

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Valdete Aparecida Ribeiro da Silva

**Quimioterapia domiciliar e hospitalar com
metotrexato/ácido folínico por 8 dias para neoplasia
trofoblástica gestacional de baixo risco: uma comparação
dos resultados em dois centros de referência terciários**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual
Paulista “Júlio de Mesquita
Filho”, Câmpus de Botucatu,
para obtenção do título de
Doutora em Tocoginecologia.

Orientador (a): Profa .Dra Izildinha Maestá
Coorientador: Prof Dr. Roberto Antonio Araújo Costa
Coorientador(a):Prof Dr. Neil Horowitz

Botucatu
2023

Valdete Aparecida Ribeiro da Silva

Quimioterapia domiciliar e hospitalar com metotrexato/ ácido folínico por 8 dias para neoplasia trofoblástica gestacional de baixo risco: uma comparação dos resultados em dois centros de referência terciários

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutora em Tocoginecologia

Orientador (a): ProfaDra Izildinha Maestá
Coorientador: Prof Dr. Roberto Antonio Araújo Costa
Coorientador: Prof.Dr. Neil Horowitz

Botucatu

2023

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: MARIA CAROLINA A. CRUZ E SANTOS-CRB 8/10188

Silva, Valdete Aparecida Ribeiro.

Quimioterapia domiciliar e hospitalar com metotrexato/ácido folínico por 8 dias para neoplasia trofoblástica gestacional de baixo risco : uma comparação dos resultados em dois centros de referência terciários / Valdete Aparecida Ribeiro Silva. - Botucatu, 2023

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Izildinha Maestá

Coorientador: Roberto Antonio Araújo Costa

Coorientador: Neil Horowitz

Capes: 40101150

1. Metotrexato. 2. Doença trofoblástica gestacional.
3. Tratamento Domiciliar.

Palavras-chave: Metotrexato; Neoplasias trofoblásticas gestacionais; Tratamento domiciliar.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Botucatu



ATA DA DEFESA PÚBLICA DA TESE DE DOUTORADO DE VALDETE APARECIDA RIBEIRO DA SILVA, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM TOCOTGINECOLOGIA, DA FACULDADE DE MEDICINA.

Aos 15 dias do mês de dezembro do ano de 2023, às 15:00 horas, por meio de Videoconferência, realizou-se a defesa de TESE DE DOUTORADO de VALDETE APARECIDA RIBEIRO DA SILVA, intitulada **Quimioterapia domiciliar e hospitalar com metotrexato/ácido folínico por 8 dias para neoplasia trofoblástica gestacional de baixo risco: uma comparação dos resultados em dois centros de referência terciários**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Profa. Dra. IZILDINHA MAESTA (Orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Depto. de Ginecologia e Obstetrícia / FM/Botucatu - Unesp, Prof. Dr. JOSÉ CARLOS PERAÇOLI (Participação Presencial) do(a) Depto. de Ginecologia e Obstetrícia / FM/Botucatu - Unesp, Profa. Dra. FLÁVIA NEVES BUELONI DIAS (Participação Presencial) do(a) Depto. de Ginecologia e Obstetrícia / FM/Botucatu - Unesp, Prof. Dr. ANTÔNIO RODRIGUES BRAGA NETO (Participação Virtual) do(a) Depto. de Ginecologia e Obstetrícia e Depto. Materno-Infantil / FM/Rio de Janeiro - UFRJ e FM/Niterói - UFF, Profa. Dra. SUE YAZAKI SUN (Participação Virtual) do(a) Depto. de Obstetrícia / EPM/São Paulo - Unifesp. Após a exposição pela doutoranda e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: APROVADO. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.


Prof. Dra. IZILDINHA MAESTA



Dedicatória

A minha mãe, Maria José Marques, por ser minha companhia em todos os momentos da vida e por mostrar-me que a oração e a fé são os melhores remédios para poder vencer as batalhas que a vida nos lança.



Agradecimientos

À Deus, só tenho a agradecer a vida e o momento que estou vivendo, obrigada pela oportunidade de chegar até aqui, em que fortaleceste em cada segundo.

Aos meus sobrinhos que tanto amo João Gabriel, Walter Neto, Diogo Octávio e Miguel Francisco, Vitor, vocês fazem os meus dias serem muito mais felizes.

Aos meus irmãos Ubirajara, Romualdo e Silvana, vocês são sempre o apoio que eu preciso e vocês fazem o caminho ser leve.

Aos meus cunhados Alessandro, Simone e Janaina obrigada por estarem comigo na nossa família.

A Aparecida, minha madrinha em Botucatu, obrigada por tudo que fazes por mim

As amigas por vibrar pelas minhas vitórias, Renata Devidé que sempre torceu por mim, Thais Anfilô por estar comigo em momentos importantes, pela amizade e companheirismo sempre.

À Mariza Branco, obrigada pela amizade, carinho e por me apoiar nos momentos que preciso

A Renata Lack Ranniger por ser uma amiga incrível que a pós-graduação me deu presente.

A Mikaelly, Rachelle e Patricia Vasconcellos gratidão sempre pela amizade.

A Profa Dra Izildinha Maestá obrigada, pela oportunidade dada a mim com esse estudo, por me possibilitar, conceber construir desde a formulação desse projeto, que foi da construção metodológica, da análise dos resultados até a preparação do manuscrito. Por ser um exímio de profissionalismo e humanização.

Ao prof. Hélio Rubens de Carvalho Nunes, grata por elaborar as estatísticas desta tese e a análise dos resultados.

À Solange Sako, secretaria da Pós-graduação em Tocoginecologia, Janete Aparecida Herculano Nunes Silva, e Diego Cezario Bovolim de Oliveira supervisores técnica da Seção de Pós Graduação da Unesp, por serem pessoas atenciosas nas horas, que nos pós graduamos nos fazendo trilhar esse caminho de uma maneira mais harmoniosa.

Às pacientes com Doença Trofoblástica assistidas no Centro de Referência Botucatu, Deus proteja

sempre vocês, por apresentarem ternura, continuidade e amor à vida, sem vocês nenhum estudo seria possível. Que a Luz do Espírito Santo ilumine sempre o dia a dia de cada uma.



Sumário

RESUMO	13
ABSTRACT	15
1. INTRODUÇÃO.....	17
2. OBJETIVO.....	21
3. MÉTODOS.....	23
4. RESULTADOS.....	29
5. DISCUSSÃO.....	31
6. CONCLUSÃO	35
7. REFERÊNCIAS.....	37
8. FIGURAS E TABELAS	43
9. ANEXOS.....	47



Resumo

Objetivo: Comparar efetividade e segurança dos tratamentos domiciliar e institucional (hospitalar) de pacientes com neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) de baixo risco recebendo metotrexato/ácido folínico-regime de 8 dias (MTX/FA-8 dias), em dois centros regionais de referência terciária.

Métodos: Estudo de coortes múltiplas retrospectivas com participantes que receberam tratamento quimioterápico de primeira linha consistindo de MTX/FA-8 dias para NTG de baixo risco, com seguimento de pelo menos 12 meses nos Centros, Centro Doença Trofoblástica de Botucatu- UNESP, Brasil (quimioterapia domiciliar-80 pacientes) ou New England Trophoblastic Disease Center, Harvard Medical School, USA (quimioterapia hospitalar-61 pacientes), no período de 1995-2020. Não foram incluídas aquelas com tratamento inicial por histerectomia, outros regimes de metotrexato, actinomicina-D ou poliquimioterapia. As variáveis estudadas foram hCG pré-tratamento, estadiamento/escore de risco, ocorrência de resposta completa sustentada, falha devido à resistência/recidiva/toxicidade, número de ciclos de MTX/FA-8 dias, tempo de remissão e sobrevida. Os resultados foram comparados por meio dos testes de Mann-Whitney, Qui-quadrado ou Exato de Fisher.

Resultados: Não houve diferença estatística entre as pacientes tratadas em domicílio ou em ambiente hospitalar quanto ao valor de hCG pré-tratamento, estágio da NTG, percentual de remissão completa sustentada (Domiciliar:72,5% vs Hospitalar:78,7%, $p=0,518$), resistência (Domiciliar:20% vs Hospitalar:15%, $p=0,558$) e toxicidade com necessidade de mudança de agente único de quimioterapia (Domiciliar:3,5% vs Hospitalar:3,3%, $p=1,000$). No entanto, houve diferença significativa na mediana do escore de risco (Domiciliar:2 vs Hospitalar:1, $p=0,002$) e número mediano de ciclos (Domiciliar: 3 ciclos vs Hospitalar: 2 ciclos; $p=0,001$). Uma vez que cada ciclo corresponde ao tempo de duas semanas, este foi o tempo adicional que as pacientes que receberam tratamento domiciliar levaram para alcançar a remissão (Domiciliar: 57 dias vs Hospitalar: 41 dias; $p=0,001$). Todas as pacientes sobreviveram.

Conclusão: Este estudo apresentou a funcionalidade do tratamento domiciliar da NTG de baixo risco com regime MTX/FA-8 dias. A comparação dos resultados do tratamento domiciliar versus hospitalar mostrou proporção semelhante de remissão completa sustentada, sem alteração da ocorrência de falha por toxicidade. O tempo de remissão de duas semanas a mais para aquelas que fizeram tratamento domiciliar foi relacionado ao maior escore de risco apresentado por estas pacientes.

