



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

**Juliana Maria Quinalha de Souza**

**Comparação de dois imunoenaios para dosagem do  
hCG sérico utilizados no monitoramento da Doença  
trofoblástica Gestacional**

Dissertação apresentada à Faculdade de  
Medicina, Universidade Estadual Paulista  
“Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de  
Botucatu, para obtenção do título de Mestra  
em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia.

Orientadora: Profa. Dra. Izildinha Maestá

**Botucatu**

**2016**

Juliana Maria Quinalha de Souza

Comparação de dois imunoenaios para dosagem  
do hCG sérico utilizados no monitoramento da  
Doença trofoblástica Gestacional

Dissertação apresentada à Faculdade de  
Medicina, Universidade Estadual Paulista  
“Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de  
Botucatu, para obtenção do título de Mestra  
em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia.

Orientadora: Profa. Dra. Izildinha Maestá

Botucatu

2016

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Souza, Juliana Maria Quinalha de.

Comparação de dois imunoenaios para dosagem do hCG sérico utilizados no monitoramento da doença trofoblástica gestacional / Juliana Maria Quinalha de Souza. - Botucatu, 2016

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Izildinha Maestá  
Capes: 40101150

1. Doença trofoblástica gestacional. 2. Mola hidatiforme. 3. Imunoensaio. 4. Gonadotropina coriônica.

Palavras-chave: Doença trofoblástica gestacional; Gonadotropina coriônica humana subunidade beta; Mola hidatiforme; Neoplasias trofoblásticas gestacionais.

*Mesmo quando tudo parece desabar, cabe a mim decidir entre rir ou chorar, ir ou ficar, desistir ou lutar; porque descobri, no caminho incerto da vida, que o mais importante é o decidir.*

*(Cora Coralina)*

---

*Dedicatória*

*À minha mãe Maria Ederlinda Plantier Quinalha, que foi minha maior incentivadora, que não me deixou fraquejar diante dos obstáculos e sempre me deu forças para seguir e finalizar meu projeto com muita felicidade.*

---



## *Agradecimientos*

*À Deus, que sempre me mostrou a direção certa e nunca me abandonou.*

*À Prof<sup>a</sup> Dra Izildinha Maestá, orientadora desta dissertação, por proporcionar a construção deste trabalho, participando ativamente, desde a formulação de suas ideias, da construção metodológica, da análise dos resultados até a preparação dos manuscritos. Mas seus ensinamentos vão além da parte científica, contribuindo para melhorar minha vida profissional, com sua ética, respeito e dedicação.*

*À Prof<sup>a</sup> Dra. Eliana Aguiar Petri Nahás, coordenadora do PGGOM FMB-UNESP.*

*Ao Prof. Hélio Rubens de Carvalho Nunes, pela ajuda essencial na elaboração estatística desta dissertação e na análise dos resultados.*

*A Solange Sako, secretária da Pós-graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia da UNESP, pela presença e ajuda ao longo deste caminho.*

*À Janete Aparecida Herculano Nunes Silva e Diego Cezário Bovolim de Oliveira funcionários da Seção de Pós-graduação da UNESP, pela presteza e prontidão em ajudar-me nas múltiplas demandas deste mestrado.*

*Aos funcionários do Laboratório de Sorologia do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital das Clínicas – UNESP Botucatu, pela disponibilização dos equipamentos para a realização deste trabalho.*

*Ao meu filho José Miguel Quinalha de Souza e meu marido Carlos Roberto de Souza por compreender minha ausência em toda a jornada de estudo para realização do mestrado.*

*A minha família em especial, meu irmão Miguel Angelo Quinalha que sempre esteve presente nos momentos que precisei minha gratidão eterna.*

---

*Aos amigos Marcos Montanha Ramos, Luiz Roberto de Oliveira Junior, Luz Angela Correa Ramirez e Vanessa Rocha da Silva pela ajuda e parceria para conclusão do mestrado, obrigada pela amizade.*

*Às pacientes com Doença Trofoblástica acompanhadas em nosso Centro de Referência, pelo exemplo de persistência, tenacidade e amor à vida, destinatárias das respostas contidas nesta dissertação.*

---



## *Sumário*

<b>RESUMO .....</b>	<b>11</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>13</b>
<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>15</b>
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>20</b>
<b>3. MÉTODOS.....</b>	<b>22</b>
<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>26</b>
<b>5. DISCUSSÃO.....</b>	<b>30</b>
<b>6. REFERÊNCIAS.....</b>	<b>34</b>
<b>7. TABELAS E FIGURA.....</b>	<b>41</b>
<b>8. ANEXOS .....</b>	<b>44</b>

---



*Resumo*

**Introdução:** A Doença Trofoblástica Gestacional (DTG) compreende dois tipos clínicos: mola hidatiforme (MH) e neoplasias trofoblásticas gestacionais (NTG). A dosagem do hCG é o parâmetro mais importante para detecção da persistência de trofoblasto ativo na parede do útero ou em outros locais do organismo. **Objetivo:** Comparar concentrações séricas do hormônio hCG em pacientes com DTG utilizando duas variações do método de quimioluminescência comercialmente disponíveis em nosso centro. **Métodos:** Este estudo incluiu pacientes com DTG avaliadas e acompanhadas no Centro de Doenças Trofoblásticas da Faculdade de Medicina de Botucatu (CDTB) – UNESP, de novembro de 2014 a outubro de 2015. Amostras de soro das pacientes foram testadas para dosagem de hCG em duas variações do método de quimioluminescência ARCHITECT® i2000 SR e IMMULITE® 2000 Xpi. Concentrações séricas de hCG foram comparadas contra a hipótese nula e a concordância clínica foi determinada em dois momentos: admissão da paciente e evolução pela curva de hCG de acordo com os valores de hCG entre os dois equipamentos. **Resultados:** 73 pacientes com DTG foram incluídas no estudo. Destas, 45 tinham MH e remissão espontânea, enquanto 28 tiveram NTG. Uma boa concordância nos valores médios de hCG entre IMMULITE® 2000 Xpi e ARCHITECT® i2000 SR quando hCG <100 mUI/mL. Para valores de hCG >100 mUI/mL, houve diferença significativa entre ensaios ( $p < 0,05$ ), com valores medidos pelo ARCHITECT® i2000 SR sendo maior que aqueles medidos pelo IMMULITE® 2000 Xpi em pacientes com MH e remissão espontânea ( Immulite = 0,79Architect ;  $p < 0,01$  ) ;  $R^2 = 90\%$  ) e NTG ( Immulite = 0,51Architect ;  $p < 0,01$  ) ;  $R^2 = 98\%$  ). As condutas clínicas no momento da admissão das pacientes foram concordantes em 100% dos casos [73/73(100%); kappa1;  $p < 0,001$ ] e pela evolução da curva de hCG, a concordância observada foi de 98% [71/72(98%); kappa 0,93;  $p < 0,001$ ]. **Conclusão:** O uso do equipamento IMMULITE® é recomendado para monitoramento de pacientes com DTG, entretanto, ARCHITECT® apresentou desempenho analítico e coerência clínica em relação aos resultados de hCG, o que faz deste equipamento uma boa alternativa.

