A Tabela 1 expõe as variáveis demográficas e clínicas, bem como os desfechos terapêuticos entre pacientes com NTG avaliados em 8 diferentes CR de todo o Brasil. Essa população é formada por mulheres jovens (mediana de 28 anos), em sua maioria autodeclaradas brancas (54,3%) e com parceiro (72,6%). O início da quimioterapia ocorreu em torno de 2 meses após o término da gravidez, mostrando mediana de hCG pré-tratamento de 17.730 UI/L. Foram poucos os casos de NTG que iniciaram quimioterapia fora do CR (7,5%) ou que receberam quimioterapia em desacordo com os critérios FIGO¹¹ (3,5%). Embora a maioria dos casos fossem classificados como não metastáticos (86,6%) e de baixo risco (81,3%), a quimioterapia multiagente foi necessária em 26,4% das pacientes para alcançar a remissão.

A média para a remissão foi de 2,5 meses, com apenas 2,9% de perda de acompanhamento durante tratamento e 8,5% de abandono do acompanhamento com menos de 12 meses da remissão. Apenas 40% das pacientes receberam pelo menos 3 ciclos de quimioterapia de consolidação, registrando 13,9% de quimiorresistência, 2,6% de recaída e 2,7% de óbito por NTG. A mediana na distância percorrida entre a residência e os CR incluídos neste estudo foi significativa (mediana de 50 km, p-valor <0,01), refletindo os diferentes cenários geográficos onde operam esses serviços especializados.

Tabela 1 – Variáveis demográficas, desfechos clínicos e terapêuticos de pacientes com diagnóstico de neoplasia trofoblástica gestacional acompanhadas em oito Centros de Referência brasileiros de 2000 a 2017 (continua)

Variáveis	Brasil (N=1055)	Rio de Janeiro (N=462)	Campinas (N=38)	Ribeirão Preto (N=40)	Botucatu (N=107)	Goiânia (N=148)	Porto Alegre (N=108)	Caxias do Sul (N=125)	Rio Branco (N=27)	p- valor
Idade em anos*	28 (22-34)	31 (24-35)	30 (18-37)	28 (22-31)	26 (21-32)	25 (20-31.5)	28 (24-36)	27 (22-33)	25 (19-35)	<0,01
Número de gestações*	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-4)	2 (1-3)	2 (1-2)	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (2-4)	<0,01
Paridade*	1 (0-1)	1 (0-1)	0.5 (0-1)	1 (0-2)	1 (0-2)	0 (0-1)	1 (0-2)	1 (0-1)	1 (0-3)	0,01
Etnia (autodeclarada) (N/%)										< 0,01
<i>Branco</i>	572 (54,3)	165 (35,7)	24 (63,1)	32 (80)	83 (77,6)	101 (68,2)	57 (53,8)	107 (8,6)	3 (11,1)	–
<i>Não branco</i>	481 (45,7)	297 (64,3)	14 (36,9)	8 (20)	24 (22,4)	47 (31,8)	49 (46,2)	18 (14,4)	24 (88,9)	–
Estado conjugal (autodeclarado) (N/%)										< 0,01
<i>Com parceiro</i>	751 (72,6)	295 (63,8)	12 (66,77)	23 (57,5)	84 (78,5)	136 (91,9)	63 (58,9)	121 (96,8)	17 (63)	–
<i>Sem parceiro</i>	283 (27,4)	167 (36,2)	6 (33,3)	17 (42,5)	23 (21,5)	12 (8,1)	44 (41,1)	4 (3,2)	10 (37)	
Distância entre residência e CR (em quilômetros)	50 (25-84)	50 (29-76)	35.7 (27-74)	63.5 (39-90)	102 (71-190)	27 (13-171)	45 (15-78)	91 (20-112)	90 (6,9-229)	<0,01
Tempo [†] para início da quimioterapia em meses*	2 (1-4)	2 (1-4)	5.5 (4-10)	2 (1-3)	2 (1,4-3,4)	2 (2-3)	2 (1-3)	2 (1-3)	3 (2-4)	<0,01
Níveis pré-tratamento de gonadotrofina coriônica humana (UI/L) (mediana e amplitude interquartil)	17,730 (4,232-63,177)	20,000 (5,000-86,000)	67,343 (8,000-238,729)	15,466.5 (6,360.0-55,426.0)	13,441 (4,200-52,582)	24,602.0 (9,923.5-36,557.0)	4,227 (1,130-28,740)	12,862 (2,460-82,346)	5,730 (1,000-28,437)	<0,01

Quimioterapia iniciada fora do CR	79 (7,50)	61 (13,23)	0 (0,00)	0 (0,00)	5 (4,67)	2 (1,35)	9 (8,33)	0 (0,00)	2 (7,41)	< 0,01
Quimioterapia iniciada em desacordo com critérios FIGO	38 (3,5)	34 (7,2)	0 (0)	1 (2,5)	0 (0)	2 (1,4)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	< 0,01
Estágio FIGO										< ,01
<i>I</i>	913 (86,6)	395 (85,5)	29 (76,3)	31 (77,5)	82 (76,6)	140 (94,6)	104 (97,2)	109 (8,,2)	23 (85,2)	–
<i>II</i>	26 (2,5)	10 (2,2)	0 (0)	1 (2,5)	5 (4,7)	2 (1,3)	2 (19)	6 (4,8)	0 (0)	–
<i>III</i>	89 (8,4)	43 (9,3)	7 (18,4)	4 (10)	19 (17,7)	6 (4,1)	1 (0,9)	6 (4,8)	3 (11,1)	–
<i>IV</i>	26 (2,5)	14 (3)	2 (5,3)	4 (10)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	4 (3,2)	1 (3,7)	< 0,01
Pontuação FIGO	3 (2-5)	4 (3-7)	4 (2-6)	2 (2-4)	3 (1-5)	3 (3-3)	4 (1-7)	2 (1-3)	1 (0-3)	< 0,01
≤6	857 (81,3)	338 (73,2)	33 (86,8)	32 (80)	89 (83,2)	146 (98,6)	73 (68,2)	122 (97,6)	24 (88,9)	–
7-12	177 (16,8)	118 (25,5)	3 (7,9)	6 (15)	12 (11,2)	1 (0,7)	32 (29,9)	3 (2,4)	2 (7,4)	–
≥ 13	20 (1,9)	6 (1,3)	2 (5,3)	2 (5)	6 (5,6)	1 (0,7)	2 (1,9)	0 (0,00)	1 (3,7)	–

Tabela 1 – Variáveis demográficas, desfechos clínicos e terapêuticos de pacientes com diagnóstico de neoplasia trofoblástica gestacional acompanhadas em oito Centros de Referência brasileiros de 2000 a 2017 (conclusão)

Variáveis	Brasil (N=1055)	Rio de Janeiro (N=462)	Campinas (N=38)	Ribeirão Preto (N=40)	Botucatu (N=107)	Goiânia (N=148)	Porto Alegre (N=108)	Caxias do Sul (N=125)	Rio Branco (N=27)	p-valor
Doença metastática na apresentação	141 (13,4)	67 (14,5)	9 (23,7)	9 (22,5)	25 (23,4)	8 (5,4)	3 (2,8)	16 (12,8)	4 (14,8)	< 0,01
Ciclos de quimioterapia até remissão										< 0,01
<i>Agente único</i>	776 (73,6)	335 (72,5)	26 (68,4)	31 (77,5)	84 (78,5)	141 (95,3)	54 (50)	80 (64)	25 (92,6)	–
<i>Múltiplos agentes</i>	279 (26,4)	127 (27,5)	12 (31,6)	9 (22,5)	23 (21,5)	7 (4,7)	54 (50)	45 (36)	2 (7,4)	–
Tempo até remissão (em meses)*	2.5 (2-4)	2 (1-3)	4 (3-5)	3 (2-4)	2.5 (1.8-4.0)	3 (2-4)	3 (1-3)	3 (2-5)	3 (2-3)	<0,01
Abandono do seguimento durante quimioterapia	31 (2,9)	20 (4,3)	0 (0)	2 (5)	1 (0,9)	1 (0,7)	5 (4,6)	0 (0)	2 (7,4)	0,03
Abandono do seguimento com < 12 meses de remissão	89 (8,5)	40 (8,7)	0 (0)	6 (15)	1 (0,9)	30 (20,8)	3 (2,8)	0 (0)	9 (33,3)	< 0,01
Quimioterapia de consolidação										<0,01
≥ 3 ciclos	420 (40)	317 (68,6)	2 (5,3)	3 (7,5)	1 (1)	6 (4,2)	87 (80,6)	2 (1,6)	2 (7,4)	–
≤ 2 ciclos	631 (60)	145 (31,4)	36 (94,7)	37 (92,5)	106 (99)	138 (95,8)	21 (19,4)	123 (98,4)	25 (92,6)	–
Quimiorresistência	146 (13,9)	94 (20,3)	9 (23,7)	4 (10)	24 (22,4)	9 (6,2)	2 (1,8)	4 (3,2)	0 (0)	< 0,01
Recidiva	27 (2,6)	19 (4,1)	0 (0)	1 (2,6)	6 (5,7)	1 (0,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,01
Óbito por NTG	29 (2,7)	13 (2,8)	3 (7,9)	1 (2,6)	3 (2,8)	4 (2,70)	1 (0,9)	3 (2,4)	1 (3,7)	0,68

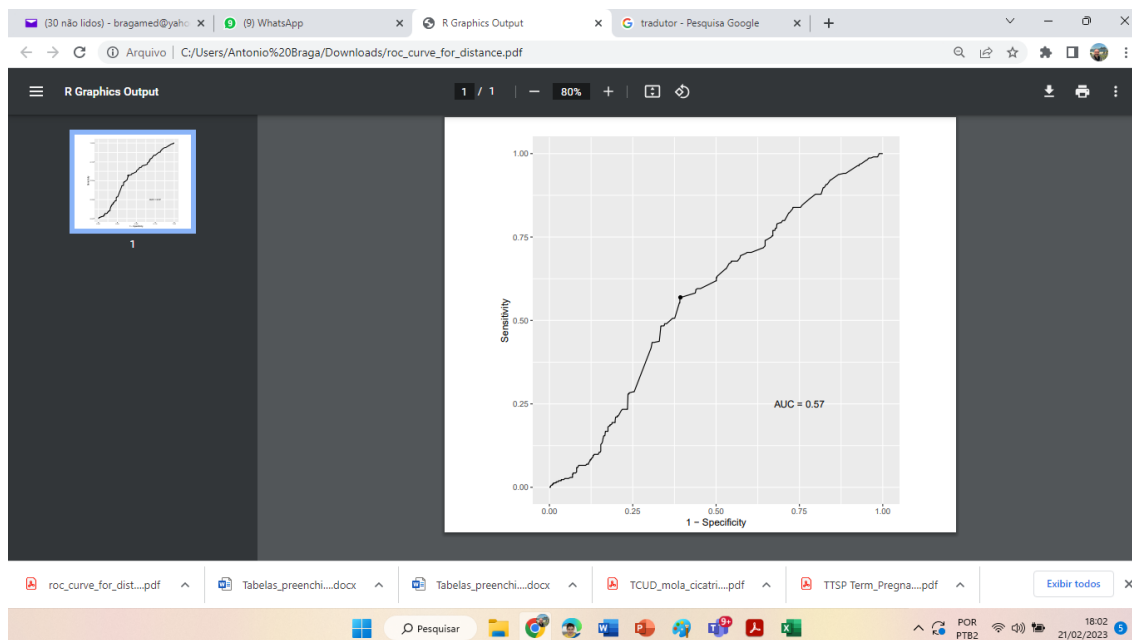
Fonte: A autora, 2023.

* Mediana e amplitude interquartil. † Tempo entre o fim da gestação e início da quimioterapia.

Nota: CR – Centro de Referência; FIGO – *The International Federation of Gynecology and Obstetrics*; NTG – Neoplasia trofoblástica gestacional; UI/L – Unidade internacional por litros.

Utilizando uma curva ROC, encontrou-se um ponto ideal de 56 km de distância entre a residência da paciente e o CR de NTG (sensibilidade = 0,57, especificidade = 0,61, VPP = 0,40, VPN = 0,75) para a ocorrência de pelo menos um dos três desfechos primários do estudo: ocorrência de doença metastática, necessidade de quimioterapia contendo múltiplos agentes para atingir a remissão ou abandono do seguimento durante a quimioterapia entre as pacientes (Figura 2).

Figura 2 – Curva característica de operação relativa demonstrando ponto de corte ideal da distância entre a residência da paciente e o Centro de Referência a partir do qual observa-se ao menos um dos três desfechos primários: metástases à apresentação, necessidade de poliquimioterapia para remissão



Fonte: A autora, 2023.

A Tabela 2 apresenta a correlação entre distância da residência de pacientes com NTG e CR e variáveis demográficas, características clínicas e desfechos terapêuticos.

Tabela 2 – Correlação entre distância da residência de pacientes com neoplasia trofoblástica gestacional e Centro de Referência e características clínicas, demográficas e desfechos terapêuticos (continua)

Variáveis	Distância entre a residência de pacientes com NTG e o CR					
	< 80 km (N=628)	≥ 80 km (N=325)	p- valor	< 56 km (N=525)	≥ 56 km(N=428)	p-valor
Idade em anos*	29 (23-34)	27 (21-34)	0,03	29 (23-35)	28 (22-34)	0,03
Número de gestações*	2 (1-3)	2 (1-3)	0,82	2 (1-2)	2 (1-3)	0,13
Paridade*	1 (0-1)	1 (0-2)	0,65	1 (0-1)	1 (0-2)	0,40
Etnia (autodeclarada) (N/%)			0,03			0,27
<i>Branca</i>	303 (48,3)	181 (55,7)	–	258 (49,2)	226 (52,8)	–
<i>Não branca</i>	324 (51,7)	144 (44,3)	–	266 (50,8)	202 (47,2)	–
Estado conjugal (autodeclarado) (N/%)			0,39			0,11
<i>Com parceiro</i>	422 (68,9)	230 (71,6)	–	346 (67,7)	306 (72,5)	–
<i>Sem parceiro</i>	190 (31,1)	91 (28,4)	–	165 (32,3)	116 (27,6)	–
Tempo [†] para início da quimioterapia em meses ¹	2 (1-3)	3 (2-5)	<0,01	2 (1-3)	3 (2-5)	<0,01
Níveis de hCG pré-tratamento (UI/L)*	15,000 (4,000-48,354.5)	27,451 (5,912-116,432)	<0,01	14,033 (4,000-42,876)	27,937.5 (5,667.5-115,215)	<0,01
Quimioterapia iniciada fora do CR (N/%)	38 (6,1)	40 (12,3)	<0,01	32 (6,10)	46 (10,77)	<0,01
Quimioterapia iniciada em desacordo com critérios FIGO (N/%)	13 (1,9)	25 (7,7)	<0,01	8 (1,5)	30 (6,8)	<0,01
Estágio FIGO (N/%)			<0,01			<0,01
<i>I</i>	575 (91,6)	248 (76,3)	–	488 (92,9)	335 (78,3)	–
<i>II</i>	10 (1,6)	11 (3,4)	–	7 (1,3)	14 (3,3)	–
<i>III</i>	36 (5,7)	49 (15,1)	–	24 (4,6)	61 (14,2)	–
<i>IV</i>	7 (1,1)	17 (5,2)	–	6 (1,1)	18 (4,2)	–
Pontuação FIGO (N/%)	3 (2-5)	3 (2-7)	<0,01	3 (2-4)	3 (2-7)	<0,01

≤6	513 (81,7)	243 (74,8)	–	447 (85,1)	309 (72,2)	–
7-12	113 (18)	64 (19,7)	–	77 (14,7)	100 (23,4)	–
≥ 13	2 (0,3)	18 (5,5)	–	1 (0,2)	19 (4,4)	–
Doença metastática na apresentação (N/%)	53 (8,4)	77 (23,7)	<0,01	37 (7)	93 (21,7)	<0,01
Ciclos de quimioterapia até remissão (N/%)			0.37			<0,01
<i>Agente único</i>	471 (75)	235 (72,3)	–	408 (7,7)	298 (69,6)	–
<i>Múltiplos agentes</i>	157 (25)	90 (27,7)	–	117 (22,3)	130 (30,4)	–
Tempo até remissão (em meses)*	2 (1-3)	3 (2-4)	<0,01	2 (1-3)	3 (2-4)	<0,01

Tabela 2 – Correlação entre distância da residência de pacientes com neoplasia trofoblástica gestacional e Centro de Referência e características clínicas, demográficas e desfechos terapêuticos (conclusão)

Variáveis	Distância entre a residência de pacientes com NTG e o CR					
	Abandono do seguimento durante quimioterapia (N/%)	11 (1,7)	19 (5,9)	<0,01	7 (1,3)	23 (5,4)
Abandono de tratamento com <12 meses de remissão (N/%)	38 (6,1)	51 (15,8)	<0,01	29 (5,5)	60 (14,1)	<0,01
Quimiorresistência (N/%)	60 (9,6)	82 (25,4)	<0,01	31 (5,9)	111 (26,1)	<0,01
Quimioterapia de consolidação			<0,01			<0,01
≥ 3 ciclos	333 (53,1)	87 (27)	–	271 (51,7)	149 (35)	–
≤ 2 ciclos	294 (46,9)	235 (73)	–	253 (48,3)	276 (65)	–
Recidiva (N/%)	9 (1,44)	18 (5,63)	<0,01	3 (0,57)	24 (5,67)	<0,01
Óbito por NTG (N/%)	9 (1,43)	19 (5,86)	<0,01	7 (1,33)	21 (4,92)	<0,01

Fonte: A autora, 2023.

* Mediana e amplitude interquartil. † Tempo entre o fim da gestação e início da quimioterapia.

Nota: CR – Centro de Referência; FIGO – *The International Federation of Gynecology and Obstetrics*; hCG – Gonadotrofina coriônica humana; NTG – Neoplasia trofoblástica gestacional; UI/L – Unidade internacional por litros.

A Tabela 2 mostra que a distância entre a residência da paciente e o CR foi associada a resultados mais desfavoráveis, considerando-se tanto o padrão de distância de

80 km, segundo a literatura internacional, como o corte de 56 km, conforme os dados do presente estudo. Ao analisar o efeito da distância usando o ponto-corte para pacientes brasileiras com NTG, verificou-se que, quando a distância entre residência e CR foi ≥ 56 km, houve um atraso significativo no início da quimioterapia (3 *versus* 2 meses, $p < 0,01$); início do tratamento fora do CR (10,77 *versus* 6,10%, $p < 0,01$); tratamento em discordância com os critérios FIGO¹¹ (6,8 *versus* 1,5%); ocorrência de doença metastática na apresentação (21,7 *versus* 7%, $p < 0,01$); pontuação FIGO 7-12 (23,4 *versus* 14,7%, $p < 0,01$) e ≥ 13 (4,4 *versus* 0,2%, $p < 0,01$); maior ocorrência de abandono do seguimento durante a quimioterapia (5,4 *versus* 1,3%, $p < 0,01$) e < 12 meses após a remissão (14,1 *versus* 5,5%, $p < 0,01$), além de maior ocorrência de quimiorresistência (26,1% *versus* 5,9%, $p < 0,01$). Ademais, houve um maior número de pacientes com ciclos incompletos (≤ 2 ciclos) de quimioterapia de consolidação (65 *versus* 48,3%, $p < 0,01$); maior ocorrência de recidivas (5,67 *versus* 0,57%, $p < 0,01$) e óbito por NTG (4,92 *versus* 1,33%, $p < 0,01$) em relação às que residiam a menos de 56 km do CR.

Tanto a regressão logística univariada quanto a regressão logística multivariada ajustada por idade, etnia, estado civil e localização do CR mostraram que a distância entre a residência e o CR foi associada a um aumento no risco relativo (RR) de desfechos desfavoráveis na maioria das vezes, independentemente do corte de 80 ou 56 km (Tabela 3).

Tabela 3 – Regressão logística univariada analisando variáveis demográficas, clínicas e terapêuticas associadas à ocorrência de desfechos primários e secundários relacionados ao prognóstico de pacientes brasileiras com neoplasia trofoblástica gestacional tratadas entre 2000-2017
(continua)

Variáveis	RR _{bruto} (IC 95%)							
	Desfechos primários							
	Doença metastática	p-valor	Quimioterapia com multiagente para remissão	p-valor	Perda de seguimento durante quimioterapia	p-valor	Variáveis combinadas	p-valor
Idade ≥ 40 anos	1,25 (0,79 – 1,99)	0,34	1,03 (0,72 – 1,47)	0,86	1,10 (0,38 – 3,15)	0,86	0,98 (0,71 – 1,36)	0,92
Etnia não branca	1,11 (0,80 – 1,54)	0,54	1,07 (0,84 – 1,35)	0,59	4,74 (1,94 – 11,60)	<0,01	1,10 (0,89 – 1,36)	0,37
Estado conjugal sem parceiro	1,43 (1,01 – 2,03)	0,04	1,53 (1,20 – 1,96)	<0,01	2,65 (1,30 – 5,43)	<0,01	1,42 (1,14 – 1,78)	<0,01
Distância ≥ 80 quilômetros	2,81 (1,98 – 3,98)	<0,01	1,11 (0,85 – 1,43)	0,44	3,36 (1,60 – 7,07)	<0,01	1,39 (1,10 – 1,74)	<0,01
Distância ≥ 56 quilômetros	3,08 (2,11 – 4,51)	<0,01	1,36 (1,06 – 1,75)	<0,01	4,05 (1,73 – 9,44)	<0,01	1,62 (1,29 – 2,03)	<0,01
Tempo* para início de quimioterapia ≥ 7 meses	5,21 (3,61 – 7,54)	<0,01	2,12 (1,51 – 2,99)	<0,01	0,94 (0,22 – 3,93)	0,93	2,31 (1,71 – 3,12)	<0,01
Níveis de hCG pré-tratamento ≥ 100,000 UI/L	7,98 (5,63 – 11,30)	<0,01	3,25 (2,57 – 4,12)	<0,01	1,71 (0,79 – 3,71)	0,18	2,94 (2,37 – 3,65)	<0,01

Quimioterapia iniciada fora do CR	3,67 (2,47 – ,44)	<0,01	2,07 (1,48 – 2,89)	<0,01	3,74 (1,61 – 8,72)	<0,01	2,43 (1,83 – 3,24)	<0,01		
Quimioterapia iniciada em desacordo com os critérios FIGO	5,26 (3,45 – 8,33)	<0,01	1,56 (0,93 – 2,63)	0,09	5,56 (2,08 – 14,29)	<0,01	2,44 (1,67 – 3,57)	<0,01		
Pontuação FIGO										
≤ 7	1,00		1,00		1,00		1,00	–		
7-12	8,69 (6,01 – 12,57)	<0,01	8,05 (6,27 – 10,35)	<0,01	1,61 (0,68 – 3,78)	0,28	5,77 (4,63 – 7,19)	<0,01		
≥ 13	17,53 (10,13 – 30,33)	<0,01	7,43 (4,44 – 12,44)	<0,01	4,28 (1,00 – 18,26)	0,05	5,87 (3,68 – 9,37)	<0,01		
Tempo para remissão ≥ 4 meses	1,84 (1,31 – 2,58)	<0,01	1,39 (1,08 – 1,78)	<0,01	1,54 (0,73 – 3,23)	0,26	2,24 (1,76 – 2,85)	<0,01		
	Desfechos secundários									
Variáveis			Quimiorresistência	p-valor	Recidiva	p-valor	Óbito por NTG	p-valor	Variáveis combinadas	p-valor
Idade ≥ 40 anos			0,95 (0,57 – 1,57)	0,84	2,04 (0,82 – 5,04)	0,12	1,49 (0,57 – 3,91)	0,41	1,08 (0,68 – 1,71)	0,73
Etnia não branca			1,24 (0,89 – 1,71)	0,20	2,02 (0,93 – 4,42)	0,08	1,28 (0,62 – 2,65)	0,51	1,16 (0,85 – 1,58)	0,35
Estado conjugal sem parceiro			1,12 (0,78 – 1,61)	0,54	0,76 (0,31 – 1,89)	0,56	1,57 (0,72 – 3,42)	0,26	1,09 (0,77 – 1,54)	0,64
Distância ≥ 80 quilômetros			2,65 (1,90 – 3,70)	<0,01	3,92	<0,01	4,09 (1,85 – 9,04)	<0,01	2,74 (1,99 – 3,76)	<0,01

			(1,76 – 8,72)					
Distância ≥ 56 quilômetros	4,40 (2,96 – 6,56)	<0,01	9,91 (2,98 – 32,91)	< 0,01	3,69 (1,57 – 8,68)	<0,01	4,28 (2,94 – 6,23)	<0,01
Tempo* para início de quimioterapia ≥ 7 meses	4,29 (2,93 – 6,27)	<0,01	3,88 (1,56 – 9,61)	<0,01	12,54 (6,05 – 25,98)	<0,01	4,16 (2,89 – 5,98)	<0,01
hCG pré-tratamento ≥ 100,000 UI/L	5,66 (4,08 – 7,86)	<0,01	3,92 (1,84 – 8,33)	<0,01	15,87 (6,46 – 38,99)	<0,01	5,36 (3,92 – 7,32)	<0,01
Quimioterapia iniciada fora do CR	4,85 (3,38 – 6,96)	<0,01	6,13 (2,76 – 13,65)	<0,01	11,51 (5,55 – 23,84)	<0,01	4,68 (3,31 – 6,62)	<0,01
Quimioterapia iniciada em desacordo com critérios FIGO	5,26 (3,45 – 8,33)	<0,01	1,56 (0,93 – 2,63)	0,09	5,56 (2,08 – 14,29)	<0,01	2,44 (1,67 – 3,57)	<0,01
Pontuação FIGO								
≤ 7	1,00		1,00		1,00		1,00	
7-12	8,69 (6,01 – 12,57)	<0,01	8,05 (6,27 – 10,35)	<0,01	1,61 (0,68 – 3,78)	0,28	5,77 (4,63 – 7,19)	<0,01
≥ 13	17,53 (10,13 – 30,33)	<0,01	7,43 (4,44 – 12,44)	<0,01	4,28 (1,00 – 18,26)	0,05	5,87 (3,68 – 9,37)	<0,01
Tempo para remissão > 4 meses	1,84 (1,31 – 2,58)	<0,01	1,39 (1,08 – 1,78)	<0,01	1,54 (0,73 – 3,23)	0,26	2,24 (1,76 – 2,85)	<0,01

Fonte: A autora, 2023.

