



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

Renan Rocha Soares

**Comparação dos resultados da gravidez molar
entre adolescentes da América do Norte e da
América do Sul**

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

Orientadora: Profa. Dra. Izildinha Maestá
Coorientador: Prof. Dr. Rafael Cortés-Charry
Coorientador: Prof. Dr. Ross Berkowitz

**Botucatu
2016**

Renan Rocha Soares

Comparação dos resultados da gravidez
molar entre adolescentes da América do
Norte e da América do Sul

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

Orientadora: Profa. Dra. Izildinha Maestá
Coorientador: Prof. Dr. Rafael Cortés-Charry
Coorientador: Prof. Dr. Ross Berkowitz

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

Soares, Renan Rocha.

Comparação dos resultados da gravidez molar entre adolescentes da América do Norte e da América do Sul / Renan Rocha Soares. - Botucatu, 2016

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

Orientador: Izildinha Maestá

Coorientador: Rafael Cortés-Charry

Coorientador: Ross Berkowitz

Capes: 40101150

1. Mola hidatiforme. 2. Adolescentes (Meninas). 3. Doença trofoblástica gestacional. 4. Placenta - Doenças. 5. Estudos de Coortes.

Palavras-chave: Adolescentes; Gravidez molar; Neoplasia trofoblástica gestacional.

*"Um pequeno passo para o Homem,
Mas um grande salto para a humanidade"*

Neil Armstrong

Dedicatória

À adolescente grávida, motivo e inspiração desse trabalho. Fase turbulenta da vida humana, tumultuada por uma gravidez fora de hora, agravada por uma doença da gestação e, algumas vezes, culminando em um tumor. A ciência envida esforços para aliviar seu sofrimento.

Ao meu amor, **Tatiana Esteves**,
companheira em todos os sentidos,
parceira em todos os momentos, minha
inspiração diária. Divido mais essa
tarefa com você.

Agradecimientos

À **Prof^a. Dra Izildinha Maestá**, orientadora desta tese, por proporcionar a realização deste trabalho, participando ativamente desde a formulação das ideias, da construção metodológica, da análise dos resultados até a preparação dos manuscritos. Seus ensinamentos vão além da parte científica, sendo hoje exemplo de conduta profissional e fonte de conselhos e orientações na minha vida profissional e pessoal, contribuindo para a minha melhoria, não só na docência, mas também como ser humano.

Ao **Prof. Dr. Antônio Braga**, colaborador desta tese, pelos conselhos oferecidos na realização deste trabalho, fruto do labor intelectual e da experiência vivida na 33^a Enfermaria da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro, no Centro de Doenças Trofoblásticas do Rio de Janeiro na Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro e no Hospital Universitário Antônio Pedro da Universidade Federal Fluminense, que tratam, de forma ímpar, as pacientes com doença trofoblástica.

À **Profa. Dra. Eliana Aguiar Petri Nahás**, coordenadora do PGGOM FMB-UNESP.

Ao **Prof. Dr. Hélio Rubens de Carvalho Nunes**, pela ajuda na elaboração desta monografia e na análise dos resultados.

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

Aos Professores **Ross S. Berkowitz** e **Donald P. Goldstein**, Professores e chefes do serviço de Doença Trofoblástica Gestacional, do New England Trophoblastic Disease Center, situado no Brigham and Women's Hospital em Boston, EUA, que é dos maiores e mais importantes centros de doença trofoblástica no mundo, por permitirem o acesso ao seu banco de dados e por terem contribuído diretamente para que esse trabalho tomasse volume, importância e representatividade.

À **Solange Sako**, secretária da Pós-graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia da UNESP, pela ajuda nos caminhos, por vezes impérvios, da formação acadêmica.

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

Aos amigos **Dra. Patrícia Rangel Sobral Dantas**, **Dra. Cecília Canedo de Freitas Desmarais**, pela ajuda e companhia incondicional durante a elaboração desta tese, a gratidão do amigo.

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 tese 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.