Palavras-chave: Doença trofoblástica gestacional, Imunoensaios, hCG sérico

---



*Abstract*

**Comparison of two hCG immunoassays commercially available for monitoring patients with gestational trophoblastic disease**

**Introduction:** Gestational trophoblastic disease (GTD) is a group of disorders spanning the conditions that range from hydatidiform mole (HM) to gestational trophoblastic neoplasia (GTN). Determining human chorionic gonadotrophin (hCG) serum levels is crucial for the early detection and optimal management of GTN. **Objective:** To compare serum hCG levels in patients with GTD using 2 commercially available hCG immunoassays. **Methods:** Serum samples were obtained from patients with GTD attending the Botucatu Trophoblastic Diseases (Botucatu Medical School, São Paulo State University- Unesp) from November 2014 to October 2015. Serum hCG levels were measured with both IMMULITE® 2000 XPi and ARCHITECT® i2000 chemiluminescence tests. Serum hCG levels were compared against the null hypothesis. Agreement with clinical management was determined by comparing baseline hCG measures as well as the hCG curves obtained with both assays. **Results:** Seventy-three patients with GTD were included in the analysis. Of these, 45 had HM and experienced spontaneous remission, while 28 had GTN. There was a perfect (zero difference) agreement in mean hCG levels between IMMULITE® 2000 XPi and ARCHITECT® i2000 when hCG < 100 mUI/mL. For hCG values greater than 100 mUI/mL, there was a significant difference between assays ( $p < 0.05$ ), with levels measured via ARCHITECT® i2000 being higher than those measured with IMMULITE® 2000 XPi in patients with spontaneous remission (Immulinite = 0.79Architect;  $p < 0.01$ );  $R^2 = 90\%$ ) and GTN (Immulinite = 0,51Architect;  $p < 0,01$ );  $R^2 = 98\%$ ). Baseline test results agreed in all cases (73/73(100%); kappa1;p<0,001] and hCG curve agreement was 98% [71/72(98%); kappa0,93;p<0,001]. **Conclusion:** IMMULITE® has been the assay recommended for diagnosing and monitoring patients with GTD. However, our results suggest that as ARCHITECT® and IMMULITE® show similar performance in measuring hCG levels and determining clinical management, ARCHITECT® may be used as an alternative.

Keywords: Gestational trophoblastic disease, Immunoassays, serum hCG

---



## *1. Introdução*

---

A Mola Hidatiforme (MH) é uma complicação da gravidez com potencial para evolução de doença com comportamento maligno. A MH está incluída num grupo mais amplo conhecido como Doença Trofoblástica Gestacional (DTG) e que compreende, além da MH, as neoplasias trofoblásticas gestacionais (NTG): mola invasora, coriocarcinoma, tumor trofoblástico do sítio placentário e tumor trofoblástico epitelióide. Dois tipos de MH são reconhecidos: completa (MHC) constituída, exclusivamente por vilosidades coriônicas grandes com degeneração hidrópica e proliferação trofoblástica circunferencial; e mola parcial (MHP), caracterizada pela presença do embrião e/ou membranas ovulares e alteração focal das vilosidades coriônicas. Esses dois tipos de MH são diferenciados pelos aspectos morfológicos (macroscópicos), histopatológicos e genéticos (cariótipo) (Garner et al., 2007).

A mola hidatiforme é uma doença incomum da gravidez, mas representa um problema importante em termos de saúde reprodutiva pela morbidade, mortalidade e risco de comprometimento do potencial reprodutivo (Smith, 2003). Nos extremos da idade reprodutiva, o risco de MH é maior, sendo ligeiramente mais elevado para as mais jovens (1: 378-563 para adolescentes com idades entre 14-17), e significativamente aumentado para aquelas > 40 anos (1: 423 a 40, 1: 101 a 45) (Savage et al., 2013).

A apresentação clínica da MH alterou-se drasticamente nas últimas décadas, em decorrência do diagnóstico precoce pela ultrassonografia do primeiro trimestre da gravidez, associada às técnicas de dosagem de hCG (gonadotrofina coriônica humana) (Berkowitz & Goldstein, 2013). A imagem ultrassonográfica de MH corresponde à massa heterogênea na cavidade endometrial, ecos amorfos e vesículas, aspectos clássicos descritos como flocos de neve (Gottesfeld et al., 1967). No entanto, nos casos iniciais, abaixo de 10 semanas, a apresentação ultrassonográfica da MH é inespecífica, confundindo-se com abortamento retido ou incompleto, reforçando a necessidade de

---

---

envio de material de esvaziamento uterino para exame histopatológico (Fowler et al, 2006).

Após o diagnóstico de MH, esvaziamento uterino é feito preferencialmente por vácuo-aspiração. Seguindo o esvaziamento molar, de relevância, é o agendamento para programa de seguimento de hCG, que promove a detecção precoce da evolução maligna da MH, a NTG pós-molar. A dosagem de hCG é o parâmetro mais importante para detecção da persistência de trofoblasto ativo na parede do útero ou em outros locais do organismo (Seckl et al., 2010). A curva de regressão anormal do hCG, platô ou elevação, determina a introdução precoce da quimioterapia, antes da manifestação clínica de malignidade da doença (Lumsden et al., 2012).

A molécula do hormônio hCG com peso molecular de aproximadamente 38.000 daltons é sintetizada pelo tecido trofoblástico normal ou patológico (MH, coriocarcinoma, células hipofisárias e tecidos tumorais de diversos tipos histológicos) (Medeiros & Norman, 2006). Sua estrutura apresenta duas subunidades: alfa ( $\alpha$ hCG) e beta ( $\beta$ hCG). A fração  $\beta$ hCG é que determina a especificidade biológica e imunológica do hormônio. A molécula intacta e as variantes hCG hiperglicosilada (H-hCG) e subunidade  $\beta$ -hCG apresentam aplicabilidade clínica na diferenciação dos tipos de DTG (Cole et al., 2011).

As primeiras técnicas para a detecção do hCG foram realizadas em animais, chamadas bioensaios (Dorland's, 1965; Cabrera, 1969). Entre as décadas 30 e 40 Aschheim e Zondeck utilizaram camundongos e Friedman e Lapham utilizaram coelhas, ambos recebiam injeções de urina de mulheres supostamente grávidas (Schneck, 1997), e entre 24 e 48 horas, eram observadas as alterações nos ovários (congestão e hemorragia). No entanto, este método exigia o sacrifício dos animais (Wiltberger & Miller, 1948; Dorland's, 1965; Cabrera, 1969).

---

---

Nos anos 50, o teste para detecção de hCG foi feito em machos de sapos que recebiam injeções de urina de mulheres com suspeita de gravidez (Galli-Mainini, 1947). O teste era positivo quando observados espermatozóides na urina desses animais. Houve redução do tempo para o resultado, anteriormente de dias para 5 horas e sem necessidade de sacrifício do animal (Yahia & Taymor, 1964; Mayo & Thompson, 1965; Cabrera, 1969; Sloth & Stakemann, 1971).

Na década 60 a detecção do hCG era feita por um teste imunológico utilizando método aglutinação em látex. Nesta técnica misturam-se algumas gotas de urina da mulher com o anticorpo contido na lâmina, adicionando-se as partículas de látex. Lêem-se os resultados dentro de um a três minutos. A aglutinação indica a ausência de hCG, requerida para neutralizar o anticorpo, que sugere inexistência de gravidez. A falta de aglutinação indica que o nível de hCG urinário é suficientemente alto para se pressupor a gravidez. Entretanto os bioensaios e o teste da aglutinação em látex eram qualitativos (Hunt, 1975).

