



Antônio Rodrigues Braga Neto

**Influência da quimioterapia para neoplasia
trofoblástica gestacional sobre a gravidez:
resultados maternos e perinatais**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP, para obtenção do Título de Mestre.

Orientadora: Prof^a Dra. Izildinha Maestá

**Botucatu – SP
2007**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉCNICA DE AQUISIÇÃO E TRATAMENTO
DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: Selma Maria de Jesus

Braga Neto, Antonio Rodrigues.

Influência da quimioterapia para neoplasia trofoblástica gestacional sobre a gravidez: resultados maternos e perinatais / Antonio Rodrigues Braga Neto. – 2007.

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu, 2007.

Orientador: Izildinha Maestá

Co-orientador: Odair Carlito Michelin

Assunto CAPES: 40101150

1. Gravidez 2. Placenta – Doenças

CDD 616.99266

Palavras-chave: Gravidez; Neoplasia trofoblástica gestacional; Quimioterapia; Resultado da gravidez



*Pietà
Michelangelo*

*“Não temais.
Eu estarei convosco
Até o fim dos tempos.”*

Jesus Cristo

*“Ó Maria concebida sem pecado
Rogai por nós que recorremos a Vós”*

Medalha Milagrosa

Dedicalória

*A Deus que me deu o Dom da Vida, e a
Nossa Senhora cujo manto protetor
antecede-me, o agradecimento de quem
deseja a Sabedoria para poder Servir aos
que mais necessitam*

*A minha família Braga, que me permitiu
ser o que sou, que me educou com a
linguagem do amor, que me apóia
incondicionalmente pelas estradas da vida, o
agradecimento de seu filho e a dedicatória
deste trabalho.*

*Ao meu amor, Martha Brandão, pela
presença iluminada em minha vida a
trazer luz e calor à minha existência, pelo
sonhar o mesmo sonho, compartilho esta
vitória.*

*Ao Professor Paulo Belfort, mestre e
amigo, pela emulação acadêmica,
pedagogia permanente e zelo pela minha
formação pessoal e profissional,
compartilho a alegria por esta dissertação.*

Agradecimientos

A Prof.^ª Dra. Izildinha Maestá, orientadora desta dissertação, pelo propiciar a realização deste trabalho, participando desde a formulação de suas idéias, da construção metodológica, da análise dos resultados até a preparação dos manuscritos. Sua importância, contudo, extrapola os limites da chancela científica, quando também me orienta nas atividades docente-pedagógicas e no amadurecimento pessoal, fundamental àqueles que se propõem a formar médicos.

Ao Prof. Dr. Odair Carlito Michelin, co-orientador desta dissertação, pelos conselhos oferecidos na realização deste trabalho, fruto do labor intelectual e da experiência vivida no Serviço Oncologia Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista, que trata de forma irreprochável as pacientes com coriocarcinoma do Centro de Doenças Trofoblásticas de Botucatu.

Ao Prof. Dr. Adriano Dias, coordenador do Grupo de Apoio à Pesquisa – GAP, ao Prof. Dr. Hédio Rubens de Carvalho Nunes, consultor estatístico do GAP e Prof.^ª Dra. Nailza Maestá, pela ajuda na elaboração desta monografia e na análise dos resultados.

A Prof.^ª Dra. Marilza Vieira Cunha Rudge, cuja personalidade singular reflete-se na humanística do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Botucatu, agradeço a acolhida filial e o empenho na consumação deste trabalho.

Aos professores do Programa de Pós-graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP, representados pelo seu coordenador, Prof. Dr. Rogério Dias, pelo acolhimento fraterno, cordial e solícito que me dispensaram, que tanto suavizou as dificuldades geográficas, quanto ampliou meu horizonte acadêmico.

Aos professores Dr. José Carlos Peraçoli, Dra. Iracema de Matos Paranhos Calderon e Dr. Marcos Consonni, pelas observações pontuais exaradas por ocasião do Exame de Qualificação do Mestrado, propiciaram o aprimoramento desta dissertação.

A Cristiane Abe e Ana Cláudia Garcia Mira, secretárias da Pós-graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia da UNESP, pela ajuda nos caminhos, por vezes impérvios, da formação acadêmica.

A Janete Aparecida Herculano Nunes Silva, Regina Célia Spadin e Nathanael Pinheiro Palles, funcionários da Seção de Pós-graduação da UNESP, pela presteza e prontidão em ajudar-me nas múltiplas demandas deste mestrado.

Ao Centro de Neoplasia Trofoblástica Gestacional da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro, que sob a direção irretocável do Prof. Paulo Belfort, vem acompanhando desde 1960 as pacientes com doença trofoblástica dos mais diversos rincões do Brasil. Este centro, pioneiro destas terras, e um dos maiores do mundo, granjeou experiência no estudo da moléstia trofoblástica, irradiou conhecimento para todo o país através da

formação de esculápios trofoblastas e fomentou a criação da Sociedade Brasileira de Neoplasia Trofoblástica Gestacional e de Centros de Referências em quase todos os Estados da Federação. De seus múltiplos assistentes, cumpre-me salientar a figura desvelada da Irmã Filomena, cujo trabalho frente à quimioterapia das neoplasias trofoblásticas, dignou curar centenas de mulheres acometidas por esta afecção. A todos, por fim, que dedicam ou dedicaram suas vidas no Centro de Neoplasia Trofoblástica da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro, externo meu respeito e gratidão.

À Prof.^a Dra. Nazaré da Serra Freire, Chefe do Laboratório de Anatomia Patológica e Citopatologia da 33^a Enfermaria (Maternidade) da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro, que com maestria, vem realizando a árdua missão de manter a chama do Serviço do Prof. José Maria Barcellos, pela oportunidade de convivência amigável e crescimento intelectual.

Aos amigos da Sociedade Brasileira de Neoplasia Trofoblástica Gestacional, cujas vidas iluminadas têm contribuído para o entendimento das doenças trofoblásticas e que tanto têm-me acrescido científica e pessoalmente.

Ao Dr. Renan Rocha Soares, amigo, pelo ensinar-me as intimidades da Obstetrícia (Pro Matre) e as singularidades da Ginecologia (PEMEG), sou eternamente grato.

Aos amigos Dra. Patrícia Rangel Sobral Dantas, Dra. Maria Luzya Prudente de Moraes, Dr. Márcio Dias da Costa e Dr. Fabiano Khan, pela ajuda incondicional durante a elaboração desta dissertação, a gratidão do amigo.

Ao Prof. Dr. Pe. Medoro de Oliveira Souza Neto, e às comunidades católicas das Dioceses de Bara-do-Piraí / Volta Redonda e de Valença, por fazer-me lembrar o sentido de minhas lutas e a origem da minha fé.

As pacientes com Doença Trofoblástica acompanhadas em nosso Centro de Referência, pelo exemplo de persistência, tenacidade e amor à vida, destinatárias das respostas contidas nessa dissertação e fonte de permanente estímulo para continuar caminhando no estudo das doenças trofoblásticas, o agradecimento pela oportunidade em participar de momentos tão sofridos e vivificantes – singulares – em suas vidas.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES, cujo fomento permitiu a realização desta dissertação.

Capítulo I

Gravidez após quimioterapia para neoplasia trofoblástica gestacional	13
Leituras Suplementares	28

Capítulo II

Influência da quimioterapia para neoplasia trofoblástica gestacional sobre a gravidez: resultados maternos e perinatais	34
Resumo	35
Abstract	37
Introdução	39
Pacientes e Métodos	41
Resultados	43
Discussão	47
Referências Bibliográficas	54

Anexo

Anexo I – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro	62
--	----

Capítulo I

*Gravidez após quimioterapia
para neoplasia trofoblástica
gestacional*

Resumo

Desde que a quimioterapia foi efetivamente comprovada para o tratamento da neoplasia trofoblástica gestacional, drogas citotóxicas têm sido consideradas como uma alternativa à histerectomia. O aumento do uso destas terapias como modalidade de tratamento primário e o desenvolvimento de quimioterapia segura têm resultado em uma população de mulheres que mantiveram o potencial reprodutivo a despeito da exposição aos quimioterápicos, os quais são mutagênicos e teratogênicos em animais e humanos que os recebem no início da gravidez. Contudo, a magnitude do risco para a mãe e o conceito após exposição aos agentes antineoplásicos ainda não está bem estabelecida. É objetivo deste artigo rever os resultados de gravidezes ocorridas após quimioterapia para neoplasia trofoblástica gestacional.

Palavras-chave: Neoplasia trofoblástica gestacional, Quimioterapia, Resultado de gravidez subsequente.

Summary

Since chemotherapy has been proven effective for gestational trophoblastic neoplasia, cytotoxic drugs have been considered as an alternative to hysterectomy. The increasing application of these therapies as a primary modality of treatment and the development of safe chemotherapy, have resulted in a population of women whose reproductive potential is maintained despite exposure to these agents, which are mutagenic and teratogenic in animals and humans receiving them in early pregnancy. However, the magnitude of the risk to mother and the fetus conceived after exposure to these drugs has not been well established. To review the outcomes of pregnancies occurring after chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasia is the objective of this paper.

Keywords: Gestational trophoblastic disease, Chemotherapy, Subsequent pregnancy outcome.

Introdução

É neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) espectro da doença trofoblástica gestacional (DTG) persistente, que inclui entidades clínicas bem definidas: mola invasora, coriocarcinoma e tumor trofoblástico do sítio placentário. Ainda que a gravidez molar seja o antecedente mais comumente verificado em pacientes com NTG, a gravidez a termo, o abortamento e a gravidez ectópica também são origem desta moléstia (ACOG, 2004).

No passado, em havendo as molas hidatiformes evoluído para NTG, presente elementos clínicos que sinalassem doença persistente – hemorragia, subinvolução uterina, cistose ovariana, toxemia, hiperêmese gravídica – a única alternativa era a cirurgia mutiladora com remoção da matriz uterina, suficiente em alguns casos de mola invasora ou de foco metastático principal nos anexos. Ainda assim, não eram raros os casos de óbito, mesmo após a histerectomia total seguida por anexectomia bilateral, mercê de metástases à distância, notadamente em pulmões, vagina, cérebro e fígado.