Sumário

Resumo

Abstract

Introdução..... 16

Métodos..... 20

Resultados..... 23

Discussão..... 25

Referências..... 29

Figura e Tabelas..... 36

Anexos..... 41

Resumo

Introdução. Apesar de 10 a 34% das pacientes com gravidez molar serem adolescentes, a influencia da idade precoce na apresentação clínica e no risco de desenvolvimento de neoplasia trofoblástica gestacional pós-molar (GTN) ainda é incerto. **Objetivos.** Comparar a apresentação clínica da mola hidatiforme completa (MHC) e os fatores de risco associados com o desenvolvimento de NTG entre adolescentes da América do Norte e América do Sul. **Métodos.** Estudo de coorte não concorrente incluindo adolescentes (< 20 anos) com MHC tratadas em centro da América do Norte (New England Trophoblastic Disease Center, Universidade de Harvard, Estados Unidos) entre 1973-2009, e centros da América do Sul (Centro de Doença Trofoblástica de Botucatu – Universidade Estadual Paulista, Unesp, Brazil; Unidade Trofoblástica da Universidade Central da Venezuela e Maternidad Concepción Palácios de Caracas, Venezuela), entre 1990-2009. Dados clínicos das pacientes coletados foram idade, idade gestacional ao diagnóstico, tamanho do útero, hCG pré-esvaziamento, presença de cistos tecaluteínicos, anemia, sangramento vaginal, pré-eclampsia e hiperemese. As participantes do estudo foram alocadas em dois grupos de adolescentes: América do Norte (AN, n = 195) e América do Sul (AS, n = 231). **Resultados.** Na apresentação, anemia (AS = 48% vs AN = 15%; $p < 0,001$), hiperemese (AS = 14% vs AN = 6%; $p = 0,003$), e hCG sérico elevado (AS = 229591 mUI / mL vs AN = 14000 mUI / mL; $p < 0,001$) foram mais frequentes na AS que AN. Na AS, pré-eclâmpsia [AS: OR = 4,33 (1,37-13,65) vs AN: OR = 0,34 (0,04-2,86)], tamanho do útero > idade gestacional [AS: OR = 2,50 (1,26-4,94) vs AN: OR = 1,69 (0,87-3,26)]; e cistos > 6 cm [AS: OR = 2,25 (0,80-6,33) vs AN: OR = 1,43 (0,57-3,56)] tiveram maior impacto sobre o risco de desenvolver NTG pós-molar. Em contraste, apenas sangramento vaginal. [AS: OR = 1,37 (0,64-2,91) vs AN: OR = 2,79 (1,10-7,06)] influenciou risco de NTG na AN. **Conclusões.** Comparado à AN, MHC em adolescentes da AS mostraram complicações médicas mais frequentemente e fatores clínicos com maior impacto sobre o risco de desenvolvimento de NTG.

Palavras-chave: Gravidez molar, Adolescentes, Neoplasia trofoblástica gestacional

Abstract

Background. Although 10-34% of patients with molar pregnancy are adolescent, the influence of young age on the clinical presentation and risk of developing post-molar gestational trophoblastic neoplasia (GTN) is still unclear. **Objectives.** To compare complete hydatidiform mole (CHM) clinical presentation and risk factors associated with developing GTN between North American adolescents and South American counterparts. **Methods.** Non-concurrent cohort study including adolescents (< 20 years) with CHM referred to centers in North America (New England Trophoblastic Disease Center, Harvard University, USA) between 1973-2009, and South America (Botucatu Trophoblastic Disease Center-São Paulo State University-Unesp, Brazil; Trophoblastic Unit of Central University of Venezuela and Maternidad Concepcion Palacios of Caracas, Venezuela) between 1990-2009. Patient clinical data collected included age, gestational age at diagnosis, uterine size, pre-evacuation hCG, presence of theca lutein cysts, anemia, vaginal bleeding, preeclampsia, and hyperemesis. Study participants were allocated into two groups of adolescents: North American (NA, n=195) and South American (SA, n=231). **Results.** At presentation, anemia (SA=48% vs NA=15%; p<0.001), hyperemesis (SA=14% vs NA=6%; p=0.003), and elevated serum hCG (SA=229591 mUI/mL vs NA=14000 mUI/mL ; p<0.001) were more frequent in SA than in NA. In SA, preeclampsia (SA:OR=4.33(1.37-13.65) vs NA:OR=0.34(0.04-2.86), uterine size>gestational age (SA:OR= 2.50(1.26-4.94) vs NA: OR=1.69(0.87-3.26); and cysts > 6cm (SA: OR= 2.25(0.80-6.33) vs NA:OR=1.43(0.57-3.56) had greater impact on the risk of developing post-molar GTN. In contrast, only vaginal bleeding (SA:OR=1.37(0.64-2.91) vs NA: OR=2.79(1,10-7, 06) influenced GTN risk in NA. **Conclusions.** Compared to NA, CHM among SA adolescents showed medical complications more frequently, and clinical features with greater impact on risk of GTN development.