Em 1972, Vaitukaitis et al. (Vaitukaitis et al., 1972) desenvolveram a técnica de radioimunoensaio (RIE), onde se utilizava substâncias radioativas para detecção da reação antígeno-anticorpo e os resultados se davam pela medida da radioatividade e assim determinava-se a quantificação de hCG e de sua subunidade  $\beta$  no soro ou plasma. Muitos investigadores empregaram este método sensível (Curry et al., 1975; Schlaerth et al., 1981; Rotmensch et al., 1988), porém destacam-se algumas limitações: o custo elevado do teste, a vida média dos reagentes, risco operacional e o tempo de resultados de 36 horas (Kosasa et al., 1973).

A partir dos anos 80 foram desenvolvidos ensaios imunoenzimáticos com sensibilidade e especificidade próximas de 100%. Esses métodos utilizam anticorpos monoclonais associados a enzimas para a determinação quantitativa de hCG, no soro ou

---

---

plasma; dentre estes, o ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay-Ensaio Imunoenzimático) (Iwasa et al., 1981; Back et al., 1985), MEIA (ensaio imunoenzimático de micropartículas) (Braunstein, 1991), imunoensaio de quimioluminescência por esferas e imunoensaio de quimioluminescência por micropartículas (CMIA). O método da quimioluminescência é considerado o mais adequado para dosagem de hCG, pois detecta, além da molécula intacta de hCG, suas variantes. Na atualidade, o método de quimioluminescência por esferas, automatizado pelo analisador IMMULITE® 2000 XPi é o mais considerado pelos especialistas (Cole et al., 2003; Cole et al., 2011; Mangili et al., 2014).

O aperfeiçoamento das técnicas de dosagem de hCG refletiram, juntamente com a criação de centros de referência e avanços da quimioterapia, melhora significativa no prognóstico das pacientes com DTG, assim como diminuição da morbidade e mortalidade (Kolorn, 2007; Hoekstra et al., 2008).

Em nosso centro trofoblástico temos dois equipamentos: ABBOTT – ARCHITECT® i2000 SR e Siemens – IMMULITE® 2000 XPi. Assim, existe a necessidade de escolha entre eles para rotina laboratorial da dosagem de hCG. A proposta deste estudo foi comparar concentrações séricas do hormônio hCG em pacientes com DTG, mola hidatiforme ou neoplasia trofoblástica, utilizando duas variações do método de quimioluminescência pelos equipamentos IMMULITE® 2000XPi e ARCHITECT® i2000SR. Além disso, avaliar se há concordância entre condutas clínicas a partir dos valores de hCG obtidos por esses equipamentos, na admissão e na evolução da curva de hCG.

---

## *2. Objetivos*

---

Comparar concentrações séricas do hormônio hCG em pacientes com DTG, mola hidatiforme ou neoplasia trofoblástica, utilizando duas variações do método de quimioluminescência comercialmente disponíveis – equipamentos IMMULITE® 2000XPi e ARCHITECT® i2000SR. Além disso, avaliar se há concordância entre condutas clínicas a partir dos valores de hCG obtidos por esses equipamentos, na admissão e na evolução da curva de hCG.

---

### *3. Métodos*

### **Pacientes e amostras de soro**

Este estudo observacional incluiu 73 pacientes com DTG atendidas no Centro de Doenças Trofoblásticas de Botucatu (CDTB, Universidade Estadual Paulista, Brasil), entre novembro de 2014 e outubro de 2015. Este estudo foi aprovado pelo Comitê Institucional de Ética em Pesquisa (#34611314.4.0000.5411) e consentimento informado por escrito foi obtido de todas as pacientes (anexos 1 e 2).

O diagnóstico diferencial dos tipos de MH completa e parcial foi feito com base nos achados da ultrassonografia confirmados pelo exame histopatológico (Szulman & Surti, 1978; Sebire et al., 2002) e imunohistoquímico p57(KIP2) (Chilosi et al., 1998). As neoplasias trofoblásticas pós-molar e não molar foram identificadas de acordo com os critérios FIGO (Ngan et al., 2002; Ngan et al., 2015).

Os seguintes dados clínicos foram obtidos dos prontuários médicos: idade das participantes, idade gestacional ao diagnóstico, tipo histológico de MH (completa / parcial) e tipo de doença trofoblástica (MH e remissão espontânea / NTG pós-molar e não molar). Nas pacientes com MH e remissão espontânea, dosagens de hCG sérico foram realizadas pré-esvaziamento uterino e no seguimento pós-molar quinzenalmente até a normalização do hCG (valor de referência < 5 mUI/mL). Após a normalização de hCG, as dosagens foram mensais durante seis meses. Em pacientes com NTG (pós-molar ou não molar) as dosagens de hCG foram feitas antes do início do tratamento e para controle da resposta à quimioterapia em intervalos semanais ou quinzenais até alcançarem a remissão. Após a remissão, as dosagens foram mensais por pelo menos doze meses.

Amostras de sangue das pacientes foram coletadas em tubo Vacuette (Z serum sep clot activador, Greiner Bio-One). O soro obtido após centrifugação a 3000 rpm foi encaminhado ao Laboratório de Sorologia do Hospital das Clínicas da Universidade

Estadual Paulista, para realização das dosagens de hCG no equipamento de rotina laboratorial – ARCHITECT® i2000 SR. As amostras de soro remanescentes da rotina laboratorial foram separadas e estocadas a – 25°C e testadas no equipamento IMMULITE® 2000 XPi num tempo máximo de 2 meses.

### **Métodos de dosagem do hCG sérico**

A dosagem de hCG sérico pelo método quimioluminescência no equipamento ARCHITECT® i2000 SR detecta moléculas intactas de hCG assim como a subunidade  $\beta$ -hCG e variante hCG hiperglicosilada (H-hCG) no soro (Cole et al., 2011). O volume adequado da amostra de soro para dosagem é de 150 $\mu$ L. O tempo de manutenção desse equipamento para o início das dosagens é de aproximadamente 30 minutos. A sensibilidade analítica, ou seja, o menor valor de hCG que o método detecta, é  $\leq 1,20$  mUI/mL. Em concentrações séricas de hCG acima de 15.000,00 mUI/mL, o equipamento ARCHITECT® i2000 SR faz diluições automáticas (1:15) até 225.000,00 mUI/mL. Valores de hCG sérico superiores a 225.000,00 mUI/mL necessitam de diluição manual do soro da paciente pelo operador. O tempo de realização do exame é de 28 minutos aumentando esse mesmo tempo de 28 minutos a cada diluição necessária.

O método da quimioluminescência no equipamento IMMULITE® 2000 XPi detecta oito de nove formas moleculares do hCG no soro (Cole et al., 2011). O volume adequado da amostra de soro para mensuração de hCG é de 5  $\mu$ L. O tempo de manutenção do equipamento IMMULITE® 2000 XPi para o início das dosagens é de aproximadamente 1 hora. A sensibilidade analítica do teste é  $< 1,00$  mUI/mL. Em concentrações séricas de hCG acima de 5.000,00 mUI/mL, o equipamento IMMULITE® 2000 XPi faz diluições seriadas (1:3; 1:5; 1:10; 1:20; 1:40 e 1:100) e automáticas até 500.000,00 mUI/mL. Valores de hCG sérico superiores a 500.000,00 mUI/mL necessitam de diluição manual do soro da paciente pelo operador. O tempo de

---

realização do exame é de 30 minutos aumentando esse mesmo tempo de 30 minutos a cada diluição necessária.