Palavras-chave: Neoplasias trofoblásticas gestacionais, Metotrexato, Tratamento domiciliar



Abstract

Abstract: Objective: To compare the effectiveness and safety of home-based versus hospital-based treatment for patients with low-risk gestational trophoblastic neoplasia (GTN) receiving 8-day methotrexate/folinic acid (8-day MTX/FA).

Methods: Retrospective multiple-cohort study with participants who received first-line chemotherapy treatment with 8-day MTX/FA for low-risk GTN, with at least 12 months of follow-up at either the Botucatu Trophoblastic Disease Center-UNESP, Brazil (home-based chemotherapy - 80 patients) or the New England Trophoblastic Disease Center, Harvard Medical School, USA (hospital-based chemotherapy - 61 patients), from 1995 to 2020. Patients initially treated with hysterectomy, other methotrexate regimens, actinomycin-D, or polychemotherapy were not included. The variables studied were pre-treatment hCG, staging/risk score, sustained complete response, failure due to resistance/recurrence/toxicity, number of 8-day MTX/FA cycles, time to remission, and survival. Comparisons were performed using the Mann-Whitney test, Chi-square test, or Fisher's exact test.

Results: There was no statistical difference between patients treated at home or in a hospital setting regarding pre-treatment hCG value, GTN stage, sustained complete remission rate (home-based: 72.5% vs. hospital-based: 78.7%, $p=0.518$), resistance rate (home-based: 20% vs. hospital-based: 15%, $p=0.558$), and rate of toxicity requiring a shift in single-agent chemotherapy (home-based: 3.5% vs. hospital-based: 3.3%, $p=1.000$). However, there was a significant difference in the median risk score (home-based: 2 vs. Hospital: 1, $p=0.002$) and median number of cycles (home-based: 3 cycles vs. hospital-based: 2 cycles; $p=0.001$). Since each cycle lasts 14 days, time to remission was 14 days longer among patients receiving home-based treatment (home-based: 57 days vs. hospital-based: 41 days; $p=0.001$). All patients survived.

Conclusion: This study demonstrated the feasibility of home-based chemotherapy with 8-day-MTX/FA for low-risk GTN. Home- and hospital-based treatment showed a similar rate of sustained complete remission, with no change in the frequency of failure due to toxicity. The additional two-week remission time observed in those undergoing home-based treatment was associated with the higher risk score presented by these patients.

Keywords: Gestational trophoblastic neoplasms, Methotrexate, Home-based treatment



1. Introdução

Introdução

O termo neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) refere-se a um grupo de tumores originários da proliferação anormal de células trofoblásticas da placenta que secretam quantidades persistentes de gonadotrofina coriônica humana (hCG) (Seckl et al., 2010; Berkowitz & Goldstein, 2013). Em mais de 50% dos casos, a NTG é precedida pela ocorrência de gravidez molar. O risco de desenvolvimento de NTG é de 15–20% após mola hidatiforme completa (MHC) e 1–4% após mola hidatiforme parcial (MHP) (Berkowitz & Goldstein, 2009; Lurain, 2011). As taxas globais de cura observadas após tratamento de NTG excedem 90% (Seckl et al., 2010). Essa notável curabilidade se deve a efeitos sinérgicos entre a quimioterapia citotóxica e a avaliação dos títulos de hCG, um marcador biológico confiável e sensível utilizado na orientação e monitoramento do tratamento de NTG, bem como para definição da remissão.

De acordo com os critérios de estadiamento da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetria (*FIGO Oncology Committee*, 2002) e o sistema de escore prognóstico modificado da Organização Mundial de Saúde, primeiramente idealizado por Bagshawe (Bagshawe, 1976), os estágios FIGO I–III com escore de 0-6 identificam NTG de baixo risco. Entretanto, estágio FIGO IV, ou qualquer estágio acompanhado de um escore ≥ 7 , indicam alto risco de resistência à quimioterapia com agente único e risco de recidiva. Nesses casos, o tratamento inicial com quimioterapia combinada é recomendado de forma a otimizar os resultados (Kohorn, 2001; *FIGO Oncology Committee*, 2002; Ngan et al., 2018).

A neoplasia trofoblástica gestacional de baixo risco pode ser efetivamente tratada por quimioterapia com agente único, geralmente metotrexato (MTX) ou actinomicina D (ActD). Uma grande variedade de regimes tem sido utilizada, com chance de remissão variando de 50% a 90%. Essa variação nas taxas de resposta ao tratamento inicial reflete diferenças nas doses, vias de administração e esquemas, bem como diferentes critérios utilizados na seleção das pacientes (Seckl et al., 2010; Allazam et al., 2012; Berkowitz et al., 2014; Maestá et al., 2018). O tratamento com MTX associado ao ácido folínico (FA), regime de 8 dias, é o mais amplamente utilizado por ser menos tóxico que o MTX isolado ou ActD como agente único (Bagshawe & Wilde, 1964; Berkowitz et al., 1986; Seckl et al., 2013; Maestá et al., 2018). Ao contrário da ActD, o MTX não causa perda de cabelos, produz menos náuseas e vômitos e menor supressão da medula óssea (Lertkhachonsuk et al., 2009; Goldstein & Berkowitz, 2012; Mangili et al., 2014; Froeling & Seckl, 2014).

Ademais, em estudo realizado numa coorte de 871 mulheres tratadas com MTX no Charing Cross Hospital (Savage et al., 2015), com uma média de seguimento de 16,9 anos, o uso do MTX não mostrou efeito significativo sobre o risco de um segundo tumor ou de menopausa precoce. Dessa forma, a recomendação é iniciar o tratamento da NTG de baixo risco com MTX e prosseguir a partir desse ponto.

As pacientes que desenvolvem resistência, recidiva ou substancial toxicidade ao tratamento inicial são usualmente tratadas com êxito por regimes alternativos de quimioterapia, com taxa de sobrevida geral de praticamente 100% (Chapman-Davis et al., 2012; Sita-Lumsden et al., 2012; Biscaro et al., 2015; Berkowitz et al., 1986; Maestá et al., 2018).

Diante das altas taxas de cura da NTG de baixo risco, os principais pontos para o tratamento é a minimização de eventos adversos, garantia de adesão ao tratamento bem como diminuição do custo. No Reino Unido, o tratamento com MTX/FA pode ser realizado no domicílio ou em serviços de saúde, próximos do domicílio da paciente (Seckl et al., 2013). No Brasil, o tratamento quimioterápico pode ser realizado em ambiente hospitalar ou ambulatorial com requisitos de biossegurança, baseado em normas técnicas estabelecidas pelo Conselho Federal de Enfermagem (COFEN, 2018). Isto inclui manipulação dos medicamentos quimioterápicos em capela de fluxo laminar, uso de equipamentos de proteção individual (EPI) e descarte adequado de resíduos quimioterápicos, gerados no processo de manipulação e de administração dos medicamentos quimioterápicos. Nos Estados Unidos, o tratamento hospitalar, pois a paciente necessita deslocar-se para o hospital para receber administração de MTX (Maestá et al., 2018).

A NTG apresenta forte impacto psicossocial (Wenzel et al., 2004; Ferreira et al., 2009; Ireson et al., 2018), que influencia significativamente a vida de mulheres jovens, em plena idade de inserção no mercado de trabalho e de responsabilidades familiares. Por esse motivo, independentemente do local da administração do metotrexato, é de grande importância que orientações educativas adequadas à realidade social sejam fornecidas às pacientes e seus familiares. Existem relatos de não adesão ao tratamento quimioterápico pelas pacientes/famílias que passam pela NTG (Cortés-Charry et al., 2006; Nzayisenga et al., 2016), provavelmente relacionada à falta de entendimento sobre a doença, o tratamento e a não disponibilidade de equipe multidisciplinar (Maestá & Braga, 2012). Informações completas referentes à toxicidade do tratamento com MTX

podem diminuir a morbidade e, até mesmo, óbito por complicação do tratamento quimioterápico (Gueye et al., 2016).



2. Objetivos

Objetivos

Geral

- ✓ Comparar efetividade e segurança dos tratamentos domiciliar e institucional (hospitalar) de pacientes com NTG de baixo risco recebendo MTX associado ao ácido folínico (FA), regime de 8 dias, em dois centros regionais de referência terciária.

Específico

- ✓ Avaliar a resposta aos tratamentos domiciliar e institucional (hospitalar) de pacientes com NTG de baixo risco recebendo MTX associado ao ácido folínico (FA) quanto à ocorrência de remissão completa, resistência e recidiva e toxicidade graus 3 ou 4 (CTCAE, version 5.0)

3. Métodos

Métodos

Delineamento e participantes

Este estudo de coorte múltipla retrospectiva incluiu pacientes com NTG de baixo risco (FIGO score < 7) (FIGO Oncology Committee, 2002), que receberam tratamento quimioterápico de primeira linha consistindo de MTX/FA – 8 dias em ambiente hospitalar no New England Trophoblastic Disease Center (NETDC), ou que foram atendidas no Centro de Doença Trofoblástica de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (CDTB) e receberam o mesmo tratamento em ambiente domiciliar (domicílio/centro de saúde próximo à residência da paciente), entre 1995 e 2020. Os critérios de exclusão utilizados foram: uso de quimioprofilaxia no esvaziamento uterino de mola hidatiforme, perda do seguimento antes de 12 meses após o término da quimioterapia e informações clínicas incompletas em prontuários médicos.