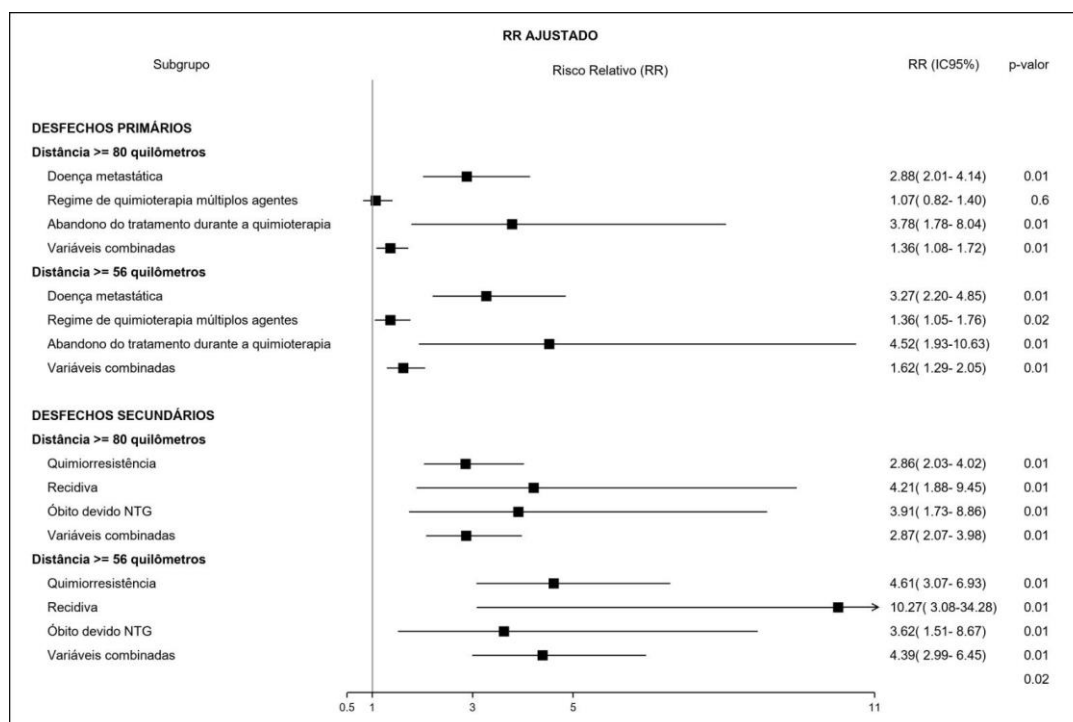
* Tempo entre fim da gestação e início da quimioterapia.

Nota: CR – Centro de Referência; FIGO – The International Federation of Gynecology and Obstetrics; hCG – Gonadotrofina coriônica humana; IC – Intervalo de confiança; NTG – Neoplasia trofoblástica gestacional; RR – Risco relativo; UI/L – Unidade internacional por litros.

O tempo para início da quimioterapia ≥ 7 meses, hCG pré-tratamento ≥ 100.000 UI/L, quimioterapia iniciada fora do CR, quimioterapia iniciada em desacordo com os critérios FIGO¹¹, pontuação FIGO ≥ 7 e tempo de remissão ≥ 4 meses foram associados a resultados desfavoráveis por meio de regressão logística multivariada, como apresentado no gráfico *forest* (Figura 3). Do mesmo modo, quando a distância entre residência e CR foi ≥ 56 km, houve um aumento na ocorrência de doença metastática na apresentação (RR: 3,27, 95%, IC: 2,20-4,85), necessidade de quimioterapia multiagente para atingir a remissão (RR: 1,36, 95%, IC: 1,05-1,76), abandono de tratamento durante quimioterapia (RR: 3,78, IC 95%: 1,93-10,63) ou mesmo a combinação de pelo menos um desses resultados (RR: 1,62, IC 95%: 1,29-2,05). A ocorrência de quimiorresistência (RR: 4,61, IC 95%: 3,07-6,93), recaída (RR: 10,27, IC 95%: 3,08-34,28), óbito por NTG (RR: 3,62, IC 95%: 1,51-8,67) ou ainda a combinação de pelo menos um desses resultados (RR: 4,39, 95% IC: 2,99-6,45) também mostrou associação com a distância acima de 56 km.

Figura 3 – Gráfico Forest obtido pela regressão multivariada Poisson, ajustada por idade materna, etnia, *status* conjugal e localização do Centro de Referência, mostrando o risco relativo da ocorrência de desfechos primários e secundários em pacientes com NTG seguidas em oito diferentes Centros de Referência brasileiros entre 2000 e 2017

Nota: p-valor obtido por regressão Poisson.



Fonte: A autora, 2023.

Legenda: IC – intervalo de confiança.

4 DISCUSSÃO

De acordo com os resultados encontrados, identificou-se que, quando a distância entre a residência das pacientes com NTG e o CR era ≥ 56 km, aumentava a ocorrência de, pelo menos, um dos seguintes desfechos: doença metastática na apresentação, necessidade de quimioterapia contendo múltiplos agentes para alcançar a remissão ou abandono do acompanhamento durante a quimioterapia. Mesmo após regressão logística multivariada, ajustada para idade, etnia, estado civil e localização do CR, o RR de desfechos clínicos de gravidade da doença, incluindo óbito por NTG, manteve-se alto para pacientes que residiam mais distante do CR.

A maioria das diretrizes recomenda que a NTG seja tratada em um CR.^{1,11-25} No entanto, poucos estudos avaliaram o impacto dessa recomendação quanto à distância percorrida, às possíveis dificuldades de acesso e ao prognóstico da doença.^{12,13,26,27} Feltmate et al.²⁶ foram os primeiros a verificar que, se a distância da residência da paciente até o CR fosse maior que 32 km, havia probabilidade significativa de essas pacientes não concluírem o seguimento recomendado. Maesta et al.²⁷ relataram que pacientes com gravidez molar acompanhadas fora do CR, devido à distância entre a residência e as instituições, tinham 8 vezes mais doença metastática (48,1 *versus* 5,9%) em comparação com aquelas acompanhadas desde o esvaziamento uterino no CR, mostrando o impacto da demora nesse encaminhamento em decorrência da distância entre a residência da paciente e o CR.¹¹

Dois estudos avaliaram especificamente o impacto da distância entre a casa da paciente com NTG e o CR, apresentando resultados divergentes.^{12,13} Makhathinia et al.¹³ avaliaram 33 pacientes com NTG de Pietermaritzburg, na África do Sul, e não encontraram associação estatisticamente significativa entre a distância percorrida pelas pacientes e o estágio e escore FIGO¹¹, o tempo para iniciar a quimioterapia e as mortes por NTG, mostrando que a distância ≥ 80 km entre a residência da paciente e o CR esteve associada apenas à perda de seguimento (27%),¹³ embora os autores não tenham esclarecido se o abandono do seguimento ocorreu durante o tratamento ou < 12 meses após a remissão.

Já o estudo de Clark et al.,¹² com 60 pacientes de Chapel Hill, nos Estados Unidos, observou associação entre NTG de alto risco e necessidade de quimioterapia multiagente se a distância entre a residência da paciente e o CR fosse maior que 80 km, porém não avaliaram a ocorrência de perda de seguimento. Vale ressaltar que ambos os estudos utilizaram o corte de 80 km para estimar o efeito da distância da residência da paciente e o CR com base em

estudos de georreferenciamento, relacionados a outros tumores,^{5,10} o que pode ter influenciado os resultados.

No Brasil, o sistema público de saúde organizou o atendimento às pacientes com NTG em CR.²⁸ Esse modelo de referenciamento, em um país de dimensões continentais, é ideal para estimar o efeito da distância da casa da paciente até o CR e o prognóstico da NTG. Neste estudo, encontrou-se um RR aumentado para todos os desfechos desfavoráveis estudados quando a distância entre a residência da paciente e o CR era ≥ 56 km, sinalizando claramente que essa distância atrasa a chegada da paciente aos serviços especializados, o que causa não apenas maior agressividade clínica (como doença metastática na apresentação), como demanda tratamentos mais agressivos e caros para alcançar a remissão. Consequentemente, por apresentarem maior gravidade da doença, essas pacientes acabam precisando de mais tempo para remissão, agravando-se o problema de acompanhamento nos casos de longas distâncias entre a residência e o CR.

A distância também esteve relacionada a maior risco de abandono do seguimento de pacientes ainda em tratamento quimioterápico, bem como a protocolos quimioterápicos de consolidação incompletos. Estudos demonstraram maior ocorrência de recidiva da NTG quando as pacientes receberam ≤ 2 ciclos de quimioterapia de consolidação em comparação às pacientes que receberam ≥ 3 ciclos.^{29,30} A sensação de tranquilidade após a normalização do hCG, somada às longas distâncias entre a residência e o CR, também pode ter motivado a redução do número de ciclos de quimioterapia de consolidação nessas pacientes.

Em última análise, as pacientes com NTG que vivem mais distante do CR têm maior risco de morrer por essa doença e devem receber atenção psicossocial adequada para reduzir o impacto dessa variável no prognóstico da NTG. Em um estudo recente sobre a letalidade de pacientes brasileiras com NTG, identificou-se que a ocorrência de doença metastática (RR: 18,88) e o tratamento inicial fora do CR (RR: 2,91) estiveram associados ao óbito por NTG.⁴ O presente estudo inovou ao apresentar, pela primeira vez, que a distância acima de 56 km entre a residência da paciente com NTG e a CR está relacionado ao óbito por essa doença.

Contudo, esta pesquisa teve várias limitações. A natureza retrospectiva da análise dos dados dos prontuários precisa ser destacada como um viés no desenho do estudo. Entende-se que ter trabalho/renda seria uma variável importante a ser avaliada e que poderia diminuir/agravar o efeito da distância no acesso ao CR e na adesão ao tratamento. Porém, essa informação não estava disponível em todos os prontuários avaliados e, portanto, não foi incluída no estudo. Outro aspecto se refere à distância que, embora seja uma variável

imutável, pode ser moderada pelo sistema de saúde local em termos de facilitação do acesso. Assim, de acordo com a estruturação do sistema e com as políticas implementadas em cada região, a distância poderia ser impactada diretamente. Para corrigir essa distorção, a localização do CR foi acrescentada entre as variáveis de ajuste na regressão multivariada.

Diante disso, não há como garantir que esse modelo, aplicado em um país com grandes distâncias, possa ser replicado em localidades menores. Entretanto, este é o primeiro estudo a obter, de uma amostra robusta de 1.055 casos de NTG, um valor calculado da distância entre a casa da paciente e o CR, a partir da qual se observam desfechos desfavoráveis, o que pode servir de modelo para estudos sobre NTG que pretendam avaliar a distância entre a casa da paciente e o CR.

Por fim, dada a baixa ocorrência de NTG e a complexidade de estruturação de um CR, que esses serviços especializados devem oferecer suporte aos profissionais de saúde da atenção primária, bem como orientações aos pacientes. Isso é especialmente importante para atender regiões com baixa densidade populacional, recursos limitados ou áreas remotas.³¹ Nesse sentido, três experiências bem-sucedidas podem ser aplicadas onde há longas distâncias entre a residência da paciente e o CR. A primeira diz respeito à distribuição de guias aos profissionais de saúde e às pacientes por meio das redes sociais, a fim de compartilhar de forma simples e rápida informações gerais sobre NTG.^{32,33} A segunda é a possibilidade de atender pacientes com NTG via telemedicina, seja por meio de consultas ponta a ponta com médicos (um especialista em NTG atende remotamente as pacientes com essa doença junto com seu médico de atenção primária), seja por meio de consultas à distância intercaladas com atendimentos presenciais.^{34,35} Por último, aponta-se o desenvolvimento e uso de aplicativos digitais, principalmente os que utilizam inteligência artificial, que podem permitir o automonitoramento dos resultados e, assim, otimizar as visitas ao CR.³⁶

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Uma vez que a distância entre a residência das pacientes e o CR é reconhecidamente um fator de risco para desfechos desfavoráveis, inclusive óbito, é fundamental que elas recebam atendimento diferenciado. Não só os profissionais da atenção primária devem estar preparados para o diagnóstico precoce e encaminhamento rápido dos casos para o CR, mas também os especialistas devem utilizar recursos psicossociais para garantir a esse público o acesso e a manutenção dos cuidados de saúde. Além da elaboração de políticas públicas voltadas para esses fins, faz-se necessária a implantação de facilidades digitais para garantir a agilidade do atendimento, melhorar o prognóstico, economizar tempo, custos e solucionar o problema de deslocamento e abandono do acompanhamento dessas pacientes, sobretudo em cenários onde grandes distâncias precisam ser percorridas para a obtenção de assistência adequada.

6 CONCLUSÃO

A distância discriminatória a partir da qual observa-se pelo menos um desfecho desfavorável é de 56 km.

Com mais periodicidade, essas pacientes recebem tratamento quimioterápico inapropriado, evoluindo com maior agressividade da NTG, necessitando de mais ciclos de remissão e submetendo-se a menos ciclos de consolidação do que o preconizado.

Residir a distâncias maiores que 56 km constitui fator de risco para taxas mais elevadas de abandono de tratamento, recidiva e óbito.

REFERÊNCIAS

1. Seckl MJ, Sebire NJ, Fisher RA, Golfier F, Massuger L, Sessa C, et al. Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24 Suppl 6:i39-50. doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt345>
2. Braga A, Mora P, Melo AC, Nogueira-Rodrigues A, Amim-Junior J, Rezende-Filho J, et al. Challenges in the diagnosis and treatment of gestational trophoblastic neoplasia worldwide. *World J Clin Oncol.* 2019;10(2):28-37. doi: <https://doi.org/10.5306/wjco.v10.i2.28>
3. Braga A, Paiva G, Cattai CJ, Elias KM, Horowitz NS, Berkowitz RS. Current chemotherapeutic options for the treatment of gestational trophoblastic disease. *Expert Opin Pharmacother.* 2023;24(2):245-58. doi: <https://doi.org/10.1080/14656566.2022.2150075>
4. 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):452-59. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.04.704>
5. Massarweh NN, Chiang YJ, Xing Y, Chang GJ, Haynes AB, You YN, et al. Association between travel distance and metastatic disease at diagnosis among patients with colon cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32(9):942-8. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.52.3845>
6. Lin CC, Bruinooge SS, Kirkwood MK, Olsen C, Jemal A, Bajorin D, et al. Association Between geographic access to cancer care, insurance, and receipt of chemotherapy: geographic distribution of oncologists and travel distance. *J Clin Oncol.* 2015;33(28):3177-85. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.1558>
7. Shalowitz DI, Vinograd AM, Giuntoli RL 2nd. Geographic access to gynecologic cancer care in the United States. *Gynecol Oncol.* 2015;138(1):115-20. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.04.025>
8. Temkin SM, Fleming SA, Amrane S, Schluterman N, Terplan M. Geographic disparities amongst patients with gynecologic malignancies at an urban NCI-designated cancer center. *Gynecol Oncol.* 2015;137(3):497-502. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.03.010>
9. Segel JE, Lengerich EJ. Rural-urban differences in the association between individual, facility, and clinical characteristics and travel time for cancer treatment. *BMC Public Health.* 2020;20(1):196. doi: <https://doi.org/10.1186/s12889-020-8282-z>
10. Baldomero AK, Kunisaki KM, Wendt CH, Bangerter A, Diem SJ, Ensrud KE, et al. Drive time and receipt of guideline-recommended screening, diagnosis, and treatment. *JAMA Netw Open.* 2022;5(11):e2240290. doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.40290>

11. Braga A, Burlá M, Freitas F, Uberti E, Viggiano M, Sun SY, et al. Brazilian Network for Gestational Trophoblastic Disease Study Group. Centralized coordination of decentralized assistance for patients with gestational trophoblastic disease in Brazil: a viable strategy for developing countries. *J Reprod Med*. 2016;61(5-6):224-9. Disponível em: <http://hdl.handle.net/11449/234405>
12. Clark LH, Staley SA, Barber EL, Wysham WZ, Kim KH, Soper JT. The effect of distance traveled on disease outcomes in gestational trophoblastic neoplasia. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(2):217.e1-5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.02.008>
13. Makhathini BS, Dreyer G, Buchmann EJ. Gestational trophoblastic disease managed at Grey's Tertiary Hospital: a five-year descriptive study. *South Afr J Gynaecol Oncol* 2019;11(2):15-9. doi: <https://doi.org/10.1080/20742835.2019.1667627>
14. Braga A, Uberti EMH, Fajardo MC, Viggiano M, Sun SY, Grillo BM, et al. Epidemiological report on the treatment of patients with gestational trophoblastic disease in 10 Brazilian referral centers: results after 12 years since International FIGO 2000 Consensus. *J Reprod Med*. 2014;59(5-6):241-7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24937964/>
15. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol*. 2008;61(4):344-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2007.11.008>
16. Campos V, Paiva G, Padron L, Freitas F, Pedrotti LG, Sun SY, et al. Influence of COVID-19 pandemic on molar pregnancy and postmolar gestational trophoblastic neoplasia: An observational study. *BJOG*. 2023;130(3):292-302. doi: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.17313>
17. FIGO Oncology Committee. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000. FIGO Oncology Committee. *Int J Gynaecol Obstet*. 2002;77(3):285-87. doi: [https://doi.org/10.1016/s0020-7292\(02\)00063-2](https://doi.org/10.1016/s0020-7292(02)00063-2)
18. Lurain JR, Hoekstra AV, Schink JC. Results of treatment of patients with gestational trophoblastic neoplasia referred to the Brewer Trophoblastic Disease Center after failure of treatment elsewhere (1979-2006). *J Reprod Med* 2008;53(7):535-40. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18720930/>
19. Kohorn EI. The new FIGO 2000 staging and risk factor scoring system for gestational trophoblastic disease: description and critical assessment. *Int J Gynecol Cancer* 2001;11(1):73-7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11285037/>
20. Goldstein DP, Zanten-Przybysz IV, Bernstein MR, Berkowitz RS. Revised FIGO staging system for gestational trophoblastic tumors: recommendations regarding therapy. *J Reprod Med*. 1998;43(1):37-43. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9475148/>
21. Dubuc-Lissoir J, Zweizig S, Schlaerth JB, Morrow CP. Metastatic gestational trophoblastic disease: a comparison of prognostic classification systems. *Gynecol*

- Oncol. 1992;45(1):40-5. Erratum in: *Gynecol Oncol*. 2010 Sep;118(3):319. Sweizig, S [corrected to Zweizig, S]. doi: [https://doi.org/10.1016/0090-8258\(92\)90488-5](https://doi.org/10.1016/0090-8258(92)90488-5)
22. Kong Y, Yang J, Jiang F, Zhao J, Ren T, Li J, et al. Clinical characteristics and prognosis of ultra high-risk gestational trophoblastic neoplasia patients: a retrospective cohort study. *Gynecol Oncol*. 2017 Jul;146(1):81-6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.04.010>
 23. Ngan HYS, Seckl MJ, Berkowitz RS, Xiang Y, Golfier F, Sekharan PK, et al. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018;143 Suppl 2:79-85. doi: <https://doi.org/10.1002/ijgo.12615>
 24. Google Maps [Internet]. USA: Google; c2023 [cited 2023 Mar 27]. Available from: <https://www.google.com.br/maps>
 25. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of gestational trophoblastic disease: Green-top Guideline No. 38 – June 2020. *BJOG*. 2021;128(3):e1-e27. doi: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16266>
 26. Feltmate CM, Batorfi J, Fulop V, Goldstein DP, Doszpod J, Berkowitz RS. Human chorionic gonadotropin follow-up in patients with molar pregnancy: a time for reevaluation. *Obstet Gynecol*. 2003;101(4):732-6. doi: [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(03\)00009-7](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(03)00009-7)
 27. Dantas PR, Maestá I, Cortés-Charry R, Growdon WB, Braga A, Rudge MV, et al. Influence of hydatidiform mole follow-up setting on postmolar gestational trophoblastic neoplasia outcomes: a cohort study. *J Reprod Med*. 2012;57(7-8):305-9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22838246/>
 28. Ministério da Saúde (BR). Linha de cuidados para doenças trofoblástica gestacional [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2022 [cited 2023 Feb 23]. Disponível em: <https://aps.saude.gov.br/biblioteca/visualizar/MjA2OA==>
 29. Yang J, Xiang Y, Wan X, Yang X. Recurrent gestational trophoblastic tumor: management and risk factors for recurrence. *Gynecol Oncol*. 2006;103(2):587-90. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2006.04.007>
 30. Lybol C, Sweep FC, Harvey R, Mitchell H, Short D, Thomas CM, et al. Relapse rates after two versus three consolidation courses of methotrexate in the treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol*. 2012;125(3):576-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.03.003>
 31. Jensen TD, Penninga L. Gestational trophoblastic disease in a Greenlandic Inuit: diagnosis and treatment in a remote area. *BMJ Case Rep*. 2016;bcr2016215145. doi: <https://doi.org/10.1136/bcr-2016-215145>
 32. Diniz MV, Sun SY, Barsottini C, Viggiano M, Signorini Filho RC, Pimenta BSO, et al. Experience with the use of an online community on Facebook for Brazilian patients with gestational trophoblastic disease: netnography study. *J Med Internet Res*. 2018;20(9):e10897. doi: <https://doi.org/10.2196/10897>

33. Chambers LM, Chalif J, Vargas R. Analysis of patient experiences with gestational trophoblastic neoplasia reported on Instagram social media. *Gynecol Oncol.* 2022;165(3):603-09. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2022.03.029>
34. Nitecki R, Berkowitz RS, Elias KM, Goldstein DP, Horowitz NS. Gestational trophoblastic disease electronic consults: what do patients and physicians want to know? *Int J Gynecol Cancer.* 2018;28(4):824-8. doi: <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000001192>
35. Assis RT, Morais LR, Freitas ACFS, Signorini Filho RC, Carvalho LRB, Parreira BE, et al. Telemedicine in post-molar follow-up: is it a useful tool? *Int J Gynecol Cancer.* 2022;32(5):633-8. doi: <https://doi.org/10.1136/ijgc-2021-003260>
36. Martins J, Bandiera-Paiva P, Braga Neto AR, Carvalho LRB, Padrini-Andrade L, Machado VT, et al. Development and validation of a health information system for assistance and research in gestational trophoblast disease. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2022;22(1):173. doi: <https://doi.org/10.1186/s12911-022-01916-4>

APÊNDICE B – Projeto Aplicativo



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO



RENATA LOPES DE OLIVEIRA

PROJETO APLICATIVO

ELABORAÇÃO DE UM PROTOCOLO DE ITINERÁRIO TERAPÊUTICO PARA PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE DOENÇA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL

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

Professor orientador:

Prof. Dr. Antônio Rodrigues Braga Neto

Rio de Janeiro

2023

MESTRADO PROFISSIONAL EM SAÚDE PERINATAL**RENATA LOPES DE OLIVEIRA****PROJETO APLICATIVO
ELABORAÇÃO DE UM PROTOCOLO DE ITINERÁRIO TERAPÊUTICO PARA
PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE DOENÇA TROFOBLÁSTICA
GESTACIONAL**

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

Professor orientador:

Prof. Dr. Antônio Rodrigues Braga Neto

<http://lattes.cnpq.br/7557971069321691>

Rio de Janeiro**2023**

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	3
1.1	Objetivos	4
1.1.1	Geral.....	4
1.1.2	Específicos.....	4
2	REFERENCIAL TEÓRICO	5
2.1	Conceito do problema: doença trofoblástica gestacional.....	5
2.2	Conceito da estratégia: a linha de cuidado.....	7
3	ANÁLISE DE PROBLEMAS	9
3.1	Conceito: árvore de problemas	9
3.1.1	Árvore de problemas da linha de cuidado para pacientes com neoplasia trofoblástica gestacional.....	9
4	ATORES SOCIAIS	12
4.1	Matriz de identificação e relevância dos atores sociais	12
4.1.1	Análise de atores sociais.....	12
5	PLANO DE AÇÃO	15
5.1	Ações estratégicas	16
5.2	Resultados esperados das ações estratégicas propostas	19
5.3	Fluxo de entrada das pacientes no ambulatório de doença trofoblástica gestacional não reguladas via Sistema Estadual de Regulação	20
5.4	Ficha para preenchimento durante atendimento no ambulatório	21
	REFERÊNCIAS	22

1 INTRODUÇÃO

A doença trofoblástica gestacional (DTG) caracteriza-se como uma anomalia reprodutiva, cuja etiologia advém de uma fertilização anormal, gerando, dessa forma, o crescimento anárquico do epitélio trofoblástico placentário. A DTG tem como seu marcador biológico e universal a gonadotrofina coriônica humana (hCG), fundamental não apenas para o diagnóstico, mas também para o monitoramento de remissão, progressão e cura das pacientes.¹ Essa anomalia é singular, posto que as lesões maternas originam-se do produto conceptual e não do próprio tecido materno.¹

A apresentação mais comum da DTG, representando 80% dos casos, é a mola hidatiforme (MH).² Essa anomalia subdivide-se em mola hidatiforme completa (MHC) e mola hidatiforme parcial (MHP), considerando as diferenças genética, histopatológica, clínica e evolutiva da doença.¹

Com o surgimento da ultrassonografia, foi possível diagnosticar precocemente as pacientes portadoras da DTG, poupando-as de manifestações sintomáticas graves, estas raras antes de 10-12 semanas de gestação. Por esse método, pode-se observar que a vilosidade coriônica da MHC apresenta edema hidrópico difuso, gerando um padrão vesicular ultrassonográfico característico, que consiste em múltiplos ecos anecogênicos dentro da massa da placenta, com ausência de embrião/feto e de seus anexos.³ Da mesma forma, o método também pode facilitar o diagnóstico precoce de MHP, demonstrando espaços císticos focais dentro da placenta, à semelhança de “queijo-suíço”, e o aumento do diâmetro transversal do saco gestacional.⁴

Não obstante a gestação molar seja entidade clínica benigna, há de forma conspícua o risco de evoluir para lesões malignas e, por vezes, metastáticas, agrupadas sob o epíteto de neoplasia trofoblástica gestacional (NTG). Histologicamente, essa classe engloba quatro diferentes formas anatomopatológicas: mola invasora, coriocarcinoma, tumor do sítio placentário e tumor trofoblástico epitelióide.⁵

Em função da possibilidade de evolução à neoplasia e da frequente necessidade de quimioterapia, é de suma importância que a paciente tenha seu seguimento, bem como intervenção cirúrgica (se necessário), realizado em centro especializado, com equipe multidisciplinar, permitindo diagnóstico precoce das formas graves e instituição assertiva dos métodos terapêuticos.

Não menos importante, há necessidade de um sistema de regulação do fluxo de acesso e encaminhamento eficientes, que contribuam para as boas práticas de atenção em saúde e permitam um tratamento equânime e assertivo.

1.1 Objetivos

1.1.1 Geral

Formalizar o fluxo das pacientes com DTG encaminhadas para o Centro de Referência (CR) da Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro (ME-UFRJ).

1.1.2 Específicos

- Pactuar o atendimento mediante encaminhamento por meio de sistemas logísticos, como Centrais de Regulação;
- Estabelecer na ME-UFRJ um roteiro de sinalização ao Núcleo Interno de Regulação (NIR) das pacientes que entram por livre demanda para atendimento no ambulatório de DTG;
- Facilitar interlocução entre o NIR da ME-UFRJ e os profissionais de saúde do ambulatório de DTG.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Conceito do problema: doença trofoblástica gestacional

A DTG é um conjunto de doenças heterogêneas do trofoblasto com potencial de se transformar em doença maligna e, por isso, é importante um diagnóstico diferencial nos casos de sangramento na primeira metade da gestação.⁶

Em gestações iniciais, a diferenciação entre uma gestação molar e uma gravidez interrompida pode ser difícil, sendo necessário correlacionar os achados ultrassonográficos com os níveis de beta hCG (β -hCG). A incidência mundial da DTG é de 1/1000 gestações. Nos países asiáticos e da América Latina, sua incidência é cerca de 3 a 6 vezes maior que a reportada na Europa e América do Norte.^{7,8}

A inconsistência dos dados sobre a incidência da DTG nos estudos epidemiológicos pode ser atribuída a variações entre regiões e países relacionadas não apenas a diferenças genéticas, imunológicas, ambientais e nutricionais, mas também à impossibilidade de caracterização da população de risco, a *databases* não centralizadas, poucos e mal definidos grupos-controle, à irregularidade de metodologia entre os relatos e à própria raridade da doença.^{3,9,10} No Brasil, não existe registro oficial específico para DTG, sendo esta doença, de significativa morbidade e impacto psicossocial, subestimada.¹¹ Infelizmente, grande parte dessa casuística não reflete dados populacionais, e sim de base hospitalar, proveniente dos serviços que acompanham mulheres com essa doença.³

Em geral, a apresentação clínica da DTG envolve sangramento transvaginal entre a 6ª e a 16ª semanas de gestação em 80% a 90% dos casos.¹²⁻¹⁴ O sangramento é vermelho vivo, de intensidade variável, podendo cursar com quadros de síndrome anêmica em até 5% dos casos e, por vezes, acompanhados de eliminação de vesículas. Cerca de 50% das pacientes apresentam volume uterino acima do previsto para a idade gestacional, podendo diminuir após sangramento volumoso e voltar a aumentar devido à proliferação do trofoblasto remanescente intrauterino.^{3,15}

Menos comuns ou de manifestação mais tardia e grave, associados a altos níveis de hCG, encontram-se os casos de pré-eclâmpsia precoce antes das 20 semanas de gestação, cistos tecaluteínicos volumosos, hipertireoidismo, hemorragia genital e embolização trofoblástica.