Keywords: Molar pregnancy, Adolescents, Gestational trophoblastic neoplasia

Introdução

Mola hidatiforme (MH) é doença trofoblástica gestacional pré-maligna determinada pela fertilização anormal do ovo e caracterizada pela proliferação do trofoblasto placentário em variados graus (Seckl et al., 2010). Apresenta marcador biológico de relevância no diagnóstico da doença e no seguimento das pacientes, a gonadotrofina coriônica humana (hCG) (Lurain, 2010).

Dois tipos de MH, completa e parcial, são distinguidos por seu padrão cromossômico e histopatológico (Szulman & Surti, 1978; Berkowitz & Goldstein, 2013). Aproximadamente 15% de pacientes com mola hidatiforme completa (MHC) e 0,5 a 5% das molas hidatiformes parciais (MHP) necessitam do tratamento quimioterápico para NTG (Seckl et al., 2000; Feltmate et al., 2006), que se não reconhecidas ou inapropriadamente tratadas, levam a significativa morbidade e mortalidade materna (Seckl et al., 2010; Lurain, 2010).

O diagnóstico da MHP é difícil. Na ultrassonografia (Fowler et al., 2006), e mesmo no exame histopatológico (Buza & Hui, 2013), a MHP pode ser confundida com aborto hidrópico, MHC em gravidez gemelar, triploidia por diginia e displasia mesenquimal da placenta. Técnicas de apoio como imunohistoquímica e biologia molecular são necessárias para o correto diagnóstico da MHP. Estas técnicas ainda não estão disponíveis na maioria dos centros.

A idade materna tem sido identificada como importante fator de risco associado com a MH (Lee et al., 2009). Jovens menores de 19 anos e mulheres de 40 anos ou mais apresentam 4 a 10 vezes mais risco de ter MH que pacientes entre 20-30 anos (Sebire et al., 2002; Palmer et al., 2008). Dados idade específicos sugerem variação do risco de MH, sendo $> 0,2\%$ em adolescentes e 1% na idade materna avançada (> 40 anos), enquanto o risco de MH é baixo ($< 0,085\%$) entre mulheres de 20 a 40 anos (Savage et al., 2010).

Apesar do risco de 1% de MH em mulheres com gravidez na idade materna avançada, a proporção de pacientes com idade > 40 anos é pequena mesmo nos maiores centros de referência para DTG do mundo: $4,5\%$ (380/8156) no *Sheffield Trophoblastic Disease Center* (Reino Unido), 5% (80/1495) no *New England Trophoblastic Disease Center* (Estados Unidos) (Palmer et al., 2008; Elias et al., 2012).

Diferente cenário é observado na incidência de MH em adolescentes com proporções entre 10% e 34% em centros especializados para DTG. Relatos da América do Norte revelaram que 26% (590/2202) das pacientes com MH são adolescentes (Bandy et al., 1984). Centros da América do Sul mostraram proporção de 27% (498/1838), sendo de 34% (273/912) no Centro de referência do Rio de Janeiro (Brasil) (Belfort & Braga, 2004), 30% (42/120) no Centro de Botucatu - Universidade Estadual Paulista (Brasil) (Maestá et al., 2003), 21% (124/583) no centro de Porto Alegre (Brasil) (Uberti et al., 2002), 27% (38/140) no Centro de Salvador – Bahia (Soares et al., 2010) e 25% (21/83) no Centro Universitário de Caracas (Venezuela) (Cortés-Charry, 2005).

Desse modo, além da repercussão biológica, socioeconômica e comportamental da gravidez precoce, é a MH um risco a mais da gravidez na adolescência (Sebire et al., 2002; Uberti et al., 2002; Palmer et al., 2008), definida pela Organização Mundial da Saúde como idade < 20 anos (WHO, 2014).

Outro aspecto importante da gravidez molar em adolescentes é o risco de desenvolvimento de NTG seguindo a MH. Enquanto a frequência de NTG pós-molar é elevada (33% a 50%) em mulheres de idade materna avançada, estudos que analisam o risco de evolução maligna da MH em adolescentes são controversos (Teoh et al., 1971; Altieri et al., 2003; Braga et al., 2012; Rauh-Hain et al., 2012). Revisão da literatura apresenta relatos que mostram maior chance de desenvolvimento de NTG pós-molar em adolescentes (Teoh et al., 1971; Altieri et al., 2003), enquanto outros atestam um melhor prognóstico da MH nessa faixa de idade (Braga et al., 2012; Rauh-Hain et al., 2012).