Fontes de dados

Os dados foram extraídos dos sistemas de informação do NETDC e do CDTB. Prontuários médicos (eletrônico e em papel) foram utilizados para a coleta de informações sobre o resultado do tratamento em termos de efetividade e segurança.

Critérios de diagnóstico e estadiamento da NTG

A NTG pós-molar de baixo risco foi diagnosticada, nos dois centros de estudo, com base nos critérios da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (*FIGO Oncology Committee*, 2002): curva de hCG sérico em platô (variação $\pm 10\%$) por pelo menos 3 semanas consecutivas (dias 1, 7, 14 e 21); curva de hCG em elevação (aumento $> 10\%$) por pelo menos 2 semanas consecutivas (dias 1, 7 e 14); hCG elevado por mais que 6 meses; diagnóstico histopatológico de coriocarcinoma.

As dosagens séricas do hormônio hCG foram realizadas pelo analisador ARCHITECT® i2000 SR (laboratório ABBOTT), pelo método imunoenzimático quimioluminescente de micropartículas (CMIA). A sensibilidade analítica do método é $< 1,2$ mUI/mL e o valor de referência é $< 5,0$ mUI/mL.

Antes do início da quimioterapia, foram realizados exame clínico e ginecológico, radiografia de tórax (duas incidências pósterio-anterior e perfil) e ultrassonografia transvaginal com Doppler para determinar o estadiamento e os fatores de risco prognósticos da NTG pós-molar, conforme diretrizes internacionais (Seckl et al., 2013; Ngan et al., 2018). Na presença de metástases pulmonares ou sintomas locais, a investigação foi complementada com ressonância magnética ou tomografia computadorizada do cérebro e do abdômen.

Tratamento quimioterápico

Em ambas as coortes (hospitalar-NETDC e domiciliar-CTDB) utilizou-se o regime de metotrexato/ácido folínico – 8 dias (MTX/FA), com poucas diferenças de manejo.

No NETDC, as pacientes receberam a aplicação intramuscular do MTX (1 mg/kg/dia) no *Brigham and Women's Hospital*, nos dias 1, 3, 5 e 7 do ciclo, em esquema ambulatorial, com atuação de equipe multidisciplinar especializada no tratamento de pacientes com NTG. O ácido folínico foi administrado por via oral (0,1 mg/kg), nos dias 2, 4, 6 e 8, no próprio domicílio da paciente.

Às pacientes atendidas no CTDB, foi fornecida à paciente, logo após o diagnóstico, uma caixa de isopor contendo 4 seringas de polipropileno pré-carregadas com MTX e prontas para serem aplicadas por via intramuscular nos dias 1, 3, 5 e 7, bem como quatro comprimidos de ácido folínico (15 mg), de uso oral para serem ingeridos nos dias 2, 4, 6 e 8 em domicílio. As injeções de MTX, preparadas em capela de fluxo Laminar Classe II B2 pelo farmacêutico da farmácia de quimioterapia do CDTB- FMB, foram identificadas com o nome completo da paciente, tipo de medicamento a ser administrado, dosagem indicada pelo médico especialista e via de administração (Cofen, 2018). A caixa de isopor foi adequada para o transporte de medicamentos de forma a manter o acondicionamento correto do medicamento MTX, e assim suportar as mudanças de temperatura de determinadas regiões (RDC 653/2022). Juntamente com a caixa de isopor e as seringas de MTX, a família recebeu uma receita com a prescrição médica (anexo 1) para a administração do medicamento por enfermeira ou farmacêutico em ambiente domiciliar. O armazenamento e o acondicionamento do MTX foram realizados de acordo com as orientações fornecidas pela médica especialista, e segundo as normas do fabricante (Respaud et al., 2014; Chularojanamontri et al., 2020, Rose e Iking-Konert,

2021). De forma a respeitar a importância da biossegurança do profissional na administração do medicamento de quimioterapia, e para a proteção do coletivo e do meio ambiente, foram seguidas todas as ações estabelecidas pelo Cofen (Cofen, 2018). Sendo assim, as pacientes foram orientadas a devolver ao CDTB as seringas de MTX já utilizadas dentro de caixa de papel rígido, de um material forte e durável, com múltiplas camadas de papelão de alta densidade, capaz de suportar o transporte sem deformar ou rasgar.

A administração do tratamento quimioterápico em ambiente domiciliar foi feita no próprio domicílio da paciente ou em serviços de saúde próximos à sua residência (Unidade Básica de Saúde, Hospital de atenção secundária ou Unidade de Pronto Atendimento (UPA)), com classificação secundário de atendimento aos pacientes conforme determina o Ministério da Saúde (Brasil, 2021) e de acordo com a definição do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2022).

Todas as pacientes, nos dois centros, e suas famílias receberam orientações para minimizar a toxicidade do MTX, verbalmente e por escrito (anexo 2). Além disso, foi disponibilizado à paciente e sua família o contato do especialista para comunicação, eletrônica (telefone, WhatsApp e e-mail) para o caso de dúvidas ou preocupações com o tratamento e eventos adversos. No tratamento domiciliar a especialista do centro de referência forneceu todo o suporte técnico a equipe de enfermagem do serviço secundário, para saneamento de dúvidas.

Variáveis estudadas

Variável independente - Regime Domiciliar/Hospitalar)

Potenciais confundidores: idade (anos), histologia da MH (Parcial/Completa), tempo de persistência (dias), hCG pré-tratamento, doença metastática, estágio (I/II/III), escore de risco (0-2/3-4/5-6).

Desfechos: remissão sustentada (sim/não), tipo de falha (Resistência/Substancial toxicidade/Recidiva), número de ciclos de MTX/FA - 8dias, tempo para remissão (dias), taxa de sobrevida.

Definições

Remissão completa sustentada –pelo menos 12 meses com valores normais de hCG (<5 UI/L) depois de alcançada a remissão (a remissão é considerada quando a normalização das concentrações de hCG (data do primeiro valor normal de hCG < 5 UI/L) é observada por três dosagens consecutivas, geralmente com intervalos de uma ou duas semanas entre elas).

Falha do tratamento: ocorrência de necessidade de troca do regime quimioterápico devido a toxicidade a MTX; quimioresistência; e recidiva da doença.

Resistência: platô de hCG de $\pm 10\%$ ao longo de 2 semanas ou um reaumento em pelo menos um valor de hCG, na vigência do tratamento quimioterápico com MTX/FA – 8 dias;

Recidiva: ocorrência de duas elevações nos valores de hCG, depois de alcançada a remissão e depois de afastadas outras causas de reaumento de hCG (nova gravidez ou suas complicações como abortamento, gravidez ectópica, mola hidatiforme, hCG hipofisária perimenopausa, teste de hCG falso positivo (*phantom* hCG por anticorpos heterófilos ou substâncias interferentes (cannabis, carbamazepina, metadona, prometazina)).

Toxicidade: eventos adversos do MTX definidos e classificados por órgãos e sistemas (SOC) e categorizados em termos de gravidade de acordo com os critérios apresentados em *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, version 5.0, anexo)*.

Análise estatística

Os locais de tratamento (domiciliar e hospitalar) em relação aos potenciais confundidores e em relação aos desfechos foram comparados por meio dos testes de Mann-Whitney, Qui-quadrado ou Exato de Fisher. Diferenças foram consideradas estatisticamente significativas se $p < 0,05$. Análises foram feitas com o software SPSS versão 21.

Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (CAAE: 83479518.0.0000.5411). No *New England Trophoblastic Disease Center*, este estudo tem aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do *Brigham and Women's Hospital* (IRB Protocol 2004P001372).



4. Resultados

Conforme cronograma, foi feita construção do fluxograma das pacientes com neoplasia trofoblástica gestacional a partir dos registros do banco de dados do Centro de Doença Trofoblástica de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (CDTB-Unesp).

Este estudo incluiu um total de 146 pacientes: 80 tratadas em domicílio (CDTB) e 61 em ambiente hospitalar (NETDC) (Figura 1).

Entre as pacientes tratadas no CDTB (domiciliar), a maioria era mais jovem (Dom.: 25,5 x Hosp.: 32,0; $p < 0,001$), apresentou uma maior frequência de cor parda ou preta (Dom.: 26.2% x Hosp.: 3.3%; $p < 0,001$), tempo de persistência uma semana mais longo (Dom.: 56,0 x Hosp.: 48,0; $p = 0,016$) e maior mediana do escore de risco (Domiciliar:2vsHospitalar:1, $p=0,002$) em comparação àquelas tratadas em ambiente hospitalar. O valor de hCG pré-tratamento, presença de metástase e estágio da NTG não apresentaram diferença estatística entre os tratamentos domiciliar e hospitalar (Tabela 1).

Não houve diferença estatística entre as coortes estudadas quanto ao percentual de remissão completa e tipos de falha de tratamento (resistência, toxicidade e recidiva). A única diferença significativa observada foi no número mediano de ciclos (Dom.: 3 ciclos x Hosp.: 2 ciclos; $p = 0,001$). O tempo para remissão foi 2 semanas mais longo entre as pacientes que receberam tratamento domiciliar (Dom.: 57,5 dias x Hosp.: 41,0 dias; $p = 0,001$). Todas as pacientes sobreviveram, mesmo aquelas que tiveram falha do tratamento de primeira linha com MTX/FA – 8 dias alcançaram a remissão completa com tratamento de resgate. Não foram observadas diferenças significantes nas proporções de remissão sustentada entre as pacientes tratadas em domicílio (72,5%) ou em ambiente hospitalar (78,7%) ($p = 0,518$). Similarmente, análise de regressão logística múltipla ajustada por idade não mostrou associação entre local de tratamento e chance de remissão sustentada (OR ajustado = 0,65, 95%CI = 0,28–1,47, $p = 0,304$). (Tabela 2).