Mudança invulgar na história natural da NTG deu-se com o advento da quimioterapia introduzida por Li, Hertz e Spencer em 1956. Os agentes antineoplásicos, inicialmente o metotrexate (MTX), posteriormente aliado a outros quimioterápicos, como a actinomicina-D (Act-D); o regime EMA/CO (etoposide, metotrexate, actinomicina-D alternando com ciclofosfamida e vincristina); e o EMA/EP (EMA na fase 1 e etoposide e cisplatina na fase 2); foram responsáveis pela cura de quase todos os casos de NTG. Outrossim, foi a quimioterapia elemento indelével na preservação da

fertilidade de mulheres, muitas vezes nulíparas e cada vez mais jovens, permitindo-se-lhes conservar o útero e os anexos e garantir a possibilidade de gravidezes subseqüentes.

Durante o seguimento, são as pacientes permanentemente estimuladas a manter contracepção hormonal rigorosa a fim de evitar-se gravidez e, com isto, a perda da interpretação do marcador tumoral, o β -hCG. Após a alta, dada depois de 12 meses de valores normais de β -hCG, são as pacientes liberadas para nova gravidez. Analisar o desempenho reprodutivo após quimioterapia para NTG é, portanto, fundamental a fim de poder orientar às pacientes que permanecem com função reprodutiva, sobre os riscos de uma nova gravidez, quer para si mesmas, quer para seus conceptos.

No que se refere ao futuro reprodutivo após NTG, de há muito se sabe do potencial mutagênico e teratogênico dos agentes quimioterápicos. É correntio que até 50% das pacientes tratadas com quimioterapia para linfoma de Hodgkin cursam com falência ovariana permanente e infertilidade (Clark et al., 1995). Os fatores associados aos efeitos gonadotóxicos da quimioterapia incluem a idade da paciente, o regime quimioterápico, a dose e a duração do tratamento. Sabe-se que a quota de folículos ovarianos é determinada antes do nascimento, de modo que no menacme as células germinativas ovarianas não mais se proliferam, diferentemente do que ocorre nos testículos. Assim, agentes citotóxicos que necessitam da proliferação celular para atuar, causam menos lesões ovarianas do que os agentes alquilantes que lesam o ácido desoxirribonucléico (DNA) na intimidade celular. Dos quimioterápicos freqüentemente empregados no tratamento da NTG, são antiláblicos citotóxicos o metotrexate, a actinomicina-D, o etoposide e a vincristina; sendo alquilantes a cisplatina e a ciclofosfamida. Uma vez em que há eventual lesão ovariana, por vezes com destruição

folicular, por outras com fibrose ovariana, algumas pacientes experimentam uma elevação do hormônio folículo estimulante (FSH) e do hormônio luteinizante (LH), com queda dos níveis de estradiol, podendo levar a uma amenorréia temporária (Warne et al., 1976). Trata-se de fenômeno passageiro que logo cede aos ciclos ovulatórios. Desta forma, são consignadas muitas gravidezes havidas após quimioterapia para NTG.

Gravidez após Neoplasia Trofoblástica Gestacional

Coube a Van Thiel et al. (1970) a primeira investigação de gravidez após quimioterapia para tratamento de NTG. Os autores analisaram 88 gravidezes havidas em 50 mulheres que receberam antitumorais para NTG e concluíram não haver aumento de complicações obstétricas ou perinatais. Ainda assim, diagnosticaram três casos (4%) de anomalias congênitas: síndrome de Pendred, tetralogia de Fallot e hemangiomas múltiplos. Dois anos mais tarde, Van Thiel et al. (1972) especularam que mulheres que cursaram com NTG poderiam ter mecanismo de invasão placentária anômalo, pois observaram quatro casos (4%) de acretismo placentário em 90 gestações após NTG.

Ross (1976) procedeu à investigação sobre a evolução de gravidezes em mulheres tratadas para NTG. Das 96 gravidezes consignadas, resultaram 77 (81%) partos a termo com recém-nascidos saudáveis, 15 (16%) abortamentos espontâneos, 2 (3%) natimortos e 2 (3%) anomalias congênitas.

Importante trabalho foi apresentado por Song et al. (1988) acerca do futuro reprodutivo após quimioterapia para mola invasora e coriocarcinoma. Entre 1959 e 1980, 256 pacientes foram submetidas à quimioterapia para NTG, das quais 205 (80%) engravidaram após a remissão, totalizando 355 gravidezes. Vinte e três (6,4%)

interromperam deliberadamente a gravidez; 26 (7,3%) abortaram espontaneamente; duas (0,5%) gravidezes foram ectópicas; 20 (6,7%) tiveram partos pré-termo; e cinco (1,4%) conceptos foram natimortos, sendo dois por causa não determinada e três por prolapso de cordão, placenta prévia total e anoxia intra-uterina. Dos 303 (85,3%) nascidos vivos, seis (1,9%) morreram: três no período neonatal por anomalia congênita incompatível com a vida (anencefalia, hidrocefalia e cardiopatia) e três durante o primeiro ano de vida. As 295 (97,3%) crianças restantes apresentaram crescimento e desenvolvimento normais, tendo a mais velha 25 anos à época da elaboração do trabalho. Noventa e quatro crianças foram submetidas a estudo citogenético de linfócitos periféricos, não sendo encontrado aumento de aberrações cromossômicas, mostrando ser a quimioterapia indene à prole. Com relação ao período em que ocorreram as gravidezes, os autores observaram que 40,6% das pacientes gestaram após dois anos da remissão e 8,5% no primeiro ano após a remissão, sendo de três meses o menor intervalo de gravidez após a alta. Complicação obstétrica foi representada pelo acretismo placentário, presente em 26 (7,3%) gravidezes, responsável por 16 casos de hemorragia pós-parto e 10 casos de retenção placentária. Concluíram os autores que a quimioterapia não exerce efeito deletério nas gerações subseqüentes à quimioterapia por NTG, nem altera o prognóstico materno. Creditaram o elevado índice de acretismo placentário às curetagens sucessivas, lesivas ao endométrio, não atribuindo ônus algum à quimioterapia.

Nos casos de NTG de alto risco, o tratamento é feito com esquemas contendo vários agentes quimioterápicos, a constituir poliquimioterapia. São regimes por vezes tóxicos, mas que têm permitido taxas de cura satisfatórias, mesmo em pacientes com múltiplas metástases. Uma vez curadas, mantendo a matriz reprodutiva,

desejosas por nova gravidez, estas pacientes têm engravidado e o resultado de suas gravidezes tem sido objeto de análise de vários estudos.

Ayhan et al. (1990) analisaram 65 gravidezes de 49 mulheres tratadas para NTG. Ainda que os autores não comparassem os resultados entre monoquimioterapia (45 pacientes) e poliquimioterapia (quatro pacientes), as gravidezes após, no mínimo, 12 meses do último ciclo de quimioterapia, resultaram em 42 (64,7%) partos a termo com recém-nascidos saudáveis; oito (12,3%) abortamentos espontâneos; sete (10,7%) abortamentos eletivos; quatro (6,1%) partos pré-termo; três (4,6 %) gravidezes molares recorrentes; um (1,5%) natimorto; não sendo observada nenhuma malformação congênita neste estudo.

Dados do *J. I. Brewer Trophoblastic Disease Center* de Chicago / EUA (Lurain, 1991) mostraram 176 gravidezes ocorridas em 122 pacientes tratadas com quimioterapia (esquemas de monoquimioterapia e quimioterapia com múltiplos agentes, não estudados separadamente pelos autores) para NTG não metastática entre 1962 e 1982. Das gravidezes analisadas, 128 (72,7%) evoluíram para parto a termo com recém-nascidos saudáveis; 28 (15,9%) abortamentos espontâneos; 15 (8,5%) abortamentos eletivos; quatro (2,3%) partos pré-termo; um (0,7%) caso de DTG recorrente; e um feto (0,7%) com anomalia congênita.

Importante trabalho foi realizado por Woolas et al. (1998) no *Charing Cross Gestational Trophoblastic Disease Center*, em Londres / UK, a fim de determinar a influência da quimioterapia, por agente único ou por múltiplos agentes, no futuro reprodutivo das pacientes após tratamento de NTG. O estudo incluiu 728 pacientes com NTG atendidas entre 1957 e 1990. Das 392 pacientes que receberam

monoquimioterapia (MTX), apresentando seguimento em média de 11,5 (2,7 – 27,2) anos, 327 (83,4%) cursaram com gravidez normal a termo e recém-nascidos hígidos; 38 (9,7%) abortamentos espontâneos; 12 (3%) natimortos; e 27 (6,9%) pacientes não conseguiram engravidar. Das 336 pacientes que receberam poliquimioterapia (incluindo regimes com Act-D, ciclofosfamida, 6-mercaptopurina, vincristina, etoposide e cisplatina), apresentando seguimento em média de 12,8 (2,7 – 32) anos, 280 (83,3%) cursaram com gravidez normal a termo e recém-nascidos hígidos; 35 (10,4%) abortamentos espontâneos; sete (2%) natimortos; e 21 (6,2%) pacientes não conseguiram engravidar. Os autores concluíram não haver diferença significativa nos parâmetros obstétricos ou perinatais naquelas tratadas por monoquimioterapia ou poliquimioterapia. Contudo, salientaram o elevado número de natimortos quando se analisa o perfil perinatal global após quimioterapia, independente do número de drogas utilizadas. Foram consignados 19 (2,6%) casos de natimortos na série apresentada, estatisticamente significante quando comparada à população inglesa.

Garner et al. (2002) analisaram 581 gestações havidas em pacientes que receberam quimioterapia para NTG entre 1965 e 2001 no *New England Trophoblastic Disease Center*, em Boston / USA. Observaram 393 (67,7%) gravidezes normais com partos a termo e recém-nascidos saudáveis; 99 (17%) abortamentos espontâneos; 35 (6%) partos pré-termo; 28 (4,8%) abortamentos eletivos; 10 (2,3%) casos de anomalias congênitas; nove (1,5%) natimortos; e sete (1,2%) gravidezes ectópicas. Ainda que os autores não estudassem as gravidezes considerando o número de agentes quimioterápicos usados no tratamento da NTG ou mesmo apresentassem o intervalo de tempo em que estas gravidezes ocorreram em relação ao término da quimioterapia, concluíram não haver diferença significativa entre os resultados

obstétricos e perinatais das gravidezes havidas após quimioterapia para tratar NTG. Contudo, reiteraram a observação de Woolas et al. (1998) no que tange à incidência elevada de natimortos.