Ainda que adolescentes compreendam 10 a 34% dos casos de MH, a apresentação da doença e os fatores associados com desenvolvimento de NTG pós-molar não estão claros nessa faixa de idade. Há poucos estudos que avaliam o risco da MH evoluir para NTG pós-molar em adolescentes (Chapman et al., 1988; Altieri et al., 2003; Braga et al., 2012).

A mola hidatiforme completa, de natureza androgenética, apresenta maior probabilidade de evoluir com NTG que outros tipos de gravidez. Adolescentes são mais predisponentes a desenvolver MHC que MHP (Sebire et al., 2002; Altman et al., 2008; Braga et al., 2012).

A identificação dos fatores clínicos da MHC para o desenvolvimento de NTG é importante para a introdução do tratamento quimioterápico precoce, nos casos em que a curva do marcador biológico (hCG) não segue a regressão normal pós-esvaziamento molar (Maestá et al., 2000; Delmanto et al., 2007). Adicionalmente, a seleção de adolescentes com fatores de alto risco para NTG pós-molar é relevante para decidir o uso da quimioprofilaxia, que diminui em 25-46% a ocorrência de NTG pós-molar (Hou et al., 2008; Uberti et al., 2009). O conhecimento da história natural da MHC em adolescentes melhora o seguimento pós-molar e otimiza o tratamento quimioterápico, quer seja profilático ou curativo.

Os fatores clínicos associados com aumento do risco de NTG pós-MHC foram estabelecidos em população geral de pacientes, independentemente da idade materna (Berkowitz et al., 1987; Hou et al., 2008). Valores elevados de hCG sérico pré-esvaziamento uterino (> 100.000 mUI/mL), tamanho uterino excessivamente maior que o esperado (4 semanas \geq esperado para idade gestacional), cistos tecaluteínicos > 6 cm foram fatores significativamente associados com aumento do risco de NTG pós-molar (Berkowitz et al., 1987; Hou et al., 2008). Entre adolescentes, não foram descritos a influência desses fatores no desenvolvimento de NTG. Ademais, não existem relatos sobre gravidez molar em adolescentes que considerem as diferenças biológicas de natureza geográfica e nível de desenvolvimento socioeconômico de países ou regiões.

Nesse contexto, o propósito deste estudo foi comparar a apresentação clínica da MHC e os fatores de risco associados com o desenvolvimento de NTG entre adolescentes da América do Norte e da América do Sul.

Métodos

Este estudo retrospectivo incluiu duas coortes de adolescentes (< 20 anos) com MHC: 1) adolescentes encaminhadas para o centro da América do Norte (New England Trophoblastic Disease Center, Universidade de Harvard, Estados Unidos), entre 1973 e 2009; e 2) adolescentes encaminhadas para os centros da América do Sul (Centro de Doença Trofoblástica de Botucatu – Universidade Estadual Paulista, Unesp, Brazil; Unidade Trofoblástica da Universidade Central da Venezuela e Maternidad Concepción Palácios de Caracas, Venezuela), entre 1990 e 2009.

Os critérios para o diagnóstico de MHC foram uniformes entre os centros participantes, com base no achado macroscópico do material retirado no esvaziamento uterino e no exame histopatológico (Szulman & Surti, 1978).

Revisão de prontuários médicos foi feita para extração dos seguintes dados: idade, idade gestacional ao diagnóstico, tamanho do útero, hCG pré-esvaziamento, presença de cistos tecaluteínicos > 6 cm, anemia (hemoglobina < 11g/dL), sangramento vaginal, pré-eclampsia e hiperemese. Idade gestacional foi calculada pela data da última menstruação e anotado o número de semanas completas. Tamanho do útero foi avaliado clinicamente e considerado excessivo se pelo menos 4 semanas maior em tamanho que o esperado para a idade gestacional (Berkowitz & Goldstein, 2013; Sun et al., 2015). Cistos tecaluteínicos > 6 cm (Berkowitz & Goldstein, 2013) foram avaliados pela ultrassonografia pélvica e exame vaginal bimanual sob anestesia, antecedendo o esvaziamento uterino. Sangramento vaginal foi definido como qualquer sangramento relatado pela paciente ou descrito no exame vaginal. Pré-eclampsia foi estabelecida quando da presença de pressão arterial $\geq 140/90$ mmHg com proteinúria de acordo com os critérios da Sociedade Internacional para o Estudo da Hipertensão na Gravidez (ISSHP) (Tranquilli et al., 2014). Hiperemese foi definida pela ocorrência de náuseas e vômitos frequentes (≥ 5 episódios por dia) e uso de medicamentos antieméticos.