5. Discussão

Discussão

Este estudo demonstrou que a efetividade e segurança do tratamento quimioterápico com MTX/FA – 8 dias em domicílio é comparável à obtida em ambiente hospitalar.

De modo geral, não houve diferença de estadiamento da NTG pós-molar de baixo risco entre as participantes deste estudo tratadas em ambiente hospitalar ou domiciliar. No entanto, a mediana do escore de risco em mulheres que receberam tratamento domiciliar foi maior quando comparado àquelas que realizaram tratamento hospitalar (Domiciliar: 2 vs Hospitalar: 1). A maioria das participantes deste estudo, nos dois grupos, apresentou estágio I e escore de risco de 0-2. Esses achados também foram observados em estudos prévios de NTG pós-molar de baixo risco realizados no CDTB (Ramírez et al., 2022) e no NETDC (Maestá et al., 2020). No entanto, as mulheres tratadas em domicílio (CDTB) apresentaram menor idade, o que nos levou a utilizar um modelo estatístico ajustado por idade na avaliação da resposta ao tratamento com MTX/FA – 8 dias.

A proporção de sucesso do tratamento primário com MTX/FA – 8 dias foi alta, tanto em pacientes que receberam tratamento domiciliar (72,5%), como entre pacientes tratadas em ambiente hospitalar (78,7%). A ocorrência de falha por resistência, recidiva ou substancial toxicidade foi similar entre os grupos estudados. Os resultados obtidos em ambiente hospitalar foram comparáveis àqueles reportados em estudos prévios de tratamento nesse ambiente (Sita-Lumsden et al., 2012; Maestá et al., 2018; Poli et al., 2021).

Quanto aos resultados obtidos em ambiente domiciliar, a comparação com outros estudos sobre efetividade e segurança do tratamento de NTG baixo risco com o regime MTX/FA – 8 dias não foi possível, pois de acordo com pesquisa realizada em bases de dados (LILACS, BVS, Web of Science, Pubmed, Embase e Scopus) e na internet conforme DeCS e MeSH, através das palavras chaves tratamento domiciliar, metotrexato, neoplasia trofoblástica gestacional e nenhum trabalho desse tipo foi encontrado.

Existem diversos estudos sobre o uso domiciliar do metotrexato para doenças não neoplásicas como artrite reumatóide, artrite idiopática juvenil e psoríase, mas com diferenças de doses, vias de administração e esquemas, bem como no uso de ácido fólico em substituição ao ácido folínico (Hudry et al., 2017; Sadeghinia, Daneshpazhooh, 2021; Straalen et al., 2023).

O MTX é um antagonista do folato que é utilizado não somente no tratamento de NTG, mas também em várias outras condições tais como artrite reumatóide, psoríases e outras doenças inflamatórias. A utilização desse agente pode estar associada a efeitos adversos possivelmente causados por deficiência de folato. Dessa forma, a suplementação com folato poderia vir a reduzir os efeitos adversos do MTX. Alguns estudos, realizados em pacientes com outras condições que não a NTG, sugerem que o ácido fólico, em substituição ao ácido folínico, poderia reduzir ainda mais a ocorrência de eventos adversos, desde que administrado em maior dosagem (Kruger et al, 2023). Por outro lado, de acordo com Fischer et al., se os eventos adversos do MTX não puderem ser controlados adequadamente com a suplementação de ácido fólico durante o tratamento, a troca por ácido folínico deve ser considerada (Fischer et al. 2020). Entretanto, atualmente não existem diretrizes claramente estabelecidas a esse respeito (Ravaei & Rubini, 2021).

Nossos achados de maior número de ciclos de MTX/FA – 8 dias (3 versus 2 ciclos) e tempo mais longo para alcançar a remissão da doença (57 versus 41 dias) entre pacientes tratadas em ambiente domiciliar são justificados pelo maior escore de risco apresentado por essas pacientes. Esses achados são consistentes com aqueles apresentados em estudo realizado no New England Trophoblastic Disease Center em 2013, que constatou um aumento médio de 17 dias no tempo para a remissão de hCG para cada incremento de uma unidade no escore de risco (Maesta et al., 2013).

É interessante observar que a estabilidade do metotrexato em seringas de polipropileno pré-carregadas com antecedência de vários dias não acarreta prejuízo aos resultados obtidos. Diversos estudos em doenças não neoplásicas demonstraram a manutenção da efetividade e segurança do tratamento com metotrexato pré-preparado em seringas, desde que observadas as orientações para conservação apropriada do medicamento (Respaud et al., 2014; Chularojanamontri et al., 2022; Lucas et al., 2019; Salomon et al., 2020).

Neste estudo, o tratamento quimioterápico domiciliar demonstrou grandes vantagens, quando comparado com a quimioterapia hospitalar, em relação a tempo e local da administração, custo hospitalar, bem como qualidade de vida e mobilidade da paciente (Sharma et. al, 2021). Aliado a isso, a disponibilização do contato do especialista para a paciente e sua família tirarem dúvidas sobre o tratamento e o suporte local de equipe multidisciplinar foram críticos para o uso seguro do metotrexato em domicílio e evitou

erros comuns e preocupante descritos em alguns estudos, como prescrições incorretas, e complicações graves que geralmente aconteceram por não se tratar médico especialista. (Vial et al., 2019; Ouellete et al., 2022). Em nosso estudo, o especialista promoveu o contato com as pacientes através de telemedicina, com os exames solicitados e os resultados obtidos sendo discutidos online (Sirintrapun et al., 2018; Horowitz et al., 2020; Braga et al., 2020), o que também contribuiu para um acompanhamento pós-tratamento eficaz.

As limitações deste estudo foram as inerentes ao seu desenho retrospectivo e o pequeno número da amostra, que pode diminuir a precisão das estimativas. Além disso, é possível que diferenças sociodemográficas e culturais entre as participantes de cada centro possam ter influenciado os resultados obtidos. No CDTB algumas das pacientes que realizaram o tratamento quimioterápico domiciliar habitavam em municípios a longas distâncias do centro especializado, enfrentando dificuldade para deslocar-se a mais de 80 km de distância (Silva et al, 2023). E embora ambos os centros participantes deste estudo sejam regionais, o NETDC, é um centro com muitos recursos onde a grande maioria das pacientes tem plano de saúde, enquanto no CDTB as pacientes mais frequentemente não têm plano de saúde e os recursos são limitados. Entretanto, este estudo inédito sobre a funcionalidade do tratamento domiciliar da NTG de baixo risco com regime MTX/FA – 8 dias, poderá incentivar outros centros de referência a adotarem o tratamento domiciliar e assim promover impacto decisivo na qualidade de vida das pacientes com NTG-pós-molar de baixo risco.

6. Conclusão

Em conclusão, este estudo mostrou que a remissão completa sustentada ocorreu para a maioria das pacientes com NTG de baixo risco tratadas com MTX/FA – 8 dias qualquer que tenha sido o tipo de manejo do tratamento, domiciliar ou hospitalar. As proporções de falha por resistência, recidiva ou substancial toxicidade foram semelhantes às reportadas em estudos prévios, independentemente se tratamento foi efetuado em domicílio ou em ambiente hospitalar. A duração da quimioterapia foi duas semanas mais longa para as pacientes que receberam tratamento domiciliar, o que é correspondente a um ciclo de MTX/FA – 8 dias e foi relacionado ao maior escore de risco apresentado por estas pacientes. A tomada de decisão compartilhada com a paciente e sua família é importante para determinar o âmbito domiciliar ou hospitalar do tratamento da NTG de baixo risco com o regime MTX/FA – 8 dias.



7. Referências

Alazzam M, Tidy J, Hancock BW, Osborne R, Lawrie TA. First-line chemotherapy in lowrisk gestational trophoblastic neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;7. doi: 10.1002/14651858.CD007102.pub3.

Bagshawe KD. Risk and prognostic factors in trophoblastic neoplasia. *Cancer.* 1976;38(3):1373-85.

Berkowitz RS, Goldstein DP. Clinical practice. Molar pregnancy. *N Engl J Med.* 2009;360(16):1639-45.

Berkowitz RS, Goldstein DP. Current advances in the management of gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol.* 2013;128(1):3-5.

Berkowitz RS, Goldstein DP, Bernstein MR. Ten year's experience with methotrexate and folinic acid as primary therapy for gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol.* 1986;23:111-8.

Berkowitz RS, Goldstein DP, Horowitz NS. Management options of gestational trophoblastic disease. *Curr Obstet Gynecol Rep.* 2014;3:76-83.

Biscaro A, Braga A, Berkowitz RS. Diagnosis, classification and treatment of gestational trophoblastic neoplasia. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2015;37(1):42-51.

International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journal: sample references [Internet]. Bethesda: U.S. National Library of Medicine; 2017 [last updated 2017 Dec 28; cited 2018 May 2]. Available from: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html
National Library of Medicine. List of journals indexed in Index Medicus. Washington: NLM; 2008. 337p.

Braga A, Elias KM, Elias KM, Horowitz NS, Berkowitz RS. How to Optimize the Management of Gestational Trophoblastic Disease During the Coronavirus Disease Era? *Am J Obstet Gynecol*. 2020 May 29:S0002-9378(20)30598-6. doi: 10.1016/j.ajog.2020.05.042.