Um resumo, na Tabela 1, inclui trabalhos com as maiores casuísticas de gravidezes após um ano de tratamento quimioterápico para NTG, revelando, em geral, bom resultado obstétrico e perinatal. Recomenda-se, para essas pacientes, seguimento pré-natal normal, com ultra-sonografia no primeiro trimestre, cuidadosa avaliação da placenta e dosagem quantitativa do β -hCG 42 dias pós-parto.

Sevitz (1988) relatou a primeira gravidez após coriocarcinoma tratado com regime EMA/CO. Tratava-se de caso de mola recorrente com evolução para coriocarcinoma metastático, em que foram necessários oito ciclos de EMA/CO para obter a cura. A paciente engravidou 12 meses após o término do regime EMA/CO e teve pré-natal normal e recém-nascido saudável.

Há que se salientar, entretanto, o possível potencial teratogênico dos quimioterápicos agrupados no regime EMA/CO. Bower et al. (1997) verificaram três (2,6%) casos de anomalias congênitas ao analisarem 112 recém-nascidos de mulheres tratadas com EMA/CO para NTG. Ainda assim, os autores concluíram que gravidezes havidas após 12 meses do término da quimioterapia não cursam com incidência aumentada de malformações congênitas.

Outros autores (Lok et al., 2003) investigaram os resultados obstétricos e a incidência de infertilidade em pacientes com NTG tratadas com regime EMA/CO. Nesse estudo, o seguimento após a alta foi mantido em 27 pacientes, das quais 18 (66,6%) retornaram aos ciclos ovulatórios normais, seis (22,2%) apresentaram

ciclos irregulares e três (11,1%) tiveram amenorréia persistente. Dentre as 18 pacientes que retornaram aos ciclos ovulatórios, 12 conceberam, resultando 21 gravidezes: 16 (76,1%) partos a termo com recém-nascidos saudáveis; dois (9,5%) abortamentos espontâneos; dois (9,5%) partos pré-termo com recém-nascidos malformados (cardiopatia congênita e anencefalia). Esses resultados não apresentaram significância estatística quando comparados à população da Holanda.

Durante o seguimento para NTG, as pacientes fazem dosagens periódicas do β -hCG a fim de detectar-se formas persistentes e metastáticas da doença. Após três dosagens consecutivas normais, dosa-se o hormônio em 15 dias e depois mensalmente até completar 12 meses, quando as pacientes são liberadas para engravidar. Contudo, não são raros os casos de gravidez antes da alta do seguimento.

Gravidez, ainda no seguimento pós-NTG, representa importante óbice à detecção precoce das recidivas desta neoplasia. Recomenda-se, criteriosamente, que as gravidezes após quimioterapia ocorram depois de 12 meses do último ciclo de quimioterapia a fim de lobrigar NTG recidivante, o que é mais freqüente no primeiro ano do seguimento. Ademais, deve-se propiciar intervalo suficiente para que os oócitos lesados pelos agentes antitumorais possam ser substituídos pelo recrutamento de novos oócitos. Ainda que 12 meses após o término da quimioterapia seja intervalo de tempo recomendado pela maioria dos autores, salientando que 90% das recidivas ocorrem neste período (Kohorn, 1999), outros autores (Mutch et al., 1990; Kjer & Iversen, 1990) recomendam período ainda maior para uma nova gravidez após quimioterapia para NTG. Mutch et al. (1990) sugerem que este período deve ser de, no mínimo, três anos, uma vez que 50% das recidivas de NTG, em sua casuística, ocorreram em três meses,

85% antes de 18 meses e 36 meses foi necessário para todos os casos de recidiva se manifestar.

Tuncer et al. (1999) analisaram 41 pacientes com NTG que engravidaram antes de um ano após o último ciclo de quimioterapia. Todas as pacientes tinham, ao menos, um valor de β -hCG normal, ocorrendo a gravidez, em média, 6,3 meses após o tratamento quimioterápico. Destas 41 gravidezes, resultaram 24 (58,5%) partos a termo com recém-nascidos saudáveis; três (7,3) partos pré-termo; 10 (24,4%) abortamentos eletivos; três (7,3%) abortamentos espontâneos e uma (2,4%) gravidez molar recorrente. Houve um (2,4%) caso de recidiva de NTG durante a gravidez; tratava-se de coriocarcinoma com metástase pulmonar, que determinou a antecipação do parto com 28 semanas de gravidez a fim de iniciar-se quimioterapia. Ainda assim, os autores concluíram não haver risco aumentado nas gravidezes havidas com menos de 12 meses do último ciclo de quimioterapia, classificando estas gestações como “razoavelmente seguras”.

Kohorn (1999) relatou acerca da segurança de engravidar-se com menos de um ano pós-tratamento quimioterápico para NTG. Consignou 230 gestações havidas antes de completar um ano de seguimento pós-NTG, cujos resultados evidenciaram 166 (72,2%) partos a termo, com recém-nascidos saudáveis; 57 (25%) abortamentos eletivos; uma (2,2%) gravidez molar recorrente; cinco (2,2%) casos de recidiva de NTG; e nenhum aborto espontâneo. Apesar dos resultados favoráveis, recomenda o autor que as pacientes aguardem no mínimo 12 meses após a quimioterapia para engravidar.

Entre 1966 e 1996, Lan et al. (2001) avaliaram 22 pacientes que engravidaram há menos de um ano da quimioterapia para NTG. Destas gravidezes resultaram nove (40,9%) partos a termo com recém-nascido saudável; um (4,5%) parto pré-termo; seis (27,2%) abortamentos eletivos; quatro (18,1%) abortamentos espontâneos; um natimorto (4,5%); dois (9%) casos de DTG recorrente: uma gravidez molar e outro coriocarcinoma pós-parto. O intervalo médio entre o final da quimioterapia e a gravidez foi de 10,2 meses no grupo em que prevaleceram os partos a termo com recém-nascidos saudáveis, e de 5,8 meses naquele em que predominaram as perdas fetais, com diferença estatística significativa entre esses grupos. Os autores concluíram que gravidezes com menos de um ano após tratamento quimioterápico para NTG apresentam melhor prognóstico se a concepção ocorrer com mais de seis meses depois do término da quimioterapia; ao revés, com menos de seis meses, maiores são as chances de perdas fetais.

Blagden et al. (2002) estudaram 230 mulheres que engravidaram antes de completar um ano pós-NTG, das quais 164 (71,3 %) evoluíram para parto a termo com recém-nascido saudável; 35 (15%) abortamentos eletivos; 26 (11%) abortamentos espontâneos; três (1,3%) casos de DTG recorrente; dois (0,8%) natimortos; três (1,3%) anomalias congênitas; 15 (7%) casos de recidiva da NTG, dos quais 4 (2%) casos no grupo de monoquimioterapia e 11 (5%) casos no de poliquimioterapia. Houve diferença significativa na incidência de gravidezes entre aquelas que receberam monoquimioterapia (22%) daquelas que foram tratadas com poliquimioterapia (10%). Atribui-se isto ao fato do MTX – principal agente da monoquimioterapia – apresentar menos toxicidade, propiciando melhor recuperação ovariana, diferentemente dos esquemas com multi-agentes. Abortamento espontâneo foi mais freqüente naquelas tratadas com poliquimioterapia. Ainda assim, a incidência de abortamento espontâneo

foi menor do que a habitualmente esperada para a população em geral. Também não foi significativa a presença de anomalias congênitas consignadas nos produtos destas gravidezes. Sinalaram os autores, por fim, que, a despeito de não ter ocorrido morte materna devido à complicações decorrentes de NTG recidivante, uma paciente cursou a gravidez com dispnéia intensa devido à extensa metástase pulmonar de coriocarcinoma diagnosticada na gravidez. Assim, postergar a gravidez após 12 meses do término da quimioterapia assevera, demais de segurança à gestação e ao conceito, intervalo de tempo suficiente para detectar NTG recidivante e suas complicações vigente gravidez.

Na Tabela 2 constam os resultados de gravidezes havidas em menos de um ano da quimioterapia para NTG. Existem controvérsias sobre a evolução dessas gravidezes, pois são poucas as pacientes que engravidam antes de completar um ano de remissão da doença.

Matsui et al. (2004) analisaram 137 pacientes que engravidaram durante o seguimento pós- NTG no Hospital Universitário de Chiba / Japão. As gravidezes ocorridas com menos de 6 meses do último ciclo de quimioterapia cursaram com mais anormalidades gestacionais, quando comparadas àquelas após 12 meses da última quimioterapia. Os autores verificaram maior proporção de abortamentos espontâneo, natimorto e DTG recorrente em pacientes que engravidaram dentro de seis meses pós-quimioterapia (6/16 – 37,5% *versus* 11/99 – 10,5%).

Atualmente, os especialistas preconizam contracepção pelo menos durante um ano em pacientes com NTG, depois do sucesso da quimioterapia. Entretanto, no caso de uma paciente conceber antes de completar um ano pós-tratamento, não é necessária a interrupção da gravidez, aconselhando-se pré-natal cuidadoso para vigiar o desenvolvimento e a vitabilidade do feto.

Considerações finais

De forma geral, a literatura apresenta algumas questões acerca do futuro reprodutivo das pacientes que receberam quimioterapia para NTG. A primeira delas diz respeito ao potencial teratogênico dos antilblásticos. Outro ponto é a influência dos agentes quimioterápicos, notadamente da monoquimioterapia *versus* poliquimioterapia nas gravidezes subseqüentes. E outra questão seria o intervalo de tempo em que a gravidez é segura após o tratamento destas neoplasias. Tratam-se de tópicos especializados, mas que carecem de análise com base em evidência científica. A maioria dos especialistas sugere que o resultado destas gestações é favorável e comparável ao da população em geral. Dúvidas pairam quanto à evolução das gravidezes que ocorrem dentro de um ano pós-quimioterapia. Mais estudos são necessários para responder com segurança às pacientes acerca de seu futuro reprodutivo; ponderando riscos e benefícios de gravidez após quimioterapia para NTG, porque são mulheres jovens, muitas vezes nulíparas e ansiosas pela maternidade.