Essas complicações mais raras geralmente ocorrem quando há um volume uterino maior que 14-16 semanas de gestação, representando 25% das pacientes brasileiras.⁵

A dosagem sérica quantitativa de hCG é importante no diagnóstico da gravidez molar, uma vez que o valor elevado desse hormônio é capaz de auxiliar no diagnóstico diferencial entre DTG e abortamento.³ Esse hormônio é facilmente quantificado na urina e no sangue, tendo seus níveis mostrado correlação com a gravidade da doença. O uso universal da ultrassonografia obstétrica e do marcador biológico hCG acabaram por desenvolver um cenário de pacientes com DTG assintomáticas devido ao seu diagnóstico precoce, de modo que a manifestação do quadro clínico clássico dessa doença torna-se cada vez mais rara.^{1,5} Entretanto, para muitas pacientes, o agendamento da USG e a dosagem do hCG nem sempre são disponibilizados em tempo hábil.

Consequente ao diagnóstico de MH, segue-se o esvaziamento molar intrauterino por meio da técnica de vacuoaspiração (elétrica ou manual – AMIU), que é mais segura e oferece menores chances de hemorragia, perfuração uterina e embolização.^{12,14} Após o esvaziamento uterino, a paciente deve ser orientada quanto à importância do seguimento pós-molar com monitorização sequencial do hCG, assim como suas possíveis implicações. A correta interpretação da curva do hCG pós-esvaziamento molar nos assegura se a paciente evoluirá para remissão espontânea ou, ao revés, se há persistência do tecido trofoblástico no útero ou evidência de neoplasia metastática, caracterizando a progressão para NTG.^{16,17}

Poucos serviços de saúde são capazes de assegurar adequada adesão e seguimento dessas pacientes com mensurações regulares dos valores do hCG e sua correta interpretação.

A criação dos CR congregou em serviços especializados os múltiplos tratamentos quimioterápicos, cirúrgicos, radioterápicos, as técnicas de dosagem do hCG, concentrando a experiência de uma equipe multidisciplinar capaz de fazer diagnóstico, seguimento da DTG e tratamento precoce dos casos de NTG de forma aprimorada e com excelência.³

É visto também que metástases são diagnosticadas com menos frequência nas pacientes inicialmente acompanhadas nos CR do que entre aquelas encaminhadas de outros serviços para os CR, uma vez que o diagnóstico da NTG se dá mais precocemente.

Há, por certo, aqui, variáveis confundidoras, tais como a falta de experiência de serviços médicos para tratar casos graves e metastáticos. Porém, sugere-se que o diagnóstico precoce da NTG, feito de hábito nos CR, possa melhorar o prognóstico das pacientes, que iniciariam o tratamento de maneira mais pontual, evitando-se, com isso, a ocorrência de metástases.³

Nesse contexto de encaminhamento ao centro especializado, a regulação surge como ferramenta fundamental para garantir o acesso da população às ações e serviços de saúde, e pode ser entendida como a capacidade de intervir nos processos assistenciais, sendo a ponte entre a demanda e a prestação direta dos serviços.

Em vista disso, é essencial que pacientes com diagnóstico fechado ou presuntivo de DTG sejam encaminhadas aos CR para tratamento e seguimento adequados, o que impactará fortemente no desfecho de sua patologia. No ambulatório de DTG da ME-UFRJ, CR de reconhecimento nacional e internacional, a entrada das pacientes não segue um protocolo pactuado de forma bem delineada.

O atendimento funciona como “porta aberta”, acolhendo pacientes sem necessidade de marcação prévia. No entanto, embora haja certa facilidade para a entrada das pacientes nesse modelo, perde-se no quesito mapeamento e matriciamento dos fluxos de acesso. Protocolos clínicos e terapêuticos certamente ganham mais eficácia quando há controle de suas demandas, permitindo uma assistência mais equânime e eficaz.

2.2 Conceito da estratégia: a linha de cuidado

As linhas de cuidado expressam fluxos assistenciais que devem ser garantidos ao usuário, no sentido de atender às suas necessidades em saúde. Elas definem as ações e os serviços que devem ser desenvolvidos nos diferentes pontos de atenção de uma rede (primário, secundário e terciário) e nos sistemas de apoio. Auxiliam no desenho do itinerário terapêutico, bem como fornecem uma referência para prever um conjunto mínimo de atividades e procedimentos necessários à atenção.¹⁸

Para configuração desse mecanismo intrincado de assistência, o conhecimento do binômio referência e contrarreferência é fundamental. Esse mecanismo consiste em ferramenta de gestão que o Sistema Único de Saúde (SUS) traz para sua consolidação, e apresenta-se como o modo de organização dos serviços organizados em redes que, sustentadas por critérios, fluxos e mecanismos de pactuação, asseguram atenção integral aos usuários.¹⁹

Na ME-UFRJ, a rotina de atendimento à gestante que chega ao ambulatório inclui o seguimento dos níveis de hCG pós-esvaziamento molar e, a partir de critérios preconizados pela *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO),^{20,21} a identificação de possíveis casos com evolução maligna. Portanto, reitera-se a necessidade de acompanhamento em CR

multidisciplinar, sob pena de falha no reconhecimento evolutivo da patologia e consequente desfecho desfavorável.

O estabelecimento de um fluxo assistencial mais efetivo desde o primeiro atendimento até a chegada ao CR, com pactuação entre todos os que estão na linha de atendimento, incluindo gestores e pessoal administrativo, é condição ímpar para a assistência de qualidade.

3 ANÁLISE DE PROBLEMAS

O entendimento do problema através da busca de suas causas e efeitos constitui um dos momentos do trinômio problema – explicação – solução, característico da ação de problematizar.²²

No presente estudo, o uso da árvore de problemas foi técnica chave para facilitar a discussão da necessidade de um fluxo de atendimento desde a entrada da paciente no SUS até a sua chegada ao CR, reforçando a importância do planejamento participativo dos atores sociais envolvidos na assistência.

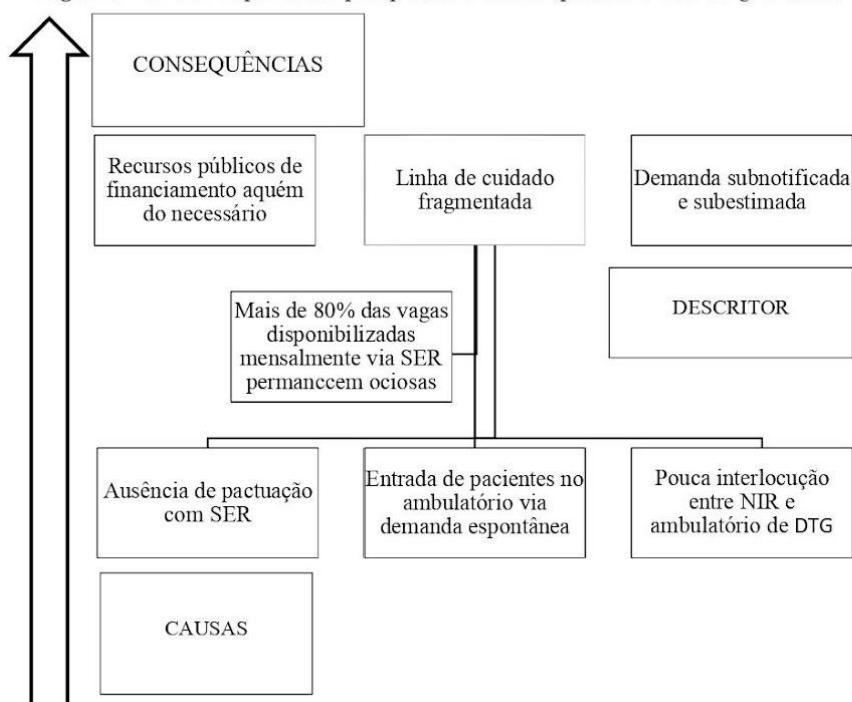
3.1 Conceito: árvore de problemas

A árvore de problemas é um instrumento utilizado para analisar adequadamente os problemas existentes por meio de expressão gráfica, sendo uma forma simplificada de observar a questão em foco. Permite transformar o problema central em um objetivo, analisar as causas e pactuar meios pelos quais as consequências indesejadas sejam minimizadas ou até mesmo evitadas.

3.1.1 Árvore de problemas da linha de cuidado para pacientes com neoplasia trofoblástica gestacional

A árvore de problemas apresentada na Figura 1 foi construída visando buscar competências e mecanismos capazes de permitir melhor acesso das pacientes com DTG aos centros especializados no tratamento dessa doença.

Figura 1 – Árvore de problemas para pacientes com neoplasia trofoblástica gestacional



Legenda: DTG – Doença trofoblástica gestacional; NIR – Núcleo Interno de Regulação; SER – Sistema Estadual de Regulação.
Fonte: A autora, 2023.

A partir da análise da árvore, observa-se que existe uma porcentagem grande de vagas ociosas mensalmente que são disponibilizadas ao Sistema Estadual de Regulação (SER). A chegada de pacientes via demanda espontânea, embora configure uma estratégia que reduz as restrições intrínsecas à burocracia, afeta a interlocução de setores pertencentes à instituição, reduzindo a contrapartida da informação tão necessária ao SUS.

A acessibilidade se refere à capacidade de produzir serviços em tempo oportuno, com continuidade do cuidado para responder às necessidades de saúde de usuários. Relaciona-se, também, às características da oferta que podem facilitar ou dificultar a capacidade de acesso das pessoas aos serviços de saúde, e à adequação dos profissionais de saúde e dos recursos tecnológicos utilizados frente às necessidades de saúde dos usuários.²³

Há, portanto, a necessidade de criação de mecanismos que permitam às unidades de atendimento, dentro da rede SUS, o gerenciamento adequado do caminho a ser seguido pelas pacientes.

4 ATORES SOCIAIS

Ator social é alguém que representa um papel dentro de um enredo, de uma trama de relações. Um indivíduo é um ator social quando ele representa algo para a sociedade (para o grupo, a classe, o país), encarna uma ideia, uma reivindicação, um projeto, uma promessa, uma denúncia.²⁴

4.1 Matriz de identificação e relevância dos atores sociais

Quadro 1 – Matriz de identificação e relevância dos atores sociais

Ator social	Valor	Interesse
Mestranda	Alto	+
Orientador	Alto	+
Direção da ME-UFRJ	Alto	+
Coordenação do ambulatório de DTG da ME-UFRJ	Alto	+
Coordenação do SER	Médio	-
Médicos do SUS na linha de atendimento	Médio	+
Profissionais responsáveis pelo NIR	Médio	+

Legenda: DTG – Doença trofoblástica gestacional; ME-UFRJ – Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro; NIR – Núcleo Interno de Regulação; SER – Sistema Estadual de Regulação; SUS – Sistema Único de Saúde.

Fonte: A autora, 2023.

4.1.1 Análise de atores sociais

O regulação do acesso à assistência das pacientes com DTG envolve uma estrutura organizacional complexa, que tem início na unidade de saúde onde ocorre o atendimento até a

chegada no centro especializado de tratamento. Todos os atores envolvidos nesse processo têm papel fundamental na propedêutica do cuidado.

O CR está localizado na ME-UFRJ, em que a ênfase não está somente na assistência, mas reconhecidamente no incentivo acadêmico. Nesse sentido, há grande interesse na efetividade do encaminhamento da paciente, não só para a geração de dados de pesquisa, como para treinamento de alunos e médicos.

O órgão de regulação estadual (SER) e o Sistema Nacional de Regulação (SISREG), consolidados pela Portaria nº 1.559, de 1º de agosto de 2008,²⁵ têm suas ações organizadas em três dimensões de atuação, necessariamente integradas entre si: a regulação dos sistemas de saúde, a regulação da atenção à saúde, e a regulação do acesso à assistência. Esta última, também denominada regulação do acesso ou regulação assistencial, tem como objetos a organização, o controle, o gerenciamento e a priorização do acesso e dos fluxos assistenciais no âmbito do SUS, sendo estabelecida pelo complexo regulador e suas unidades operacionais. Essa dimensão abrange a regulação médica, exercendo autoridade sanitária para a garantia do acesso com base em protocolos, classificação de risco e demais critérios de priorização.

Embora haja regulação ao CR via SER, esta se mostra deficitária, visto que a maioria das vagas ociosas não corresponde à realidade das pacientes recebidas frequentemente. Se, por um lado, melhorar a dinâmica permite um maior acesso, esse processo encontra certa resistência por parte dos envolvidos (comprometendo a ideia de referência e contrarreferência); por outro, a paciente geralmente passa por um primeiro atendimento nas várias interfaces do sistema público, caso em que os profissionais da área necessitam de mínimo conhecimento sobre a patologia. A carência de educação permanente, e muitas vezes a falta de responsabilização dos profissionais, dificulta a efetivação e formalização desse mecanismo.

No NIR da ME-UFRJ, dois profissionais têm a função essencial de receber o encaminhamento das pacientes, registrar a solicitação no sistema de regulação, aguardar resposta para a consulta agendada e contactar a paciente para informá-la da data e horário do agendamento. Eles têm valor social importante, pois funcionam como ponte fundamental entre as instituições. Nesse sentido, é objetivo deste projeto aproximar e melhorar a interlocução entre o NIR e os médicos do ambulatório, para que haja controle dos agendamentos das pacientes.

O ambulatório do CR em DTG da ME-UFRJ é coordenado pelo professor e doutor Antônio Braga, e conta com diversos médicos voluntários e estatutários que fazem parte do grupo de pesquisa em DTG do Rio de Janeiro, para o atendimento das pacientes, além de

residentes de ginecologia e obstetrícia da UFRJ. Nesse ambulatório, as pacientes chegam, na maioria das vezes, de modo informal sem passar pelo sistema de regulação.

Uma vez atendidas, não há um contra-fluxo de informação para o sistema de regulação no que diz respeito ao acompanhamento ambulatorial e consequentes retornos durante o seguimento da paciente com DTG.

5 PLANO DE AÇÃO

Plano de ação é uma ferramenta que traça uma metodologia para a conquista de objetivos. Trata-se de um planejamento que define as ações que deverão ser realizadas para atingir as metas dentro dos prazos, assim como definir os responsáveis por cada tarefa, pelos recursos financeiros e humanos necessários e pelo acompanhamento de resultados.

5.1 Ações estratégicas

Quadro 2 – Ações estratégicas (continua)

Ação estratégica	Criar um protocolo para normatização do encaminhamento das pacientes com diagnóstico de DTG ao CR, via sistemas de regulação do SUS									
Operações	Dificuldades	Facilidades	Recursos				Cronograma	Responsável	Avaliação	Monitoramento
			Financeiros	Organização	Poder	Materiais				
1. Análise de prontuários e levantamento de pacientes atendidas no ambulatório, bem como das que complicam sem tratamento em CR	Meio físico para análise e coleta de dados	Ambiente facilitador	Própria pesquisadora	Mestranda, Orientador	Direção ME-UFRJ / Chefia do ambulatório DTG - ME	Estrutura física já disponível na unidade	Julho – setembro de 2020	Mestranda, Orientador	Porcentagem de pacientes que evoluem para diagnóstico de DTG durante seguimento no CR	Avaliar a redução da morbimortalidade e número de complicações de pacientes adequadamente tratadas nos CR
2. Contato com responsável pelo NIR da ME, para levantamento dos atendimentos encaminhados via sistema de regulação externo	Falta de pactuação entre sistema de regulação e fluxos ambulatoriais	Facilidade de acesso a núcleos internos	Própria pesquisadora	Mestranda, Orientador	Direção ME-UFRJ Sandra Rivelin – coordenadora NIR - ME	Estrutura física já disponível na unidade	Outubro 2020	Mestranda, Orientador	Número de vagas disponibilizadas pelo ambulatório e número de pacientes encaminhadas via oficial e não oficial	Avaliar o aumento de atendimentos no CR, via sistema oficial de regulação

Rua das Laranjeiras, 180 Laranjeiras - Rio de Janeiro - RJ - Cep: 22240-003
 Tel. (21) 2285 7935 ramal 207 Tel./Fax.: (21) 2205 9064 E-mail: mateo@me.ufrj.br

Quadro 2 – Ações estratégicas (continua)

Ação estratégica	Criar um protocolo para normatização do encaminhamento das pacientes com diagnóstico de DTG ao CR, via sistemas de regulação do SUS									
Operações	Dificuldades	Facilidades	Recursos				Cronograma	Responsável	Avaliação	Monitoramento
			Financeiro	Organização	Poder	Materiais				
3. Contato com responsável pelo sistema de regulação externo, pactuação de métodos mais eficazes para encaminhamento das pacientes	Ausência de protocolo de inserção de pacientes no ambulatório	Cooperação entre médicos do ambulatório e responsáveis SISREG	Própria pesquisadora	Mestranda, Orientador	Direção ME-UFRJ / Coordenador do ambulatório de mola / Dra. Cláudia Lunardi – Subsecretária de regulação da SMS- RJ	Estrutura física já disponível na unidade	Outubro 2020	Mestranda, Orientador	Inconsistência entre o desenho preconizado e a forma extraoficial de chegada ao CR.	Redução do número de vagas ociosas no SER
Ação estratégica	Regularizar e adequar as vias burocráticas para entrada das pacientes nos CR									
Operações	Dificuldades	Facilidades	Recursos				Cronograma	Responsável	Avaliação	Monitoramento
			Financeiro	Organização	Poder	Materiais				
1. Elaborar um fluxo de itinerário terapêutico aos CR	Resistência à mudança de fluxos já consolidados	Ambiente facilitador	Própria pesquisadora	Mestranda, Orientador	Direção ME-UFRJ	Estrutura física já disponível na unidade	Julho – setembro 2020	Mestranda, Orientador	Número de pacientes encaminhadas ao CR via fluxo previamente elaborado	Acompanhamento da conclusão do fluxograma. Inclusão do fluxograma na rotina de Protocolos Assistenciais da ME

Rua das Laranjeiras, 180 Laranjeiras - Rio de Janeiro - RJ - Cep: 22240-003
 Tel. (21) 2285 7935 ramal 207 Tel./Fax.: (21) 2205 9064 E-mail: mateo@me.ufrj.br

Quadro 2 – Ações estratégicas (conclusão)

Ação estratégica	Regularizar e adequar as vias burocráticas para entrada das pacientes nos CR									
	Operações	Dificuldades	Facilidades	Recursos				Cronograma	Responsável	Avaliação
Financeiro				Organização	Poder	Materiais				
2. Pactuação dos profissionais de saúde na linha de atendimento à gestante	Falta de conhecimento da patologia e resistência a novos protocolos	Interesse no conhecimento clínico da DTG	Própria pesquisadora	Mestranda, Orientador	Direção ME-UFRJ / Direção das unidades municipais e estaduais de atendimento à gestante	Espaço para reuniões	Outubro 2020	Mestranda, Orientador	Número de encaminhamentos pelas unidades de atendimento à gestante, realizados no sistema de regulação	Relatórios no CR do número de pacientes encaminhadas e sua origem
3. Estabelecer um fluxo de marcação de consultas de acordo com disponibilidade de horários do ambulatório	Ausência de agenda coordenada entre ambulatório e sistema de regulação interno	Cooperação entre médicos do ambulatório e responsáveis pelo NIR - ME	Própria pesquisadora	Mestranda, Orientador	Direção ME-UFRJ / Coordenador do ambulatório de mola / Coordenação do NIR-ME	Computador internet, papel, lápis, xerox	Outubro 2020	Mestranda, Orientador	Horários disponibilizados via agenda eletrônica e controle de marcação	Relatórios avaliando demanda de atendimentos ambulatoriais e horários disponibilizados por dia da semana

Legenda: CR – Centro de Referência; DTG – Doença trofoblástica gestacional; ME – Maternidade Escola; NIR – Núcleo Interno de Regulação; NTG – Neoplasia trofoblástica gestacional; SER – Sistema Estadual de Regulação; SISREG – Sistema Nacional de Regulação; SMS-RJ – Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro; SUS – Sistema Único de Saúde; UFRJ – Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Fonte: A autora, 2023.

5.2 Resultados esperados das ações estratégicas propostas

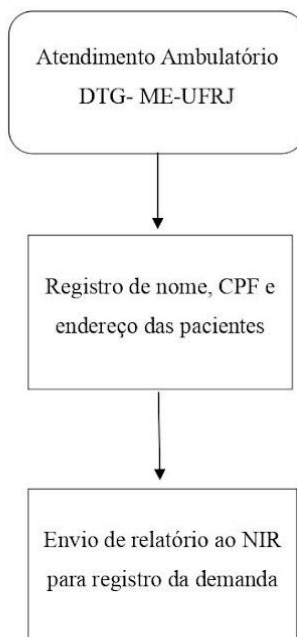
A elaboração do itinerário terapêutico de pacientes com diagnóstico de DTG ao CR tem por objetivo permitir um fluxo de atendimento eficaz, atento às necessidades das usuárias e, principalmente, de acordo com os princípios fundamentais de equidade, integralidade e universalidade da assistência. É sabido que pacientes acompanhadas nos CR têm índices de mortalidade cerca de 4 vezes menores em função dos diagnósticos mais precoces e assertivos.

A ideia é conscientizar os profissionais que atuam no ambulatório de DTG na ME-UFRJ para que registrem os dados das pacientes atendidas (nome, endereço e CPF) que chegam por vias próprias e, ao final do atendimento, transferiram-nas ao NIR para quantificação dessa demanda.

Além disso, fomentar mecanismos de educação continuada aos profissionais da linha de atendimento, incluindo a rede básica, bem como disseminar e implantar protocolos de regulação, são ações essenciais para a otimização dos mecanismos de acessibilidade. Concomitantemente, otimizam-se grades de referência e contrarreferência, tomando-as mais integradas e melhorando não só o processamento de informações, mas o prognóstico dessas mulheres.

5.3 Fluxo de entrada das pacientes no ambulatório de doença trofoblástica gestacional não reguladas via Sistema Estadual de Regulação

Figura 2 – Fluxo de entrada das pacientes no ambulatório de doença trofoblástica gestacional não reguladas via Sistema Estadual de Regulação





Legenda: DTG – Doença trofoblástica gestacional;
ME-UFRJ – Maternidade Escola da Universidade
Federal do Rio de Janeiro; NIR – Núcleo Interno de
Regulação.

Fonte: A autora, 2023.

5.4 Ficha para preenchimento durante atendimento no ambulatório

Quadro 3 – Ficha para preenchimento durante atendimento no ambulatório

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO			ARQUIVO DE REGISTRO PACIENTES ENCAMENHADAS AO AMBULATÓRIO DE DTG POR LIVRE DEMANDA / /2023		MATERNIDADE ESCOLA
DATA DO ENCAMINHAMENTO	QUEM ENCAMENHOU	NOME COMPLETO	ENDEREÇO COM CEP	DATA DE NASCIMENTO	CPF

Legenda: DTG – Doença trofoblástica gestacional. Fonte: A autora, 2023.

REFERÊNCIAS

1. Seckl MJ, Sebire NJ, Fisher RA, Golfier F, Massuger L, Sessa C, et al. Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24 Suppl 6:i39-50. doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt345>
2. Braga A, Mora P, Melo AC, Nogueira-Rodrigues A, Amim-Junior J, Rezende-Filho J, et al. Challenges in the diagnosis and treatment of gestational trophoblastic neoplasia worldwide. *World J Clin Oncol*. 2019;10(2):28-37. doi: <https://doi.org/10.5306/wjco.v10.i2.28>
3. Segel JE, Lengerich EJ. Rural-urban differences in the association between individual, facility, and clinical characteristics and travel time for cancer treatment. *BMC Public Health*. 2020;20(1):196. doi: <https://doi.org/10.1186/s12889-020-8282-z>
4. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol*. 2008;61(4):344-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2007.11.008>
5. Braga A, Paiva G, Cattai CJ, Elias KM, Horowitz NS, Berkowitz RS. Current chemotherapeutic options for the treatment of gestational trophoblastic disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2023;24(2):245-58. doi: <https://doi.org/10.1080/14656566.2022.2150075>
6. Hahn L, Sfair LL, Piccinini VL, Soares JAP, Cunha Filho EV. Doença trofoblástica gestacional: diagnóstico e tratamento. *Acta Méd (Porto Alegre)*. 2018;39(2):136-150. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-988095>
7. Shalowitz DI, Vinograd AM, Giuntoli RL 2nd. Geographic access to gynecologic cancer care in the United States. *Gynecol Oncol*. 2015;138(1):115-20. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.04.025>
8. Temkin SM, Fleming SA, Amrane S, Schluterman N, Terplan M. Geographic disparities amongst patients with gynecologic malignancies at an urban NCI-designated cancer center. *Gynecol Oncol*. 2015;137(3):497-502. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.03.010>
9. Lin CC, Bruinooge SS, Kirkwood MK, Olsen C, Jemal A, Bajorin D, et al. Association Between geographic access to cancer care, insurance, and receipt of chemotherapy: geographic distribution of oncologists and travel distance. *J Clin Oncol*. 2015;33(28):3177-85. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.1558>

10. Baldomero AK, Kunisaki KM, Wendt CH, Bangerter A, Diem SJ, Ensrud KE, et al. Drive time and receipt of guideline-recommended screening, diagnosis, and treatment. *JAMA Netw Open*. 2022;5(11):e2240290. doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.40290>
11. Clark LH, Staley SA, Barber EL, Wysham WZ, Kim KH, Soper JT. The effect of distance traveled on disease outcomes in gestational trophoblastic neoplasia. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(2):217.e1-5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.02.008>
12. Braga A, Burlá M, Freitas F, Uberti E, Viggiano M, Sun SY, et al. Brazilian Network for Gestational Trophoblastic Disease Study Group. Centralized coordination of decentralized assistance for patients with gestational trophoblastic disease in Brazil: a viable strategy for developing countries. *J Reprod Med*. 2016;61(5-6):224-9. Disponível em: <http://hdl.handle.net/11449/234405>
13. Makhathini BS, Dreyer G, Buchmann EJ. Gestational trophoblastic disease managed at Grey's Tertiary Hospital: a five-year descriptive study. *South Afr J Gynaecol Oncol* 2019;11(2):15-9. doi: <https://doi.org/10.1080/20742835.2019.1667627>
14. Braga A, Uberti EMH, Fajardo MC, Viggiano M, Sun SY, Grillo BM, et al. Epidemiological report on the treatment of patients with gestational trophoblastic disease in 10 Brazilian referral centers: results after 12 years since International FIGO 2000 Consensus. *J Reprod Med*. 2014;59(5-6):241-7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24937964/>
15. 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):452-59. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.04.704>
16. Campos V, Paiva G, Padron L, Freitas F, Pedrotti LG, Sun SY, et al. Influence of COVID-19 pandemic on molar pregnancy and postmolar gestational trophoblastic neoplasia: An observational study. *BJOG*. 2023;130(3):292-302. doi: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.17313>
17. FIGO Oncology Committee. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000. FIGO Oncology Committee. *Int J Gynaecol Obstet*. 2002;77(3):285-87. doi: [https://doi.org/10.1016/s0020-7292\(02\)00063-2](https://doi.org/10.1016/s0020-7292(02)00063-2)
18. Mendes EV. Uma agenda para a saúde. 2. ed. São Paulo: Hucitec; 2011.
19. Ministério da Saúde. Portaria n. 483, de 01 de abril de 2014. Redefine a Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e estabelece diretrizes para a organização das suas linhas de cuidado. *Diário Oficial da União*, 2 abr. 2014; Seção 1.