Chapman-Davis E, Hoekstra AV, Rademaker AW, Schink JC, Lurain JR. Treatment of nonmetastatic and metastatic low-risk gestational trophoblastic neoplasia: factors associated with resistance to single-agent methotrexate chemotherapy. *Gynecol Oncol*. 2012;125(3):572-5.

Chularojanamontri L, Wongpraparut C, Silpa-Archa N, Chaiyabutr C, Pruksaeakanan C, Klinniyom A, Junnu S, Srisawat C. 30Patient-ready syringes containing 25 mg/mL methotrexate can be kept at temperature ranging from 4 °C to 37 °C for up to 12 weeks for use in psoriatic and rheumatologic conditions *J Dermatolog Treat*. 2022 Mar;33(2):1023-1028. doi: 10.1080/09546634.2020.1800570. Epub 2020 Jul

Cortés-Charry R, Figueira LM, García-Barriola V, de Gómez M, Vivas Z, Salazar A. Gestational trophoblastic neoplasia: clinical trends in 8 years at Hospital Universitario de Caracas. *J Reprod Med*. 2006;51(11):888-91.

COFEN. Conselho Federal de Enfermagem. Regulamento técnico da atuação dos profissionais de enfermagem em quimioterapia antineoplásica. Anexo da resolução COFEN nº 0569/2018 [Internet]. Brasília; 2018.

Curry SL, Blessing JA, DiSaia PJ, Soper JT, Twiggs LB. A prospective randomized comparison of methotrexate, dactinomycin, and chlorambucil versus methotrexate, dactinomycin, cyclophosphamide, doxorubicin, melphalan, hydroxyurea, and vincristine in "poor prognosis" metastatic gestational trophoblastic disease: a Gynecologic Oncology Group study. *Obstet Gynecol*. 1989;73(3 Pt 1):357-62.

Ferreira EG, Maestá I, Michelin OC, de Paula RC, Consonni M, Rudge MV. Assessment of quality of life and psychologic aspects in patients with gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med*. 2009;54(4):239-44.

FIGO Oncology Committee Report. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000. FIGO Oncology Committee. *Int J Gynecol Obstet*. 2002;77(3):285-7.

Froeling FE, Seckl MJ. Gestational trophoblastic tumours: an update for 2014. *Curr Oncol Rep*. 2014;16(11):408.

Horowitz N.S., Berkowitz R.S., Elias K.M. Considering changes in the recommended human chorionic gonadotropin monitoring after molar evacuation. *Obstet Gynecol.* 2020 Jan;135(1):9-11. doi: 10.1097/AOG.0000000000003625.PMID: 31809444

Hudry C, Lebrun A, Moura B, Zinovieva E, Backers O, Herman-Demars H Evaluation of Usability and Acceptance of a New Autoinjector Intended for Methotrexate Subcutaneous Self-Administration in the Management of Rheumatoid Arthritis. *.Rheumatol Ther.* 2017 Jun;4(1):183-194. doi: 10.1007/s40744-017-0057-3. Epub 2017 Feb 27.PMID: 28243967

Gagne JJ, Thompson L, O'Keefe K, Kesselheim AS. Innovative research methods for studying treatments for rare diseases: methodological review. *BMJ.* 2014;349:g6802. doi: 10.1136/bmj.g6802.

Goldstein DP, Berkowitz RS. Current management of gestational trophoblastic neoplasia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2012;26:111-31.

Gueye M, Ndiaye-Gueye MD, Kane Gueye SM, Moreau JC. Fatal Cases of Gestational Trophoblastic Neoplasia in a National Trophoblastic Disease Reference Center in Dakar Senegal. *Int J MCH AIDS.* 2016;5(1):32-8.

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;11:73-7.

IBGE biblioteca.ibge.gov.br/index.php/biblioteca-catalogo. **Censo Demográfico 2022.**

Ireson J, Jones G, Winter MC, Radley SC, Hancock BW, Tidy JA. Systematic review of health-related quality of life and patient-reported outcome measures in gestational trophoblastic disease: a parallel synthesis approach. *Lancet Oncol.* 2018 Jan;19(1):e56-e64. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30686-1.

Lertkhachonsuk AA, Israngura N, Wilailak S, Tangtrakul S. Actinomycin D versus methotrexate-folinic acid as the treatment of stage I, low-risk gestational trophoblastic neoplasia: a randomized controlled trial. *Int J Gynecol Cancer.* 2009;19(5):985-8.

Lucas CJ, Dimmitt SB, Martin JH.Optimising low-dose methotrexate for rheumatoid arthritis-A review *Br J Clin Pharmacol.* 2019 Oct;85(10):2228-2234. doi: 10.1111/bcp.14057. Epub 2019 Aug 9

Lurain JR. Gestational trophoblastic disease II: classification and management of gestational trophoblastic neoplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(1):11-8.

Maestá I, Braga A. Challenges of the treatment of patients with gestational trophoblastic

disease Rev Bras Ginecol Obstet. 2012;34(4):143-6.

Maestá I, Growdon WB, Goldstein DP, Bernstein MR, Horowitz NS, Rudge MV, Berkowitz RS. Prognostic factors associated with time to hCG remission in patients with low-risk postmolar gestational trophoblastic neoplasia Gynecol Oncol. 2013 Aug;130(2):312-6. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.05.017. Epub 2013 May 23.PMID: 23707672

Maestá I, Nitecki R, Horowitz NS, Goldstein DP, de Freitas Segalla Moreira M, Elias KM, et al. Effectiveness and toxicity of first-line methotrexate chemotherapy in low-risk postmolar gestational trophoblastic neoplasia: The New England Trophoblastic Disease Center experience. Gynecol Oncol. 2018;148(1):161-7.

Maestá I, de Freitas Segalla Moreira M, Rezende-Filho J, Bianconi MI, Jankilevich G, Otero S, Correa Ramirez LA, Sun SY, Elias K, Horowitz N, Braga A, Berkowitz R. Outcomes in the management of high-risk gestational trophoblastic neoplasia in trophoblastic disease centers in South America Int J Gynecol Cancer. 2020 Sep;30(9):1366-1371. doi: 10.1136/ijgc-2020-001237. Epub 2020 May 5.PMID: 32376739

Ouellette S, Shah R, Razi S, Ashforth G, Wassef C. Fatal low-dose methotrexate toxicity: A case report and literature review Dermatol Ther. 2022 Dec;35(12):e15945. doi: 10.1111/dth.15945. Epub 2022 Nov 14.PMID: 36259229

Ravaei A, Rubini M. Rescuing effect of folates on methotrexate cytotoxicity in human trophoblast cells Clin Exp Rheumatol. 2022 Jul;40(7):1403-1410. doi: 10.55563/clinexprheumatol/t1srve. Epub 2021 Oct 19.PMID: 34665710

_____. Resolução RDC n.º653; 24 DE Março DE 2022. Altera a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 430, de 8 de outubro de 2020 Dispõe sobre as Boas Práticas de Distribuição, Armazenagem e de Transporte de Medicamentos. . **D.O.U. Diário Oficial da União; Poder Executivo**, publicado em 30/03/2022. Edição: 61 Seção: 1 Página: 313

Respaud R, Gaudy AS, Arlicot C, Tournamille JF, Viaud-Massuard MC, Elfakir C, Antier D. Implementation Study of Patient-Ready Syringes Containing 25 mg/mL Methotrexate Solution for Use in Treating Ectopic Pregnancy Biomed Res Int. 2014;2014:689308. doi: 10.1155/2014/689308. Epub 2014 May 12.PMID: 24900977

Rose K, Iking-Konert C.Z Medications when travelling with underlying inflammatory rheumatic disease. Rheumatol. 2021 Sep;80(7):611-619. doi: 10.1007/s00393-021-01061-9. Epub 2021 Aug 13

Sadeghinia A, Daneshpazhooh M Immunosuppressive drugs for patients with psoriasis during the COVID-19 pandemic era. A review. *J Dermatol Ther.* 2021 Jan;34(1):e14498. doi: 10.1111/dth.14498. Epub 2020 Nov 10. PMID: 33141519 Review.

Sharma D, Wojtynek J, Fox KM, Cooper C, Dokubo I. Cost of home vs clinic administration of paclitaxel in metastatic breast cancer *Am J Manag Care.* 2021 Feb;27(2 Spec. No.):SP46-SP50. doi: 10.37765/ajmc.2021.88563. Epub 2020 Dec 24.