Leituras Suplementares

1. ACOG Practice Bulletin nº 53, June 2004. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Diagnosis and treatment of gestational trophoblastic disease. ACOG Pract Bull 2004; 103: 1365 – 77.
 2. Adewole LF, Rustin GJ, Newlands ES, Dent J, Bagshawe KD. Fertility in patients with gestational trophoblastic tumors treated with etoposide. Eur J Cancer Clin Oncol 1986; 22: 1479 – 82.
 3. Ayhan A, Ergeneli MH, Yüce K, Yapar EG, Hüsnü AK. Pregnancy after chemotherapy for gestational trophoblastic disease. J Reprod Med 1990; 35: 522–4.
 4. Blagden SP, Foskett MA, et al. The effect of early pregnancy following chemotherapy on disease relapse and foetal outcome in women treated for gestational trophoblastic tumours. Br J Cancer 2002; 86: 26 – 30.
 5. Bower M, Newlands ES, Holden L, et al. EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic tumours: results from a cohort of 272 patients. J Clin Oncol 1997; 15: 2636 – 43.
 6. Clark ST, Radford JA, Crowther D, Swindell R, Shalet SM. Gonadal function following chemotherapy for Hodgkin's disease: a comparative study of MVPP and a seven-drug hybrid regimen. J. Clin. Oncol 1995; 13: 134 – 9.
-

7. Garner EIO, Lipson E, Bernstein M, Goldstein DP, Berkowitz RS. Subsequent pregnancy experience in patients with molar pregnancy and gestational trophoblastic tumor. *J Reprod Med* 2002; 47: 380 – 6.
 8. Kjer JJ, Iversen T. Malignant trophoblastic tumours in Norway. Fertility rate after chemotherapy. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97: 623 – 5.
 9. Kohorn EI. How soon is it safe to undertake pregnancy after trophoblastic tumor? *Gynecol Oncol* 1999; 73: 343 – 4.
 10. Lan Z, Hongzhao S, Xiuyu Y, Yang X. Pregnancy outcomes of patients who conceived within 1 year after chemotherapy for gestational trophoblastic tumor: a clinical report of 22 patients. *Gynecologic Oncology* 2001; 83: 146 – 8.
 11. Li MC, Hertz R, Spencer DB. Effect of methotrexate upon choriocarcinoma. *Proc Soc Exp Biol Med* 1956; 93: 361 – 6.
 12. Lok CA, van der Houwen C, tem Kate-Booij MJ, van Eijkeren MA, Ansink AC. Pregnancy after EMA/CO for gestational trophoblastic disease: a report from The Netherlands. *Br J Obstet Gynecol* 2003; 110: 560 – 6.
 13. Lurain JR, Sciarra JJ. Study and treatment of gestational trophoblastic diseases at the John I. Brewer Trophoblastic Disease Center, 1962-1990. *Eur J Gynaecol Oncol* 1991; 12: 425 – 8.
-

14. Matsui H, Litsuka Y, Suzuka K, et al. Early pregnancy outcomes after chemotherapy for gestational trophoblastic tumor. *J Reprod Med* 2004; 49: 531–4.
 15. Matsui H, Seki K, Sekiya S, Takamizawa H. Reproductive status in GTD treated with etoposide. *J Reprod Med* 1997; 42: 104 – 10.
 16. Mutch DG, Soper JT, Babcock CJ, Clarke-Pearson DL, Hammond CB. Recurrent gestational trophoblastic disease; experience of the southeastern regional trophoblastic disease center. *Cancer* 1990; 66: 978 – 82.
 17. Ross GT. Congenital anomalies among children born of mothers receiving chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasms. *Cancer* 1976; 37: 1043 – 7.
 18. Rustin GJ, Pektasides D, Bagshawe KD, Newlands ES, Begent RH. Fertility after chemotherapy for male and female germ cell tumours. *Int J Androl* 1987; 10: 389- 92.
 19. Seviz H. Term pregnancy after three trophoblastic disease events. *Gynecol Oncol* 1988; 29: 255 – 6.
 20. Song HZ, Wu PC, Wang YE, Yang XY, Dong SY. Pregnancy outcomes after successful chemotherapy for choriocarcinoma and invasive mole: long term follow-up. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 538 – 45.
 21. Tuncer ZS, Bernstein MR, Goldstein DP, Berkowitz RS. Outcome of pregnancies occurring before completion of human chorionic gonadotropin follow-up in patients with persistent gestational trophoblastic tumor. *Gynecol Oncol* 1999; 73: 345 – 7.
-

22. Van Thiel DH, Ross GT, Lipsett MB. Pregnancies after chemotherapy of trophoblastic neoplasms. *Science* 1970; 169: 1326 – 7.
 23. Van Thiel DH, Grodin JM, Ross GT, Lipsett MB. Partial placenta accreta in pregnancies following chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasms. *Am J Obstet Gynecol* 1972; 112: 54 – 8.
 24. Warne G, Fairley KF, Hobbs JB, et al. Cyclophosphamide induced ovarian failures. *N Engl J Med* 1973; 289: 1159 – 62.
 25. Woolas RP, Bower M, Newlands ES, Seckl MJ, Short D, Holden L. Influence of chemotherapy for gestational trophoblastic disease on subsequent pregnancy outcome. *Br J Obstet Gynecol* 1998; 105: 1032 – 5.
-

Tabela 1. Resultados de gravidezes consignadas após um ano da quimioterapia para neoplasia trofoblástica gestacional.

Autores	Garner et al.⁷	Lurain¹³	Song et al.²⁰	Woolas et al.²⁵	Total
Número de gravidezes	581	176	355	699	1811
RN termo saudável	393 (67,7)	128 (72,7)	300 (84,5)	607 (86,8)	1428 (78,8)
Partos pré-termo	35 (6,0)	4 (2,3)	20 (6,7)	0	59 (3,2)
Malformação	10 (2,3)	1 (0,5)	3 (0,8)	0	14 (0,7)
Abortamento espontâneo	99 (17,0)	28 (15,9)	26 (7,3)	73 (10,4)	226 (12,4)
Abortamento eletivo	28 (4,8)	15 (8,5)	23 (6,4)	0	66 (3,6)
DTG recorrente	0	1 (0,5)	0	0	1 (0,05)
Natimorto	9 (1,5)	0	5 (1,4)	19 (2,7)	33 (1,8)
Gravidez ectópica	7 (1,2)	0	2 (0,5%)	0	9 (0,4)
Acretismo placentário	0	0	26 (7,3%)	0	26 (1,4)

RN – recém-nascido; DTG recorrente – doença trofoblástica gestacional recorrente.

Porcentagens são mostradas em parênteses.

Tabela 2. Resultados de gravidezes ocorridas em menos de um ano da quimioterapia para neoplasia trofoblástica gestacional.

Autores	Blagden et al.⁴	Kohorn⁹	Lan et al.¹⁰	Tuncer et al.²¹	Total
Número de gravidezes	230	230	22	41	523
RN termo saudáveis	164 (71,3)	166 (72,2)	9 (40,9)	24 (58,5)	363 (69,4)
Partos pré-termo	0	0	1 (4,5)	3 (7,3)	4 (0,7)
Malformação	3 (1,3)	0	0	0	3 (0,5)
Abortamento espontâneo	26 (11,0)	0 (0,0)	4 (18,1)	3 (7,3)	33 (6,3)
Abortamento eletivo	35 (15)	57 (25,0)	6 (27,2)	10 (24,4)	108 (20,6)
DTG recorrente	3 (1,3)	1 (2,2)	2 (9,0)	1 (2,4)	7 (1,3)
Natimorto	2 (0,8)	0	1 (4,5)	0	3 (0,5)
Gravidez ectópica	0	0	0	0	0
Acretismo placentário	0	0	0	0	0

RN – recém-nascido; DTG – doença trofoblástica gestacional.

Porcentagens são mostradas em parênteses.

Capítulo II

*Influência da quimioterapia
para neoplasia trofoblástica
gestacional sobre a gravidez:
resultados maternos e perinatais*

Resumo

Objetivo. Avaliar a influência da quimioterapia no resultado da primeira gravidez após neoplasia trofoblástica gestacional (NTG). Pacientes e Métodos. Trata-se de estudo observacional, retrospectivo e comparativo, realizado entre 3590 pacientes acompanhadas com doença trofoblástica gestacional (DTG) no Centro de NTG da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro, entre janeiro de 1960 e dezembro de 2005. Destas, 867 retornaram grávidas e tiveram seus resultados obstétricos e perinatais confrontados entre grupos que cursaram com remissão espontânea (RE) e NTG, subgrupos de pacientes com NTG que engravidaram com menos de 6 meses, entre 6 e 12 meses e com mais de 12 meses da última sessão de quimioterapia, e que receberam quimioterapia por agente único (NTG-M) ou múltiplos agentes (NTG-P). Resultados. Não houve diferença significativa quando comparados os resultados das gravidezes entre os grupos RE e NTG, quanto à proporção de complicações obstétricas e perinatais. Houve uma diminuição do risco de abortamento quando a gravidez ocorreu entre 6 e 12 meses ($p < 0,01$; OR = 0,1; IC 95%, 0,03 a 0,33) e com mais de 12 meses ($p < 0,01$; OR = 0,05; IC 95%, 0,02 a 0,16) em comparação àquelas ocorridas com menos de 6 meses da última sessão de quimioterapia. Não houve diferença significativa nas complicações perinatais nos diferentes grupos de tempo estudados. Foi significativo o resultado obstétrico favorável (sem complicações) nas gravidezes do subgrupo NTG-M que ocorreram com mais de 12 meses ($p < 0,01$; OR = 7,77; IC 95%, 2,68 a 22,46) e entre 6 e 12 meses ($p < 0,01$; OR = 9,92; IC 95%, 3,02 a 32,52) em relação àquelas com menos de 6 meses. No grupo NTG-P, resultado obstétrico favorável (sem complicações) foi mais freqüente em gravidezes que se deram com mais de 12 meses ($p < 0,01$; OR =

7,76; IC 95%, 2,68 a 22,46) e entre 6 e 12 meses ($p < 0,01$; OR = 9,92; IC 95%, 3,02 a 32,52) quando comparado àquelas com menos de 6 meses. Não houve diferença significativa no resultado perinatal do subgrupo NTG-M e NTG-P quando comparados os resultados das gravidezes ocorridas nos diferentes intervalos de tempo estudados.