### **Análise estatística**

A concordância numérica dos resultados das dosagens de hCG entre os dois equipamentos (ARCHITECT® i2000 SR e IMMULITE® 2000 XPi) foi investigada pela diferença dos valores de hCG estratificada em faixas: ( $\leq 10$  / 10 a  $10^2$  /  $10^2$  a  $10^3$  /  $10^3$  a  $10^4$  /  $10^4$  a  $10^5$  /  $10^5$  a  $10^6$ ), em pacientes com MH e remissão espontânea e NTG (pós-molar e não molar). Em cada faixa, foi testada a hipótese da média da diferença entre os valores de hCG ser zero (0 UI/L). Análises descritivas (média, mediana) e de dispersão (desvio-padrão, mínimo, máximo) foram calculadas em cada faixa de hCG. Em adição, a concordância entre os dois equipamentos foi analisada por modelo de regressão linear ajustado entre os valores de hCG obtidos.

A análise de concordância de conduta clínica baseou-se na tomada de decisão de especialista em doenças trofoblásticas sem conhecimento de qual equipamento (ARCHITECT® i2000 SR ou IMMULITE® 2000 XPi) havia gerado o resultado de hCG. A conduta clínica foi determinada em dois momentos: admissão da paciente e evolução pela curva de hCG. A concordância entre as condutas clínicas tomadas de acordo com os valores de hCG nos dois equipamentos foi analisada pelo teste de Kappa. Além disso, o percentual de condutas concordantes foi calculado. Análises foram realizadas com uso do software SPSS v21.0. Os resultados foram considerados estatisticamente significativos quando  $p < 0,05$ .

---

## *4. Resultados*

Das 73 pacientes diagnosticadas com DTG, 45 pacientes (37 com mola completa e 8 com mola parcial) apresentaram remissão espontânea observada pela normalização do hCG no monitoramento pós-molar. As 28 pacientes restantes foram diagnosticadas com NTG pós-molar (23 pacientes) e não molar, isto é seguindo gravidez normal ou abortamento, (5 pacientes). NTG foi diagnosticada de acordo com os critérios da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO, 2002) (Ngan et al., 2002). Essas pacientes foram tratadas por agente único de quimioterapia (metotrexate ou actinomicina D) quando o escore de risco foi de 0 a 6 e por múltiplos agentes (EP-EMA e/ou TP/TE) àquelas com escore de risco  $\geq 7$ . Um total 378 amostras de soro (206 de pacientes com MH e remissão espontânea e 172 de NTG pós-molar e não molar) foram analisadas pelo equipamento IMMULITE® 2000 XPi e comparadas com as dosagens no equipamento ARCHITECT® i2000 SR. Das 206 amostras de soro de pacientes com MH e remissão, 110 e 96 amostras foram obtidas antes e depois de alcançar a normalização de hCG ( $< 5.0$  mUI/ML), respectivamente. Da mesma forma, 89 e 83 amostras de soro de pacientes com NTG foram obtidas antes e depois de alcançar a normalização de hCG.

A Tabela 1 mostra as características das pacientes e da doença. A mediana da idade das participantes foi 24 anos (mínima de 13 e máxima de 51 anos). Metade das pacientes apresentaram idade gestacional ao diagnóstico abaixo de 12 semanas. Como descrito acima, dentre os tipos de DTG, houve predominância MH e remissão espontânea (62%), todavia foi elevada a proporção de NTG (pós-molar e não molar) (38%).

#### **Concordância entre valores de hCG sérico**

Em pacientes com MH e remissão espontânea, a diferença observada nas médias dos valores de hCG, nos dois equipamentos (ARCHITECT® i2000 SR e IMMULITE®

2000 XPi), foi zero até valores  $< 100$  mUI/mL. A partir de valores acima de 100 mUI/mL de hCG, houve diferença estatisticamente significativa entre os dois equipamentos ( $p < 0,05$ ). Isto foi verificado pelo cálculo da diferença entre médias do hCG observadas nos dois equipamentos (média IMMULITE® 2000 XPi – média ARCHITECT® i2000). Diferenças negativas indicaram valores mais elevados de hCG nas dosagens feitas pelo equipamento ARCHITECT® i2000 SR que no equipamento IMMULITE® 2000 XPi. A amplitude da diferença nos resultados do hCG entre os dois equipamentos foi maior com o aumento da faixa de hCG considerada (Tabela 2). Modelo de regressão linear revelou alta correlação entre os resultados do hCG nos equipamentos testados, sendo que o valor de hCG no equipamento IMMULITE® 2000 XPi foi em média 79% do valor observado no ARCHITECT® i2000 SR (Immulate =  $0,79$  Architect;  $p < 0,01$ );  $R^2 = 90\%$ ) (Figura 1).

Pacientes com NTG também apresentaram valor zero na diferença entre médias dos valores de hCG, nos dois equipamentos (ARCHITECT® i2000 SR e IMMULITE® 2000 XPi), até valores  $< 100$  mUI/mL. A partir de valores acima de 100 mUI/mL, houve diferença estatística significativa entre os dois equipamentos ( $p < 0,05$ ), com valores de hCG pelo equipamento ARCHITECT® i2000 SR maiores que os valores medidos no IMMULITE® 2000 XPi. A amplitude da diferença nos resultados de hCG entre os dois equipamentos também foi maior com o aumento da faixa de hCG considerada (Tabela 2). Modelo de regressão linear revelou moderada correlação entre os resultados de hCG nos equipamentos testados, sendo o valor de hCG no equipamento IMMULITE® 2000 XPi em média 51% do valor medido no ARCHITECT® i2000 SR (Immulate =  $0,51$  Architect;  $p < 0,01$ );  $R^2 = 98\%$ ) (Figura 1).

---

### **Concordância entre condutas clínicas**

Houve alta concordância entre condutas clínicas baseadas nos resultados de hCG pelos dois equipamentos (ARCHITECT® i2000 SR e IMMULITE® 2000 XPi). No momento da admissão das pacientes, as condutas foram concordantes em 100% dos casos [73/73(100%); kappa1; p<0,001] e pela evolução da curva do hCG, a concordância observada foi de 98% [71/72(98%); kappa 0,93; p<0,001] (Tabela 3). Somente uma paciente que apresentou NTG pós-molar teve discordância de conduta pela curva do hCG, nos dois equipamentos, ARCHITECT® i2000 SR e IMMULITE® 2000 XPi. Esta paciente, após tratamento quimioterápico com seis ciclos de metotrexate, mostrou curva de hCG em platô pelo equipamento ARCHITECT® i2000 SR, enquanto que houve declínio dos valores de hCG pelo equipamento IMMULITE® 2000 XPi.