Sirintrapun SJ, Lopez AM. Telemedicine in cancer care. *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book.* (38), 540–545 (2018)

Silva VARD, Maestá I, Costa RAA, Campos AA, Braga A, Horowitz N, Elias KM, Berkowitz R. Geographical Health District and Distance Traveled Influence on Clinical Status at Admission of Patients with Gestational Trophoblastic Disease *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2023 Jul;45(7):e384-e392. doi: 10.1055/s-0043-1772179. Epub 2023 Aug 18. PMID: 37595595

Solomon DH, Glynn RJ, Karlson EW, Lu F, Corrigan C, Colls J, Xu C, MacFadyen J, Barbhaiya M, Berliner N, Dellaripa PF, Everett BM, Pradhan AD, Hammond SP, Murray M, Rao DA, Ritter SY, Rutherford A, Sparks JA, Stratton J, Suh DH, Tedeschi SK, Vanni KMM, Paynter NP, Ridker PM. Adverse Effects of Low-Dose Methotrexate: A Randomized Trial *Ann Intern Med.* 2020 Mar 17;172(6):369-380. doi: 10.7326/M19-3369. Epub 2020 Feb 18. PMID: 32066146

Straalen J W, Akay G, Kouvwenberg C V, Roock S, Ayuso V K, Wulffraat N M, Boer J, Swart J F, Methotrexate therapy associated with a reduced rate of new-onset uveitis in patients with biological-naïve juvenile idiopathic arthritis 2023 Apr; 9 (2): e 003010 doi: 10.1136/rmdopen- 2023-003010

Vial T, Patat AM, Boels D, Castellan D, Villa A, Theophile H, Torrents R, Kassai B. Adverse consequences of low-dose methotrexate medication errors: data from French poison control and pharmacovigilance centers *Joint Bone Spine.* 2019 May;86(3):351-355. doi: 10.1016/j.jbspin.2018.09.006. Epub 2018 Sep 19. PMID: 30243781



8. Figura e Tabelas

Figura 1. Fluxograma das pacientes com neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) no total de 146 pacientes: 80 tratadas em domicílio (CDTB) e 61 em ambiente hospitalar (NETDC)

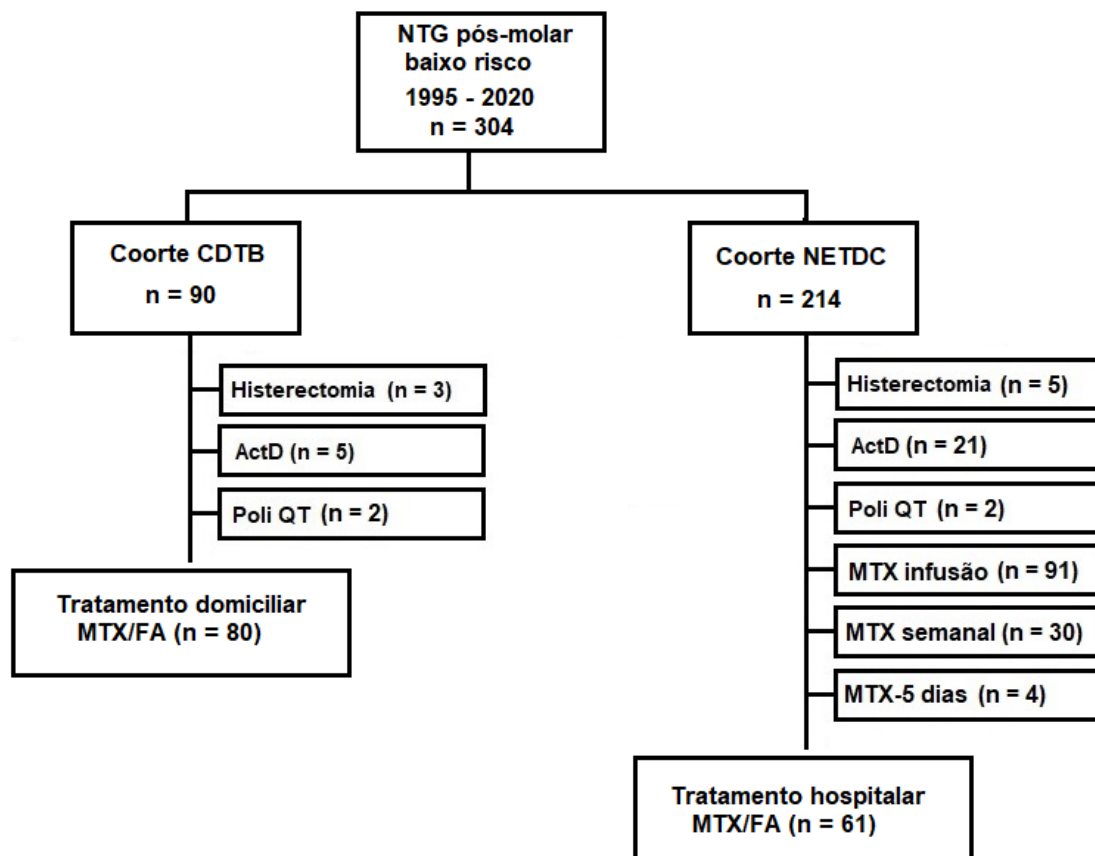


Tabela 1. Características das pacientes com neoplasia trofoblástica gestacional de baixo risco pré-tratamento com MTX/FA – 8 dias no CDTB (domiciliar) versus NETDC (hospitalar).

Variável	CDTB-Domiciliar (n=80)	NETDC-Hospitalar (n=61)	p
Idade (anos)	25.5 (20.2 ; 32.0)	32.0 (28.0 ; 35.0)	$< 0.001^{(1)}$
IMC ≥ 25 kg/m ²	33/77 (42.9)	18/57 (31.6)	0,211 ⁽³⁾
Queixa principal			
Sangramento transvaginal	18 (22.5)	23 (37.7)	0.075 ⁽³⁾
Náusea	1 (1.2)	2 (3.2)	0.578 ⁽²⁾
Histologia da MH			
Parcial	3 (3.8%)	6 (9.8%)	0.180 ⁽²⁾
Completa	75 (96.2%)	55 (90.2%)	
Tempo de persistência (dias) ^(a)	56.0 (40.2 ; 87.5)	48.5 (32.0 ; 65.5)	0.016 ⁽¹⁾
hCG pré-tratamento	7457 (1666 ; 24353)	3486 (506 ; 22378)	0.153 ⁽¹⁾
Doença metastática	8/78 (10.3%)	8/61 (13.1%)	0.790 ⁽³⁾
Estágio			
I	72 (90.0%)	53 (86.9%)	0.818 ⁽²⁾
II	1 (1.3%)	2 (3.3%)	
III	7 (8.8%)	6 (9.8%)	
Escore de risco	2 (1 ; 3)	1 (0 ; 2)	0.002 ⁽¹⁾
Escore de risco			
0-2	55 (68.8%)	48 (78.7%)	0.296 ⁽³⁾
3-4	19 (23.8%)	8 (13.1%)	
5-6	6 (7.5%)	5 (8.2%)	

CDTB: Centro de Doença Trofoblástica de Botucatu, Universidade Estadual Paulista.

NETDC: *New England Trophoblastic Disease Center, Harvard Medical School.*

MH: mola hidatiforme.

(a) Tempo de persistência: intervalo de tempo (dias) entre o esvaziamento molar e diagnóstico da NTG pós-molar.

(1) Mann-Whitney test

(2) Fisher's exact test

(3) Qui-quadrado

Tabela 2. Resultado do tratamento da neoplasia trofoblástica gestacional de baixo risco com MTX/FA – 8 dias no CDTB (domiciliar) versus NETDC (hospitalar).

Resposta	CDTB-Domiciliar (n=80)	NETDC-Hospitalar (n=61)	<i>p</i>
Sucesso			
Remissão sustentada	58 (72.5%)	48 (78.7%)	0.518 ⁽¹⁾
Falha			
Resistência	16 (20.0%)	9 (14.7%)	0.558 ⁽²⁾
Substancial toxicidade	3 (3.75%)	2 (3.3)	1.000 ⁽²⁾
Recidiva	3 (3.75%)	2 (3.3%)	1.000 ⁽²⁾
Número de ciclos de MTX-8d	3.0 (2.5 ; 5.0)	2.0 (2.0 ; 4.0)	0.001 ⁽³⁾
Tempo para remissão (dias) ^(a)	57.5 (42.0 ; 72.2)	41.0 (30.0 ; 56.0)	0.001 ⁽³⁾
Sobreviventes (%)	80 (100%)	61 (100%)	1.000 ⁽²⁾

CDTB: Centro de Doença Trofoblástica de Botucatu, Universidade Estadual Paulista.

NETDC: *New England Trophoblastic Disease Center, Harvard Medical School.*

(a) Tempo de remissão: intervalo de tempo (dias) entre o início do tratamento com MTX/FA – 8 dias e o primeiro valor normal de hCG com remissão sustentada.

Crude odds ratio = 0.71, 95%CI = 0.32–1.56, p-value = 0.400.

Adjusted odds ratio for age = 0.65, 95%CI = 0.28 – 1.47, p-value = 0.304.

(1) Qui-quadrado

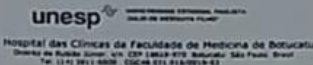
(2) Fisher's exact test

(3) Mann-Whitney



Anexos

Anexo 1 – Receita Prescrição para administração do MTX pelo profissional de enfermagem ou farmacêutico



RECEITUÁRIO

Identificação do Prescritor:

Nome: Izildinha Maestá	CRM: 61.171-SP
Unidade / Enfermaria: Obstetrícia	Telefone: (14) 3811-6233

1º CICLO DE METOTREXATE (MTX) COM ÁCIDO FOLÍNICO

DATA	MEDICAMENTO	DOSE	VIA	CONFIRMAR
23/08/2023	Metotrexate	59,0 mg	IM	
24/08/2023	Ácido Folínico	15 mg	VO	
25/08/2023	Metotrexate	59,0 mg	IM	
26/08/2023	Ácido Folínico	15 mg	VO	
27/08/2023	Metotrexate	59,0 mg	IM	
28/08/2023	Ácido Folínico	15 mg	VO	
29/08/2023	Metotrexate	59,0 mg	IM	
30/08/2023	Ácido Folínico	15 mg	VO	

E-MAIL: i.maesta@unesp.br

Observação: a injeção de metotrexate é aplicada em região glútea, por via intramuscular. Este medicamento não é irritante ou vesicante e não apresenta efeitos colaterais imediatos. É aconselhável que o Profissional de saúde use máscara e luvas para aplicação do medicamento.