Conclusão. Os resultados obstétricos e perinatais entre pacientes que cursaram com RE e NTG não mostraram diferença significativa. Houve associação entre complicações obstétricas e gravidezes que ocorreram em menos de 6 meses da última sessão de quimioterapia; o mesmo não se observou nos resultados perinatais. Houve associação entre complicações obstétricas e gravidezes que ocorreram com menos de 6 meses da última sessão de quimioterapia, quer por agente único ou múltiplos; o mesmo não se observou nos resultados perinatais.

Palavras-chaves: Neoplasia trofoblástica gestacional, Quimioterapia, Resultado de gravidez subsequente.

Abstract

Objective. To evaluate the influence of chemotherapy on the results of the first pregnancy after gestational trophoblastic neoplasia (GTN). **Patients and methods.** It is an observational, retrospective, and comparative study comprising 3590 patients followed for gestational trophoblastic disease (GTD) at the Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro GTN Center between January 1960 and December 2005. From that total 867 patients with a known pregnancy returned to the Center and were analyzed with respect to obstetric and perinatal results comparing groups that achieved spontaneous remission (SR) or became GTN; subgroups of patients with GTN that became pregnant with less than six months, between 6-12 months, and more than 12 months after the last chemotherapy course, and those who were submitted to single agent chemotherapy (M-GTN) or multiagent chemotherapy (P-GTN). **Results.** There was no significant difference when comparing the results of pregnancies between the groups SR and GTN, in respect to the proportion of obstetrics and perinatal complications. There was a reduction on the risk of abortion when pregnancy occurred between 6-12 months ($p < 0,01$; OR = 0,1; IC 95%, 0,03 a 0,33) and with more than 12 months ($p < 0,01$; OR = 0,05; CI 95%, 0,02 to 0,16) in comparison to those occurring less than 6 months after the last chemotherapy course. There was no significant difference in perinatal complications among the various groups of time studied. The favorable obstetrical outcome was significant (without any complications) in pregnancies of sub-group M-GTN occurring after more than 12 months ($p < 0,01$; OR = 7,77; IC 95%, 2,68 a 22,46) in relation to those occurring with less than 6 months. In the group P-GTN favorable obstetric outcome (without complications) was more

frequent in pregnancies occurring with more than 12 months ($p < 0,01$; OR = 7,76; IC 95%, 2,68 a 22,46) and between 6- 12 months ($p < 0,01$; OR = 9,92; IC 95%, 3,02 a 32,52) when compared to those that occurred with less than 6 months. There was no significant difference in perinatal outcome in sub-groups M-NTG and P-NTG when compared to the results of pregnancies occurring in the different time-intervals studied.

Conclusion. The obstetrical and perinatal results among patients that had SR and GTN did not reveal significant differences. There was an association between obstetrical complications and pregnancies occurring with less than 6 months after the last chemotherapy course; there was no correlation with perinatal results. There was an association between obstetrical complications and pregnancies occurring with less than 6 months after the last chemotherapy course, both with single or multi agent therapy. This same correlation was not found in perinatal results.

Keywords: Gestational trophoblastic disease, Chemotherapy, Subsequent pregnancy outcome.

Introdução

Neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) inclui um grupo singular de condições inter-relacionadas derivadas do trofoblasto placentário, que difere na propensão para regressão, invasão, metástases e recidiva ^{1, 2}. Atualmente, o termo NTG é reservado aos casos em que há elevação persistente de hCG (gonadotrofina coriônica humana) após esvaziamento de mola hidatiforme, para doença metastática ou coriocarcinoma ².

Vale considerar que duas características distinguem as NTGs de outros tumores: primeiro, são originárias da placenta, e assim sendo, associadas com a gravidez; segundo, há o enxerto trofoblástico, com presença de material genético paterno expresso na superfície das células trofoblásticas. A elevada fração de crescimento trofoblástico e a presença de antígenos paternos na superfície das células trofoblásticas, explicam a excelente resposta desses tumores à quimioterapia ^{3, 4}. Mais de 90% das pacientes alcançam a cura da doença exclusivamente com o tratamento quimioterápico e mantêm a capacidade reprodutiva. Atualmente, mesmo nos casos de NTG de alto risco ⁵ submetidos à quimioterapia por múltiplos agentes, como os regimes EMA/CO (etoposide, metotrexate, actinomicina-D, ciclofosfamida e vincristina) e EP/EMA (etoposide e cisplatina / EMA), logra-se êxito com frequência.

NTG é afecção que acomete mulheres no menacme, muitas jovens e sem prole constituída, desejosas de gravidez futura depois de completada a quimioterapia e findo o seguimento. Entretanto, as pacientes e seus parceiros apresentam angústias e dúvidas acerca de quando planejar gravidez depois do término

do tratamento e também quanto aos resultados obstétricos e perinatais da gravidez subsequente ⁴. Alguns estudos atestam gravidez normal e recém-nascidos hígidos ⁷⁻⁹, mas a casuística ainda é limitada para maiores ilações ¹⁰. Pouco se sabe acerca do eventual potencial mutagênico e teratogênico que os quimioterápicos podem exercer na primeira gravidez subsequente à quimioterapia. Maiores são as incertezas se esta gravidez ocorrer com menos de 6 meses da última sessão de quimioterapia ¹¹ ou quando a paciente recebeu terapia com múltiplos agentes, mais susceptíveis de causar lesão ovariana e empiorar o prognóstico obstétrico e perinatal ¹².

É objetivo geral deste estudo avaliar a influência da quimioterapia no resultado da primeira gravidez após NTG. Os objetivos específicos são: comparar os resultados obstétricos e perinatais entre pacientes que cursaram com remissão espontânea (RE) e NTG; verificar os resultados obstétricos e perinatais no grupo NTG, de acordo com o intervalo de tempo entre a gravidez e o término da quimioterapia; identificar os resultados obstétricos e perinatais em pacientes que receberam quimioterapia por agente único e por múltiplos agentes, conforme os vários períodos de tempo em que ocorreu a gravidez após a última sessão de quimioterapia.

Pacientes e métodos

Trata-se de estudo observacional, retrospectivo e comparativo, realizado entre as pacientes acompanhadas com doença trofoblástica gestacional (DTG) no Centro de NTG da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro (SCMRJ), entre janeiro de 1960 e dezembro de 2005. Foram acompanhadas 3590 pacientes com DTG, com diagnóstico confirmado por exame antamotopatológico. Dosagens hormonais semanais de hCG foram realizadas em todas as pacientes do estudo, sendo dosagem urinária no período entre 1960 e 1979, e dosagem sérica a partir da década de 80.

Evidência de NTG era consignada nos casos de elevação persistente de hCG após esvaziamento de mola hidatiforme, em se detectando hCG após aborto ou gravidez normal ou ainda com exame anatomopatológico de coriocarcinoma. O rastreamento de metástases incluiu exame clínico e ginecológico, angiografia pélvica ou ultra-sonografia transvaginal e radiografia de tórax. A radiografia de tórax, quando positiva, foi utilizada no estadiamento da NTG para a contagem do número de metástases pulmonares. A investigação de metástases cerebrais e hepáticas foi realizada somente nos casos em que a radiografia de tórax foi positiva.

Com base nos relatos clínicos prévios, todas as pacientes com NTG foram reclassificadas conforme o sistema de estadiamento da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia¹³. Pacientes tratadas com quimioterapia por agente único (metotrexate – MTX ou actinomicina-D – Act-D) foram consideradas como NTG de baixo risco, enquanto àquelas que receberam múltiplos agentes (Act-D conjugada ao etoposide – Act-E, MTX associado à Act-D e à ciclofosfamida (C) – MAC III, etoposide conjugado ao MTX, Act-D, C e oncovin (O) – EMA/CO), NTG de alto risco.

Terminado o tratamento quimioterápico, as pacientes foram acompanhadas pelo menos durante um ano, com a orientação de contracepção hormonal para evitar dificuldades na interpretação do hCG e também os riscos obstétricos e perinatais de uma gravidez imediata à quimioterapia.

Durante o período do estudo, 867 pacientes que tiveram DTG retornaram grávidas. Destas, 614 pacientes (70,13%) tiveram DTG com remissão espontânea e 259 (29,87%) apresentaram NTG e receberam quimioterapia para alcançar a cura. Mediante revisão de protocolo preestabelecido, as variáveis analisadas por ocasião da primeira gravidez subsequente a NTG foram: idade da paciente ao engravidar; intervalo, em meses, entre o término da quimioterapia e a gravidez subsequente, e os resultados obstétricos (complicações, duração da gravidez e via de parto) e perinatais (peso ao nascer, malformações congênitas, óbito fetal e perinatal).

A fim de comparação, as pacientes que engravidaram após DTG foram distribuídas em dois grupos: DTG com RE e pacientes que necessitaram de quimioterapia para alcançar a cura (NTG). O grupo NTG foi dividido em dois subgrupos: o de pacientes que foram tratadas com agente único (NTG-M) e o de pacientes que receberam múltiplos agentes (NTG-P).

Análise estatística foi feita pelo Programa SPSS 12.0 utilizando-se o teste do Qui-quadrado e Exato de Fisher. Adotou-se nível de significância de 1% e intervalo de confiança (IC) de 95%.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da SCMRJ, em 07 de novembro de 2005 (anexo I), conforme Resolução do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde do Brasil 196/96.

Resultados

As 867 pacientes que retornaram grávidas ao centro de NTG, tinham, por ocasião da DTG média de idade 23 anos (variação de 13 a 44 anos). Já haviam engravidado média de 2,1 vezes (extremos de 1 – 11 vezes) com paridade média de 0,7 (extremos de 0 – 9 vezes). A proporção de pacientes nulíparas por ocasião da DTG foi de 43,9% (381/867).

O intervalo de tempo entre a remissão e a gravidez subsequente no grupo RE foi de $16 \pm 19,2$ meses (extremos de 1 – 240 meses), enquanto no grupo NTG foi de $21,1 \pm 12,4$ meses (extremos de 1 – 84). A análise da distribuição das gravidezes de acordo com os intervalos de tempo entre remissão e gravidez subsequente mostrou diferença significativa entre os grupos RE e NTG, sendo, respectivamente, menos de 6 meses 22,2% e 7,3% ($p < 0,01$), entre 6 e 12 meses 30,6% e 22,4% ($p = 0,01$) e após 12 meses 47,2% e 70,3% ($p < 0,01$).