20. Lurain JR, Hoekstra AV, Schink JC. Results of treatment of patients with gestational trophoblastic neoplasia referred to the Brewer Trophoblastic Disease Center after failure of treatment elsewhere (1979-2006). *J Reprod Med* 2008;53(7):535-40. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18720930/>
21. Kohorn EI. The new FIGO 2000 staging and risk factor scoring system for gestational trophoblastic disease: description and critical assessment. *Int J Gynecol Cancer* 2001;11(1):73-7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11285037/>
22. Zanotto MAC. A formação contínua como possibilidade do aprimoramento da ação de problematizar: análise de uma proposta voltada para professores atuantes em educação especial. 2002. (Tese de Doutorado). São Carlos: Universidade Federal de São Carlos; 2002.
23. Donabedian A. An introduction to quality assurance in health care. Oxford: Oxford University Press; 2003.
24. Eibenschutz C., organizador. Política de saúde: o público e o privado. Rio de Janeiro: Editora. FIOCRUZ; 1996.
25. Ministério da Saúde. Portaria n. 1.559, de 01 de agosto de 2008. Institui a Política Nacional de Regulação do Sistema Único de Saúde - SUS. Diário Oficial da União, 2 ago. 2008; Seção 1.

ANEXO A – Artigo submetido à revista *Gynecologic Oncology*

3. Manuscript

[Click here to access/download;3. Manuscript;Paper.doc](#) 

[Click here to view linked References](#)

1
Braga

1 The impact of the distance traveled between residence and
2 gestational trophoblastic neoplasia reference center and clinical outcomes in Brazilian women

3

4 Antonio Braga ^{a,b,c,d}, Renata Lopes ^a, Vanessa Campos ^{a,b}, Fernanda Freitas ^{a,b},

5 Izildinha Maestá ^e, Sue Yazaki Sun ^f, Luana Giongo Pedrotti ^g, Marina Bessel ^g,

6 Christiani Bisinoto de Sousa ^h, Elaine Leal ⁱ, Daniela Yela ^j, Elza Uberti ^k,

7 José Mauro Madi ^l, Mauricio Viggiano ^m, Joffre Amim Junior ^a, Jorge Rezende Filho ^a,

8 Kevin M. Elias ⁿ, Neil S. Horowitz ⁿ, Ross S. Berkowitz ⁿ

9

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

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

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

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

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

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

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

2
Braga

26 ^h Universidade de São Paulo, Hospital das Clínicas of the Ribeirão Preto School of Medicine,
27 Department of Gynecology and Obstetrics, Ribeirão Preto/SP, Brazil.

28 ⁱ Rio Branco Trophoblastic Disease Center, Clinics Hospital of Acre, Rio Branco, AC, Brazil.

29 ^j Campinas Trophoblastic Disease Center, University of Campinas, Campinas, SP, Brazil.

30 ^k Porto Alegre Trophoblastic Disease Center, Mario Totta Maternity Ward, Immandade da
31 Santa Casa de Misericórdia Hospital, Porto Alegre, RS, Brazil.

32 ^l Caxias do Sul Trophoblastic Disease Center, General Hospital of Caxias do Sul, School of
33 Medicine, Center for Biological and Health Sciences, Caxias do Sul University, Caxias do
34 Sul, RS, Brazil.

35 ^m Goiania Trophoblastic Disease Center (Clinics Hospital of Goias Federal University),
36 Goiania – GO, Brazil.

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

40

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

43

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

47

48

49

50

51 **Abstract**

52 Objective. To relate the distance traveled from the patient's residence to the gestational
53 trophoblastic neoplasia (GTN) reference center (RC) and the occurrence of unfavorable
54 clinical outcomes, as well as to estimate the possible association between this distance and
55 the risk of metastatic disease at presentation, the need for multiagent chemotherapy to
56 achieve remission and loss to follow-up before remission.

57 Study design. Retrospective historical cohort study of patients with GTN followed at 8
58 Brazilian GTN-RC, from January 1st, 2000 - December 31st, 2017.

59 Results. Evaluating 1,055 cases of GTN, and using a receiver operating characteristic curve,
60 we found a distance of 56 kilometers (km) from the residence to the GTN-RC
61 (sensitivity=0.57, specificity=0.61) best predicted the occurrence of at least one of the
62 following outcomes: occurrence of metastatic disease, need for multiagent chemotherapy to
63 achieve remission, or loss to follow-up during chemotherapy. Multivariate logistic regression
64 adjusted by age, ethnicity, marital status and the reference center location showed that when
65 the distance between residence and GTN-RC was ≥ 56 km, there was an increase in the
66 occurrence of metastatic disease (relative risk - RR:3.27; 95%CI:2.20-4.85), need for
67 multiagent chemotherapy (RR:1.36; 95%CI:1.05-1.76), loss to follow-up during
68 chemotherapy (RR:4.52; 95%CI:1.93-10.63), occurrence of chemoresistance (RR:4.61;
69 95%CI:3.07-6.93), relapse (RR:10.27; 95%CI:3.08-34.28) and death due to GTN (RR:3.62;
70 95%CI:1.51-8.67).

71 Conclusions. The distance between the patient's residence and the GTN-RC is a risk factor
72 for unfavorable outcomes, including death from this disease. It is crucial to guarantee these
73 patients get prompt access to the GTN-RC and receive follow-up support.

74 **Keywords:** Gestational trophoblastic disease; Gestational trophoblastic neoplasia;
75 Chemotherapy; Metastasis; Travel distance; Referral center

76 **Highlights**

77 1. The distance between the patient's residence and GTN reference center (RC) is a risk
78 factor for unfavorable clinical outcomes.

79 2. Living ≥ 56 km from the RC is associated with metastases, need for multiagent
80 chemotherapy and loss to follow-up.

81 3. Patients living long distances (≥ 56 km) for GTN-RC need special supportive care to
82 facilitate optimal treatment and outcome.

83

84

85

86

87

88

89

90

91

92

93

94

95

96

97

98

99

100

101 **Introduction**

102 Gestational trophoblastic neoplasias (GTN) comprise a spectrum of malignant tumors
103 that develop from an abnormal proliferation of trophoblastic tissue and may follow a
104 hydatidiform mole or a nonmolar pregnancy ^{1,2}. The unique gestational nature of these
105 tumors, with a high paternal genetic component and a very sensitive biomarker, human
106 chorionic gonadotropin (hCG), allows high cure rates, even in chemoresistant and
107 multimetastatic cases ³.

108 Although around 20,000 cases of GTN are diagnosed worldwide annually, this is one
109 of the least common gynecological tumors ^{1,2}. Management is substantially better when
110 performed in reference centers (RC) ⁴. GTN treatment in a RC is the only modifiable variable
111 associated with the lethality of the disease ⁵, which makes this specialized follow-up even
112 more crucial. However, the need for regular follow-up in GTN-RC brings numerous
113 difficulties, including traveling considerable distances to receive proper treatment, which has
114 been reported as an adverse prognostic factor in other diseases ⁶⁻¹¹.

115 Few studies have investigated the impact of distance traveled between the patient's
116 residence and the RC on GTN prognosis, and the results have been mixed ^{12,13}. None of these
117 studies determined a discriminatory distance to be traveled by the patient to the health care
118 service after which unfavorable outcomes would be observed, instead extrapolating distance
119 references associated with adverse outcomes from tumors other than GTN ⁶⁻¹¹.

120 While Brazil has established a GTN-RC network ^{14,15}, its continental dimension
121 makes it even more challenging not only to guarantee the treatment of GTN patients in these
122 specialized centers, but also to avoid delays in referrals and abandonment of treatment due to
123 difficulties in reaching a RC. However, no study has evaluated in depth the impact of the
124 distance traveled by patients with GTN to the RC and the prognosis of this disease, using
125 cutoff points for distance specifically obtained from GTN patients.

6
Braga

126 The aim of this study is to find the distance traveled from the residence of the patient
127 to the GTN-RC after which the occurrence of unfavorable clinical outcomes increases, as
128 well as to estimate the possible association between this distance and the risk of metastatic
129 disease at the presentation, the need for multiagent chemotherapy to achieve remission and
130 lost to treatment before remission. This study is especially important for health managers to
131 establish care policies aimed at shortening the time between the GTN diagnosis and the
132 referral to the GTN-RC for immediate treatment, as well as for healthcare providers
133 specializing in GTN, to increase attention to patients whose distance between home and the
134 RC may be a prognostic risk factor.

135

136 **Material and Methods**

137 *Study Design*

138 This is a longitudinal, retrospective, collaborative multicenter, non-concurrent cohort
139 study of patients with GTN followed at 8 different Brazilian GTN RC, from January 1st,
140 2000, to December 31st, 2017. All data were obtained through direct evaluation of medical
141 records. This study was approved by the local Institutional Review Board from each RC, as
142 presented in the Supplemental Table 1. The study was done with anonymized patient records,
143 so the Ethics Committees waived the need for obtaining individual informed consent.

144 For the design of this study, we have followed the Strengthening the Reporting of
145 Observational Studies in Epidemiology guidelines ¹⁶.

146

147 *Study Participants*

148 The participants in this study were women treated for GTN according to the
149 International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) criteria ¹⁷. All patients were
150 followed for at least 2 years after remission to detect relapse. Therefore, the last patients

151 included in December 2017 were followed at least until December 2019. Due to the Covid-19
152 pandemic, and extra difficulties in referring GTN patients, we decided not to include patients
153 seen from 2020 onwards in this study ¹⁸.

154 Likewise, cases of patients who changed address during treatment, became pregnant
155 <12 months after remission, that came from other countries or had at least part of the follow-
156 up made by telemedicine, those with histopathological diagnosis of placental site
157 trophoblastic tumor and epithelioid trophoblastic tumor, as well as the cases with missing
158 data were also excluded.

159

160 *Diagnosis and treatment of postmolar gestational trophoblastic neoplasia*

161 Management of patients in terms of GTN diagnosis and treatment followed FIGO
162 protocols, as presented in Supplemental Table 2 ¹⁷.

163

164 *Outcomes and Variables*

165 The primary outcomes were the occurrence of metastatic disease (assessed by FIGO
166 criteria ¹⁷), the need for multiagent chemotherapy to achieve remission and loss to follow-up
167 before remission (while undergoing chemotherapy). The secondary outcomes were the
168 occurrence of chemoresistance (defined as hCG levels in plateau or increase over two cycles
169 of chemotherapy), GTN relapse (defined as the occurrence of re-elevation of hCG levels after
170 4 weeks from remission) and death due to GTN.

171 The following demographic variables were evaluated: age (in years), number of
172 gestations and pregnancies, ethnicity (white, black, brown, yellow, other, obtained through
173 self-declaration as defined by the Brazilian Institute of Geography and Statistics) and marital
174 status (with or without partner). The distance between the patient's residence and the GTN-
175 RC (in kilometers) was obtained using the Google Maps[®] software ¹⁹.

176 Treatment variables included the time between the end of pregnancy and the
177 beginning of chemotherapy (in months), pretreatment hCG level (international unit per liter
178 [IU/L]), initiation of chemotherapy outside the RC, choice of chemotherapy not complying
179 with the FIGO criteria, type of chemotherapy (single vs. multiagent regimen), time to
180 remission (defined as the time from the initiation of chemotherapy to the third hCG level <5
181 IU/L, in months), number of chemotherapy cycles until remission and number of
182 chemotherapy consolidation cycles (defined as chemotherapy given after GTN remission).

183

184 *Statistical analysis*

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

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

190 The forest plot represents the logistic regression used to estimate crude (cOR) and
191 age-adjusted odds ratios (aOR) with 95% confidence intervals (95% CI). Patient age,
192 ethnicity, marital status, and RC location were used as adjustment variables in the model to
193 control for confounding factors between the outcome and predictors. Age is an established
194 factor of GTN aggressiveness⁵. Likewise, black women in Brazil and those without partners
195 are more likely present with a more advanced cancer diagnosis due to difficulties with access
196 to care^{20,21}. These access difficulties may also vary according to the local organization of the
197 health care network where the RC is located in Brazil²². A Poisson regression model was
198 performed to test the regression coefficients. To select a cut-off distance for discriminating
199 adverse primary outcomes, we created a receiver operating characteristic curve (ROC)

9
Braga

200 examining adverse outcomes as a function of distance and selected the point based on
201 Youden's index which maximized sensitivity and specificity²³.

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

203 Because the sample size included all eligible study subjects within the study period,
204 we performed a post-hoc power calculation, using the online PSS Health tool. The power to
205 test whether there is a difference between the percentages of metastatic disease at
206 presentation, need for multiagent chemotherapy to achieve remission and lost to follow-up¹⁴,
207 considering the cutoff of 56 km for the distance from the residence of the patient to the GTN-
208 RC, is 99, 80.9 and 94.1%, respectively, considering an alpha level of 0.05.

209

210 **Results**

211 Figure 1 is a flow diagram summarizing the derivation of the study population.
212 Among 1,851 patients treated between 2000 and 2017 at the participating RC, 1,055 cases of
213 GTN were included.

214 Table 1 shows demographic and clinical presentation as well as therapeutic outcomes
215 among GTN patients evaluated in 8 different RC throughout Brazil. This population is
216 formed by mainly young women (median of 28 years old), mostly self-declared white
217 (54.3%) and partnered (72.6%). They took 2 months to initiate chemotherapy after the end of
218 pregnancy, with a median pretreatment hCG of 17,730 IU/L. There were few GTN cases that
219 initiated chemotherapy outside the RC (7.5%) or received chemotherapy in disagreement
220 with the FIGO criteria (3.5%). Although most cases were non-metastatic (86.6%) low-risk
221 GTN (81.3%), multiagent chemotherapy was needed in 26.4% of patients to achieve
222 remission. A median of 2.5 months was needed to attain remission, with only 2.9% loss to
223 follow-up during treatment and 8.5% dropout from follow-up < 12 months from remission.
224 Only 40% of the patients received at least 3 cycles of consolidation chemotherapy,

10
Braga

225 developing chemoresistance in 13.9%, relapse in 2.6% and death due to GTN in 2.7%. The
226 differences in the distances traveled from the residence to the 8 Brazilian GTN-RC included
227 in this study were significant (median of 50 kilometers - km, p-value <0.01), reflecting the
228 different geographic scenarios where these specialized services operate.

229 Based on the ROC curve, an optimal cutoff distance of 56 km (sensitivity = 0.57,
230 specificity = 0.61) predicted the occurrence of at least one of the three primary study
231 outcomes: occurrence of metastatic disease, need for multiagent chemotherapy to achieve
232 remission, or abandonment of follow-up during chemotherapy (Figure 2).

233 Table 2 shows that the distance between the patient's residence and the GTN-RC was
234 significantly associated with more unfavorable outcomes, regardless of whether 80 km, often
235 cited in access studies, or 56 km, determined empirically from the present study, was
236 considered. When we analyzed the effect of distance using the cutoff for GTN Brazilian
237 patients, we observed that when the distance between the patient's residence and the RC was
238 ≥ 56 km, there was a significant delay in starting chemotherapy (3 versus 2 months, $p < 0.01$),
239 greater initiation of treatment outside the RC (10.77 versus 6.10%, $p < 0.01$), treatment in
240 disagreement with FIGO criteria (6.8 versus 1.5%), occurrence of metastatic disease at
241 presentation (21.7 versus 7%, $p < 0.01$), FIGO score 7-12 (23.4 versus 14.7%, $p < 0.01$) and \geq
242 13 (4.4 versus 0.2%, $p < 0.01$), higher occurrence of follow-up abandonment, both during
243 chemotherapy (5.4 versus 1.3%, $p < 0.01$) and < 12 months after remission (14.1 versus 5.5%,
244 $p < 0.01$), as well as a higher occurrence of chemoresistance (26.1% versus 5.9%, $p < 0.01$),
245 higher number of patients that received an incomplete number (≤ 2 cycles) of consolidation
246 chemotherapy cycles (65 versus 48.3%, $p < 0.01$), greater occurrence of relapse (5.67 versus
247 0.57%, $p < 0.01$) and death due to GTN (4.92 versus 1.33%, $p < 0.01$), in relation to those who
248 lived < 56 km from the GTN-RC, respectively.

249 Both the univariate logistic regression and the multivariate logistic regression adjusted
250 by age, ethnicity, marital status and the reference center location showed that the distance
251 between the residence and the GTN-RC were associated with an increase in the RR of
252 unfavorable GTN outcomes, most of the time regardless of whether the cutoff of 80 or 56 km
253 were used, as shown in Table 3 and Figure 3. Time to initiate chemotherapy ≥ 7 months,
254 pretreatment hCG $\geq 100,000$ IU/L, chemotherapy initiated outside the RC, chemotherapy
255 initiated in disagreement with FIGO criteria, FIGO score ≥ 7 and time to remission ≥ 4
256 months were associated with unfavorable outcomes in the multivariate logistic regression. In
257 the same way, when the distance between residence and GTN-RC was ≥ 56 km, there was an
258 increase in the occurrence of metastatic disease at presentation (RR: 3.27, 95% CI: 2.20-
259 4.85), need for multiagent chemotherapy to achieve remission (RR: 1.36, 95% CI: 1.05-1.76),
260 loss to follow-up during chemotherapy (RR: 4.52, 95 CI: 1.93-10.63) or the combination of at
261 least one of these outcomes (RR: 1.62, 95% CI: 1.29-2.05), as well as the occurrence of
262 chemoresistance (RR: 4.61, 95% CI: 3.07-6.93), relapse (RR: 10.27, 95% CI: 3.08-34.28),
263 death due to GTN (RR: 3.62, 95% CI: 1.51-8.67) or the combination of at least one of these
264 outcomes (RR: 4.39, 95% CI: 2.99-6.45), as shown in Figure 3.

265

266 Discussion

267 In this study, after multivariate logistic regression, adjusted for age, ethnicity, marital
268 status and reference center location, we identified that when the distance between the
269 residence of GTN Brazilian patients and the RC was ≥ 56 km, there was an increase in the
270 occurrence of the following adverse outcomes: metastatic disease at presentation, need for
271 multiagent chemotherapy to achieve remission and withdrawal from follow-up during
272 chemotherapy, as well as chemoresistance, relapse of GTN and death due to GTN.

12
Braga

273 Most guidelines recommend that GTN be treated in a RC ^{1,22,24-26}. However, few
274 studies have evaluated the impact of this recommendation, in terms of the distance traveled
275 between the patient's residence and the GTN-RC, the possible access difficulties due to this
276 distance, and the prognosis of disease ^{12,13,27,28}. Our results are similar to the work of Feltmate
277 et al. who reported that for patients undergoing post-molar hCG surveillance in New
278 England, that if a distance from the patient's residence to the RC was farther than 32 km there
279 was significantly higher likelihood of these patients not completing hCG follow-up ²⁷. Maesta
280 et al. likewise examined Brazilian patients with molar pregnancies followed after uterine
281 evacuation outside the RC due to the long distance between the patient's residence and the
282 RC. Patients followed outside the RC who were ultimately referred to these specialized
283 services later presented with 8 times more metastatic disease (48.1 versus 5.9%) compared to
284 those who were followed immediately after uterine evacuation in a RC ²⁸.

285 We identified only 2 others studies that specifically assessed the impact of distance
286 between the GTN patient's home and the RC, which showed divergent results ^{12,13}.
287 Makhathinia et al., evaluated 33 patients with GTN from Pietermaritzburg (South Africa) and
288 did not find a statistically significant association between the distance traveled by patients
289 and the FIGO stage and score, the time to initiate chemotherapy or deaths due to GTN,
290 showing that distance ≥ 80 km between the patient's residence and the RC was only
291 associated with loss of follow-up (27%) ¹³. However, the authors did not evaluate whether
292 this abandonment of follow-up occurred during treatment or < 12 months after remission.
293 The other study by Clark et al., evaluated 60 patients with GTN from Chapel Hill (United
294 States) and found an association between high-risk GTN and need for multiagent
295 chemotherapy and distances between the patient's residence and the GTN-RC ≥ 80 km ¹².
296 Both studies involved few patients and used the 80 km cutoff to estimate the potential effect

297 of distance from the patient's residence and the GTN-RC based on studies in the literature,
298 related to other tumors ⁶⁻¹¹, which may have influenced the results.

299 The Brazilian public health system has organized care for patients with GTN in a RC
300 ²⁹. This referral model, in a country of continental dimensions, is ideal for estimating the
301 potential effect of the distance from the patient's home to the RC and the prognosis of GTN.
302 We found an increased RR for the occurrence of multiple unfavorable outcomes when the
303 distance between the patient's residence and the GTN-RC was ≥ 56 km, signaling a clear
304 impact of how distance adversely influences care at specialized services. This was associated
305 not only with greater clinical aggressiveness (such as the occurrence of metastatic disease at
306 presentation) but also demands more intensive and expensive multiagent treatments to
307 achieve remission. Because they have more extensive disease and need more intensive
308 treatment to achieve remission, this aggravates the problem of follow-up in cases with long
309 distances between home and the GTN-RC.

310 Distance was also associated with a higher risk of patients dropping out of treatment
311 and follow-up while undergoing chemotherapy, as well as being associated with incomplete
312 consolidation chemotherapy protocols. Studies have shown a higher occurrence of GTN
313 relapse when patients received ≤ 2 cycles of consolidation chemotherapy compared to
314 patients who received ≥ 3 cycles ^{30,31}. This may have contributed to a higher occurrence of
315 relapse among our patients. Furthermore, the feeling of security after hCG normalization,
316 associated with the long distances between home and the GTN-RC, may have motivated the
317 reduction in the number of cycles of consolidation chemotherapy in these patients.

318 Ultimately, Brazilian patients with GTN who live farther from the RC are at greater
319 risk of dying from this disease and should receive psychosocial support to lessen the impact
320 of this variable on their prognosis. In a recent study on the lethality of Brazilian patients with
321 GTN, we identified that the occurrence of metastatic disease (RR: 18.88) and the initial

14
Braga

322 treatment outside the Reference Center (RR: 2.91) were associated with the occurrence of
323 death due to GTN ⁵. The current study adds to the prior work by showing that the distance
324 between the residence of Brazilian patients with GTN and the RC ≥ 56 km is also associated
325 with death due to GTN.

326 Our study does have several limitations. The retrospective nature of the analysis of
327 data from medical records needs to be highlighted as a bias in the study design. While the
328 distance variable may appear immutable, it may be moderated by the organization of the local
329 health system, which can support, in different ways, patient access to the RC. However, as far
330 as we know, this is the first study to obtain from a robust sample of 1,055 GTN cases
331 evidence that the distance between the patient's home and the RC significantly contributes to
332 multiple adverse clinical outcomes.

333 Given the low occurrence of GTN and the complexity of a RC, it is essential that
334 these specialized services provide support for primary care health professionals as well as
335 guidance for patients. This is especially important for serving regions with low population
336 density, limited resources, or remote areas ³². In this sense, three successful experiences can
337 be applied where there are long distances between the patient's residence and the GTN-RC.
338 The first is related to clinical information made available to health professionals and patients
339 through social networks, capable of quickly and simply sharing general information about
340 GTN ^{33,34}. The second is the possibility of caring for patients with GTN via telemedicine,
341 either through end-to-end consultations with physicians (a GTN specialist remotely assisting
342 patients with this disease alongside their primary care physician and local oncologist), or
343 through remote consultations interspersed with face-to-face assistance ^{35,36}. Finally, the
344 development and use of digital applications, especially those that use artificial intelligence,
345 can allow self-monitoring of results such as hCG and, therefore, optimize visits to the GTN-
346 RC ³⁷.

15
Braga

347 As the distance between the patient's residence and the GTN-RC is recognized as a
348 risk factor for unfavorable outcomes, it is essential that these patients receive special
349 supportive care. Primary care professionals must be prepared for early diagnosis and rapid
350 referral of these cases to the RC. Specialists must also use psychosocial resources such as
351 travel support to ensure access and maintenance of optimal healthcare for these patients to
352 maximize the opportunity for cure.

353

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

361

362 **Author Contribution**

363 AB, KME, NSH and RSB conceived the study. AB, RL, LGP, MB, KME, NSH and RSB
364 designed the study. AB, RL, JAJ, JRF were responsible for the ethical requirements during
365 the design and execution of the study. AB, RL, VC, FF, IM, CBS, EL, DY, EU, JMM, MV,
366 JAJ and JRF treated all patients studied. RL collected all data, audited by AB, IM, CBC, EL,
367 DY, EU, JMM, MV. LGP and MB were responsible for statistical analysis. All authors
368 contributed to data analysis, interpretation and wrote the paper, approving the final version.

369

370

371

372 **References**

- 373 1. Seckl MJ, Sebire NJ, Fisher RA, Golfier F, Massuger L, Sessa C; ESMO Guidelines
374 Working Group. Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for
375 diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24:vi39-50.
- 376 2. Braga A, Mora P, de Melo AC, Nogueira-Rodrigues A, Amin-Junior J, Rezende-Filho J,
377 et al. Challenges in the diagnosis and treatment of gestational trophoblastic neoplasia
378 worldwide. *World J Clin Oncol.* 2019;10:28-37.
- 379 3. Braga A, Paiva G, Cattai CJ, Elias KM, Horowitz NS, Berkowitz RS. Current
380 chemotherapeutic options for the treatment of gestational trophoblastic disease. *Expert Opin*
381 *Pharmacother.* 2022;1-14.
- 382 4. Hoekstra AV, Lurain JR, Rademaker AW, Schink JC. Gestational trophoblastic neoplasia:
383 treatment outcomes. *Obstet Gynecol.* 2008;112(2 Pt 1):251-8.
- 384 5. Freitas F, Braga A, Viggiano M, Velarde LGC, Maesta I, Uberti E, et al. Gestational
385 trophoblastic neoplasia lethality among Brazilian women: A retrospective national cohort
386 study. *Gynecol Oncol.* 2020;158(2):452-459.
- 387 6. Massarweh NN, Chiang YJ, Xing Y, Chang GJ, Haynes AB, You YN, et al. Association
388 between travel distance and metastatic disease at diagnosis among patients with colon cancer.
389 *J Clin Oncol.* 2014;32(9):942-8.
- 390 7. Lin CC, Bruinooge SS, Kirkwood MK, Olsen C, Jemal A, Bajorin D, et al. Association
391 Between Geographic Access to Cancer Care, Insurance, and Receipt of Chemotherapy:
392 Geographic Distribution of Oncologists and Travel Distance. *J Clin Oncol.*
393 2015;33(28):3177-85.
- 394 8. Shalowitz DI, Vinograd AM, Giuntoli RL 2nd. Geographic access to gynecologic cancer
395 care in the United States. *Gynecol Oncol.* 2015;138(1):115-20.