OBS.: o conteúdo colocado na seringa (2,3 mL) corresponde a 59,0 mg de metotrexato . Peso em 23/08/2023 = 59,0 kg

Botucatu, 23 de agosto de 2023.

Assinatura do médico	Carimbo
----------------------	---------

Anexo 2 – Orientações a família sobre eventos adversos



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Botucatu

Efeitos Colaterais da quimioterapia

Tratamento quimioterápico da Neoplasia trofoblástica pós-molar

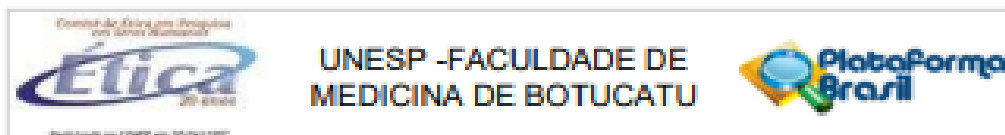
- ❖ **Náuseas e vômitos:** Para evitá-los fazer dieta leve fracionada.
Se necessário – Medicamentos – Metoclopramida (Plasil) e Dimenidrato (Dramin B6), comprimidos; tomar um comprimido via oral cada 8 horas ou 12 horas - ou Nauseidron (Vonau ou ondasetrona) 1 comprimido via oral cada 8 ou 12 horas.
- ❖ **Mucosite (feridas na boca):** Para evitá-la utilizar canudo para tomar suco de frutas cítricas (o uso do canudo protege a mucosa oral);
Se tiver mucosite – Medicamentos – Bepantol Líquido – frasco – fazer bochechos 3 a 4 vezes ao dia e desprezar;
- Nistatina Solução (Micostatin) – aplicar com um conta gota nas lesões, fazer bochecho e engolir; aplicar o Micostatin após bochecho com Bepantol.
- ❖ **Para dor abdominal ou dor torácica:** Tylenol (paracetamol) 500 mg (comprimidos) – tomar um comprimido cada 8 horas ou cada 6 horas via oral (conforme necessário);
Se a dor não resolver com Tylenol 500 mg, acrescentar Tramadol 50 mg (1 comprimido) cada 8 horas ou cada 6 horas via oral (conforme necessário). Quando ocorre a dor abdominal, é bom repetir hemograma (ver número de leucócitos) e ver exame para infecção urinária (urocultura).
- ❖ **Diarreia:** Dieta obstipante. Buscopan simples 1 comprimido cada 8 horas ou 6 horas via oral e ficar atento aos sintomas de desidratação.
- ❖ **FEBRE:** Interromper imediatamente a quimioterapia e contatar o seguinte número de telefone (14) 99769-0769; E-mail: i.maesta@unesp.br
- ❖ **Irritação nos olhos (secura):** Colírio Systane UL ou Hyabak – aplicar gotas (duas ou três gotas) em cada olho várias vezes ao dia.

Não utilizar vitaminas ou medicamentos anti-inflamatórios (exemplos: Profenid, Diclofenaco, Aspirina) durante a quimioterapia. Não se expor ao sol nem a ventos frios. Evitar contato com pessoas doentes e evitar ambientes fechados.

Não precisa comprar todos esses medicamentos. Só quando precisar, de acordo com os sinais e sintomas de toxicidade.

Lembre-se sempre de falar conosco (email ou telefone) se tiver alguma dúvida.

Faculdade de Medicina de Botucatu – Departamento de Ginecologia e Obstetrícia
Distrito de Rubião Júnior, s/n CEP 18618-970 Botucatu São Paulo Brasil
Tel /Fax 55 14 3811 xxxxx email@fmb.unesp.br



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Quimioterapia domiciliar e hospitalar com metotrexato / ácido folínico por 8 dias para neoplasia trofoblástica gestacional de baixo risco: uma comparação dos resultados em dois centros de referência terciários

Pesquisador: Izeldinha Maestà

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 63422722.1.0000.5411

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.696.813

Apresentação do Projeto:

As informações apresentadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa.

Introdução breve

A neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) de baixo risco pode ser efetivamente tratada por quimioterapia com agente único, geralmente metotrexato (MTX) associado ao ácido folínico (FA) por ser menos tóxico que o MTX isolado ou actinomicina D. Não há estudos confrontando resultados entre centros regionais de características socioeconômicas diferentes e o local da aplicação do MTX: domicílio (ou em serviços de saúde próximos) versus tratamento institucional (hospitalar).

Hipótese:

O tratamento domiciliar ou em local próximo do domicílio apresenta efetividade e segurança semelhantes aquele realizado em ambiente hospitalar, com menor exposição biológica e riscos inerentes ao deslocamento para mulheres com neoplasia trofoblástica gestacional de baixo risco.

Metodologia:

Desenho e participantes

Trata-se de um estudo de coortes múltiplas retrospectivas com participantes que receberam

Endereço: Chácara Gulgnelli, s/n

Bairro: Rubião Junior

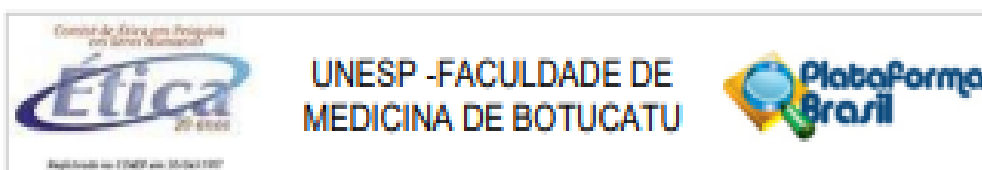
CEP: 16.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 5.696.613

tratamento quimioterápico de primeira linha consistindo de metotrexato/ácido folínico por 8 dias (MTX/AF) para neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) de baixo risco (FIGO score < 7) (FIGO Oncology Committee, 2002), no New England Trophoblastic Disease Center (NETDC) e no Centro de Doença Trofoblástica de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (CDTB), entre 2002 e 2020. Fonte de dados A identificação das mulheres com NTG de baixo risco será obtido por intermédio de bancos de dados do NETDC e CDTB.

Critérios de diagnóstico e estadiamento da NTG

O diagnóstico de NTG pos-molar de baixo risco é feito com base nos critérios da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO Oncology Committee, 2002): curva de hCG sérico em platô (variação $\pm 10\%$) por pelo menos 3 semanas consecutivas (dias 1, 7, 14 e 21); curva de hCG em elevação (aumento $> 10\%$) por pelo menos 2 semanas consecutivas (dias 1, 7 e 14); hCG elevado por mais que 6 meses; diagnóstico histopatológico de coriocarcinoma. As dosagens séricas do hormônio hCG são realizadas pelo analisador ARCHITECT® i2000 SR (laboratório ABBOTT) pelo método imunoenzimático quimioluminescente de micropartículas (CMIA). A sensibilidade analítica do método é $< 1,2$ mUI/mL e o valor de referência é $< 5,0$ mUI/mL. O valor de referência (hCG < 5 UI/L) é considerado para a remissão. Antes do início da quimioterapia, avaliação clínica, laboratorial e por imagem é realizada para determinar o estadiamento e os fatores de risco prognósticos da NTG pos-molar, conforme diretrizes internacionais (Seck et al., 2013; Ngan et al., 2018): exame clínico e ginecológico, radiografia de tórax (duas incidências postero-anterior e perfil) e ultrassonografia transvaginal com Doppler. Quando metastases pulmonares ou sintomas locais estão presentes, ressonância magnética ou tomografia computadorizada do cérebro e do abdômen complementam a investigação. Os dois Centros de Referência adotam os critérios diagnósticos e de estadiamento acima apresentados. Prontuários médicos (eletrônico e em papel) serão utilizados para informações referentes às características das participantes (idade, cor, índice de massa corporal (IMC $\text{peso}/\text{altura}^2$ em kg/m^2), número de gestações, paridade, história obstétrica de mola previa), da doença (tipo histológico de mola hidatiforme (completa/parcial), número de esvaziamentos uterino, tempo para o diagnóstico da NTG (intervalo entre o primeiro esvaziamento uterino e início da quimioterapia), hCG sérico pré-tratamento, presença de doença metastática, estadiamento/escore de risco FIGO (Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia) e do tratamento (resultado do tratamento e eventos adversos relacionados a quimioterapia, tanto auto-relatados assim como verificados pela equipe). O resultado do tratamento será categorizado em remissão sustentada, resistência, necessidade de agente único alternativo devido a toxicidade, recidiva. Os eventos adversos do metotrexato serão

Endereço: Chácara Bulgarelli, s/n

Bairro: Rubião Junior

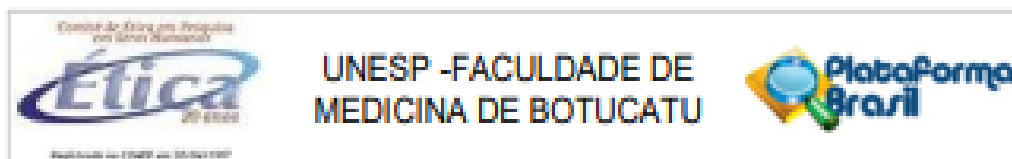
CEP: 18.618-270

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1608

E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 5.696.813

definidos e classificados por órgãos e sistemas (SOC) e categorizados em termos de gravidade (grau 1, 2, 3 ou 4) de acordo com os critérios apresentados em National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, version 5.0). A comparação entre as coortes (NETDC e BTDC) será feita por ajuste de modelos de regressão múltipla de Cox, considerando as variáveis de confundimento, para a estimativa do risco relativo de resistência, recidiva e toxicidade. Associações serão consideradas estatisticamente significativas se $p < 0,05$. As análises serão realizadas com uso dos softwares SPSS (versão 21.0, SPSS, Inc., Chicago, IL) e R 3.4.4/2018 (The R Foundation).