A média de idade das pacientes por ocasião da gravidez subsequente à DTG foi 25 anos (variação de 13 a 45 anos). Do total de 867 gravidezes subsequentes à DTG, 74,8% evoluíram ao termo, 5,5% foram pré-termo, 1,9% pós-termo, 17,6% aborto, 1,5% natimorto, 1,5% óbito perinatal precoce (1,3% por síndrome de desconforto respiratório do recém-nascido, 0,1% por doença hemolítica do recém-nascido e 0,1% por sepse neonatal). Naquelas pacientes (714/867) em que a gravidez evoluiu ao parto, a taxa de cesárea foi de 35%. O peso dos recém-nascidos variou entre 600g e 4970g, com média de 3186,4g.

Não houve diferença significativa quando comparados os resultados das gravidezes entre os grupos RE e NTG, quanto à proporção de complicações obstétricas (27,6% e 30,5%; $p = 0,438$) (Tabela 1).

A comparação dos resultados perinatais (Tabela 2) entre os grupos RE e NTG, mostrou maior porcentagem de complicações perinatais no grupo NTG, embora sem resultado significativo (3,9% e 6,9%; $p = 0,08$). Não houve diferença significativa entre os grupos RE e NTG em relação à frequência de malformações (29,2% e 33,3%; $p = 0,88$), recém-nascidos pequenos para idade gestacional (4,2% e 5,6%; $p = 0,87$), sepse neonatal (4,2% e 11,1%; $p = 0,71$), síndrome de desconforto respiratório (58,2% e 33,3%; $p = 0,32$), icterícia (0% e 11,1%) e doença hemolítica perinatal (4,2% e 5,6%; $p = 0,87$) (Tabela 2). As malformações observadas foram polioníquia (1), mielomeningocele (2), atresia de esôfago (1), síndrome de Down (2), hérnia umbilical (3), anencefalia (1) e luxação congênita do quadril (2) e polidactilia (1), distribuídas sem predominância nos grupos RE e NTG.

Na tabela 3 estão os resultados obstétricos das gravidezes ocorridas nos vários períodos de tempo após o término da quimioterapia (grupo NTG). Houve uma diminuição do risco de aborto quando a gravidez ocorreu entre 6 e 12 meses ($p < 0,01$; *Odds Ratio* – OR = 0,1; IC 95%, 0,03 a 0,33) e com mais de 12 meses ($p < 0,01$; OR = 0,05; IC 95%, 0,02 a 0,16) em comparação àquelas ocorridas com menos de 6 meses.

Os resultados perinatais das gravidezes consignadas nos vários períodos de tempo após o término da quimioterapia (grupo NTG) são apresentados na tabela 4. Houve maior porcentagem de complicações perinatais nas gravidezes ocorridas

com menos de 6 meses (15%), em relação às gravidezes havidas entre 6 e 12 meses (5,4%) e com mais de 12 meses (6,6%) da última sessão de quimioterapia, porém sem diferença significativa ($p = 0,32$). Da mesma forma, nenhuma variável perinatal apresentou prevalência significativa nos intervalos de tempo estudados.

Os resultados obstétricos dos subgrupos NTG-M e NTG-P, distribuídos de acordo com os vários períodos de tempo em que ocorreu a gravidez depois da última sessão de quimioterapia são apresentados na tabela 5. Foi significativo o resultado obstétrico favorável (sem complicações) nas gravidezes do subgrupo NTG-M que ocorreram com mais de 12 meses ($p < 0,01$; OR = 7,77; IC 95%, 2,68 a 22,46) e entre 6 e 12 meses ($p < 0,01$; OR = 9,92; IC 95%, 3,02 a 32,52) em relação àquelas com menos de 6 meses. Não houve diferença significativa no resultado obstétrico das gravidezes ocorridas entre 6 e 12 meses comparado aquelas com mais de 12 meses ($p = 0,58$). Também no grupo NTG-P, resultado obstétrico favorável (sem complicações) foi mais freqüente em gravidezes que se deram com mais de 12 meses ($p < 0,01$; OR = 7,76; IC 95%, 2,68 a 22,46) e entre 6 e 12 meses ($p < 0,01$; OR = 9,92; IC 95%, 3,02 a 32,52) quando comparado àquelas com menos de 6 meses. Não houve diferença significativa no resultado obstétrico das gravidezes ocorridas entre 6 e 12 meses comparado aquelas com mais de 12 meses ($p = 0,79$).

A comparação dos resultados obstétricos entre os subgrupos NTG-M e NTG-P não mostrou diferença significativa nos resultados das gravidezes ocorridas com menos de 6 meses ($p = 0,35$), entre 6 e 12 meses ($p = 0,97$) e com mais de 12 meses ($p = 0,90$).

Na tabela 6 são expressos os resultados perinatais dos subgrupos NTG-M e NTG-P, de acordo com o intervalo de tempo entre a gravidez e o término da quimioterapia. Não houve diferença significativa no resultado perinatal do subgrupo NTG-M quando comparados os resultados das gravidezes ocorridas nos diferentes intervalos de tempo: mais de 12 meses com menos de 6 meses ($p = 0,47$); mais de 12 meses com 6 a 12 meses ($p = 0,74$); e entre 6 e 12 meses com menos de 6 meses ($p = 0,46$). O mesmo constatou-se no resultado perinatal do grupo NTG-P quando comparados os resultados das gravidezes nos intervalos de tempo: mais de 12 meses com menos de 6 meses ($p = 0,45$); mais de 12 meses e entre 6 e 12 meses ($p = 0,67$); e entre 6 e 12 meses com menos de 6 meses ($p = 0,68$).

A comparação dos resultados perinatais entre os grupos NTG-M e NTG-P não verificou diferença significativa nos resultados das gravidezes ocorridas com menos de 6 meses ($p = 0,94$), entre 6 e 12 meses ($p = 0,43$) e com mais de 12 meses ($p = 0,84$) da última sessão de quimioterapia.

Discussão

A DTG acomete mulheres no menacme, muitas jovens, sem prole constituída e com desejo de gravidez futura. A incidência elevada de gravidez na adolescência aumenta o número de casos de DTG entre adolescentes que, em algumas casuísticas, chegam a corresponder a 20% das pacientes acompanhadas em centros especializados¹⁴. Soma-se a isto que quase metade das pacientes são nulíparas quando da DTG, sendo observada, neste estudo a proporção de 43,9%, semelhante àquela verificada por Kim et al.¹⁵.

A maioria das pacientes com DTG mantém contracepção adequada durante o seguimento e aguardam alta para programar suas gravidezes. No entanto, em algumas pacientes, o desejo incôscio de engravidar é intenso, o que leva a uma falha contraceptiva e à gravidez inconscientemente desejada. Outra motivação das pacientes para a gravidez antes da alta, é vontade de interromper o acompanhamento, crenças desta forma afastar a possibilidade de NTG e da quimioterapia. Estas motivações devem ser percebidas pela equipe multiprofissional e trabalhadas a fim de que se mantenha a contracepção e garanta-se a fidedignidade do parâmetro hormonal (hCG) no seguimento destas pacientes.

No centro especializado, apesar da orientação de contracepção durante o tempo de seguimento hormonal, algumas pacientes com DTG engravidaram antes da alta. A maior proporção de gravidezes antes da alta do seguimento no grupo RE comparado àquela do grupo NTG, pode ser explicada pela vigilância contraceptiva mais concentrada nas pacientes em tratamento com quimioterápicos.

Durante o seguimento e por ocasião da alta, as pacientes com NTG apresentam preocupação a cerca de seu futuro reprodutivo. Além do medo da recorrência da doença na gravidez subsequente ⁶, questionam sobre a possibilidade de malformação congênita, notadamente quando engravidam antes da alta do seguimento.

No presente estudo, não houve diferença significativa nos resultados das gravidezes de pacientes que receberam quimioterapia quando comparados àquelas que alcançaram remissão espontânea.

As principais complicações obstétricas e perinatais verificadas nas pacientes que realizaram tratamento para NTG foram semelhantes àquelas relatadas na literatura: abortamento, DTG recorrente, parto pré-termo, placenta prévia total, malformação congênita ^{6, 7}. Nenhuma paciente do grupo NTG apresentou acretismo placentário, mas houve dois casos no grupo RE. Song et al. ⁷ estudaram os resultados obstétricos de 355 gravidezes ocorridas após a quimioterapia para NTG e observaram acretismo placentário em 7,3% das gravidezes, responsável por 16 casos de hemorragia pós-parto e 10 casos de retenção placentária. Os autores concluíram que a quimioterapia não exerce efeito deletério nas gerações subsequentes à quimioterapia por NTG, nem altera o prognóstico materno. Creditaram o elevado índice de acretismo placentário às curetagens sucessivas, lesivas ao endométrio, não atribuindo ônus algum à quimioterapia, como sugeriu Van Thiel et al. ⁹.

Garner et al. ¹⁰, analisaram 581 gestações havidas em pacientes que receberam quimioterapia para NTG. Concluíram não haver diferença significativa entre os resultados obstétricos e perinatais das gravidezes ocorridas após quimioterapia para

NTG, salientando apenas o elevado índice de natimortos entre as pacientes que receberam quimioterapia.

No centro especializado, as pacientes tratadas para NTG são orientadas a não engravidar por 12 meses após o término da quimioterapia, devido à preocupação e medo de anomalias fetais resultantes da ação dos agentes antineoplásicos. Ainda assim, 22,4% e 7,3% das pacientes com NTG conceberam entre 6 – 12 meses e dentro de 6 meses, respectivamente, da última sessão de quimioterapia. Os resultados obstétricos das gravidezes havidas nos diferentes intervalos de tempo após a última sessão de quimioterapia mostraram maior frequência de complicações obstétricas quando estas gravidezes ocorreram com menos de 6 meses. A principal complicação obstétrica foi abortamento espontâneo. Matsui et al.¹⁶ também verificaram proporção significativamente maior de abortamento espontâneo em pacientes que engravidaram dentro 6 meses, quando comparada àquela após 12 meses do término da quimioterapia.