17
Braga

- 396 9. Temkin SM, Fleming SA, Amrane S, Schluterman N, Terplan M. Geographic disparities
397 amongst patients with gynecologic malignancies at an urban NCI-designated cancer center.
398 *Gynecol Oncol.* 2015;137(3):497-502.
- 399 10. Segel JE, Lengerich EJ. Rural-urban differences in the association between individual,
400 facility, and clinical characteristics and travel time for cancer treatment. *BMC Public Health.*
401 2020;20(1):196.
- 402 11. Baldomero AK, Kunisaki KM, Wendt CH, Bangerter A, Diem SJ, Ensrud KE, et al.
403 Drive Time and Receipt of Guideline-Recommended Screening, Diagnosis, and Treatment.
404 *JAMA Netw Open.* 2022;5(11):e2240290.
- 405 12. Clark LH, Staley SA, Barber EL, Wysham WZ, Kim KH, Soper JT. The effect of
406 distance traveled on disease outcomes in gestational trophoblastic neoplasia. *Am J Obstet*
407 *Gynecol.* 2016;215(2):217.e1-5.
- 408 13. Makhathini BS, Dreyer G, Buchmann EJ. Gestational trophoblastic disease managed at
409 Grey's Tertiary Hospital: a five-year descriptive study. *South Afr J Gynaecol Oncol*
410 2019;11(2):15-19.
- 411 14. Braga A, Uberti EM, Fajardo MC, Viggiano M, Sun SY, Grillo BM, et al.
412 Epidemiological report on the treatment of patients with gestational trophoblastic disease in
413 10 Brazilian referral centers: results after 12 years since International FIGO 2000 Consensus.
414 *J Reprod Med.* 2014;59(5-6):241-7.
- 415 15. Braga A, Burlá M, Freitas F, Uberti E, Viggiano M, Sun SY, Brazilian Network for
416 Gestational Trophoblastic Disease Study Group. Centralized Coordination of Decentralized
417 Assistance for Patients with Gestational Trophoblastic Disease in Brazil: A Viable Strategy
418 for Developing Countries. *J Reprod Med.* 2016;61(5-6):224-9.
- 419 16. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP;
420 STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in

18
Braga

- 421 Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin*
422 *Epidemiol.* 2008;61(4):344-9.
- 423 17. FIGO Oncology Committee. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000.
424 FIGO Oncology Committee. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002;77:285-287.
- 425 18. Campos V, Paiva G, Padron L, Freitas F, Pedrotti LG, Sun SY, Viggiano M, et al.
426 Influence of COVID-19 pandemic on molar pregnancy and postmolar gestational
427 trophoblastic neoplasia: An observational study. *BJOG.* 2023;130(3):292-302.
- 428 19. Google maps. 2022. Available in: <https://www.google.com.br/maps>. Accessed between
429 July 2022 and March 2023.
- 430 20. Paulista JS, Assunção PG, Lima FLT. Accessibility of Black Population to Oncological
431 Care in Brazil: Integrative Review. *Rev Bras Cancerol.* 2019; 65(4): e-06453
- 432 21. Buja A, Lago L, Lago S, Vinelli A, Zanardo C, Baldo V. Marital status and stage of
433 cancer at diagnosis: A systematic review. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2018 Jan;27(1).
- 434 22. Braga A, Burlá M, Freitas F, Uberti E, Viggiano M, Sun SY, Maestá I, Elias KM,
435 Berkowitz RS; Brazilian Network for Gestational Trophoblastic Disease Study Group.
436 Centralized Coordination of Decentralized Assistance for Patients with Gestational
437 Trophoblastic Disease in Brazil: A Viable Strategy for Developing Countries. *J Reprod Med.*
438 2016;61(5-6):224-9.
- 439 23. Yuden WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer.* 1950;3(1):32-5.
- 440 24. Ngan HYS, Seckl MJ, Berkowitz RS, Xiang Y, Golfier F, Sekharan PK, Lurain JR,
441 Massuger L. Diagnosis and management of gestational trophoblastic disease: 2021 update.
442 *Int J Gynaecol Obstet.* 2021;155 Suppl 1(Suppl 1):86-93.
- 443 25. Coulter J, van Trommel N, Lok C. Ten steps to establish a national centre for gestational
444 trophoblastic disease. *Curr Opin Oncol.* 2021;33(5):435-441.

19
Braga

- 445 26. RCOG. Management of Gestational Trophoblastic Disease: Green-top Guideline No. 38 -
446 June 2020. BJOG. 2021;128(3):e1-e27.
- 447 27. Feltmate CM, Batorfi J, Fulop V, Goldstein DP, Doszpod J, Berkowitz RS. Human
448 chorionic gonadotropin follow-up in patients with molar pregnancy: a time for reevaluation.
449 Obstet Gynecol. 2003;101(4):732-6.
- 450 28. Dantas PR, Maestá I, Cortés-Charry R, Growdon WB, Braga A, Rudge MV, Berkowitz
451 RS. Influence of hydatidiform mole follow-up setting on postmolar gestational trophoblastic
452 neoplasia outcomes: a cohort study. J Reprod Med. 2012;57(7-8):305-9.
- 453 29. Brazilian Ministry of Health. Line of care for gestational trophoblastic disease. 2022. (in
454 Portuguese). Available in: <https://aps.saude.gov.br/biblioteca/visualizar/MjA2OA==>
455 Accessed in March 23th, 2023.
- 456 30. Yang J, Xiang Y, Wan X, Yang X. Recurrent gestational trophoblastic tumor:
457 management and risk factors for recurrence. Gynecol Oncol. 2006;103(2):587-90.
- 458 31. Lybol C, Sweep FC, Harvey R, Mitchell H, Short D, Thomas CM, Ottevanger PB,
459 Savage PM, Massuger LF, Seckl MJ. Relapse rates after two versus three consolidation
460 courses of methotrexate in the treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia.
461 Gynecol Oncol. 2012;125(3):576-9.
- 462 32. Dalsgaard Jensen T, Penninga L. Gestational trophoblastic disease in a Greenlandic Inuit:
463 diagnosis and treatment in a remote area. BMJ Case Rep. 2016;2016:bcr2016215145.
- 464 33. Victoria Diniz M, Sun SY, Barsottini C, Viggiano M, Signorini Filho RC, Sanches Ozane
465 Pimenta B, et al. Experience With the Use of an Online Community on Facebook for
466 Brazilian Patients With Gestational Trophoblastic Disease: Netnography Study. J Med
467 Internet Res. 2018;20(9):e10897.

20
Braga

- 468 34. Chambers LM, Chalif J, Vargas R. Analysis of patient experiences with gestational
469 trophoblastic neoplasia reported on Instagram social media. *Gynecol Oncol.*
470 2022;165(3):603-609.
- 471 35. Nitecki R, Berkowitz RS, Elias KM, Goldstein DP, Horowitz NS. Gestational
472 Trophoblastic Disease Electronic Consults: What Do Patients and Physicians Want to Know?
473 *Int J Gynecol Cancer.* 2018;28(4):824-828.
- 474 36. de Assis RT, de Morais LR, Simões de Freitas ACF, Signorini Filho RC, de Carvalho
475 LRB, Parreira BE, et al. Telemedicine in post-molar follow-up: is it a useful tool? *Int J*
476 *Gynecol Cancer.* 2022;32(5):633-638.
- 477 37. Martins J, Bandiera-Paiva P, Braga A, de Carvalho LRB, Padrini-Andrade L, Machado
478 VT, et al. Development and validation of a health information system for assistance and
479 research in gestational trophoblast disease. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2022;22(1):173.
- 480
- 481
- 482
- 483
- 484
- 485
- 486
- 487
- 488
- 489
- 490
- 491
- 492

493 **Table Legends**

494 Table 1. Demographic and clinical presentation and therapeutic outcomes among patients
495 with gestational trophoblastic neoplasia (GTN) followed at 8 Brazilian Reference Centers
496 (RC), between the years 2000-2017.

497

498 Table 2. Correlation between the distance from the residence of Brazilian patients with
499 gestational trophoblastic neoplasia (GTN) to the Reference Center and demographic, clinical
500 characteristics and therapeutic outcomes.

501

502 Table 3. Univariate logistic regression analyzing demographic, clinical and therapeutic
503 variables associated with the occurrence of primary and secondary outcomes related to the
504 prognosis of Brazilian patients with gestational trophoblastic neoplasia treated between 2000-
505 2017.

506

507 Supplemental Table 1. Approval of the local Institutional Review Board associated with the
508 Brazilian Research Ethics Committee of each Brazilian Reference Center for Gestational
509 Trophoblastic Neoplasia that evaluated the impact of distance traveled on gestational
510 trophoblastic neoplasia outcomes among Brazilian women.

511

512 Supplemental Table 2. Diagnosis and treatment of gestational trophoblastic neoplasia (GTN)
513 according to the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) ¹⁷.

514

515

516

517

518

519 **Figure Legends**

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

521

522 Figure 2. Receiver operating characteristic curve demonstrating the optimal cutoff of distance
523 from the residence to the gestational trophoblastic neoplasia reference center for the
524 occurrence of, at least, one of the three primary study outcomes: occurrence of metastatic
525 disease at presentation, need for multiagent chemotherapy to achieve remission, or
526 abandonment of follow-up during chemotherapy among Brazilian patients.

527

528 Figure 3. Forest plot showing multivariate Poisson regression, adjusted by maternal age,
529 ethnicity, marital status and the reference center location evaluating the relative risk (RR) for
530 the occurrence of the primary and secondary outcomes studied among patients with
531 gestational trophoblastic neoplasia followed at 8 Brazilian different reference centers,
532 between the years 2000-2017. CI - confidence interval. p-value evaluated by Poisson
533 regression.

4. Table 1

[Click here to access/download;4. Table \(Editable version\);Table 1.docx](#)

Table 1. Demographic and clinical presentation and therapeutic outcomes among patients with gestational trophoblastic neoplasia (GTN) followed at 8 Brazilian Reference Centers (RC), between the years 2000-2017.

Variables	Brazil (N=1055)	Rio de Janeiro (N=462)	Campinas (N=38)	Ribeirão Preto (N=40)	Botucatu (N=107)	Goiânia (N=148)	Porto Alegre (N=108)	Caxias do Sul (N=125)	Rio Branco (N=27)	p-value
Age in years ¹	28 (22-34)	31 (24-35)	30 (18-37)	28 (22-31)	26 (21-32)	25 (20-31.5)	28 (24-36)	27 (22-33)	25 (19-35)	<0.01
Number of gestation ¹	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-4)	2 (1-3)	2 (1-2)	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (2-4)	<0.01
Parity ¹	1 (0-1)	1 (0-1)	0.5 (0-1)	1 (0-2)	1 (0-2)	0 (0-1)	1 (0-2)	1 (0-1)	1 (0-3)	0.01
Ethnicity (self declared) (N%)										< 0.01
<i>white</i>	572 (54.3)	165 (35.7)	24 (63.1)	32 (80)	83 (77.6)	101 (68.2)	57 (53.8)	107 (85.6)	3 (11.1)	
<i>non-white</i>	481 (45.7)	297 (64.3)	14 (36.9)	8 (20)	24 (22.4)	47 (31.8)	49 (46.2)	18 (14.4)	24 (88.9)	
Marital status (self declared) (N%)										< 0.01
<i>with partnership</i>	751 (72.6)	295 (63.8)	12 (66.77)	23 (57.5)	84 (78.5)	136 (91.9)	63 (58.9)	121 (96.8)	17 (63)	
<i>without partnership</i>	283 (27.4)	167 (36.2)	6 (33.3)	17 (42.5)	23 (21.5)	12 (8.1)	44 (41.1)	4 (3.2)	10 (37)	
Distance between residence and RC (in kilometers)	50 (25-84)	50 (29-76)	35.7 (27-74)	63.5 (39-90)	102 (71-190)	27 (13-171)	45 (15-78)	91 (20-112)	90 (6.9-229)	<0.01
Time ² to initiate chemotherapy (CHX) in months ¹	2 (1-4)	2 (1-4)	5.5 (4-10)	2 (1-3)	2 (1.4-3.4)	2 (2-3)	2 (1-3)	2 (1-3)	3 (2-4)	<0.01
Pretreatment human chorionic gonadotropin level (IU/L) (median and interquartile range)	17,730 (4,232-63,177)	20,000 (5,000-86,000)	67,343 (8,000-238,729)	15,466.5 (6,360.0-55,426.0)	13,441 (4,200-52,582)	24,602.0 (9,923.5-36,557.0)	4,227 (1,130-2,460)	12,862 (82,346)	5,730 (1,000-28,437)	<0.01
CHX initiated outside the RC	79 (7.5)	61 (13.2)	0 (0)	0 (0)	5 (4.6)	2 (1.3)	9 (8.3)	0 (0)	2 (7.4)	< 0.01
CHX initiated in disagreement with FIGO ³ criteria	38 (3.5)	34 (7.2)	0 (0)	1 (2.5)	0 (0)	2 (1.4)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	< 0.01
FIGO ³ stage										< 0.01
<i>I</i>	913 (86.6)	395 (85.5)	29 (76.3)	31 (77.5)	82 (76.6)	140 (94.6)	104 (97.2)	109 (87.2)	23 (85.2)	
<i>II</i>	26 (2.5)	10 (2.2)	0 (0)	1 (2.5)	5 (4.7)	2 (1.3)	2 (1.9)	6 (4.8)	0 (0)	
<i>III</i>	89 (8.4)	43 (9.3)	7 (18.4)	4 (10)	19 (17.7)	6 (4.1)	1 (0.9)	6 (4.8)	3 (11.1)	
<i>IV</i>	26 (2.5)	14 (3)	2 (5.3)	4 (10)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	4 (3.2)	1 (3.7)	< 0.01
FIGO ³ score	3 (2-5)	4 (3-7)	4 (2-6)	2 (2-4)	3 (1-5)	3 (3-3)	4 (1-7)	2 (1-3)	1 (0-3)	< 0.01
≤6	857 (81.3)	338 (73.2)	33 (86.8)	32 (80)	89 (83.2)	146 (98.6)	73 (68.2)	122 (97.6)	24 (88.9)	
7-12	177 (16.8)	118 (25.5)	3 (7.9)	6 (15)	12 (11.2)	1 (0.7)	32 (29.9)	3 (2.4)	2 (7.4)	
≥13	20 (1.9)	6 (1.3)	2 (5.3)	2 (5)	6 (5.6)	1 (0.7)	2 (1.9)	0 (0.00)	1 (3.7)	
Metastatic disease at presentation	141 (13.4)	67 (14.5)	9 (23.7)	9 (22.5)	25 (23.4)	8 (5.4)	3 (2.8)	16 (12.8)	4 (14.8)	< 0.01
CHX regimen needed to remission										< 0.01
<i>single agent</i>	776 (73.6)	335 (72.5)	26 (68.4)	31 (77.5)	84 (78.5)	141 (95.3)	54 (50)	80 (64)	25 (92.6)	
<i>multigente regimen</i>	279 (26.4)	127 (27.5)	12 (31.6)	9 (22.5)	23 (21.5)	7 (4.7)	54 (50)	45 (36)	2 (7.4)	
Time to remission in months ¹	2.5 (2-4)	2 (1-3)	4 (3-5)	3 (2-4)	2.5 (1.8-4.0)	3 (2-4)	3 (1-3)	3 (2-5)	3 (2-3)	<0.01
Lost to follow-up during CHX	31 (2.9)	20 (4.3)	0 (0)	2 (5)	1 (0.9)	1 (0.7)	5 (4.6)	0 (0)	2 (7.4)	0.03
Lost to follow-up < 12 months from remission	89 (8.5)	40 (8.7)	0 (0)	6 (15)	1 (0.9)	30 (20.8)	3 (2.8)	0 (0)	9 (33.3)	< 0.01
Consolidation chemotherapy										<0.01
≥ 3 cycles	420 (40)	317 (68.6)	2 (5.3)	3 (7.5)	1 (1)	6 (4.2)	87 (80.6)	2 (1.6)	2 (7.4)	
≤ 2 cycles	631 (60)	145 (31.4)	36 (94.7)	37 (92.5)	106 (99)	138 (95.8)	21 (19.4)	123 (98.4)	25 (92.6)	
Chemoresistance	146 (13.9)	94 (20.3)	9 (23.7)	4 (10)	24 (22.4)	9 (6.2)	2 (1.8)	4 (3.2)	0 (0)	< 0.01
Relapse	27 (2.6)	19 (4.1)	0 (0)	1 (2.6)	6 (5.7)	1 (0.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.01
Death due to GTN	29 (2.7)	13 (2.8)	3 (7.9)	1 (2.6)	3 (2.8)	4 (2.7)	1 (0.9)	3 (2.4)	1 (3.7)	0.68

1 – Median and interquartile range. 2 – Time between the end of pregnancy and the beginning of chemotherapy. 3. FIGO – International Federation of Obstetrics and Gynecology.

4. Table 2

[Click here to access/download;4. Table \(Editable version\);Table 2.docx](#)

Table 2. Correlation between the distance from the residence of Brazilian patients with gestational trophoblastic neoplasia (GTN) to the Reference Center and demographic, clinical characteristics and therapeutic outcomes.

Variables	Distance from the residence of GTN patient to the reference center					
	< 80 km (N=628)	≥ 80 km (N=325)	p-value	< 56 km (N=525)	≥ 56 km(N=428)	p-value
Age in years ¹	29 (23-34)	27 (21-34)	0.03	29 (23-35)	28 (22-34)	0.03
Number of gestation ¹	2 (1-3)	2 (1-3)	0.82	2 (1-2)	2 (1-3)	0.13
Parity ¹	1 (0-1)	1 (0-2)	0.65	1 (0-1)	1 (0-2)	0.40
Ethnicity (self declared) (N%)			0.03			0.27
<i>white</i>	303 (48.3)	181 (55.7)		258 (49.2)	226 (52.8)	
<i>non-white</i>	324 (51.7)	144 (44.3)		266 (50.8)	202 (47.2)	
Marital status (self declared) (N%)			0.39			0.11
<i>with partnership</i>	422 (68.9)	230 (71.6)		346 (67.7)	306 (72.5)	
<i>without partnership</i>	190 (31.1)	91 (28.4)		165 (32.3)	116 (27.6)	
Time ² to initiate chemotherapy (CHX) in months ¹	2 (1-3)	3 (2-5)	<0.01	2 (1-3)	3 (2-5)	<0.01
Pretreatment human chorionic gonadotropin level (IU/L) ¹	15,000	27,451	<0.01	14,033	27,937.5	<0.01
	(4,000-48,354.5)	(5,912-116,432)		(4,000-42,876)	(5,667.5-115,215)	
CHX initiated outside the RC (N%)	38 (6.1)	40 (12.3)	<0.01	32 (6.10)	46 (10.77)	<0.01
CHX initiated in disagreement with FIGO ³ criteria (N%)	13 (1.9)	25 (7.7)	<0.01	8 (1.5)	30 (6.8)	<0.01
FIGO ³ stage (N%)			<0.01			<0.01
<i>I</i>	575 (91.6)	248 (76.3)		488 (92.9)	335 (78.3)	
<i>II</i>	10 (1.6)	11 (3.4)		7 (1.3)	14 (3.3)	
<i>III</i>	36 (5.7)	49 (15.1)		24 (4.6)	61 (14.2)	
<i>IV</i>	7 (1.1)	17 (5.2)		6 (1.1)	18 (4.2)	
FIGO ³ score (N%)	3 (2-5)	3 (2-7)	<0.01	3 (2-4)	3 (2-7)	<0.01
≤6	513 (81.7)	243 (74.8)		447 (85.1)	309 (72.2)	
7-12	113 (18)	64 (19.7)		77 (14.7)	100 (23.4)	
≥13	2 (0.3)	18 (5.5)		1 (0.2)	19 (4.4)	
Metastatic disease at presentation (N%)	53 (8.4)	77 (23.7)	<0.01	37 (7)	93 (21.7)	<0.01
CHX regimen needed to remission (N%)			0.37			<0.01
<i>single agent</i>	471 (75)	235 (72.3)		408 (77.7)	298 (69.6)	
<i>multitagent regimen</i>	157 (25)	90 (27.7)		117 (22.3)	130 (30.4)	
Time to remission in months ¹	2 (1-3)	3 (2-4)	<0.01	2 (1-3)	3 (2-4)	<0.01
Lost to follow-up during CHX (N%)	11 (1.7)	19 (5.9)	<0.01	7 (1.3)	23 (5.4)	<0.01
Lost to follow-up < 12 months from remission (N%)	38 (6.1)	51 (15.8)	<0.01	29 (5.5)	60 (14.1)	<0.01
Chemoresistance (N%)	60 (9.6)	82 (25.4)	<0.01	31 (5.9)	111 (26.1)	<0.01
Consolidation chemotherapy			<0.01			<0.01
≥ 3 cycles	333 (53.1)	87 (27)		271 (51.7)	149 (35)	
≤ 2 cycles	294 (46.9)	235 (73)		253 (48.3)	276 (65)	
Relapse (N%)	9 (1.44)	18 (5.63)	<0.01	3 (0.57)	24 (5.67)	<0.01
Death due to GTN (N%)	9 (1.43)	19 (5.86)	<0.01	7 (1.33)	21 (4.92)	<0.01

1 – Median and interquartile range. 2 – Time between the end of pregnancy and the beginning of chemotherapy. 3. FIGO – International Federation of Obstetrics and Gynecology.

Chemotherapy initiated in disagreement with FIGO ² criteria	5.26 (3.45 – 8.33)	<0.01	1.56 (0.93 – 2.63)	0.09	5.56 (2.08 – 14.29)	<0.01	2.44 (1.67 – 3.57)	<0.01
FIGO ² score								
≤ 7	1.00		1.00		1.00		1.00	
7-12	8.69 (6.01 – 12.57)	<0.01	8.05 (6.27 – 10.35)	<0.01	1.61 (0.68 – 3.78)	0.28	5.77 (4.63 – 7.19)	<0.01
≥ 13	17.53 (10.13 – 30.33)	<0.01	7.43 (4.44 – 12.44)	<0.01	4.28 (1.00 – 18.26)	0.05	5.87 (3.68 – 9.37)	<0.01
Time to remission ≥ 4 months	1.84 (1.31 – 2.58)	<0.01	1.39 (1.08 – 1.78)	<0.01	1.54 (0.73 – 3.23)	0.26	2.24 (1.76 – 2.85)	<0.01

1 – Time between the end of pregnancy and the beginning of chemotherapy. 2. FIGO – International Federation of Obstetrics and Gynecology.

Table 3. Univariate logistic regression analyzing demographic, clinical and therapeutic variables associated with the occurrence of primary and secondary outcomes related to the prognosis of Brazilian patients with gestational trophoblastic neoplasia treated between 2000-2017.

Variables	Crude RR (CI 95%)							
	Primary outcomes							
	Metastatic disease	p-value	Multiagent chemotherapy to remission	p-value	Lost to follow-up during chemotherapy	p-value	Combined variables	p-value
Age ≥ 40 years	1.25 (0.79 – 1.99)	0.34	1.03 (0.72 – 1.47)	0.86	1.10 (0.38 – 3.15)	0.86	0.98 (0.71 – 1.36)	0.92
Non-white ethnicity	1.11 (0.80 – 1.54)	0.54	1.07 (0.84 – 1.35)	0.59	4.74 (1.94 – 11.60)	<0.01	1.10 (0.89 – 1.36)	0.37
Marital status without partnership	1.43 (1.01 – 2.03)	0.04	1.53 (1.20 – 1.96)	<0.01	2.65 (1.30 – 5.43)	<0.01	1.42 (1.14 – 1.78)	<0.01
Distance ≥ 80 kilometers	2.81 (1.98 – 3.98)	<0.01	1.11 (0.85 – 1.43)	0.44	3.36 (1.60 – 7.07)	<0.01	1.39 (1.10 – 1.74)	<0.01
Distance ≥ 56 kilometers	3.08 (2.11 – 4.51)	<0.01	1.36 (1.06 – 1.75)	0.01	4.05 (1.73 – 9.44)	<0.01	1.62 (1.29 – 2.03)	<0.01
Time ¹ to initiate chemotherapy ≥ 7 months	5.21 (3.61 – 7.54)	<0.01	2.12 (1.51 – 2.99)	<0.01	0.94 (0.22 – 3.93)	0.93	2.31 (1.71 – 3.12)	<0.01
Pretreatment human chorionic gonadotropin ≥ 100,000 IU/L	7.98 (5.63 – 11.30)	<0.01	3.25 (2.57 – 4.12)	<0.01	1.71 (0.79 – 3.71)	0.18	2.94 (2.37 – 3.65)	<0.01
Chemotherapy initiated outside the Reference Center	3.67 (2.47 – 5.44)	<0.01	2.07 (1.48 – 2.89)	<0.01	3.74 (1.61 – 8.72)	<0.01	2.43 (1.83 – 3.24)	<0.01
Chemotherapy initiated in disagreement with FIGO ² criteria	5.26 (3.45 – 8.33)	<0.01	1.56 (0.93 – 2.63)	0.09	5.56 (2.08 – 14.29)	<0.01	2.44 (1.67 – 3.57)	<0.01
FIGO ² score								
≤ 7	1.00		1.00		1.00		1.00	
7-12	8.69 (6.01 – 12.57)	<0.01	8.05 (6.27 – 10.35)	<0.01	1.61 (0.68 – 3.78)	0.28	5.77 (4.63 – 7.19)	<0.01
≥ 13	17.53 (10.13 – 30.33)	<0.01	7.43 (4.44 – 12.44)	<0.01	4.28 (1.00 – 18.26)	0.05	5.87 (3.68 – 9.37)	<0.01
Time to remission ≥ 4 months	1.84 (1.31 – 2.58)	<0.01	1.39 (1.08 – 1.78)	<0.01	1.54 (0.73 – 3.23)	0.26	2.24 (1.76 – 2.85)	<0.01
Variables	Secondary outcomes							
	Chemoresistance	p-value	Relapse	p-value	Death due to GTN	p-value	Combined variables	p-value
Age ≥ 40 years	0.95 (0.57 – 1.57)	0.84	2.04 (0.82 – 5.04)	0.12	1.49 (0.57 – 3.91)	0.41	1.08 (0.68 – 1.71)	0.73
Non-white ethnicity	1.24 (0.89 – 1.71)	0.20	2.02 (0.93 – 4.42)	0.08	1.28 (0.62 – 2.65)	0.51	1.16 (0.85 – 1.58)	0.35
Marital status without partnership	1.12 (0.78 – 1.61)	0.54	0.76 (0.31 – 1.89)	0.56	1.57 (0.72 – 3.42)	0.26	1.09 (0.77 – 1.54)	0.64
Distance ≥ 80 kilometers	2.65 (1.90 – 3.70)	<0.01	3.92 (1.76 – 8.72)	<0.01	4.09 (1.85 – 9.04)	<0.01	2.74 (1.99 – 3.76)	<0.01
Distance ≥ 56 kilometers	4.40 (2.96 – 6.56)	<0.01	9.91 (2.98 – 32.91)	< 0.01	3.69 (1.57 – 8.68)	<0.01	4.28 (2.94 – 6.23)	<0.01
Time ¹ to initiate chemotherapy ≥ 7 months	4.29 (2.93 – 6.27)	<0.01	3.88 (1.56 – 9.61)	<0.01	12.54 (6.05 – 25.98)	<0.01	4.16 (2.89 – 5.98)	<0.01
Pretreatment human chorionic gonadotropin ≥ 100,000 IU/L	5.66 (4.08 – 7.86)	<0.01	3.92 (1.84 – 8.33)	<0.01	15.87 (6.46 – 38.99)	<0.01	5.36 (3.92 – 7.32)	<0.01
Chemotherapy initiated outside the Reference Center	4.85 (3.38 – 6.96)	<0.01	6.13 (2.76 – 13.65)	<0.01	11.51 (5.55 – 23.84)	<0.01	4.68 (3.31 – 6.62)	<0.01