Critério de Inclusão:

Participantes que receberam tratamento quimioterápico de primeira linha consistindo de metotrexato/ácido folínico por 8 dias (MTX/AF) para neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) de baixo risco (FIGO score < 7) (FIGO Oncology Committee, 2002), no New England Trophoblastic Disease Center (NETDC) e no Centro de Doença Trofoblástica de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (CDTB), entre 2002 e 2020.

Critério de Exclusão:

Mulheres com uso de quimioprofilaxia no esvaziamento uterino de mola hidatiforme, perda do seguimento antes de 12 meses após o término da quimioterapia ou com informações clínicas incompletas em prontuários médicos não serão incluídas.

Tamanho amostral: 145 (91 no Brasil e 54 nos Estados Unidos)

Não haverá retenção de amostra biológica.

Objetivo da Pesquisa:

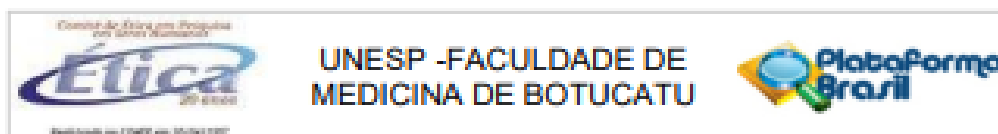
Comparar efetividade e segurança dos tratamentos domiciliar e hospitalar de mulheres com neoplasia trofoblástica gestacional de baixo risco recebendo metotrexato associado ao ácido folínico (AF), regime de 8 dias, em dois centros regionais de referência terciária.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Exposição de dados clínicos das participantes, no entanto os pesquisadores comprometem-se com a confidencialidade das informações obtidas em prontuários médicos. Números substituirão nomes das participantes em planilha do Programa Excel. Trata-se de estudo retrospectivo em banco de dados e prontuários médicos de mulheres com neoplasia trofoblástica gestacional tratadas e acompanhadas entre 1995 e 2020, desta forma as participantes não serão abordadas pessoalmente em nenhuma etapa deste estudo.

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



Continuação do Parecer: 5.696.613

Benefícios:

Menor exposição biológica em ambiente hospitalar e diminuição de riscos inerentes ao deslocamento para mulheres com neoplasia trofoblástica gestacional tratadas no domicílio ou próximo dele. Este estudo poderá incentivar outros centros a adotar conduta semelhante.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de projeto de pesquisa relevante, multicêntrico internacional com revisão de dados e de prontuários (coleta retrospectiva) que será realizado na Faculdade de Medicina de Botucatu e no Brigham and women's Hospital and Harvard Medical School, Estados Unidos. O custo será de R\$ 13.880,00, com financiamento próprio.

Período de coleta de dados do estudo: 2002 a 2020.

Cronograma de execução na PB: 08/03/2023 a 10/06/2024

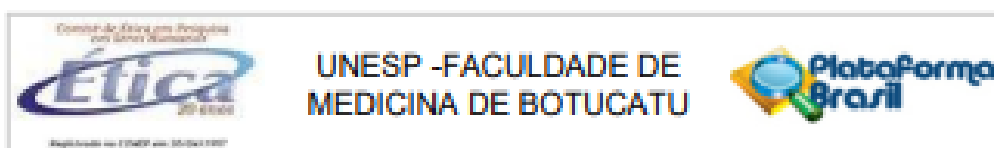
Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos obrigatórios foram apresentados:

- Folha de rosto assinada em 14/09/2022 pela Diretora da FMB, Profa. associada Maria Cristina Pereira Lima
- Termo de anuência institucional emitido pelo EAP, assinada em 14/09/2022 pela Diretora da FMB, Profa. Associada Maria Cristina Pereira Lima
- Termo de anuência do HCFMB, assinada em 09/09/2022 pelo superintendente Prof. titular André Luis Balbi
- Projeto de pesquisa/brochura,
- Cópia do projeto inserido na Plataforma Brasil
- Os pesquisadores solicitam dispensa de aplicação de TCLE, com a justificativa:
 - Trata-se de estudo retrospectivo que utilizará banco de dados do centro de referência especializado em Doença Trofoblástica de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (CDTB/Unesp) e revisão de prontuários médicos; as participantes não serão abordadas pessoalmente em nenhuma etapa do estudo;
 - As participantes terminaram o tratamento e seguimento da neoplasia trofoblástica gestacional há 2 anos ou mais. A frequente mudança de endereço/telefone dificulta contactá-las;
 - Não haverá identificação das participantes. Números serão utilizados em vez de nomes/abreviaturas;
 - O acesso aos prontuários médicos das participantes desta pesquisa será limitado às pesquisadoras (J.M. – docente responsável pelo Centro de Doença Trofoblástica Gestacional, V.R.S.

Endereço: Chácara Bulgnoli, s/n
Bairro: Rubião Junior **CEP:** 13.618-970
UF: SP **Município:** BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1609 **E-mail:** cep@fmb.unesp.br

Página 04 de 06



Continuação do Parecer: 5896.613

- Enfermeira da Maternidade do HCFMB e Pós-graduanda do Curso de Doutorado do Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia/FMB/UNESP).
- As pesquisadoras tem o compromisso com manutenção da segurança, sigilo e confidencialidade das informações obtidas durante a execução da pesquisa. JUSTIFICATIVA ACEITA, tais informações estão incluídas no texto do projeto na PB, porém os pesquisadores não anexaram essa carta de solicitação de dispensa do TCLE.
- Os autores informam que não haverá retenção de amostra do biorepositório.

Outros documentos:

- Análise de viabilidade da pesquisa, emitida pelo DGAA em 09/09/2022 e assinada por Monica de Paula, assistente de pesquisa I;
- Carta de aceite/convite/CEP Brigham and women's Hospital and Harvard Medical School, emitida em 19/10/2021 e assinada por Ross S. Berkowitz, chefe da Divisão de Ginecologia oncológica.
- Tradução da carta

Recomendações:

1. Esse CEP aprova o desenvolvimento desse projeto para participantes brasileiros.
2. Pacientes do exterior seguem as recomendações das legislações estrangeiras locais.
3. Sugere-se a inclusão, na plataforma Brasil, dos pesquisadores nacionais citados na brochura como membros da pesquisa.

Apresentar relatório final de atividades após finalização da pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de inadequações:

Após análise em REUNIÃO ORDINÁRIA, o Colegiado deliberou APROVAÇÃO do PROJETO de Pesquisa apresentado.

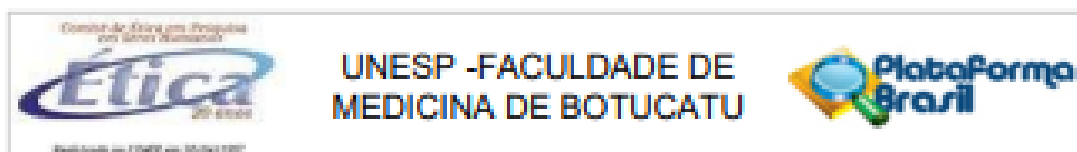
Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme deliberação do Colegiado, em REUNIÃO ORDINÁRIA do Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP, o PROJETO de Pesquisa apresentado encontra-se APROVADO.

O projeto de pesquisa deverá ter início somente após aprovação deste CEP.

Ao final da execução da pesquisa, o Pesquisador deverá enviar o Relatório Final de Atividades, na forma de Notificação, via Plataforma Brasil.

Endereço: Chácara Butignoli, s/n
Bairro: Rubião Junior CEP: 18.618-970
UF: SP Município: BOTUCATU
Telefone: (14)3883-1608 E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 5.696.813

Atenciosamente,

Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2013230.pdf	14/09/2022 15:16:00		Aceito
Outros	AnuenciadHcimbSipe3512022_Metotrexate.pdf	14/09/2022 15:13:04	Izildinha Maestá	Aceito
Outros	TraducaoAceitadaHarvardEstudoMTX.docx	14/09/2022 15:10:18	Izildinha Maestá	Aceito
Declaração de Pesquisadores	LetterInvitationRossBerkowitz.pdf	14/09/2022 15:07:16	Izildinha Maestá	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AnáliseDeViabilidadeDoProjetoDePesquisaSipe3512022_Metotrexate.pdf	14/09/2022 14:57:10	Izildinha Maestá	Aceito
Declaração de concordância	TermoDeAnuenciainstitucional_Metotrexate.pdf	14/09/2022 14:56:05	Izildinha Maestá	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoPesquisaMetotrexateDomiciliar_CEP.pdf	14/09/2022 14:51:30	Izildinha Maestá	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDoRostoAssinada_Metotrexate.pdf	14/09/2022 14:48:00	Izildinha Maestá	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 11 de Outubro de 2022

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador(a))

Endereço: Chicara Bulgarelli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3883-1688

E-mail: cep@fmb.unesp.br