O metotrexate, quimioterápico mais utilizado no tratamento das NTG, induz aberrações cromossômicas na fase pré-ovulatória da oogênese em ratas que são detectadas pós-ovulação na metáfase II do oócito^{17, 18}. Como a maturação dos oócitos recrutados pode durar mais de 6 meses, gravidezes havidas com menos de 6 meses da última sessão de quimioterapia poderiam ser suscetíveis aos efeitos deletérios dos citotóxicos antineoplásicos¹⁹. Estas alterações ovarianas poderiam explicar os elevados índices de abortamentos espontâneos nas gravidezes consignadas com menos de 6 meses da última sessão de quimioterapia para NTG. As malformações seriam tão aberrantes que levariam a terminação da gravidez no primeiro trimestre, explicando porque são poucas as malformações perinatais observadas²⁰.

A DTG recorrente é evento bissexto ²¹. Vários estudos ^{21 – 23} sugerem que esse fenômeno acarreta pior prognóstico por aumentar a incidência de mola invasora e de coriocarcinoma. Sabe-se que antecedente de mola hidatiforme aumenta dez vezes o risco de recorrência em relação à população em geral ²³. O achado de DTG recorrente esteve aumentado nas pacientes analisadas neste estudo, ainda que não apresentasse diferença significativa considerando o tempo em que ocorreu a gravidez nos grupos RE e NTG. A fim de despistar esta entidade, devem as pacientes, por ocasião da alta do seguimento, ser orientadas a retornar ao centro especializado quando grávidas, para realizar ultra-sonografia transvaginal precoce, de primeiro trimestre, objetivando-se comprovar a normalidade da gestação. Nos casos de abortamento ou de parto, deve-se submeter o aborto ou a placenta a exame histopatológico ²⁴, bem como avaliar-se o β -hCG seis semanas após o abortamento ou parto, a fim de excluir-se coriocarcinoma pós-aborto ou pós-gestação de termo.

Ademais destes resultados obstétricos desfavoráveis, a gravidez com menos de 6 – 12 meses da última sessão de quimioterapia ainda representa um óbice à detecção precoce da NTG recidivante, vez que o marcador tumoral (hCG) estaria alterado pela gravidez. Ainda que 12 meses após o término da quimioterapia seja intervalo de tempo recomendado pela maioria dos autores, salientando que 90% das recidivas ocorrem neste período ²⁵, outros autores ^{26, 27} recomendam período ainda maior para uma nova gravidez após quimioterapia para NTG. Mutch et al. ²⁶ sugerem que este período deve ser de, no mínimo, três anos, uma vez que, em sua casuística, foram necessários 36 meses para que todos os casos de recidiva de NTG se manifestassem.

Nos casos de NTG de alto risco, o tratamento é feito com esquemas contendo vários agentes quimioterápicos. São regimes por vezes tóxicos, mas que têm

permitido taxas de cura satisfatórias, mesmo em pacientes com múltiplas metástases ^{1, 5}. Uma vez curadas, desejosas de nova gravidez, estas pacientes têm engravidado e o resultado de suas gravidezes tem sido analisado em vários estudos.

Importante trabalho foi realizado por Woolas et al. ⁸ no *Charing Cross Gestational Trophoblastic Disease Center*, em Londres / UK, a fim de determinar a influência da quimioterapia, por agente único e por múltiplos agentes, no futuro reprodutivo das pacientes após tratamento de NTG. O estudo incluiu 728 pacientes com NTG atendidas entre 1957 e 1990. Das 392 pacientes que receberam quimioterapia por agente único (MTX), 83,4% cursaram com gravidez normal a termo e recém-nascidos hígidos; 9,7% abortamentos espontâneos; 3% natimortos; e 6,9% pacientes não conseguiram engravidar. Das 336 pacientes que receberam tratamento com múltiplos agentes (regimes com Act-D, ciclofosfamida, 6-mercaptopurina, vincristina, etoposide e cisplatina), 83,3% cursaram com gravidez normal a termo e recém-nascidos hígidos; 10,4% abortamentos espontâneos; 2% natimortos; e 6,2% pacientes não conseguiram engravidar. Os autores concluíram não haver diferença significativa nos parâmetros obstétricos e perinatais entre pacientes tratadas por quimioterapia com agente único e por múltiplos agentes. Contudo, salientaram o elevado número de natimortos quando se analisa o perfil perinatal global após quimioterapia, independente do número de medicamentos utilizados. Foram consignados 2,6% de casos de natimortos na série apresentada, estatisticamente significativa quando comparada à população inglesa.

Matsui et al. ¹² compararam os resultados da primeira gravidez após tratamento de NTG por agente único (MTX ou Act-D ou E) e por múltiplos agentes (MAC ou MAE). Encontrou gravidez normal a termo com conceptos hígidos em 76,8% das pacientes que receberam MTX isolado, 88,9% nas que receberam Act-D, 80,6% nas

tratadas com E isoladamente e 75% nas pacientes tratadas com múltiplos agentes. Gravidez anormal ocorreu em 10,7% das pacientes tratadas com MTX isolado, 11,1% nos casos de Act-D, 19,4% nas que receberam E e 12,5% nas pacientes que receberam múltiplos agentes. Os autores não verificaram diferença significativa nos resultados obstétricos entre pacientes que receberam quimioterapia por agente único e aquelas tratadas com múltiplos agentes.

No presente estudo, independente do número de medicamentos empregado (agente único ou múltiplos agentes) os resultados obstétricos foram significativamente mais desfavoráveis nas gravidezes consignadas com menos de 6 meses do que naquelas com mais de 12 meses e entre 6 e 12 meses da última sessão de quimioterapia, respectivamente (OR elevado em 7 a 9 vezes).

A análise dos resultados perinatais das gravidezes subseqüentes nos subgrupos NTG-M e NTG-P nos diferentes intervalos de tempo da última sessão de quimioterapia, não mostrou diferença significativa. Possivelmente, as gravidezes que evoluem ao termo são aquelas que cursam com menores alterações mutagênicas do ovo, cursando com bons resultados perinatais. Ao revés, a gravidez cujo ovo sofreu intensas alterações a conta dos agentes citotóxicos, notadamente as que ocorreram com menos de 6 meses da última sessão de quimioterapia, independente do número de medicamentos utilizados, tendem a se interromper no primeiro trimestre e formar a casuística elevada de abortamento espontâneo entre estas mulheres.

Em face aos resultados deste trabalho, pode-se concluir que os resultados obstétricos e perinatais entre pacientes que se submeteram à quimioterapia e aquelas que evoluíram para remissão espontânea não mostraram diferença significativa.

Houve associação entre complicações obstétricas e gravidezes que ocorreram em menos de 6 meses da última sessão de quimioterapia; o mesmo não se observou nos resultados perinatais. Houve associação entre complicações obstétricas e gravidezes que ocorreram com menos de 6 meses da última sessão de quimioterapia, quer por agente único ou múltiplos; o mesmo não se observou nos resultados perinatais. Mais estudos são necessários para consolidar o prognóstico materno e perinatal das gravidezes havidas após quimioterapia para NTG, a fim de antecipar às pacientes, gravidez segura e prole hígida.

Referências bibliografias

1. ACOG Practice Bulletin nº 53, June 2004. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Diagnosis and treatment of gestational trophoblastic disease. ACOG Pract Bull 2004; 103 (6): 1365 – 77.
 2. Smith HO, Kohorn E, Cole LA. Choriocarcinoma and gestational trophoblastic disease. Obstet Gynecol Clin North Am 2005; 32 (4): 661 – 84.
 3. Berkowitz RS, Umpierre SA, Taylor-Emery S, Goldstein DP, Anderson DJ. Immunobiology of complete molar pregnancy and gestational trophoblastic tumor. Cancer Metastasis Rev 1986; 5(2): 109 – 23.
 4. Wang X, Fu S, Freedman RS, Liu J, Kavanagh JJ. Immunobiology of gestational trophoblastic diseases. Int J Gynecol Cancer 2006; 16 (4): 1500 – 15.
 5. Turan T, Karacay O, Tulunay G et al. Results with EMA/CO (etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide, vincristine) chemotherapy in gestational trophoblastic neoplasia. Int J Gynecol Cancer 2006; 16(3): 1432 – 8.
 6. Garner E, Goldstein DP, Berkowitz RS, Wenzel L. Psychosocial and reproductive outcomes of gestational trophoblastic diseases. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2003; 17 (6): 959 – 68.
-

7. Song HZ, Wu PC, Wang YE, Yang XY, Dong SY. Pregnancy outcomes after successful chemotherapy for choriocarcinoma and invasive mole: long term follow-up. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158 (3 Pt 1): 538 – 45.
 8. Woolas RP, Bower M, Newlands ES, Seckl MJ, Short D, Holden L. Influence of chemotherapy for gestational trophoblastic disease on subsequent pregnancy outcome. *Br J Obstet Gynecol* 1998; 105 (9): 1032 – 5.
 9. Van Thiel DH, Grodin JM, Ross GT, Lipsett MB. Partial placenta accreta in pregnancies following chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasms. *Am J Obstet Gynecol* 1972; 112 (1): 54 – 8.
 10. Garner E, Lipson E, Bernstein M, Goldstein DP, Berkowitz RS. Subsequent pregnancy experience in patients with molar pregnancy and gestational trophoblastic tumor. *J Reprod Med* 2002; 47 (5): 380 – 6.
 11. Matsui H, Iitsuka Y, Suzuka K, Yamazawa K, Seki K, Sekiya S. Outcome of subsequent pregnancy after treatment for persistent gestational trophoblastic tumour. *Hum Reprod* 2002; 17 (2): 469 – 72.
 12. Matsui H, Iitsuka Y, Suzuka K, et al. Risk of abnormal pregnancy completing chemotherapy for gestational trophoblastic tumour. *Gynecol Oncol* 2003; 88 (2): 104 – 7.
 13. 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.
-