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

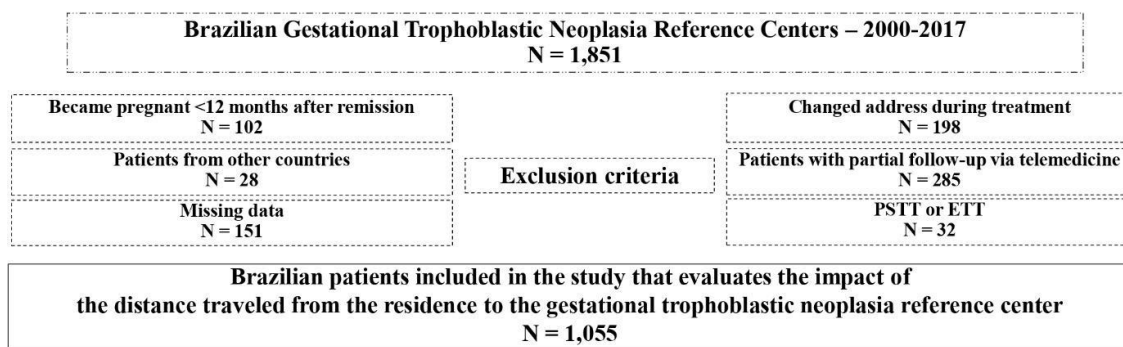
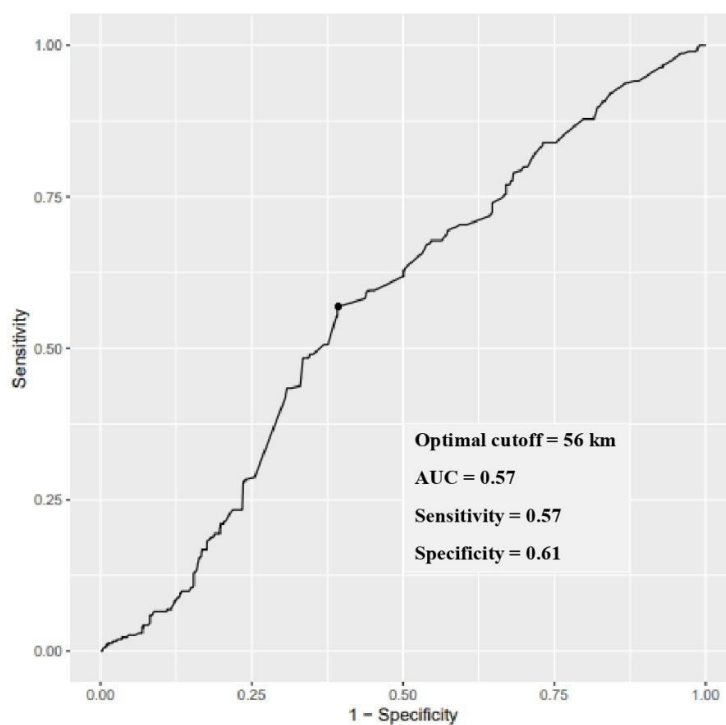
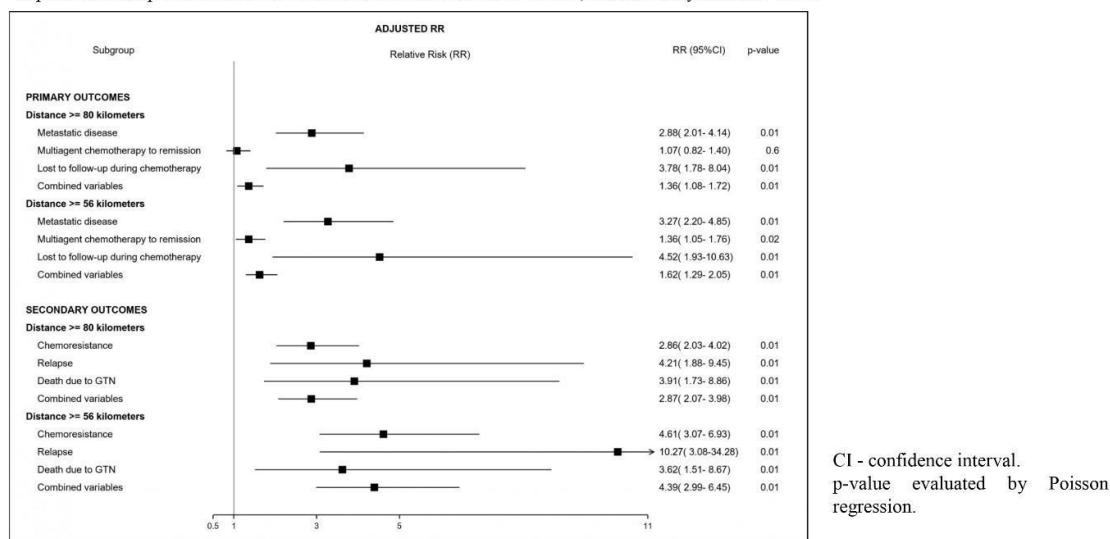


Figure 2. Receiver operating characteristic curve demonstrating the optimal cutoff of distance from the residence to the gestational trophoblastic neoplasia reference center for the occurrence of, at least, one of the three primary study outcomes: occurrence of metastatic disease at presentation, need for multiagent chemotherapy to achieve remission, or abandonment of follow-up during chemotherapy among Brazilian patients.



[Click here to access/download/5: Figure/Figure 3.optx 1](#)

Figure 3. Forest plot showing multivariate Poisson regression, adjusted by maternal age, ethnicity, marital status and the reference center location evaluating the relative risk (RR) for the occurrence of the primary and secondary outcomes studied among patients with gestational trophoblastic neoplasia followed at 8 Brazilian different reference centers, between the years 2000-2017.



6. Supplemental Table 1

[Click here to access/download/6: Supplementary Material/S1: Supplemental Table 1.docx 1](#)

Supplemental Table 1. Approval of the local Institutional Review Board associated with the Brazilian Research Ethics Committee of each Brazilian Reference Center for Gestational Trophoblastic Neoplasia that evaluated the impact of distance traveled on gestational trophoblastic neoplasia outcomes among Brazilian women.

City	INSITUATION	REFERENCE CENTER	IRB APPROVAL NUMBER	RESPONSIBLE FOR DATA COLLECTION	RESPONSIBLE FOR AUDIT
Rio de Janeiro	Maternity School of Rio de Janeiro Federal University	Rio de Janeiro Trophoblastic Disease Center	CAAE: 82809318.0.0000.5275	Renata Lopes	Antonio Braga
Botucatu	Clinical Hospital of Botucatu Medical School - São Paulo State University	Botucatu Trophoblastic Disease Center	CAAE: 82809318.0.3005.5411	Renata Lopes	Izildinha Maestri
Ribeirão Preto	Universidade de São Paulo	Hospital das Clínicas of the Ribeirão Preto School of Medicine	CAAE: 82809318.0.3004.5440	Renata Lopes	Christiani Bisnoto de Sousa
Rio Branco	Clinics Hospital of Acre	Rio Branco Trophoblastic Disease Center	CAAE: 82809318.0.3001.5009	Renata Lopes	Elaine Leal
Campinas	Campinas University	Campinas Trophoblastic Diseases	CAAE: 67747923.0.1001.5404	Renata Lopes	Daniela Yela
Porto Alegre	Imandade da Santa Casa de Misericórdia Hospital	Porto Alegre Trophoblastic Disease Center Mario Totta Maternity Ward	CAAE: 82809318.0.3002.5335	Renata Lopes	Elza Uberti
Caxias do Sul	Caxias do Sul University	Caxias do Sul Trophoblastic Disease Center	CAAE: 82809318.0.3003.5341	Renata Lopes	José Mauro Madi
Goiânia	University of Goiás	Goiânia Trophoblastic Disease Center	CAAE: 82809318.0.3015.8058	Renata Lopes	Maurício Viggiano

Supplemental Table 2. Diagnosis and treatment of gestational trophoblastic neoplasia (GTN) according to the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)

17

GTN diagnosis used in this study (2000-2017)				
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				
Staging				
We initially requested pelvic-transvaginal Doppler ultrasound and chest X-ray. If the chest X-ray was inconclusive or if there were metastases ≥ 1 cm, then a chest, abdomen and pelvis computed tomography and brain magnetic resonance image were obtained to further evaluate for metastases				
FIGO anatomic staging:				
Stage I. Disease confined to the uterus				
Stage II. GTN extends outside of the uterus, but is limited to the genital structures (adnexa, vagina, broad ligament)				
Stage III. GTN extends to the lungs, with or without known genital tract involvement				
Stage IV. All other metastatic sites				
Modified World Health Organization prognostic scoring system as adapted by FIGO				
Prognostic factors	Score			
	0	1	2	4
Age (years)	<40	≥ 40	-	-
Antecedent gestation	mole	abortion	term	-
Interval [#] (months)	< 4	4-6	7-12	> 12
Pretreatment serum hCG (IU/L) *	<10 ³	10 ³ to < 10 ⁴	10 ⁴ to < 10 ⁵	> 10 ⁵
Largest tumor size (including uterus)	<3	3 to 4	≥ 5	-
Site of metastases	lung	spleen, kidney	gastro intestinal tract	brain, liver
Number of metastases	-	1-4	5-8	>8
Previous failed chemotherapy	-	-	single drug	2 or more drugs
GTN treatment				
Patients diagnosed with FIGO risk score ≤ 6 were categorized as having low-risk GTN and received single-agent treatment (preferably a methotrexate regimen followed by actinomycin-D, in cases of chemoresistance).				
Patients diagnosed with FIGO risk score ≥ 7 were categorized as having high-risk GTN and received multiagent-chemotherapy (preferably a regimen containing etoposide, methotrexate, actinomycin-D, cyclophosphamide and vincristine – i.e., EMA/CO, followed by etoposide, cisplatin, methotrexate, actinomycin-D – i.e., EP/EMA, in cases of chemoresistance).				
Monitoring treatment				
All GTD RC that participated in this study used, 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 <5 IU/L.				

We have received written permission to reproduce this Table by John Wiley and Sons Copyright License Number 5505051098030.

Interval (in months) between the end of antecedent gestation (when known) and the beginning of chemotherapy.

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

STROBE Statement—Checklist of items that should be included in reports of *cohort studies*

	Item No	Recommendation	Page No
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found	1-4
Introduction			
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported	5-6
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses	6
Methods			
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper	6
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection	6-7
Participants	6	(a) Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up (b) For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed	6-7
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable	7-8
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group	7-8
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias	7-8
Study size	10	Explain how the study size was arrived at	9
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why	7-9
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions (c) Explain how missing data were addressed (d) If applicable, explain how loss to follow-up was addressed (e) Describe any sensitivity analyses	8-9
Results			
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed (b) Give reasons for non-participation at each stage (c) Consider use of a flow diagram	9
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders (b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest (c) Summarise follow-up time (eg, average and total amount)	9-10
Outcome data	15*	Report numbers of outcome events or summary measures over time	10-11

Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included (b) Report category boundaries when continuous variables were categorized (c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period	10-11
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses	10-11
Discussion			
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives	11-13
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias	14
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence	14-15
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results	14-15
Other information			
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based	15

*Give information separately for exposed and unexposed groups.

Note: An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Information on the STROBE Initiative is available at <http://www.strobe-statement.org>.

ANEXO B – Permissão dos direitos autorais para uso da tabela OMS/FIGO

09/03/2023, 22:24

RightsLink Printable License

JOHN WILEY AND SONS LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Mar 09, 2023

This Agreement between Antonio Braga ("You") and John Wiley and Sons ("John Wiley and Sons") consists of your license details and the terms and conditions provided by John Wiley and Sons and Copyright Clearance Center.

License Number	5505051098030
License date	Mar 09, 2023
Licensed Content Publisher	John Wiley and Sons
Licensed Content Publication	International Journal of Gynecology & Obstetrics
Licensed Content Title	FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000
Licensed Content Date	Apr 25, 2002
Licensed Content Volume	77
Licensed Content Issue	3
Licensed Content Pages	3
Type of use	Journal/Magazine
Requestor type	University/Academic
Is the reuse sponsored by or associated with a pharmaceutical or medical products company?	no
Format	Print and electronic

09/03/2023, 22:24

RightsLink Printable License

Portion	Figure/table
Number of figures/tables	2
Will you be translating?	No
Circulation	50000 or greater
Title of new article	The impact of the distance traveled between residence and gestational trophoblastic neoplasia reference center and clinical outcomes in Brazilian women
Lead author	Antonio Braga
Title of targeted journal	Gynecologic Oncology
Publisher	Elsevier
Expected publication date	Jun 2023
Portions	Tables 4 and 5
Requestor Location	Antonio Braga Rua das Laranjeiras 180 Rio de Janeiro, RJ 20020020 Brazil Attn: Antonio Braga
Publisher Tax ID	EU826007151
Total	0.00 USD

Terms and Conditions

TERMS AND CONDITIONS

This copyrighted material is owned by or exclusively licensed to John Wiley & Sons, Inc. or one of its group companies (each a "Wiley Company") or handled on behalf of a society with which a Wiley Company has exclusive publishing rights in relation to a particular work (collectively "WILEY"). By clicking "accept" in connection with completing this licensing transaction, you agree that the following terms and conditions apply to this transaction

(along with the billing and payment terms and conditions established by the Copyright Clearance Center Inc., ("CCC's Billing and Payment terms and conditions"), at the time that you opened your RightsLink account (these are available at any time at <http://myaccount.copyright.com>).

Terms and Conditions

- The materials you have requested permission to reproduce or reuse (the "Wiley Materials") are protected by copyright.
- You are hereby granted a personal, non-exclusive, non-sub licensable (on a stand-alone basis), non-transferable, worldwide, limited license to reproduce the Wiley Materials for the purpose specified in the licensing process. This license, **and any CONTENT (PDF or image file) purchased as part of your order**, is for a one-time use only and limited to any maximum distribution number specified in the license. The first instance of republication or reuse granted by this license must be completed within two years of the date of the grant of this license (although copies prepared before the end date may be distributed thereafter). The Wiley Materials shall not be used in any other manner or for any other purpose, beyond what is granted in the license. Permission is granted subject to an appropriate acknowledgement given to the author, title of the material/book/journal and the publisher. You shall also duplicate the copyright notice that appears in the Wiley publication in your use of the Wiley Material. Permission is also granted on the understanding that nowhere in the text is a previously published source acknowledged for all or part of this Wiley Material. Any third party content is expressly excluded from this permission.
- With respect to the Wiley Materials, all rights are reserved. Except as expressly granted by the terms of the license, no part of the Wiley Materials may be copied, modified, adapted (except for minor reformatting required by the new Publication), translated, reproduced, transferred or distributed, in any form or by any means, and no derivative works may be made based on the Wiley Materials without the prior permission of the respective copyright owner. **For STM Signatory Publishers clearing permission under the terms of the [STM Permissions Guidelines](#) only, the terms of the license are extended to include subsequent editions and for editions in other languages, provided such editions are for the work as a whole in situ and does not involve the separate exploitation of the permitted figures or extracts**. You may not alter, remove or suppress in any manner any copyright, trademark or other notices displayed by the Wiley Materials. You may not license, rent, sell, loan, lease, pledge, offer as security, transfer or assign the Wiley Materials on a stand-alone basis, or any of the rights granted to you hereunder to any other person.
- The Wiley Materials and all of the intellectual property rights therein shall at all times remain the exclusive property of John Wiley & Sons Inc, the Wiley Companies, or their respective licensors, and your interest therein is only that of having possession of and the right to reproduce the Wiley Materials pursuant to Section 2 herein during the continuance of this Agreement. You agree that you own no right, title or interest in or to the Wiley Materials or any of the intellectual property rights therein. You shall have no rights hereunder other than the license as provided for above in Section 2. No right, license or interest to any trademark, trade name, service mark or other branding ("Marks") of WILEY or its licensors is granted hereunder, and you agree that you shall not assert any such right, license or interest with respect thereto
- NEITHER WILEY NOR ITS LICENSORS MAKES ANY WARRANTY OR REPRESENTATION OF ANY KIND TO YOU OR ANY THIRD PARTY, EXPRESS, IMPLIED OR STATUTORY, WITH RESPECT TO THE MATERIALS OR THE ACCURACY OF ANY INFORMATION CONTAINED IN THE MATERIALS, INCLUDING, WITHOUT LIMITATION, ANY IMPLIED WARRANTY OF

MERCHANTABILITY, ACCURACY, SATISFACTORY QUALITY, FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE, USABILITY, INTEGRATION OR NON-INFRINGEMENT AND ALL SUCH WARRANTIES ARE HEREBY EXCLUDED BY WILEY AND ITS LICENSORS AND WAIVED BY YOU.

- WILEY shall have the right to terminate this Agreement immediately upon breach of this Agreement by you.
- You shall indemnify, defend and hold harmless WILEY, its Licensors and their respective directors, officers, agents and employees, from and against any actual or threatened claims, demands, causes of action or proceedings arising from any breach of this Agreement by you.
- IN NO EVENT SHALL WILEY OR ITS LICENSORS BE LIABLE TO YOU OR ANY OTHER PARTY OR ANY OTHER PERSON OR ENTITY FOR ANY SPECIAL, CONSEQUENTIAL, INCIDENTAL, INDIRECT, EXEMPLARY OR PUNITIVE DAMAGES, HOWEVER CAUSED, ARISING OUT OF OR IN CONNECTION WITH THE DOWNLOADING, PROVISIONING, VIEWING OR USE OF THE MATERIALS REGARDLESS OF THE FORM OF ACTION, WHETHER FOR BREACH OF CONTRACT, BREACH OF WARRANTY, TORT, NEGLIGENCE, INFRINGEMENT OR OTHERWISE (INCLUDING, WITHOUT LIMITATION, DAMAGES BASED ON LOSS OF PROFITS, DATA, FILES, USE, BUSINESS OPPORTUNITY OR CLAIMS OF THIRD PARTIES), AND WHETHER OR NOT THE PARTY HAS BEEN ADVISED OF THE POSSIBILITY OF SUCH DAMAGES. THIS LIMITATION SHALL APPLY NOTWITHSTANDING ANY FAILURE OF ESSENTIAL PURPOSE OF ANY LIMITED REMEDY PROVIDED HEREIN.
- Should any provision of this Agreement be held by a court of competent jurisdiction to be illegal, invalid, or unenforceable, that provision shall be deemed amended to achieve as nearly as possible the same economic effect as the original provision, and the legality, validity and enforceability of the remaining provisions of this Agreement shall not be affected or impaired thereby.
- The failure of either party to enforce any term or condition of this Agreement shall not constitute a waiver of either party's right to enforce each and every term and condition of this Agreement. No breach under this agreement shall be deemed waived or excused by either party unless such waiver or consent is in writing signed by the party granting such waiver or consent. The waiver by or consent of a party to a breach of any provision of this Agreement shall not operate or be construed as a waiver of or consent to any other or subsequent breach by such other party.
- This Agreement may not be assigned (including by operation of law or otherwise) by you without WILEY's prior written consent.
- Any fee required for this permission shall be non-refundable after thirty (30) days from receipt by the CCC.
- These terms and conditions together with CCC's Billing and Payment terms and conditions (which are incorporated herein) form the entire agreement between you and WILEY concerning this licensing transaction and (in the absence of fraud) supersedes all prior agreements and representations of the parties, oral or written. This Agreement may not be amended except in writing signed by both parties. This Agreement shall be binding upon and inure to the benefit of the parties' successors, legal representatives, and authorized assigns.
- In the event of any conflict between your obligations established by these terms and conditions and those established by CCC's Billing and Payment terms and conditions,

these terms and conditions shall prevail.

- WILEY expressly reserves all rights not specifically granted in the combination of (i) the license details provided by you and accepted in the course of this licensing transaction, (ii) these terms and conditions and (iii) CCC's Billing and Payment terms and conditions.
- This Agreement will be void if the Type of Use, Format, Circulation, or Requestor Type was misrepresented during the licensing process.
- This Agreement shall be governed by and construed in accordance with the laws of the State of New York, USA, without regards to such state's conflict of law rules. Any legal action, suit or proceeding arising out of or relating to these Terms and Conditions or the breach thereof shall be instituted in a court of competent jurisdiction in New York County in the State of New York in the United States of America and each party hereby consents and submits to the personal jurisdiction of such court, waives any objection to venue in such court and consents to service of process by registered or certified mail, return receipt requested, at the last known address of such party.

WILEY OPEN ACCESS TERMS AND CONDITIONS

Wiley Publishes Open Access Articles in fully Open Access Journals and in Subscription journals offering Online Open. Although most of the fully Open Access journals publish open access articles under the terms of the Creative Commons Attribution (CC BY) License only, the subscription journals and a few of the Open Access Journals offer a choice of Creative Commons Licenses. The license type is clearly identified on the article.

The Creative Commons Attribution License

The [Creative Commons Attribution License \(CC-BY\)](#) allows users to copy, distribute and transmit an article, adapt the article and make commercial use of the article. The CC-BY license permits commercial and non-

Creative Commons Attribution Non-Commercial License

The [Creative Commons Attribution Non-Commercial \(CC-BY-NC\) License](#) permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.(see below)

Creative Commons Attribution-Non-Commercial-NoDerivs License

The [Creative Commons Attribution Non-Commercial-NoDerivs License \(CC-BY-NC-ND\)](#) permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, is not used for commercial purposes and no modifications or adaptations are made. (see below)

Use by commercial "for-profit" organizations

Use of Wiley Open Access articles for commercial, promotional, or marketing purposes requires further explicit permission from Wiley and will be subject to a fee.

Further details can be found on Wiley Online Library
<http://olabout.wiley.com/WileyCDA/Section/id-410895.html>

Other Terms and Conditions:

v1.10 Last updated September 2015

Questions? customercare@copyright.com.



ANEXO C – Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa da Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: O efeito da distância entre a residência das pacientes e os centros de referência em doença trofoblástica gestacional no seguimento e prognóstico das mulheres com neoplasia trofoblástica gestacional no Brasil

Pesquisador: Antônio Rodrigues Braga Neto

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: 82809318.0.0000.5275

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

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.852.026

Apresentação do Projeto:

Para essas informações remeto à versão 1 anterior a esse parecer que visa a aprovação, ou não, de emenda adicional:

CAAE:82809318.0.0000.5275

Número do Parecer:2.529.793

EMENDA: solicita acrescentar a assistente de pesquisa a Sra. Ana Paula Vieira dos Santos Esteves CPF: 003.527.267-84; retirar da equipe de pesquisa a Sra. Ana Maria Reis Nascimento CPF: 057.233.237-84 e acrescentar na equipe de pesquisa a Sra. Renata Lopes de Oliveira CPF 090.397.657-90; acrescentar a seguinte Instituição co-participante: Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, com sua respectiva documentação como também, anexar documentações ao projeto, referentes às Instituições: Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP, Hospital Universitário da Faculdade de Medicina de Jundiaí, Universidade Federal de Pernambuco, Universidade de Caxias do Sul, Fundação e apoio ao Hospital das Clínicas da Universidade Federal

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: 2.852.026

de Goiás, Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre – ISCOMPA e USP - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP - HCFMRP/USP.

Objetivo da Pesquisa:

não foi alterado.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Vide parecer anterior.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Não há

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os documentos estão de acordo com a emenda proposta.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências e os documentos apresentados estão de acordo com a emenda proposta.

Considerações Finais a critério do CEP:

Importante lembrar que de acordo com a Resolução CNS 466/2012, no inciso XI.2., assim como a Resolução CNS 510/2016, cabe ao pesquisador:

d) elaborar e apresentar os relatórios parciais a cada 6 meses e o relatório final ao término do projeto (o site da

após o término da pesquisa;

g) encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto; e

h) justificar fundamentadamente, perante o CEP ou a CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados. Plataforma Brasil tem um link para relatório);

e) apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento;

f) manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos

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

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: 2.852.026

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1196789_E1.pdf	16/08/2018 09:45:41		Aceito
Outros	Emenda.doc	16/08/2018 09:43:38	Antônio Rodrigues Braga Neto	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaracao_UNIFESP.pdf	08/08/2018 23:38:37	Antônio Rodrigues Braga Neto	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Instituicoes.doc	02/02/2018 09:48:04	Antônio Rodrigues Braga Neto	Aceito
Folha de Rosto	FolhadeRosto.pdf	02/02/2018 09:43:38	Antônio Rodrigues Braga Neto	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.doc	26/01/2018 19:55:36	Antônio Rodrigues Braga Neto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Confidencialidade.doc	25/12/2017 10:50:30	Antônio Rodrigues Braga Neto	Aceito
Orçamento	Orcamento.doc	25/12/2017 10:50:16	Antônio Rodrigues Braga Neto	Aceito
Cronograma	Cronograma.doc	25/12/2017 10:50:02	Antônio Rodrigues Braga Neto	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

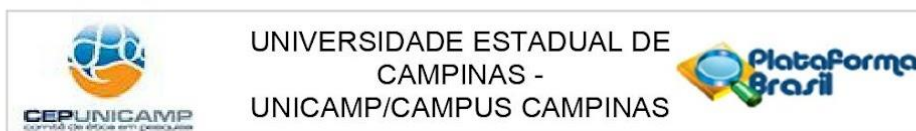
Não

RIO DE JANEIRO, 29 de Agosto de 2018

Assinado por:
Ivo Basilio da Costa Júnior
(Coordenador)

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

ANEXO D – Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Campinas



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Centro colaborador: O efeito da distância entre a residência das pacientes e os centros de referência em doença trofoblástica gestacional no seguimento e prognóstico das mulheres com neoplasia trofoblástica gestacional no Brasil

Pesquisador: daniela angerame yela gomes

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 67747923.0.1001.5404

Instituição Proponente: Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti - CAISM

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

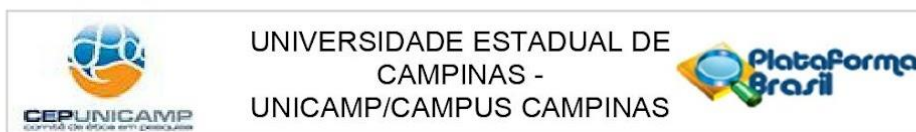
Número do Parecer: 6.038.154

Apresentação do Projeto:

Resumo:

Objetivo: Avaliar o impacto da distancia entre a residencia das participantes ate os centros de referencia (CR) em doenca trofoblastica gestacional na ocorrencia de NTG metastatica e na necessidade de tratamento com quimioterapia por multiplos agentes no tratamento da NTG Metodos: Trata- se de estudo observacional, colaborativo, analitico, de abordagem quantitativa, com analise de prontuarios medicos de mulheres com diagnostico de NTG tratadas no periodo de janeiro de 2000 a dezembro de 2017, nos CR das seguintes instituicoes: Hospital das Clinicas da UFG, Maternidade- Escola da UFRJ, Hospital das Clinicas da UNESP, Hospital Universitario de Jundiai, Santa Casa da Misericordia de Porto Alegre, Hospital Geral da UCS e Hospital da Mulher Prof Dr Jose Aristodemo Pinotti da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). Estima-se que serao avaliadas 700 mulheres (aproximadamente 100 mulheres de cada centro de referencia). Serao analisadas as seguintes variaveis demograficas: idade, numero de gestacoes, paridade, etnia e situacao conjugal. A variavel independente sera a distancia entre a residencia da participante ao CR. As variaveis moderadoras serao o periodo entre o tempo da gestacao e o inicio da quimioterapia, valor de hCG pre-tratamento, inicio da quimioterapia fora do centro de referencia, tipo de quimioterapia, tempo para remissao, numero de ciclos de quimioterapia ate remissao da NTG e numero de ciclos de quimioterapia de consolidacao. O desfecho primario sera a ocorrencia

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



Continuação do Parecer: 6.038.154

de neoplasia metastática, a necessidade de quimioterapia por múltiplos agentes para o tratamento de NTG e o abandono do tratamento ainda em quimioterapia. O desfecho secundário será a ocorrência de tratamento quimioterápico inicial inadequado, abandono do tratamento com menos de 12 meses de remissão, ocorrência de quimiorresistência, ocorrência de recidiva da NTG e óbito por NTG. Processamento dos dados: Serão realizadas análises de distribuição de normalidade das variáveis pelo teste de Shapiro-Wilk. As variáveis contínuas serão expressas em medianas e percentis pelo método Tukey's Hinges. As comparações entre grupos em relação às variáveis numéricas serão feitas pelo teste de Mann-Whitney para amostras independentes. Teste exato de Fisher será utilizado para as comparações entre grupos em relação às variáveis categóricas. O nível de significância será definido como um valor de $p < 0.05$. Será utilizado o Software Statistical Package for the Social Science (SPSS) versão 18.0.