---

## *5. Discussão*

---

Embora a dosagem de hCG seja o principal parâmetro para o monitoramento de pacientes com DTG, ambos MH e NTG, o melhor ensaio comercialmente disponível ainda não está definido (Mangili et al., 2014). Em nosso estudo, apesar das diferenças observadas entre valores de hCG nos dois equipamentos, ARCHITECT® i2000 SR e IMMULITE® 2000 XPi, houve concordância entre condutas clínicas tanto na admissão, como na evolução das pacientes pela curva de hCG. À exceção de uma paciente com NTG pós-molar em tratamento com metotrexate, que apresentou curva de hCG em platô, pelas dosagens no ARCHITECT® i2000 SR e curva em declínio pelo e IMMULITE® 2000 XPi. Isto determinou mudança para segunda linha de tratamento quimioterápico (actinomicina D).

Nossos resultados mostraram considerável variação dos valores de hCG entre ensaios (ARCHITECT® i2000 SR e IMMULITE® 2000 XPi), com maior magnitude nos casos de NTG. Diferenças nos resultados de hCG entre ensaios é justificada pela grande variabilidade no reconhecimento das diversas formas moleculares de hCG no soro (Sturgeon et al., 2009; Harvey et al., 2010). Outros estudos compararam diferentes equipamentos em relação aos valores de hCG total (Matsui et al., 2009) e suas distintas formas moleculares (Cole et al., 2011). Matsui e colaboradores (2009) observaram alta correlação dos resultados de hCG entre dois equipamentos (hCG-CTP versus DPC IMMULITE 2000), no entanto os títulos de hCG sérico no IMMULITE foram 2,5 vezes mais elevados que no equipamento hCG-CTP. Cole e colaboradores (2011) verificou proporções de cada forma molecular de hCG em vários equipamentos e constatou que o ARCHITECT® e o IMMULITE® detectaram as variantes da molécula de hCG produzidas pelo trofoblasto invasor, hCG intacta, hCG hiperglicosilada e subunidade  $\beta$ -hCG.

---

A concordância entre condutas clínicas não foi possível comparar devido à falta de estudos prévios que abordem, ao mesmo tempo, ensaios e manejo clínico. Todavia, revisão da literatura mostrou inúmeros relatos sobre o manejo da DTG, sendo uniforme a recomendação para uso do mesmo equipamento de dosagem de hCG, tanto para seguimento pós-molar como para controle do tratamento quimioterápico (Seckl et al., 2010; Mangili et al., 2014; Goldstein et al., 2015; Ngan et al., 2015).

Problemas de resultados falso positivos de hCG são relacionados com reação cruzada tanto por analogia estrutural da molécula com outros hormônios (TSH, FSH, LH) (Pedret et al., 2011) como por interferências associadas com anticorpos heterófilos (Kricka, 1999; Esfandiari & Goldberg, 2003; Seckl et al., 2010; Pedret et al., 2011) e outras substâncias (Pedret et al., 2011). No entanto, na maioria dos casos, testes falso positivos podem ser identificados pela dosagem de hCG na urina, pois os anticorpos heterófilos não são excretados pelos rins (Seckl et al., 2010).

Outro ponto de discussão é referente aos valores indicativos da remissão de hCG, a partir do qual é determinado o tempo de seguimento em pacientes de MH ou início do tratamento de consolidação em mulheres com NTG. Grandes centros internacionais, como o *Trophoblastic Tumor Screening & Treatment Centre, Charing Cross Hospital* (Reino Unido) e o *New England Trophoblastic Disease Center* (Estados Unidos) utilizam o valor de referência  $< 5$  mUI/mL (Sita-Lumsden et al., 2012; Berkowitz & Goldstein, 2013; Goldstein et al., 2015) e não o valor de sensibilidade analítica do ensaio. As fichas técnicas dos ensaios confirmam que concentrações séricas de hCG de mulheres saudáveis e não grávidas são menores que 5 mUI/mL, considerado o nível de corte (Trundle et al., 1990; Tietz, 1995).

Este estudo apresentou algumas limitações. Os ensaios avaliados falham por não detectarem todos os metabólitos e fragmentos da molécula de hCG produzidos em

---

pacientes com DTG (Harvery et al., 2010; Mangili et al., 2014; Goldstein et al., 2015). Outro ponto relevante é o tempo para manutenção diária de cada um dos equipamentos estudados. Enquanto no equipamento ARCHITECT® a manutenção é realizada em aproximadamente 30 minutos, no IMMULITE® são necessários cerca de 60 minutos. Outra limitação é quando se fez necessária à realização de diluições manuais do soro da paciente pelo operador, o que pode ter aumentado a variação dos resultados de hCG entre os equipamentos.

Doença trofoblástica gestacional produz um marcador sob a forma de hCG, que pode ser medido no soro e/ou urina e correlaciona-se diretamente com a quantidade da doença presente. Nossos resultados confirmaram outros estudos (Harvery et al., 2010; Mangili et al., 2014) que recomendam aos profissionais de área da saúde, que seguem pacientes com DTG, utilizem o mesmo equipamento de dosagem de hCG para coerência e consistência na conduta clínica. Em conclusão, o uso do equipamento IMMULITE® tem sido recomendado para monitoramento de pacientes com DTG. No entanto, nossos resultados sugerem que tanto o equipamento ARCHITECT® como o IMMULITE® apresentaram semelhante performance em relação aos resultados de hCG e na determinação do manejo clínico. Assim, o equipamento ARCHITECT® pode ser usado como uma alternativa.

---

## *6. Referências*

1. Back JL, Furgiuele J, Segen JC. Chorionic mesuared with the Tandem-E Immunoensymatic assay system. *Clin Chem*. 1985;31(3):441-4.
  2. Berkowitz RS, Goldstein DP. Current advances in the management of gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol*. 2013;128(1):3-5.
  3. Braunstein GD. hCG testing Volume II. Answers to frequently asked questions about hCG Testing Monograph. Abbott Park: ABBOTT Diagnostics, Educacional Services; 1991. p. 97-25.
  4. Cabrera HA. A comprehensive evaluation of pregnancy tests. *Am J Obstet Gynecol*. 1969;103(1):32-8.
  5. Chilosi M, Piazzola E, Lestani M, Benedetti A, Guasparri I, Granchelli G et al. Differential expression of p57kip2, a maternally imprinted cdk inhibitor, in normal human placenta and gestational trophoblastic disease. *Lab Invest*. 1998;78(3):269-76.
  6. Cole LA, DuToit S, Higgins TN. Total hCG tests. *Clin Chim Acta*. 2011;412(23-24):2216-22.
  7. Cole LA, Sutton JM. HCG Tests in the Management of Gestational Trophoblastic Diseases. *Clin Obstet Gynecol*. 2003;46(3):523-40.
  8. Curry SL, Hammond CB, Tyrey L, Creasman WT, Parker RT. Hydatidiform mole: diagnosis, management, and long-term followup of 347 patientes. *Obstet Gynecol*. 1975; 45(1):1-8.
  9. Dorland WAN, editor. *Dorland's illustrated medical dictionary*. 24th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1965. p. 1518-62.
  10. Esfandiari N, Goldberg JM. Heterophile antibody blocking agent to confirm false positive serum human chorionic gonadotropin assay. *Obstet Gynecol*. 2003;101(5 Pt 2):1144-6.
-