14. Uberti EM, Diestel Mdo C, Guimaraes FE, Goloubkova T, Rosa MW, De Napoli G. Gestational trophoblastic disease: one more risk in adolescent pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81 (4): 356 – 63.
 15. Kim JH, Park DC, Bae SN, Namkoong SE, Kim S. Subsequent reproductive experience after treatment for gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol* 1998; 71 (1): 108 – 12.
 16. Matsui H, Litsuka Y, Suzuka K, et al. Early pregnancy outcomes after chemotherapy for gestational trophoblastic tumor. *J Reprod Med* 2004; 49: 531 – 4.
 17. Rohrborn G, Hansmann I. Induced chromosome aberrations in unfertilized oocytes of mice. *Humangenetik* 1971; 13 (3): 184 – 98.
 18. Meirow D, Schiff E. Appraisal of chemotherapy effects on reproductive outcome according to animal studies and clinical data. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005; 34 (1): 21 – 5.
 19. Gourgeon A. Dynamics of follicular growth in the human: a model from preliminary results. *Hum Reprod* 1986; 1 (2): 81 – 7.
 20. Walden PA, Bagshawe KD. Reproductive performance of women successfully treated for gestational trophoblastic tumors. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 125 (8): 1108 – 14.
-

21. Belfort P, Braga A. Doença trofoblástica gestacional recorrente. Rev Bras Ginecol Obstet 2003; 25 (1): 61 – 6.
 22. Berkowitz RS, In SS, Bernstein MR, Goldstein DP. Gestational Trophoblastic Disease: Subsequent pregnancy outcome, including repeat molar pregnancy. J Reprod Med 1998; 43: 81 – 6.
 23. Sebire NJ, Fisher RA, Foskett M, Rees H, Seckl MJ, Newlands ES. Risk of recurrent hydatidiform mole and subsequent pregnancy outcome following complete or partial hydatidiform molar pregnancy. BJOG 2003; 110: 22 – 6.
 24. Tasci Y, Dilbaz S, Secilmis O, Dilbaz B, Ozfuttu A, Haberal A. Routine histopathologic analysis of product of conception following first-trimester spontaneous miscarriages. J Obstet Gynaecol Res 2005; 31(6): 579 – 82.
 25. Kohorn EI. How soon is it safe to undertake pregnancy after trophoblastic tumor? Gynecol Oncol 1999; 73 (3): 343 – 4.
 26. Mutch DG, Soper JT, Babcock CJ, Clarke-Pearson DL, Hammond. Recurrent gestational trophoblastic disease; experience of the southeastern regional trophoblastic disease centre. Cancer 1990; 66 (5): 978 – 82.
 27. Kjer JJ, Iversen T. Malignant trophoblastic tumours in Norway. Fertility rate after chemotherapy. Br J Obstet Gynaecol 1990; 97 (7): 623 – 5.
-

Tabela 1. Resultados obstétricos das gravidezes subseqüentes à doença trofoblástica gestacional que evoluíram com remissão espontânea (RE) e com neoplasia trofoblástica gestacional (NTG).

Resultados obstétricos		RE (n=608)	NTG (n=259)	p ¹
Complicações obstétricas	Não	440 (72,4%)	180 (69,5%)	0,43
	Sim	168 (27,6%)	79 (30,5%)	
Abortamento espontâneo		75 (44,6%)	40 (50,6%)	0,54
Abortamento provocado		6 (3,6%)	4 (5,1%)	0,94
DTG recorrente		19 (11,3%)	7 (8,8%)	0,88
Parto pré-termo		22 (13,1%)	6 (7,6%)	0,69
Acretismo placentário		2 (1,2%)	0	-
Pós-datismo		10 (5,9%)	4 (5,1%)	0,47
Toxemia		15 (8,9%)	5 (6,3%)	0,41
Sepse (infecção urinária)		1 (0,6%)	0	-
Placenta prévia total		5 (2,9%)	6 (7,6%)	0,73
Oligodramnia		4 (2,4%)	3 (3,8%)	0,88
Polidramnia		1 (0,6%)	1 (1,3%)	0,50
Gravidez ectópica		2 (1,2%)	1 (1,3%)	0,71
Sífile		3 (1,8%)	0	-
Diabete gestacional		2 (1,2%)	0	-
Descolamento prematuro de placenta		1 (0,6%)	2 (2,5%)	0,82

¹Teste do χ^2 para associação; p > 0,01 – sem diferença significativa entre RE e NTG.
DTG recorrente – doença trofoblástica gestacional recorrente.

Tabela 2. Resultados perinatais das gravidezes subseqüentes à doença trofoblástica gestacional que evoluíram com remissão espontânea (RE) e com neoplasia trofoblástica gestacional (NTG).

Resultados Perinatais		RE (n=608)	NTG (n=259)	p ¹
Complicações Perinatais	Não	584 (96,1%)	241 (93,1%)	0,08
	Sim	24 (3,9%)	18 (6,9%)	
Malformação		7 (29,2%)	6 (33,3%)	0,88
PIG		1 (4,2%)	1 (5,6%)	0,87
Sepse neonatal		1 (4,2%)	2 (11,1%)	0,71
SDR neonatal		14 (58,2%)	6 (33,3%)	0,32
Icterícia neonatal		0	2 (11,1%)	-
Doença hemolítica perinatal		1 (4,2%)	1 (5,6%)	0,87

¹Teste do χ^2 para associação; $p > 0,01$ – sem diferença significativa entre RE e NTG.

PIG – pequeno para a idade gestacional. SDR – síndrome do desconforto respiratório.

Tabela 3. Resultados obstétricos das gravidezes ocorridas nos vários intervalos de tempo após o término da quimioterapia.

Resultados Obstétricos		< 6 meses	6 – 12 meses	> 12 meses	p ¹
Complicações Obstétricas	Não	5 (25%)	43 (76,8%)	132 (72,1%)	< 0,01
	Sim	15 (75%)	13 (23,2%)	51 (27,9%)	
Abortamento espontâneo		13 (86,6%)	9 (69,2%)	18 (35,3%)	< 0,001
Abortamento provocado		1 (6,7%)	0	3 (5,9%)	0,29
DTG recorrente		0	0	7 (13,7%)	0,19
Parto pré-termo		1 (6,7%)	1 (7,7%)	4 (7,8%)	0,69
Pós-datismo		0	1 (7,7%)	3 (5,9%)	0,91
Toxemia		1 (6,7%)	1 (7,7%)	3 (5,9%)	0,95
Placenta prévia total		1 (6,7%)	0	5 (9,8%)	0,84
Oligodramnia		0	0	3 (5,9%)	-
Polidramnia		0	1 (7,7%)	0	-
Gravidez ectópica		0	0	1 (1,9%)	-
Descolamento prematuro de placenta		0	0	1 (3,9%)	-

¹Teste do χ^2 para associação; $p < 0,01$ – diferença significativa entre os intervalos de tempo da última sessão de quimioterapia.

DTG recorrente – doença trofoblástica gestacional recorrente.

Tabela 4. Resultados perinatais das gravidezes ocorridas nos vários intervalos de tempo após o término da quimioterapia.

Resultados Perinatais		< 6 meses	6 – 12 meses	> 12 meses	p ¹
Complicações Perinatais	Não	17 (85%)	53 (94,6%)	171 (93,4%)	0,32
	Sim	3 (15%)	3 (5,4%)	12 (6,6%)	
Malformação		1 (33,3%)	1 (33,3%)	4 (33,3%)	0,50
PIG		1 (33,3%)	0	0	-
Sepse neonatal		0	0	2 (16,8%)	-
SDR neonatal		1 (33,3%)	1 (33,3%)	4 (33,3%)	0,50
Icterícia neonatal		0	1 (33,3%)	1 (8,3%)	0,18
Doença hemolítica perinatal		0	0	1 (8,3%)	-

¹Teste do χ^2 para associação; p > 0,01 – sem diferença significativa entre os intervalos de tempo da última sessão de quimioterapia.

PIG – pequeno para a idade gestacional. SDR – síndrome do desconforto respiratório.

Tabela 5. Resultados obstétricos das gravidezes subseqüentes à quimioterapia por agente único (NTG-M) e por múltiplos agentes (NTG-P) ocorridas nos vários intervalos de tempo após o término da quimioterapia.

Grupos	NTG-M			NTG-P		
Complicações Obstétricas	< 6 meses	6 – 12 meses	> 12 meses	< 6 meses	6 – 12 meses	> 12 meses
Não	4 ^a (30%)	34 ^b (78%)	85 ^b (71%)	0 ^a	10 ^b (76%)	47 ^b (73%)
Sim	9 ^a (70%)	10 ^b (22%)	34 ^b (29%)	6 ^a (100%)	3 ^b (24%)	17 ^b (27%)
Total	13	44	119	6	13	64

^a teste exato de Fisher.

^{a, b} letras diferentes – diferença significativa (< 6 meses é diferente de 6 – 12 meses e > 12 meses).

^{b, b} letras iguais – sem diferença significativa (6 – 12 meses é igual a > 12 meses).

Tabela 6. Resultados perinatais das gravidezes subsequentes à quimioterapia por agente único (NTG-M) e por múltiplos agentes (NTG-P) ocorridas nos vários intervalos de tempo após o término da quimioterapia.

Grupos	NTG-M			NTG-P		
	< 6 meses	6 – 12 meses	> 12 meses	< 6 meses	6 – 12 meses	> 12 meses
Complicações Perinatais						
Não	11 ^a (85%)	42 ^a (95%)	112 ^a (94%)	5 ^a (83%)	13 ^a (100%)	59 ^a (92%)
Sim	2 ^a (15%)	2 ^a (5%)	7 ^a (6%)	1 ^a (17%)	0 ^a	5 ^a (8%)
Total	13	44	119	6	13	64

^a teste exato de Fisher.

^{a, a} letras iguais – sem diferença significativa entre os vários intervalos de tempo da última sessão de quimioterapia.

Anexo

Anexo I – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro



Comitê de Ética em Pesquisa
Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro
Rua Santa Luzia 206 – 20020-020 Rio de Janeiro – RJ
Tel: 21 2210 5564
cepscmrj@uol.com.br

Título: “Influência da quimioterapia para neoplasia trofoblástica gestacional sobre a gravidez: resultados Maternos e perinatais.”.

Pesquisador: Dr. Antonio Braga

O Comitê de Ética em Pesquisa, tendo em vista o que dispõe a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, optou pela **APROVAÇÃO** do presente projeto.

Lembramos que o pesquisador deverá apresentar relatório da pesquisa no prazo de seis meses a partir desta data.

Rio de Janeiro, 07 de novembro de 2005.

Cantidio Drumond
Coordenador do CEP/SCMRJ