Introdução:

A doença trofoblástica gestacional (DTG) caracteriza uma anomalia da gestação cuja etiologia advém de uma fertilização anormal gerando, dessa forma, o crescimento anárquico do epitélio trofoblástico placentário. Tem a DTG como seu marcador biológico e universal a gonadotrofina coriônica humana (hCG), fundamental não apenas para seu diagnóstico, como também para o monitoramento de remissão, progressão e cura das mulheres.¹ Essa anomalia é singular posto que as lesões maternas se originam do produto conceitual e não do próprio tecido materno.^{2,3}

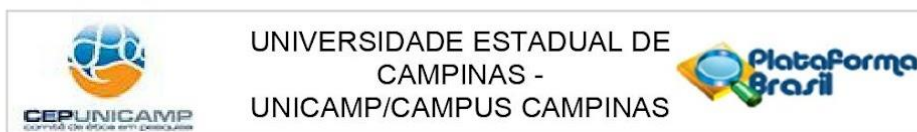
A apresentação mais comum da DTG, representando 80% dos casos, é a mola hidatiforme (MH).² Esta anomalia subdivide-se em mola hidatiforme completa (MHC) e mola hidatiforme parcial (MHP) baseado nas diferenças genética, histopatológica, clínica e evolutiva.³

A gestação molar, apesar de benigna, é considerada achado pre-maligno devido ao seu potencial de evoluir para sua forma maligna e, por vezes, metastática. A este grupo denomina-se neoplasia trofoblástica gestacional (NTG). Histologicamente essa classe engloba quatro entidades: mola invasora, coriocarcinoma, tumor do sítio placentário e tumor trofoblástico epitelioide.⁵

Muitos estudos ressaltam a dificuldade de estabelecer a incidência da NTG por ser um dado de poucos registros em muitos países. Entretanto, estima-se que 50% das NTG originam-se de gestações molares, 25% de abortos ou gestações tubárias e 25% de gestações prematuras e a termo.⁵ Cerca de 15-20% das mulheres com MHC e 5% daquelas com MHP vão desenvolver NTG pos-molar.⁶

A incidência mundial da DTG é de 1/1000 gestações. Nos países Asiáticos e da América Latina, a incidência de DTG é cerca de 3 a 6 vezes maior que a reportada na Europa e América do Norte.^{7,8}

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



Continuação do Parecer: 6.038.154

Estudos conduzidos na América do Norte, Austrália, Nova Zelândia e Europa, apresentam incidência de MH de 0,57-1,1/1000 gestações; sudeste da Ásia e Japão cerca de 2/1000 gestações. Na Europa e América do Norte o coriocarcinoma representa 1 caso/40.000 gestações e 1 caso/40 mulheres com MH.⁶

A inconsistência dos dados sobre a incidência da DTG nos estudos epidemiológicos pode ser atribuída a variações entre regiões e países, estando relacionadas não apenas a diferenças genéticas, imunológicas, ambientais e nutricionais, mas também a impossibilidade de caracterização da população de risco, bases de dados não centralizadas, poucos e mal definidos grupos-controle, irregularidade de metodologia entre os relatos e na própria raridade da doença.^{6,9,10} No Brasil não existe registro oficial específico para DTG, sendo esta doença, de significativa morbidade e impacto psicossocial, subestimada.¹¹ Estima-se que a DTG ocorra em 1/200-400 gestações, cerca de 5 a 10 vezes mais frequente que na América do Norte e Europa. Infelizmente, grande parte dessa casuística não reflete dados populacionais, e sim de base hospitalar, proveniente dos serviços que acompanham mulheres com essa doença.⁹

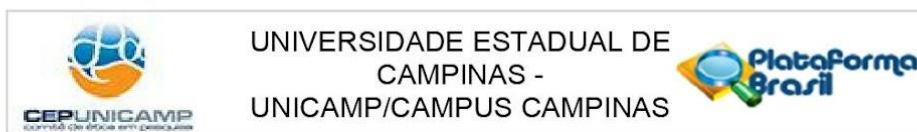
Em geral, a apresentação clínica da DTG cursa com sangramento transvaginal ocorrendo entre a 6ª e a 16ª semanas de gestação em 80%-90% dos casos.¹²⁻¹⁴ Caracteriza-se como sangramento vermelho vivo, de intensidade variável podendo cursar com quadros de síndrome anêmica em até

5% dos casos e, por vezes, acompanhados de eliminação de vesículas. Cerca de 50% das mulheres apresentam volume uterino acima do previsto para a idade gestacional, podendo diminuir após sangramento volumoso e voltando a aumentar devido à proliferação do trofoblasto remanescente intrauterino.^{4,9} Menos comum ou de manifestação mais tardia e grave, associado a altos níveis de hCG, encontram-se casos de pré-eclâmpsia precoce, a mesma ocorrendo antes das 20 semanas de gestação, cistos tecaluteínicos volumosos, hipertireoidismo, hemorragia genital e embolização trofoblástica. Essas complicações mais raras geralmente ocorrem quando há um volume uterino maior que 14-16 semanas de gestação, representando 25% das mulheres brasileiras.³

Com o surgimento da ultrassonografia (USG), foi possível diagnosticar precocemente as mulheres portadoras da DTG, poupando-as de

manifestações sintomáticas graves, estas raras antes de 10-12 semanas de gestação. Por esse método pode-se observar que a vilosidade coriônica da MHC apresenta edema hidrópico difuso, gerando um padrão vesicular ultrassonográfico característico, que consiste em múltiplos ecos anecogênicos dentro da massa da placenta, com ausência de embrião/feto e de seus anexos.⁹ Da mesma forma, o método também pode facilitar o diagnóstico precoce de MHP, demonstrando

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



Continuação do Parecer: 6.038.154

espacos cisticos focais dentro da placenta, a semelhanca de "queijo-suico", e o aumento do diametro transverso do saco gestacional.15

A dosagem serica quantitativa de hCG e importante no diagnostico da gravidez molar, uma vez que o valor elevado desse hormonio e capaz de auxiliar no diagnostico diferencial entre DTG e abortamento.9 Esse hormonio e facilmente quantificado na urina e no sangue, tendo seus niveis mostrado correlacao com a gravidade da doenca. O uso universal da USG obstetrica e do marcador biologico hCG, acabaram por desenvolver um cenario de mulheres com DTG assintomaticas devido ao seu diagnostico precoce de modo que a manifestacao do quadro clinico classico dessa doenca torna-se cada vez mais raro.1-3 Entretanto, para muitas mulheres, o agendamento da USG e dosagem do hCG nem sempre sao disponibilizados em tempo habil.

Consequinte ao diagnostico de MH, segue-se o esvaziamento molar intrauterino por meio da tecnica de vacuo-aspiracao (eletrica ou manual – AMIU), mais seguro com menores chances de hemorragia, perfuracao uterina e embolizacao.13,14 Apos o esvaziamento uterino a mulher deve ser orientada quanto a importancia do seguimento pos-molar com monitorizacao sequencial do hCG assim como suas possiveis implicacoes. A adequada interpretacao da curva do hCG pos esvaziamento molar, nos assegura se a mulher evoluiu para remissao espontanea, ou, ao reves, se ha persistencia do tecido trofoblastico no utero ou evidencia de neoplasia metastatica, caracterizando a progressao para NTG.16,17

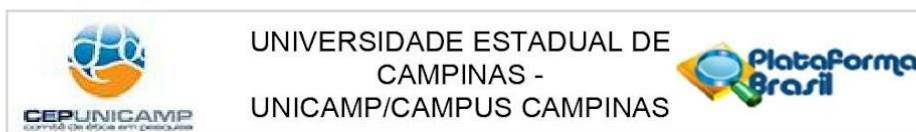
A Sociedade Brasileira de Doenca Trofoblastica Gestacional adota os criterios diagnosticos de NTG preconizados pela International Society for the Study of Trophoblastic Disease e sancionados pela International Federation of Obstetrics and Gynecology, que recomenda o seguimento com dosagem de hCG com intervalos semanais, pos esvaziamento molar, ate a obtencao de tres dosagens consecutivas normais. Prosseguir com intervalo quinzenal e, a seguir, mensal ate completar seis meses apos o primeiro resultado normal. A suspeita de NTG surge na presenca dos seguintes criterios (FIGO 2002)18,19:

Estabilizacao de 4 valores dosados no periodo de 3 semanas (dias 1, 7, 14, 21) Aumento do nivel de hCG > 10% a partir de 3 valores (dias 1, 7 e 14) Persistencia de hCG detectavel por mais de 6 meses apos esvaziamento mola Diagnostico histopatologico de coriocarcinoma

A necessidade de tratamento quimioterapico atinge 15% das pacientes com mola hidatiforme completa e 0,5% nos casos de mola hidatiforme parcial. A avaliacao das pacientes para a escolha da quimioterapia apropriada, em que se avalia a necessidade do emprego de um ou mais agentes quimioterapicos baseia-se no sistema de escore da quimiorresistencia da FIGO 2000.20

Mulheres com escore 6 sao classificadas de baixo risco e tratadas com agente quimioterapico

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



Continuação do Parecer: 6.038.154

único: metotrexate IM em dias alternados com ácido folínico ao longo da semana, seguida de 6 dias de descanso. Mulheres com escore 7 são de alto risco e serão tratadas com mais de um agente quimioterápico intravenoso com combinações de metotrexate, actinomicina D, etoposídeo, ciclofosfamida e oncovin.

A taxa de cura para as pacientes com escore de baixo risco atinge cerca de 100%, enquanto as mulheres com escore de alto risco atingem 95%.²⁰

Os ciclos de quimioterapia são repetidos até que se atinja a normalização do hCG, momento este em que será indicado a quimioterapia de consolidação – que se caracteriza pela realização de três ou quatro ciclos quimioterápicos adicionais, especialmente para NTG de alto risco, com intuito de evitar recidivas. O reconhecimento pelos gestores da área de saúde acerca da necessidade de quimioterapia adicional, mesmo frente ao resultado normal do hCG, é importante para o sucesso efetivo do tratamento da NTG.¹⁸

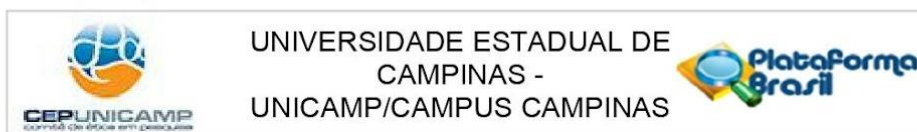
Poucos serviços de saúde são capazes de assegurar adequada adesão e seguimento dessas mulheres com mensurações regulares dos valores do hCG e sua correta interpretação. A criação dos Centros de Referência (CR) congregou em serviços especializados os múltiplos tratamentos quimioterápicos, cirúrgicos, radioterápicos, das técnicas de dosagem do hCG, concentrando a experiência de uma equipe multidisciplinar capaz de fazer diagnóstico, seguimento da DTG e tratamento precoce dos casos de NTG de forma aprimorada e de excelência.⁹

Estudos demonstram que mulheres acompanhadas nos CR têm morbimortalidade 10 vezes menor, devido ao melhor controle dos sintomas clínicos da mola, menores complicações cirúrgicas do esvaziamento uterino, início mais precoce e oportuno da quimioterapia para o tratamento da NTG e, por isso, cursam com menores escores de risco FIGO/OMS, quimiorresistência e ocorrência de metástase.^{21,23} É visto também que metástases são diagnosticadas menos frequentemente nas mulheres que são inicialmente acompanhadas nos CR do que entre aquelas que são encaminhadas de outros serviços para os CR, uma vez que o diagnóstico da NTG ocorre de forma mais precoce.²¹⁻²⁴ Há, por certo, aqui, variáveis confundidoras, tais como a falta de experiência de serviços médicos para tratar casos graves e metastáticos. Porém, sugere-se que o diagnóstico precoce da NTG, feito de hábito nos CR, possa melhorar o prognóstico das mulheres, iniciando o tratamento de forma mais pontual, evitando-se, com isso, a ocorrência de metástases.⁹

Hipótese:

A chance de tratamento inicial inapropriado será maior entre as mulheres que residem mais distantes do centro de referência. O número de ciclos de quimioterapia será maior entre as mulheres que residem mais distantes do centro de referência. A taxa de abandono de tratamento,

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



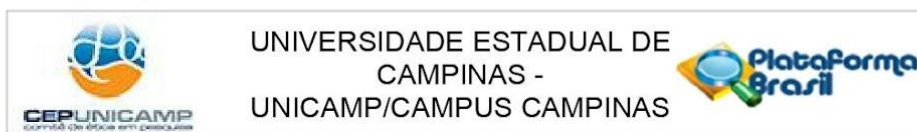
Continuação do Parecer: 6.038.154

NTG recidivante e obito sera maior entre as mulheres que residem mais distantes do centro de referencia.

Metodologia Proposta:

Estudo observacional, colaborativo, analítico, retrospectivo, de abordagem quantitativa, com análise de prontuários médicos de mulheres com diagnóstico de NTG. Por tratar-se de uma condição muito rara, será optado por uma amostra de conveniência das mulheres com NTG atendidas no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2017. Estima-se que serão obtidos 700 mulheres (em média 100 mulheres de cada centro de referência). Serão analisadas as seguintes variáveis demográficas: idade (em anos), número de gestações, paridade, etnia (branco, preto, pardo, amarelo, outras) e situação conjugal (com ou sem parceiro). A variável independente será a distância entre a residência da participante ao CR em quilômetros obtida através do software GoogleMaps®. As variáveis moderadoras serão o período entre o tempo da gestação e o início da quimioterapia (em meses), valor de hCG pré-tratamento (UI/L), início da quimioterapia fora do centro de referência, tipo de quimioterapia (agente único x múltiplos agentes), tempo para remissão (em meses), número de ciclos de quimioterapia até remissão da NTG (definindo remissão como o momento da primeira dosagem de hCG inferior a 5 UI/L), número de ciclos de quimioterapia de consolidação (definido como tratamento realizado após a remissão da NTG). O desfecho primário será a ocorrência de neoplasia metastática (avaliada pelo estadiamento, consoante critérios FIGO 2000), a necessidade de quimioterapia por múltiplos agentes para o tratamento de NTG (avaliado pelo escore prognóstico de quimiorresistência, consoante critérios da OMS/FIGO 2000) e o abandono do tratamento ainda em quimioterapia. O desfecho secundário será a ocorrência de tratamento quimioterápico inicial inadequado, abandono do tratamento com menos de 12 meses da remissão, ocorrência de quimiorresistência (definida como ocorrência de níveis de hCG em platô ou aumento na vigência de quimioterapia), ocorrência de recidiva da NTG (definido como a ocorrência de re-elevação dos níveis de hCG após sua normalização) e óbito por NTG. As mulheres incluídas no estudo do centro de referência de Campinas serão identificadas através de um livro que registra todos os casos de doença trofoblástica gestacional do Caism. O estudo se iniciará após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa. Serão avaliados casos de NTG oriundos dos seguintes centros de referência em DTG no Brasil, conforme carta de aceite de participação, compiladas no Anexo: CR do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás, CR da Maternidade-Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro, CR do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista CR do Hospital Professor

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



Continuação do Parecer: 6.038.154

Dr Jose Aristodemos Pinotti da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, CR do Hospital Universitário de Jundiaí, CR da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre CR do Hospital Geral da Universidade de Caxias do Sul. Serão incluídas pacientes com diagnóstico de NTG consoante aos critérios FIGO que tenham sido tratadas nos locais de estudo no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2017. Serão excluídas mulheres que engravidaram durante o tratamento e aquelas com diagnóstico histopatológico de tumor trofoblástico do sítio placentário e tumor trofoblástico epitelioide. Será utilizada uma ficha elaborada especialmente para esta pesquisa, contendo informações como idade, etnia, situação conjugal, paridade, distância entre a residência da participante ao CR, tipo de DTG, valor de hCG pré-tratamento, início do tratamento, tipo de tratamento e desfechos após tratamento. Essas fichas serão preenchidas através de dados existentes nos prontuários. As mulheres serão selecionadas a partir da análise do livro que registra todos os casos de DTG do CAISM. A partir dos dados dos prontuários será preenchida a ficha da pesquisa. O preenchimento da ficha será feito na sala do serviço de arquivos médicos (SAME).

Critério de Inclusão:

Serão incluídas mulheres com diagnóstico de NTG consoante aos critérios FIGO que tenham sido tratadas nos locais de estudo no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2017 com idade de 18 a 50 anos.

Critério de Exclusão:

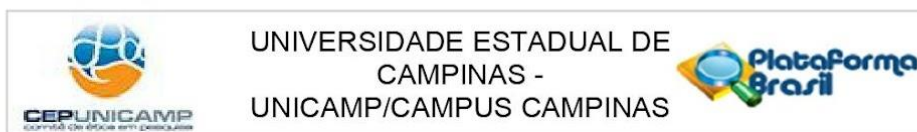
Serão excluídas mulheres que engravidaram durante o tratamento e aquelas com diagnóstico histopatológico de tumor trofoblástico do sítio placentário e tumor trofoblástico epitelioide.

Metodologia de Análise de Dados:

Serão realizadas análises da distribuição de normalidade das variáveis pelo teste de Shapiro-Wilk. As variáveis contínuas serão expressas em medianas e percentis pelo método Tukey's Hinges. As comparações entre grupos em relação às variáveis numéricas serão feitas pelo teste de Mann-Whitney para amostras independentes. Teste exato de Fisher será utilizado para as comparações entre grupos em relação às variáveis categóricas. O nível de significância será definido como um valor de $p < 0.05$. Será utilizado o Software SPSS versão 18.0.

Para estimativa do risco relativo bruto e ajustado, serão utilizados modelos de regressão de Poisson com variância robusta avaliada pela Equação de Estimativa Generalizada. O teste de Wald

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



Continuação do Parecer: 6.038.154

sera utilizado para avaliar significancia estatistica da associacao entre as variaveis predictoras e o desfecho.

Desfecho Primario:

Alaviar se a distancia ao centro de referencia interfere no prognostico da doenca trofoblastica gestacional

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primario:

Avaliar o impacto da distancia percorrida entre a residencia da participante ate o centro de referencia na ocorrencia de NTG metastatica e na necessidade de tratamento com quimioterapia por multiplos agentes no tratamento da NTG.

Objetivo Secundario:

Estimar a chance de tratamento quimioterapico inicial inapropriado e a distancia da residencia da participante ate o CR.

Associar o numero de ciclos de quimioterapia para remissao da NTG e o numero de ciclos de consolidacao do tratamento da NTG e a distancia da residencia da participante ate o CR.

Avaliar a ocorrencia de abandono de tratamento, NTG recidivante e obito de acordo com a distancia da residencia da participante ate o CR.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os pesquisadores informam o que segue:

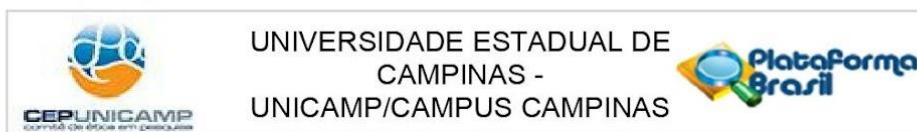
Riscos:

Nao ha riscos diretos previsivel a saude dos participantes da pesquisa.O unico risco possivel seria indireto, de perder-se a confidencialidade ou mesmo a integridade dos dados do prontuario. Para maior protecao e confiabilidade, os prontuarios serao examinados apenas pelo pesquisador associado de cada instituicao desse projeto, nao sendo permitida a reproducao dos documentos constantes no prontuario, em parte ou no todo

Benefícios:

Nao havera beneficios diretos aos participantes da pesquisa.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



Continuação do Parecer: 6.038.154

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se do Projeto de Pesquisa Multicentrico intitulado "O efeito da distancia entre a residencia das pacientes e os centros de referencia em doenca trofoblastica gestacional no seguimento e prognostico das mulheres com neoplasia trofoblastica gestacional no Brasil", sendo o Hospital CAISM/UNICAMP um Centro Colaborador e a Responsavel principal a Profa Dra Daniela Angerame Yela Gomes. Na equipe de pesquisa constam Antonio Rodrigues Braga Neto (Coordenador da Pesquisa - Professor do Departamento de Ginecologia e Obstetria, Faculdade de Medicina Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro - Centro Proponente) e demais Pesquisadores colaboradores: Elza Maria Hartmann Uberti (Maternidade Mario Totta, Irmandade Santa Casa de Misericordia de Porto Alegre); Jose Mauro Madi (Departamento Materno-Infantil, Faculdade de Medicina, Universidade de Caxias do Sul); Izildinha Maesta (Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista); Mauricio Guilherme Campos Viggiano (Departamento de Ginecologia e Obstetria, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goias) e Karayna Gil Fernandes (Departamento de Tocoginecologia, Faculdade de Medicina de Jundiai). O estudo e retrospectivo, observacional, colaborativo, analitico, de abordagem quantitativa, com analise de prontuarios medicos de pacientes com diagnostico de NTG tratadas no periodo de janeiro de 2000 a dezembro de 2017. O objetivo primario e avaliar o impacto da distancia percorrida entre a residencia da paciente ate o centro de referencia na ocorrencia de NTG metastatica e na necessidade de tratamento com quimioterapia por multiplos agentes no tratamento da NTG.

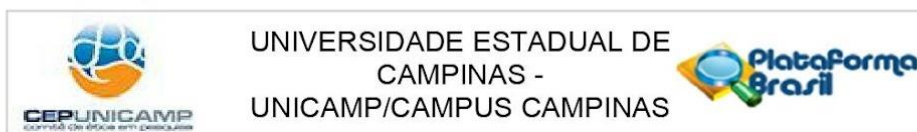
Cerca de 100 participantes serão selecionadas a partir da analise do livro que registra todos os casos de DTG do CAISM / UNICAMP. Sera utilizada uma ficha elaborada especialmente para esta pesquisa, contendo informacoes como idade, etnia, situacao conjugal, paridade, distancia entre a residencia da paciente ao CR, tipo de DTG, valor de hCG pre-tratamento, inicio do tratamento, tipo de tratamento e desfechos apos tratamento. Os dados obtidos dos prontuarios medicos serao anonimizados e as fichas estruturadas preenchidas obtidas serao digitadas em um banco excel e todo o material da pesquisa sera guardado por 5 anos. A coleta de dados tera inicio em 01/08/2023 e o orcamento previsto e de R\$ 5.000,00, arcados pelo pesquisador principal.

Este estudo ja foi aprovado pelo CEP da instituicao proponente, sob Parecer 3.922.311/2020. O Termo de Compromisso de Utilizacao dos Dados (TCUD) foi incluido.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A documentacao anexa e a seguinte:

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



Continuação do Parecer: 6.038.154

PB_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_2097406.pdf

cartarespostantg2704.pdf

Projetodtgcaismfinalcep2704.pdf

TCLNTG.pdf

TCUDDTG.pdf

frdtg.pdf

vinculodaniela.pdf

parecercircunstanciadodtg.pdf

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Pendências atendidas.

Considerações Finais a critério do CEP:

- O participante da pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).

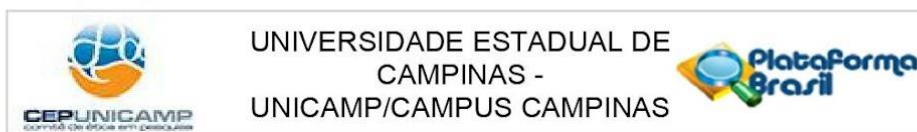
- O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).

- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



Continuação do Parecer: 6.038.154

e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas e aguardando a aprovação do CEP para continuidade da pesquisa. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.

- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

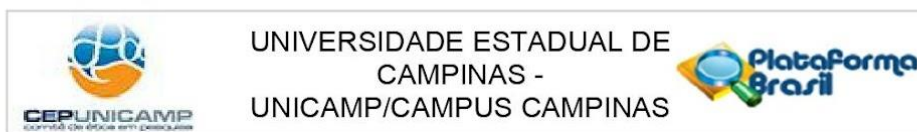
-Lembramos que segundo a Resolução 466/2012 , item XI.2 letra e, "cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento".

-O pesquisador deve 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.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2097406.pdf	27/04/2023 12:44:43		Aceito
Outros	cartarespostantg2704.pdf	27/04/2023 12:44:09	daniela angerame yela gomes	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projetodtgcaismfinalcep2704.pdf	27/04/2023 12:43:54	daniela angerame yela gomes	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLNTG.pdf	05/04/2023 16:16:59	daniela angerame yela gomes	Aceito
Outros	TCUDDTG.pdf	06/03/2023 20:47:52	daniela angerame yela gomes	Aceito
Folha de Rosto	frdtg.pdf	06/03/2023 20:47:29	daniela angerame yela gomes	Aceito
Outros	vinculodaniela.pdf	02/03/2023 22:55:04	daniela angerame yela gomes	Aceito
Outros	parecercircunstanciadodtg.pdf	02/03/2023 22:54:33	daniela angerame yela gomes	Aceito

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



Continuação do Parecer: 6.038.154

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 03 de Maio de 2023

Assinado por:

Renata Maria dos Santos Celeghini
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br

ANEXO E – Parecer consubstanciado do Hospital das Clínicas do Acre

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DO
ACRE - HCA/FUNDHACRE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: O efeito da distância entre a residência das pacientes e os centros de referência em doença trofoblástica gestacional no seguimento e prognóstico das mulheres com neoplasia trofoblástica gestacional no Brasil

Pesquisador: Antônio Rodrigues Braga Neto

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: 82809318.0.3001.5009

Instituição Proponente: Fundação Hospital Estadual do Acre - FUNDHACRE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.929.404

Apresentação do Projeto:

Apresentação do Projeto:

EMENDA: trata-se de emenda que solicita acrescentar a assistente de pesquisa a Sra. Ana Paula Vieira dos Santos Esteves CPF: 003.527.267-84; retirar da equipe de pesquisa a Sra. Ana Maria Reis Nascimento CPF: 057.233.237-84 e acrescentar na equipe de pesquisa a Sra. Renata Lopes de Oliveira CPF 090.397.657-90; acrescentar a seguinte Instituição co-participante: Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, com sua respectiva documentação como também, anexar documentações ao projeto, referentes às Instituições: Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP, Hospital Universitário da Faculdade de Medicina de Jundiaí, Universidade Federal de Pernambuco, Universidade de Caxias do Sul, Fundação e apoio ao Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás, Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre – ISCMPA e USP - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP - HCFMRP/USP.