- 
11. Fowler DJ, Lindsay I, Seckl MJ, Sebire NJ. Routine pre-evacuation ultrasound diagnosis of hydatidiform mole: experience of more
  12. Galli-Mainini C. Estudio sobre acción de la gonadotrofina en el sapo macho. *Rev Soc Argent Biol.* 1947;23:123-125.
  13. Garner EI, Goldstein DP, Feltmate CM, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *Clin Obstet Gynecol.* 2007;50(1):112-22.
  14. Goldstein DP, Berkowitz RS, Horowitz NS. Optimal management of low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2015;15(11):1293-304.
  15. Gottesfeld KR, Taylor ES, Thompson HE, Holmes JH. Diagnosis of hidatiform mole by ultrasound. *Obstet Gynecol.* 1967;30(2):163-71.
  16. Harvey RA, Mitchell HD, Stenman UH, Blankenstein MA, Nustad K, Stieber P, et al. Differences in total human chorionic gonadotropin immunoassay analytical specificity and ability to measure human chorionic gonadotropin in gestational trophoblastic disease and germ cell tumors. *J Reprod Med.* 2010;55(7-8):285-95.
  17. Hoekstra AV, Lurain JR, Rademaker AW, Schink JC. Gestational trophoblastic neoplasia: treatment outcomes. *Obstet Gynecol.* 2008;112(2 Pt 1):251-8.
  18. Hunt WB. Pregnancy tests: the current status. *Popul Rep J.* 1975;(7):J109-24.
  19. International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO Oncology Committee Report: FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia: 2000, *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2002;77(3):285-7.
  20. Iwasa S, Kitada C, Yoshida I, Kondo K, Hori M, Fujino M. Higly specific enzyme immunoassay for human chorionic gonadotropin. *J Biochem.* 1981;89(4):1091-9.
  21. Kohorn E. Regional centers for trophoblastic diseases. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(2):95-6.
-

- 
22. Kosasa TS, Taymor ML, Goldstein DP, Levesque LA. Use of a radioimmunoassay specific for human chorionic gonadotropin in the diagnosis of early ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1973;42(6):868-71.
  23. Kricka LJ. Human anti-animal antibody interferences in immunological assays. *Clin Chem.* 1999;45(7):942-56.
  24. Lumsden AS, Short D, Lindsay I, Sebire NJ, Adjogatse D, Seck MJ, Savage PM. Treatment outcomes for 618 women with gestational trophoblastic tumours following a molar pregnancy at the Charing Cross Hospital, 2000-2009. *Bri J Cancer.* 2012; 107,1810-14.
  25. Mangili G, Lorusso D, Brown J, Pfisterer J, Massuger L, Vaughan M, et al. Trophoblastic disease review for diagnosis and management: a joint report from the International Society for the Study of Trophoblastic Disease, European Organisation for the Treatment of Trophoblastic Disease, and the Gynecologic Cancer InterGroup. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(9 Suppl 3):S109-16.
  26. Matsui H, Kihara M, Usui H, Tate S, Mitsuhashi A, Shozu M. Comparison of 2 commercially available human chorionic gonadotropin immunoassays used in the management of gestational trophoblastic neoplasia. *J Reprod Med.* 2009;54(10):631-5.
  27. Mayo RW, Thompson RB. Comparison of pregnancy tests. *Obstet Gynecol.* 1965;25(5):699-704.
  28. Medeiros SF, Norman RJ. Formas moleculares da gonadotrofina coriônica humana: características, ensaios e uso clínico. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2006;28(4):251-63.
  29. Ngan HYS, Benedet JL, Jones III HW, Bender HG, Pecorelli S. FIGO Staging and risk factor scoring for trophoblastic neoplasia. *Int J Gynecol Obstet* 2002; 77: 285-7.
-

- 
30. Ngan HY, Seckl MJ, Berkowitz RS, Xiang Y, Golfier F, Sekharan PK, et al. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015;131 Suppl 2:S123-6.
  31. Pedret SV, Ribó FA, Rodríguez MPC, Quirce FI, Cantillo DF. Interferencias en la detección del embarazo en los sistemas POCT [Internet]. Barcelona: SEQC; 2011 [citado 03 Ago 2016]. (Documentos de la SEQC - abril 2011). Disponible en:[https://www.researchgate.net/publication/235798949\\_Interferencias\\_en\\_la\\_deteccion\\_de\\_embarazo\\_en\\_los\\_sistemas\\_POCT](https://www.researchgate.net/publication/235798949_Interferencias_en_la_deteccion_de_embarazo_en_los_sistemas_POCT).
  32. Rotmensch J, Rosenshein NB, Block BS. Comparison of human chorionic gonadotropin regression in molar pregnancies and post-molar nonmetastatic gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol.* 1988;29(1):82-6.
  33. Savage PM, Sita-Lumsden A, Dickson S, Iyer R, Everard J, Coleman R, et al. The relationship of maternal age to molar pregnancy incidence, risks for chemotherapy and subsequent pregnancy outcome. *J Obstet Gynaecol.* 2013;33(4):406-11.
  34. Schlaerth JB, Morrow CP, Kletzky OA, Nalick RH, D'Ablaing GA. Prognostic characteristics of serum human chorionic gonadotropin in titer regression following molar pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1981;58(4):478-82.
  35. Schneck P. Selmar Aschheim (1878-1965) and Bernhard Zondek (1891-1966). On the fate of 2 Jewish physicians and researchers at the Berlin Charité Hospital. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich.* 1997;91(2):187-94.
  36. Sebire NJ, Foskett M, Fisher RA, Rees H, Seckl M, Newlands E. Risk of partial and complete hydatidiform molar pregnancy in relation to maternal age, *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 2002;109:99–102.
  37. Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *Lancet.* 2010;376(9742):717-29.
-

- 
38. Sita-Lumsden A, Short D, Lindsay I, Sebire NJ, Adjogatse D, Seckl MJ, et al. Treatment outcomes for 618 women with gestational trophoblastic tumours following a molar pregnancy at the Charing Cross Hospital, 2000-2009. *Br J Cancer*. 2012;107(11):1810-4.
  39. Sloth M, Stakemann G. Urinary excretion of chorionic gonadotropins after induced abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1971;50(3):227-8.
  40. Smith HO. Gestational trophoblastic disease epidemiology and trends. *Clin Obstet Gynecol*. 2003;46(3):541-56.
  41. Sturgeon CM, Berger P, Bidart JM, Birken S, Burns C, Norman RJ, et al. Differences in recognition of the 1st WHO international reference reagents for hCG-related isoforms by diagnostic immunoassays for human chorionic gonadotropin. *Clin Chem*. 2009;55(8):1484-91.
  42. Szulman AE, Surti U. The syndromes of hydatidiform mole. II. Morphologic evolution of the complete and partial mole, *Am. J. Obstet. Gynecol*. 1978;132(1):20–27.
  43. Tietz NW. *Clinical guide to laboratory tests*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1995. p. 134-6.
  44. Trundle DS, Chou PP, Raymond A. Automated determination of human choriongonadotropin by use of microparticle capture analysis. *Clin Chem* 1990; 36(3):554-6.
  45. Vaitukaitis JL, Braunstein GD, Ross GT. A radioimmunoassay which specifically measures human chorionic gonadotropin in the presence of human luteinizing hormone. *Am J Obstet Gynecol*. 1972; 113(6):751-8.
  46. Yahia C, Taymor ML. A 3-min. Immunologic pregnancy test. *Obstet Gynecol*. 1964;23(1):37-40.
-

47. Wiltberger PB, Miller DF. The male frog, *Rana pipiens*, as a new test animal for early pregnancy. *Science*. 1948;107(2773):198.

## *7. Tabelas e Figura*

**Tabela 1** – Características das pacientes e da doença.

	Variável	Resumo
	<b>Mediana da idade (anos)</b>	24 (13 – 51)
	<b>Mediana da idade gestacional (semanas)</b>	12 (10 ; 14)
<b>Classificação</b>	<b>Mola Hidatiforme</b>	<b>45 (62%)</b>
	Completa	37/45 (82%)
	Parcial	8/45 (18%)
	<b>NTG</b>	<b>28 (38%)</b>
	Pós-molar	23/28 (82%)
	Não molar	5/28 (18%)

**Tabela 2** – Concordância entre valores de hCG mensurados nos equipamentos ARCHITECT® i2000 SR e IMMULITE® 2000 XPi.

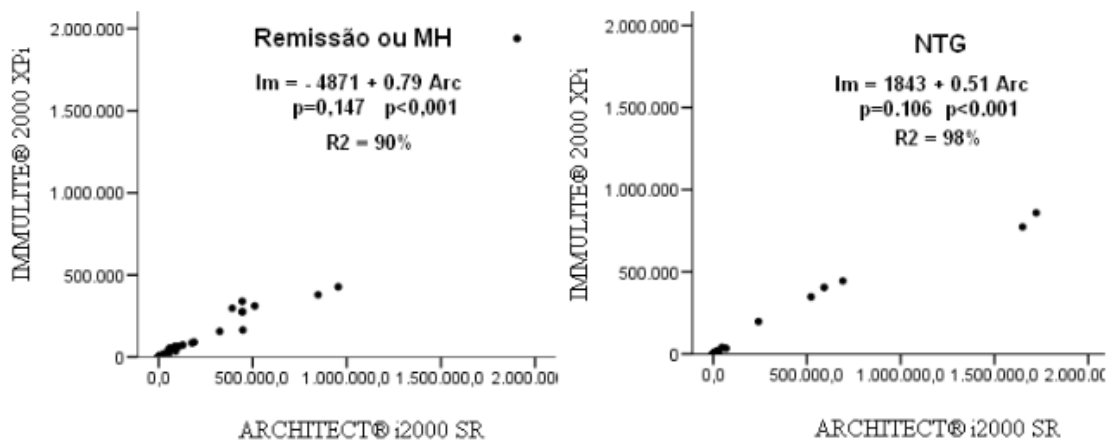
hCG		Remissão	P	NTG	P
<= 10	n	109		88	
	$\bar{x} \pm \sigma$	-0.003 ± 0.92	0.975	0.13 ± 1.09	0.281
	Min-Max	-2.80 – 6.51		-2.90 – 4.55	
	Md(1Q;3Q)	-0.20(-0.20 ; -0.20)		-0.20(-0.20 ; -0.03)	
(10 a 10 <sup>2</sup> ]	n	30		31	
	$\bar{x} \pm \sigma$	1.14 ± 10.34	0.552	-3.98 ± 11.83	0.071
	Min-Max	-21.64 – 37.95		-42.33 – 26.88	
	Md(1Q;3Q)	-0.63(-2.69 ; 3.26)		-1.64(-6.16 ; 1.62)	
(10 <sup>2</sup> a 10 <sup>3</sup> ]	n	32		17	
	$\bar{x} \pm \sigma$	-61.61 ± 80.73	<0.001	-58.60 ± 79.70	0.008
	Min-Max	-308.69 – 57.42		-255.13 – 12.30	
	Md(1Q;3Q)	-42.63(-88.20; -5.36)		-33.45(-84.85; -4.81)	
(10 <sup>3</sup> a 10 <sup>4</sup> ]	n	12		15	
	$\bar{x} \pm \sigma$	-666 ± 634	0.004	-795 ± 514	<0.001
	Min-Max	-1815 – 258		-2054 – -270	
	Md(1Q;3Q)	-485(-1266 ; -201)		-725(-964 ; -439)	
(10 <sup>4</sup> a 10 <sup>5</sup> ]	n	10		14	
	$\bar{x} \pm \sigma$	-22469 ± 16714	0.002	-7056 ± 8786	0.010
	Min-Max	-53846 – -3496		-33582 – -979	
	Md(1Q;3Q)	-23972(-33528; -6304)		-3793(-9576; -1667)	
(10 <sup>5</sup> a 10 <sup>6</sup> ]	n	12		4	
	$\bar{x} \pm \sigma$	-202087 ± 151435	0.001	-162854 ± 85072	0.031
	Min-Max	-527162 – -54901		-246644 – -44448	
	Md(1Q;3Q)	-168070(-261575; -94531)		-180162(-231528; -76872)	

**Tabela 3** – Concordância entre condutas clínicas tomadas na admissão e evolução da curva de hCG, com base nos valores de hCG medidos nos equipamentos ARCHITECT® i2000 SR e IMMULITE® 2000 XPi.

Momento	Conduta				Concordância	Kappa	p
	C1 <sub>AR</sub> e C1 <sub>IM</sub>	C2 <sub>AR</sub> e C2 <sub>IM</sub>	C3 <sub>AR</sub> e C3 <sub>IM</sub>	C4 <sub>AR</sub> e C4 <sub>IM</sub>			
Admissão	27	16	4	26	73/73(100%)	1,00	<0,001
Evolução	63	4	3	1	71/72(98%)	0,93	<0,001

Na admissão: C1 = Iniciar tto, C2= Seguir ou continuar QT, C3 = 2º esvaziamento uterino, C4 = Seguir pós-mola ou pós-QT;  
Na Evolução: C1 = Seguir, C2= Iniciar QT, C3 = Mudar QT, C4 = QT/Mudar QT

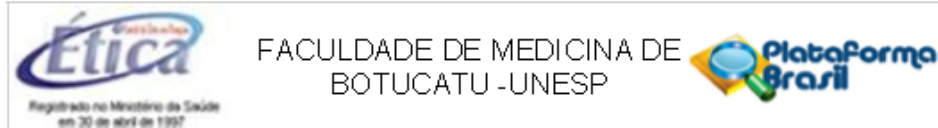
**Figura 1** – Modelo de regressão linear demonstrando a correlação dos valores de hCG medidos pelo IMMULITE® 2000 XPi versus ARCHITECT® i2000 SR em pacientes com mola hidatiforme e remissão (MH) e em pacientes com neoplasia trofoblástica gestacional (NTG).





*Anexos*

## Anexo 01 – Parecer do Comitê Institucional de Ética em Pesquisa



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Comparação de dois imunossaios para dosagem do hCG sérico utilizados no monitoramento da doença trofoblástica gestacional

**Pesquisador:** JULIANA MARIA QUINALHA DE SOUZA

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 34611314.4.0000.5411

**Instituição Proponente:** Departamento de Ginecologia e Obstetrícia

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 773.095

**Data da Relatoria:** 01/09/2014

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de projeto de pós-graduação (mestrado) abordando Mola Hidatiforme (MH).