Endereço: BR 364 - Km 02

Bairro: Distrito Industrial

CEP: 69.914-217

UF: AC

Município: RIO BRANCO

Telefone: (68)3226-4809

Fax: (68)3226-4809

E-mail: cep.hc@ac.gov.br

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DO
ACRE - HCA/FUNDHACRE



Continuação do Parecer: 2.929.404

Objetivo da Pesquisa:

já avaliados.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

já avaliados

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A emenda apresenta-se clara e foram inseridos na plataforma Brasil os documentos necessários.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os documentos apresentados encontram-se adequados.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências, o CEP tomou ciência da emenda proposta e recomenda aprovação.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme item XI.1, do Capítulo XI, da Resolução CNS nº 466/2012, a responsabilidade do pesquisador é indelegável e indeclinável e compreende os aspectos éticos e legais. Portanto, cabe ao pesquisador responsável:

- Desenvolver o projeto conforme delineado;
- Elaborar e apresentar os relatórios parciais e final;
- 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	Emenda.doc	16/08/2018 09:43:38	Antônio Rodrigues Braga Neto	Aceito

Endereço: BR 364 - Km 02
Bairro: Distrito Industrial **CEP:** 69.914-217
UF: AC **Município:** RIO BRANCO
Telefone: (68)3226-4809 **Fax:** (68)3226-4809 **E-mail:** cep.hc@ac.gov.br

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DO
ACRE - HCA/FUNDHACRE



Continuação do Parecer: 2.929.404

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.doc	26/01/2018 19:55:36	Antônio Rodrigues Braga Neto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Confidencialidade.doc	25/12/2017 10:50:30	Antônio Rodrigues Braga Neto	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO BRANCO, 01 de Outubro de 2018

Assinado por:
Maria José Lucas Mortari
(Coordenador(a))

Endereço: BR 364 - Km 02
Bairro: Distrito Industrial **CEP:** 69.914-217
UF: AC **Município:** RIO BRANCO
Telefone: (68)3226-4809 **Fax:** (68)3226-4809 **E-mail:** cep.hc@ac.gov.br

ANEXO F – Parecer substanciado da Universidade de Caxias do Sul

UNIVERSIDADE DE CAXIAS
DO SUL - RS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: O efeito da distância entre a residência das pacientes e os centros de referência em doença trofoblástica gestacional no seguimento e prognóstico das mulheres com neoplasia trofoblástica gestacional no Brasil

Pesquisador: Antônio Rodrigues Braga Neto

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: 82809318.0.3003.5341

Instituição Proponente: Universidade de Caxias do Sul-RS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.852.711

Apresentação do Projeto:

Este estudo pretende o impacto da distância percorrida entre a residência das pacientes até os centros de referência (CR) em doença trofoblástica gestacional (DTG) no seguimento e prognóstico das mulheres com neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) no Brasil. É estudo observacional, colaborativo, descritivo, de abordagem quantitativa, com análise de prontuários médicos de pacientes com diagnóstico de NTG tratadas no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2017, nos CR das seguintes instituições: Fundação Hospital Estadual do Acre, Hospital das Clínicas da UFPE, Hospital das Clínicas da UFG, Maternidade-Escola da UFRJ, Hospital das Clínicas da UNESP, Hospital das Clínicas da USP-RP, Hospital Universitário de Jundiaí, Santa Casa da Misericórdia de Porto Alegre, Hospital Geral da UCS. Serão analisadas as seguintes variáveis demográficas: idade, número de gestações, paridade, etnia e situação conjugal. A variável independente será a distância entre a residência da paciente ao CR. As variáveis moderadoras serão o período entre o tempo da gestação e o início da quimioterapia, valor de gonadotrofina coriônica humana (hCG) pré-tratamento, início da quimioterapia fora do centro de referência, tipo de quimioterapia, tempo

Endereço: FRANCISCO GETULIO VARGAS
Bairro: PETROPOLIS **CEP:** 95.070-560
UF: RS **Município:** CAXIAS DO SUL
Telefone: (54)3218-2829 **Fax:** (54)3218-2100 **E-mail:** cep-ucs@ucs.br

Continuação do Parecer: 2.852.711

para remissão, número de ciclos de quimioterapia até remissão da NTG e número de ciclos de quimioterapia de consolidação. O desfecho primário será a ocorrência de neoplasia metastática, a necessidade de quimioterapia por múltiplos agentes para o tratamento de NTG e o abandono do tratamento ainda em quimioterapia. O desfecho secundário será a ocorrência de tratamento quimioterápico inicial inapropriado, abandono do tratamento com menos de 12 meses da remissão, ocorrência de quimiorresistência, ocorrência de recidiva da NTG e óbito por NTG. Não há, no Brasil, nenhum estudo que correlacione a distância entre o Centro de Referência em DTG e o prognóstico de pacientes acometidas por NTG. Esse estudo será importante para iluminar essa questão, e mobilizar, se necessário, assistência social devida a fim de prover transporte oportuno dessas pacientes para os Centros de Referência em DTG brasileiros.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo geral

Avaliar o impacto da distância percorrida entre a residência da paciente até o centro de referência na ocorrência de NTG metastática e na necessidade de tratamento com quimioterapia por múltiplos agentes no tratamento da NTG.

Objetivos específicos

1. Estimar a chance de tratamento quimioterápico inicial inapropriado e a distância da residência da paciente até o CR.
2. Associar o número de ciclos de quimioterapia para remissão da NTG e o número de ciclos de consolidação do tratamento da NTG e a distância da residência da paciente até o CR.
3. Avaliar a ocorrência de abandono de tratamento, NTG recidivante e óbito de acordo com a distância da residência da paciente até o CR.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Por ser um estudo retrospectivo, não haverá benefícios diretos aos participantes da pesquisa. Da mesma forma, não há riscos diretos à saúde dos participantes da pesquisa. O único risco possível seria indireto, o de perder-se a confidencialidade ou mesmo a integridade dos dados do prontuário. Para maior proteção e confiabilidade, os prontuários serão examinados apenas pelo pesquisador associado desse projeto, sob supervisão do colaborador de cada instituição, não sendo permitida a reprodução dos documentos constantes no prontuário, em parte ou no todo. A identidade das pacientes também será preservada, sendo utilizada na análise do banco de dados apenas a sigla das iniciais dos nomes. Espera-se com esse trabalho encontrar dados significativos que possam melhorar a vida das mulheres brasileiras com NTG, não apenas no campo médico como também no campo político e social, ao se identificar o efeito da distância de sua residência

Endereço: FRANCISCO GETULIO VARGAS
Bairro: PETROPOLIS **CEP:** 95.070-560
UF: RS **Município:** CAXIAS DO SUL
Telefone: (54)3218-2829 **Fax:** (54)3218-2100 **E-mail:** cep-ucs@ucs.br

UNIVERSIDADE DE CAXIAS
DO SUL - RS



Continuação do Parecer: 2.852.711

até o CR em DTG como fator influenciador no prognóstico das mulheres com NTG.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Este é um estudo transversal factível, interessante sob o ponto de vista científico e social, passível de trazer informações novas e relevantes.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os Termos de apresentação obrigatória estão apresentados adequadamente.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Caxias do Sul aprova a emenda.

Futuras emendas devem ser apresentadas de forma clara e sucinta, em carta-resposta postada na opção OUTROS, com o nome carta-resposta, informando as páginas das alterações. As partes alteradas nos documentos devem ser destacadas com cor diferente ou sublinhadas.

É dever do CEP acompanhar o desenvolvimento da pesquisa por meio de relatórios parciais e final. Os relatórios devem contemplar o andamento, alterações no protocolo, cancelamento, encerramento, publicações decorrentes da pesquisa e outras informações pertinentes.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	Emenda.doc	16/08/2018 09:43:38	Antônio Rodrigues Braga Neto	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.doc	26/01/2018 19:55:36	Antônio Rodrigues Braga Neto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Confidencialidade.doc	25/12/2017 10:50:30	Antônio Rodrigues Braga Neto	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: FRANCISCO GETULIO VARGAS
Bairro: PETROPOLIS **CEP:** 95.070-560
UF: RS **Município:** CAXIAS DO SUL
Telefone: (54)3218-2829 **Fax:** (54)3218-2100 **E-mail:** cep-ucs@ucs.br

UNIVERSIDADE DE CAXIAS
DO SUL - RS



Continuação do Parecer: 2.852.711

CAXIAS DO SUL, 29 de Agosto de 2018

Assinado por:
Maria Helena Wagner Rossi
(Coordenador)

Endereço: FRANCISCO GETULIO VARGAS
Bairro: PETROPOLIS **CEP:** 95.070-560
UF: RS **Município:** CAXIAS DO SUL
Telefone: (54)3218-2829 **Fax:** (54)3218-2100 **E-mail:** cep-ucs@ucs.br

ANEXO G – Parecer consubstanciado do Hospital e Maternidade Dona Iris, Goiânia



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: O efeito da distância entre a residência das pacientes e os centros de referência em doença trofoblástica gestacional no seguimento e prognóstico das mulheres com neoplasia trofoblástica gestacional no Brasil

Pesquisador: Antônio Rodrigues Braga Neto

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: 82809318.0.3015.8058

Instituição Proponente: FUNDACAO DE APOIO AO HOSPITAL DAS CLINICAS DA UNIVERSIDADE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.127.285

Apresentação do Projeto:

A doença trofoblástica gestacional (DTG) caracteriza uma anomalia da gestação cuja etiologia advém de uma fertilização anormal gerando, dessa forma, o crescimento anárquico do epitélio trofoblástico placentário. Tem a DTG como seu marcador biológico e universal a gonadotrofina coriônica humana (hCG), fundamental não apenas para seu diagnóstico, como também para o monitoramento de remissão, progressão e cura das pacientes. Essa anomalia é singular posto que as lesões maternas originam-se do produto conceptual e não do próprio tecido materno.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar o impacto da distância percorrida entre a residência da paciente até o centro de referência na ocorrência de NTG metastática e na necessidade de tratamento com quimioterapia por múltiplos agentes no tratamento da NTG.

- Objetivos específicos

Estimar a chance de tratamento quimioterápico inicial inapropriado e a distância da residência da

Endereço: EMILIO POVOA
Bairro: VILA REDENCAO
UF: GO **Município:** GOIANIA
Telefone: (62)3956-8860
CEP: 74.845-250
E-mail: centrodeestudoshmdi@gmail.com



Continuação do Parecer: 4.127.285

paciente até o CR.

Associar o número de ciclos de quimioterapia para remissão da NTG e o número de ciclos de consolidação do tratamento da NTG e a distância da residência da paciente até o CR.

Avaliar a ocorrência de abandono de tratamento, NTG recidivante e óbito de acordo com a distância da residência da paciente até o CR.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Por ser um estudo retrospectivo, não haverá benefícios diretos aos participantes da pesquisa. Da mesma forma, não há riscos diretos à saúde dos participantes da pesquisa. O único risco possível seria indireto, de perder-se a confidencialidade ou mesmo a integridade dos dados do prontuário. Para maior proteção e confiabilidade, os prontuários serão examinados apenas pelo pesquisador associado desse projeto, sob supervisão do colaborador de cada instituição, não sendo permitida a reprodução dos documentos constantes no prontuário, em parte ou no todo. A identidade das pacientes também será preservada, sendo utilizada na análise do banco de dados apenas a sigla das iniciais dos nomes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo observacional, colaborativo, descritivo, retrospectivo, de abordagem quantitativa, com análise de prontuários médicos em papel e digitalizados de pacientes com diagnóstico de NTG. Serão avaliados casos de NTG oriundos dos seguintes centros de referência em DTG no Brasil, conforme carta de aceite de participação. O desfecho primário será a ocorrência de neoplasia metastática (avaliada pelo estadiamento, consoante critérios FIGO 2000), a necessidade de quimioterapia por múltiplos agentes para o tratamento de NTG (avaliado pelo escore prognóstico de quimiorresistência, consoante critérios da OMS/FIGO 2000) e o abandono do tratamento ainda em quimioterapia. O desfecho secundário será a ocorrência de tratamento quimioterápico inicial inapropriado, abandono do tratamento com menos de 12 meses da remissão, ocorrência de quimiorresistência (definida como ocorrência de níveis de hCG em platô ou aumento na vigência de quimioterapia), ocorrência de recidiva da NTG (definido como a ocorrência de re-elevação dos níveis de hCG após sua normalização) e óbito por NTG.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- Projeto Completo
- Emenda
- Termo de Confidencialidade

Endereço: EMILIO POVOA	CEP: 74.845-250
Bairro: VILA REDENCAO	
UF: GO	Município: GOIANIA
Telefone: (62)3956-8860	E-mail: centrodeestudoshmdi@gmail.com



Continuação do Parecer: 4.127.285

- Proposta de Dispensa do Termo de Consentimento Informado
- Cartas de Aceite das Instituições

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Emenda_2.doc	04/03/2020 16:34:17	Antônio Rodrigues Braga Neto	Aceito
Outros	Emenda_2.pdf	04/03/2020 16:33:11	Antônio Rodrigues Braga Neto	Aceito
Outros	Emenda.doc	16/08/2018 09:43:38	Antônio Rodrigues Braga Neto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Confidencialidade.doc	25/12/2017 10:50:30	Antônio Rodrigues Braga Neto	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

GOIANIA, 01 de Julho de 2020

Assinado por:
Patricia Gonçalves Evangelista Marçal
(Coordenador(a))

Endereço: EMILIO POVOA
Bairro: VILA REDENCAO
UF: GO **Município:** GOIANIA **CEP:** 74.845-250
Telefone: (62)3956-8860 **E-mail:** centrodeestudoshmdi@gmail.com

ANEXO H – Parecer consubstanciado da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre

IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICORDIA DE PORTO
ALEGRE - ISCMPA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: O efeito da distância entre a residência das pacientes e os centros de referência em doença trofoblástica gestacional no seguimento e prognóstico das mulheres com neoplasia trofoblástica gestacional no Brasil

Pesquisador: Antônio Rodrigues Braga Neto

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: 82809318.0.3002.5335

Instituição Proponente: Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre - ISCMPA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.953.911

Apresentação do Projeto:

Trata-se de estudo observacional, colaborativo, descritivo, de abordagem quantitativa, com análise de prontuários médicos de pacientes com diagnóstico de NTG tratadas no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2017, nos CR das seguintes instituições: Fundação Hospital Estadual do Acre, Hospital das Clínicas da UFPE, Hospital das Clínicas da UFG, Maternidade-Escola da UFRJ, Hospital das Clínicas da UNESP, Hospital das Clínicas da USP-RP, Hospital Universitário de Jundiaí, Santa Casa da Misericórdia de Porto Alegre, Hospital Geral da UCS. Serão analisadas as seguintes variáveis demográficas: idade, número de gestações, paridade, etnia e situação conjugal. A variável independente será a distância entre a residência da paciente ao CR. As variáveis moderadoras serão o período entre o tempo da gestação e o início da quimioterapia, valor de hCG pre-tratamento, início da quimioterapia fora do centro de referência, tipo de quimioterapia, tempo para remissão, número de ciclos de quimioterapia até remissão da NTG e número de ciclos de quimioterapia de consolidação. O desfecho primário será a ocorrência de neoplasia metastática, a necessidade de quimioterapia por múltiplos agentes para o tratamento de NTG e o abandono do

Endereço: R. Profª Annes Dias, 295 Hosp. Dom Vicente Scherer

Bairro: 6º andar - Centro **CEP:** 90.020-090

UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3214-8571 **Fax:** (51)3214-8571 **E-mail:** cep@santacasa.tche.br

IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICORDIA DE PORTO
ALEGRE - ISCMPA



Continuação do Parecer: 2.953.911

tratamento ainda em quimioterapia. O desfecho secundario sera a ocorrencia de tratamento quimioterapico inicial inapropriado, abandono do tratamento com menos de 12 meses da remissao, ocorrencia de quimiorresistencia, ocorrencia de recidiva da NTG e obito por NTG.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primario:

Avaliar o impacto da distancia percorrida entre a residencia da paciente ate o centro de referencia no prognostico de pacientes com NTG.

Objetivo Secundario:

Relacionar a distancia percorrida entre a residencia da paciente e o CR com estadiamento da NTG e escore de risco da quimiorresistencia. Estimar a chance de tratamento quimioterapico inicial inapropriado e a distancia da residencia da paciente ate o CR. Associar o numero de ciclos de quimioterapia para remissao da NTG e o numero de ciclos de consolidacao do tratamento da NTG e a distancia da residencia da paciente ate o CR. Avaliar a ocorrencia de abandono de tratamento, NTG recidivante e obito de acordo com a distancia da residencia da paciente ate o CR.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Por ser um estudo retrospectivo, nao havera beneficios diretos aos participantes da pesquisa. Da mesma forma, nao ha riscos diretos a saude dos participantes da pesquisa. O unico risco possivel seria indireto, de perder-se a confidencialidade ou mesmo a integridade dos dados do prontuario. Para maior protecao e confiabilidade, os prontuarios serao examinados apenas pelo pesquisador associado desse projeto, sob supervisao do colaborador de cada instituicao, nao sendo permitida a reproducao dos documentos constantes no prontuario, em parte ou no todo. A identidade das pacientes tambem sera preservada, sendo utilizada na analise do banco de dados apenas a sigla das iniciais dos nomes.

Benefícios:

Espera-se com esse trabalho encontrar dados significativos que possam melhorar a vida das mulheres brasileiras com NTG, nao apenas no campo medico como tambem no campo politico e social, ao se identificar o efeito da distancia de sua residencia ate o CR em DTG como fator influenciador no prognostico das mulheres com NTG.

Endereço: R. Profª Annes Dias, 295 Hosp. Dom Vicente Scherer
Bairro: 6º andar - Centro **CEP:** 90.020-090
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3214-8571 **Fax:** (51)3214-8571 **E-mail:** cep@santacasa.tche.br

IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICORDIA DE PORTO
ALEGRE - ISCMPA



Continuação do Parecer: 2.953.911

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é relevante no sentido de conhecer os dados epidemiológicos do nosso País e os dados sobre a influência das distâncias entre as residências das pacientes dos centros de referências.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Por ser um estudo retrospectivo de análise de banco de dados e prontuários não há necessidade de TCLE. Os demais termos estão adequados.

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O presente estudo encontra-se dentro das normas vigentes de pesquisa em seres humanos no nosso País.

Considerações Finais a critério do CEP:

Após avaliação do protocolo acima descrito, o presente comitê não encontrou óbices quanto ao desenvolvimento do estudo em nossa Instituição e poderá ser iniciado a partir da data deste parecer.

Obs.: 1 - O pesquisador responsável deve encaminhar à este CEP, Relatórios de Andamento dos Projetos desenvolvidos na ISCMPA. Relatórios Parciais (pesquisas com duração superior à 6 meses), Relatórios Finais (ao término da pesquisa) e os Resultados Obtidos (cópia da publicação).

2 – Para o início do projeto de pesquisa, o investigador deverá apresentar a chefia do serviço (onde será realizada a pesquisa), o Parecer Consubstanciado de aprovação do protocolo pelo Comitê de Ética.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1089095.pdf	02/09/2018 19:40:43		Aceito
Cronograma	Cronograma.doc	02/09/2018 19:40:00	Antônio Rodrigues Braga Neto	Aceito

Endereço: R. Profº Annes Dias, 295 Hosp. Dom Vicente Scherer
Bairro: 6º andar - Centro **CEP:** 90.020-090
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3214-8571 **Fax:** (51)3214-8571 **E-mail:** cep@santacasa.tche.br

IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICORDIA DE PORTO
ALEGRE - ISCMPA



Continuação do Parecer: 2.953.911

Outros	Declaracao_de_confidencialidade_sujeito.pdf	02/09/2018 19:33:32	Antônio Rodrigues Braga Neto	Aceito
Outros	Formulario_de_inscricao_projeto_pesquisa.pdf	02/09/2018 19:32:40	Antônio Rodrigues Braga Neto	Aceito
Outros	Declaracao_de_autorizacao_chefia.pdf	02/09/2018 19:31:43	Antônio Rodrigues Braga Neto	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_de_isencao_de_onus.pdf	02/09/2018 19:29:45	Antônio Rodrigues Braga Neto	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaracao_utilizacao_dados_prontuarios.pdf	02/09/2018 19:29:16	Antônio Rodrigues Braga Neto	Aceito
Outros	Resposta_pendencia2.doc	02/09/2018 19:21:22	Antônio Rodrigues Braga Neto	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.doc	26/01/2018 19:55:36	Antônio Rodrigues Braga Neto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Confidencialidade.doc	25/12/2017 10:50:30	Antônio Rodrigues Braga Neto	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

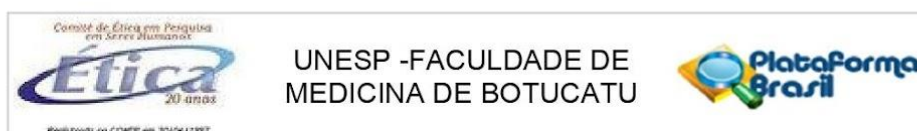
Não

PORTO ALEGRE, 10 de Outubro de 2018

Assinado por:
ELIZETE KEITEL
(Coordenador(a))

Endereço: R. Profº Annes Dias, 295 Hosp. Dom Vicente Scherer
Bairro: 6º andar - Centro **CEP:** 90.020-090
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3214-8571 **Fax:** (51)3214-8571 **E-mail:** cep@santacasa.tche.br

ANEXO I – Parecer consubstanciado da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: O efeito da distância entre a residência das pacientes e os centros de referência em doença trofoblástica gestacional no seguimento e prognóstico das mulheres com neoplasia trofoblástica gestacional no Brasil

Pesquisador: Antônio Rodrigues Braga Neto

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: 82809318.0.3005.5411

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.934.290

Apresentação do Projeto:

Emenda ao projeto de pesquisa

Número do Parecer: 2.879.321

Objetivo da Pesquisa:

ver parecer 2.879.321

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

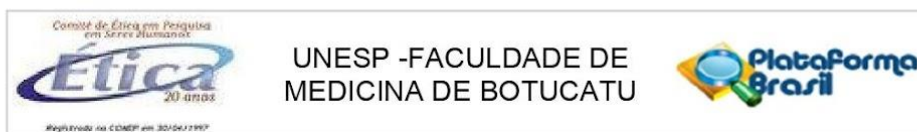
ver parecer 2.879.321

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto com parecer 2.879.321, retorna com emenda.

Autores solicitam acrescentar pesquisadores ao projeto, instituições co-participantes e

Endereço: Chácara Butignolli, s/n
Bairro: Rubião Junior
UF: SP
Município: BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1609
CEP: 18.618-970
E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 2.934.290

documentações.

Acrescentar:

- assistente de pesquisa a Sra. Ana Paula Vieira dos Santos Esteves CPF: 003.527.267-84;
- Sra. Renata Lopes de Oliveira CPF 090.397.657-90 (equipe de pesquisa)

Retirar da equipe de pesquisa a Sra. Ana Maria Reis Nascimento CPF: 057.233.237-84.

Acrescentar a Instituição co-participante: Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, com sua respectiva documentação como também, anexar documentações ao projeto, referentes às Instituições: Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP, Hospital Universitário da Faculdade de Medicina de Jundiaí, Universidade Federal de Pernambuco, Universidade de Caxias do Sul, Fundação e apoio ao Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás, Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre – ISCMPA e USP - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP - HCFMRP/USP.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

emenda apresentada de forma adequada, sem restrições à sua aprovação.

Recomendações:

Sem recomendações

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise, o Colegiado deliberou APROVAÇÃO da emenda ao projeto de pesquisa apresentada.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme deliberação do Colegiado em reunião ordinária do Comitê de Ética em Pesquisa da FMB/UNESP, realizada em 1º de outubro de 2018, o documento enviado na forma de "Emenda", se encontra APROVADO, sem (com) necessidade de envio à CONEP.

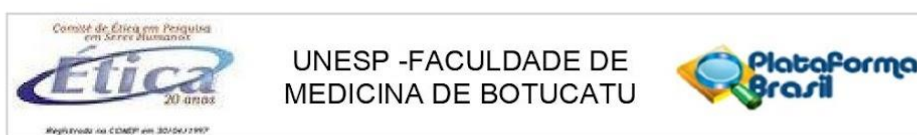
Atenciosamente,

Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	Emenda.doc	16/08/2018 09:43:38	Antônio Rodrigues Braga Neto	Aceito

Endereço: Chácara Butignolli, s/n
Bairro: Rubião Junior **CEP:** 18.618-970
UF: SP **Município:** BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1609 **E-mail:** cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 2.934.290

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.doc	26/01/2018 19:55:36	Antônio Rodrigues Braga Neto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Confidencialidade.doc	25/12/2017 10:50:30	Antônio Rodrigues Braga Neto	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 03 de Outubro de 2018

Assinado por:

SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador(a))

Endereço: Chácara Butignolli, s/n
Bairro: Rubião Junior **CEP:** 18.618-970
UF: SP **Município:** BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1609 **E-mail:** cep@fmb.unesp.br

ANEXO J – Parecer consubstanciado do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão / Universidade de São Paulo



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: O efeito da distância entre a residência das pacientes e os centros de referência em doença trofoblástica gestacional no seguimento e prognóstico das mulheres com neoplasia trofoblástica gestacional no Brasil

Pesquisador: Antônio Rodrigues Braga Neto

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: 82809318.0.3004.5440

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP -

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.882.090

Apresentação do Projeto:

De acordo com o parecer da instituição proponente.

Objetivo da Pesquisa:

De acordo com o parecer da instituição proponente.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

De acordo com o parecer da instituição proponente.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

De acordo com o parecer da instituição proponente.

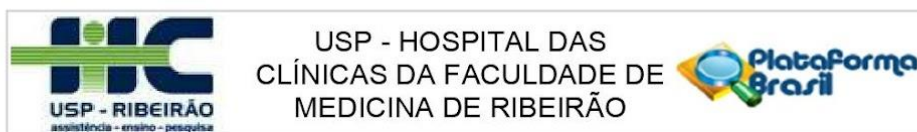
Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

De acordo com o parecer da instituição proponente.

Recomendações:

N/A

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br



Continuação do Parecer: 2.882.090

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O CEP tomou ciência e concorda com o parecer da instituição proponente e aprova o HCFMRP-USP como coparticipante da pesquisa.

Considerações Finais a critério do CEP:

“O CEP do HC e da FMRP-USP concorda com o parecer ético emitido pelo CEP da Instituição Proponente, que cumpre as Resoluções Éticas Brasileiras, em especial a Resolução CNS 466/12. Diante disso, o HCFMRP-USP, como instituição co-participante do referido projeto de pesquisa, está ciente de suas co-responsabilidades e de seu compromisso no resguardo da segurança e bem-estar dos sujeitos desta pesquisa, dispondo de infra-estrutura necessária para a garantia de tal segurança e bem-estar”.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	Emenda.doc	16/08/2018 09:43:38	Antônio Rodrigues Braga Neto	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.doc	26/01/2018 19:55:36	Antônio Rodrigues Braga Neto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Confidencialidade.doc	25/12/2017 10:50:30	Antônio Rodrigues Braga Neto	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIBEIRAO PRETO, 10 de Setembro de 2018

Assinado por:
MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
(Coordenador)

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900
UF: SP Município: RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br