"A mola hidatiforme (MH) faz parte de um amplo grupo conhecido como Doença Trofoblástica Gestacional (DTG). A MH é uma gravidez anormal caracterizada pela proliferação do tecido trofoblástico placentário com potencial evolução para doença maligna. Após o diagnóstico de MH, esvaziamento é feito preferencialmente por vácuo-aspiração. O seguimento após esvaziamento uterino de MH é essencial para detectar a Neoplasia Trofoblástica Gestacional pós-molar (NTG). O hCG (hormônio gonadotrofina coriônica humana) é um marcador biológico de importância tanto para diagnóstico como monitoramento da doença"

"O aperfeiçoamento das técnicas de dosagem do hCG refletiram, juntamente com criações de centros de referência e avanços da quimioterapia, melhora significativa do prognóstico das

Endereço: Chácara Butignolli, s/n  
Bairro: Rubião Junior CEP: 18.618-970  
UF: SP Município: BOTUCATU  
Telefone: (14)3880-1608 E-mail: capellup@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 773.036

pacientes com DTG, assim como a baixa de morbidade e mortalidade (Hoekstra et al., 2008; Kolorn, 2007)."

Atualmente é indicada como a melhor técnica a quimioluminescência automatizada pelo equipamento IMMULITE®, mas muitos centros de referências utilizam a técnica do CMIA automatizado pelo analisador ARCHITECT®.

Esse estudo se justifica por analisar os resultados produzidos pelos dois equipamentos a fim de se elucidar a melhor escolha.

Método:

Trata-se de estudo de concordância numérica e concordância em relação à conduta clínica entre os dois equipamentos de dosagem do hCG sérico.

Será investigada a amostra de sangue utilizada nas dosagens de rotina do atendimento (antes da curetagem e a cada 15 dias durante seguimento de pacientes com DTG atendidas no Centro de Doenças Trofoblásticas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu entre novembro de 2014 a Outubro de 2015.

Estas dosagens serão realizadas pelo equipamento Siemens – IMMULITE® XPI 2000 (padrão ouro) e seus resultados comparados com os aqueles da rotina laboratorial (ABBOTT – ARCHITECT® i2000), ambos existentes na instituição em que será realizada a investigação.

No seguimento as dosagens serão realizadas quinzenalmente até normalização espontânea do hCG sérico (<5 mUI/mL), seguindo-se com dosagens mensais durante seis meses.

Aquelas pacientes com mola que desenvolverem NTG farão controle do tratamento quimioterápico com dosagens quinzenais até alcançarem a remissão da neoplasia (normalização do hCG) seguindo-se por dosagens mensais por pelo menos um ano.

São descritos todos os procedimentos pelo método quimioluminescente no equipamento

Endereço: Chácara Butignolli, s/n  
Bairro: Rubião Junior CEP: 18.618-970  
UF: SP Município: BOTUCATU  
Telefone: (14)3880-1608 E-mail: capellup@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 773.095

IMMULITE® e do pelo método quimioluminescência no equipamento ARCHITECT®, bem como a análise de concordância entre os dois métodos.

No estudo também serão levantados dados dos prontuários das pacientes.

Critério de Inclusão: mulheres maiores de 18 anos; pacientes de mola hidatiforme, com remissão espontânea ou desenvolvimento de neoplasia trofoblástica gestacional.

Critério de Exclusão: mulheres menores de 18.

**Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo: Comparar concentrações séricas do hormônio hCG em pacientes pré e pós esvaziamento uterino de MH utilizando duas variações do método de quimioluminescência comercialmente disponíveis, nos equipamentos IMMULITE 2000 XPI e ARCHITECT i2000 SR.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos: Mínimo decorrente da coleta de amostra de sangue, sendo realizado durante procedimentos de rotina do tratamento.

Benefícios: Escolha do melhor método de dosagem de hCG sérico, ou seja kits de menor custo e resultados precisos em menor tempo.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Projeto está bem redigido e de forma clara, com todos os procedimentos metodológicos e de análise.

Consta cronograma e todos os documentos necessários estão anexados ao projeto.

Consta orçamento de R\$ 3.589,20, sem mencionar a fonte do recurso.

O projeto não precisa ser enviado à CONEP

Endereço: Chácara Butignolli, s/n  
Bairro: Rubião Junior CEP: 18.618-970  
UF: SP Município: BOTUCATU  
Telefone: (14)3880-1608 E-mail: capellup@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 773.095

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

O TCLE está redigido de forma clara, constando todas as informações necessárias.

**Recomendações:**

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

Projeto está apto a ser aprovado.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Projeto de pesquisa APROVADO, deliberado em reunião do CEP de 01 de setembro de 2014, sem necessidade de envio à CONEP.

Solicitamos aos pesquisadores que apresentem ao CEP o "Relatório Final de Atividades" ao final do estudo.

BOTUCATU, 01 de Setembro de 2014

---

**Assinado por:**  
**SILVANA ANDRE A MOLINA LIMA**  
**(Coordenador)**

Endereço: Chácara Butignolli, s/n	CEP: 18.618-970
Bairro: Rubião Junior	
UF: SP	Município: BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1608	E-mail: capellup@fmb.unesp.br

**Anexo 02 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**  
(TERMINOLOGIA OBRIGATÓRIA EM ATENDIMENTO A RESOLUÇÃO 466/12-CNS-MS)

Convido a Senhora para participar do projeto de pesquisa “**Comparação de dois imunoenaios para dosagem do hCG sérico utilizados no monitoramento da doença Trofoblástica Gestacional**” que será conduzido pela biomédica Juliana Maria Quinalha de Souza, sob orientação da *Dra Izildinha Maestá*.

A Senhora foi selecionada a participar dessa pesquisa por compor lista de pacientes com mola hidatiforme. A gravidez molar é uma doença da placenta com pequeno ou nenhum desenvolvimento do feto.

A pesquisa consta em uma nova dosagem do hormônio hCG (gonadotrofina coriônica) com a sobra do sangue utilizado nas dosagens de rotina do seu atendimento (antes da curetagem e a cada 15 dias durante seguimento) não havendo necessidade de coletar o sangue novamente e a consulta a seu prontuário médico será colhidas as seguintes informações: idade e fase clínica da doença.

A justificativa para a realização deste estudo é a escolha do melhor método de dosagem do B-hCG, principal hormônio para diagnóstico e controle de tratamento da doença.

A Senhora terá a liberdade de recusar ou retirar o consentimento sem penalização e prejuízo do tratamento. Este termo de consentimento será elaborado em duas vias, sendo uma para a participante do projeto e outra para o arquivo do pesquisador. Os resultados deste estudo serão divulgados em congressos e em revistas científicas na área, com sigilo e anonimato do nome das pacientes.

Qualquer dúvida adicional, a Senhora poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa, através do fone: (14) 3880-1608 / 1609.

**CONCORDO EM PARTICIPAR DA PESQUISA**

Nome: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
*Pesquisador*

*Juliana M Quinalha de Souza*  
*Rubião Júnior – Campus de Botucatu*  
*Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP*  
*Fone: (14) 99715-3442*  
*email: jumquinalha@hotmail.com*

Botucatu, \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

*Profa. Dra Izildinha Maestá*  
*Rubião Júnior- Campus de Botucatu*  
*Departamento de Ginecologia e Obstetrícia*  
*Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP*  
*Fone (14) 3811-6227*  
*email: imaesta@fmb.unesp.br*