Mensuração dos títulos do hCG foi feita pré-esvaziamento e em intervalos de uma ou duas semanas pós-esvaziamento conforme o programa de seguimento pós-molar descrito em relatos prévios (Delmanto et al., 2007; Berkowitz & Goldstein, 2009).

Nos centros envolvidos, a NTG pós-MHC foi diagnosticada de acordo com os critérios da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO, 2002), que

estabelece curva do hCG em platô ou em ascensão. O platô é definido por quatro valores ou mais do hCG, por pelo menos três semanas consecutivas (1º, 7º, 14º e 21º dias), enquanto que o aumento do valor do hCG em 10% ou mais, por pelo menos duas semanas consecutivas (1º, 7º e 14º dias) indica curva em ascensão.

As participantes do estudo foram alocadas em dois grupos de adolescentes: América do Norte (AN) e América do Sul (AS).

Análise estatística foi conduzida com software SPSS (versão 21.0, SPSS, Inc, Chicago, IL). Variáveis clínicas da MHC na apresentação foram comparadas entre adolescentes da AN e AS pelos testes qui-quadrado e Mann-Whitney. Associação entre os fatores clínicos e o desenvolvimento de NTG pós-MHC foi avaliada pelo uso do odds-ratio, qui-quadrado ou exato de Fisher. A magnitude do efeito de cada um dos fatores de risco para NTG foi determinada pela observação dos intervalos de confiança (IC) do odds-ratio. O nível de significância estatística foi estabelecido em $p < 0,05$.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Brigham and Women's Hospital, Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista, Hospital Universitario de Caracas e Maternidad Concepción Palacios de Caracas.

Resultados

De 1973 a 2009, 1.494 pacientes foram diagnosticadas com MH no centro da América do Norte (New England Trophoblastic Disease Center). Destas, 228 (15,3%) eram adolescentes, sendo que 198 (86,8%) apresentaram exame histopatológico de MHC. Nos centros da América do Sul (Centro de Doença Trofoblástica de Botucatu – Universidade Estadual Paulista, Unesp, Brazil; Unidade Trofoblástica da Universidade Central da Venezuela e Maternidad Concepción Palácios de Caracas, Venezuela), 955 mulheres foram diagnosticadas com MH, entre 1990-2009. Desta coorte Sul Americana, 295 (30,9%) eram adolescentes, sendo que 254 (86,1%) tiveram exame histopatológico de MHC. A qualidade das informações nos prontuários médicos permitiu incluir na análise 195 adolescentes da AN e 231 adolescentes da AS (Figura 1).

A Tabela 1 mostra a frequência das complicações clínicas da MHC na apresentação. De nota, anemia (AS = 48% vs AN = 15%; $p < 0.001$), hiperemese (AS = 14% vs AN = 6%; $p = 0.003$) e títulos elevados do hCG sérico (AS = 229.591 mUI/mL vs AN = 14.000 mUI/mL; $p < 0.001$) foram mais frequentes em adolescentes da AS que naquelas da AN. No entanto, a idade gestacional ao diagnóstico (AS = 12 semanas vs AN = 12 semanas; $p = 0,923$), assim como a proporção de NTG seguindo MHC (AS = 18% vs AN = 26%; $p = 0,062$) não foi significativamente diferente quando comparadas as adolescentes da AS e AN (Tabela 2).

Regressão logística linear revelou maior magnitude e número de fatores clínicos associados com o desenvolvimento de NTG pós-MHC entre adolescentes da AS que naquelas da AN (Tabela 3). Anemia ($p = 0,001$, OR: 3,40, IC 95%: 1,64-7,06), pré-eclampsia ($p = 0,007$, OR: 4,33, IC 95%: 1,37-13,65), tamanho do útero > idade gestacional ($p = 0,007$, OR: 2,50, IC 95%: 1,26-4,94) e cistos tecaluteínicos > 6 cm ($p = 0,001$, OR: 2,25, IC 95%: 0,80-6,33) foram fatores associados com NTG pós-MHC em adolescentes da AS. Em contraste, unicamente sangramento vaginal foi o fator que influenciou o risco de NTG em adolescentes da AN ($p = 0,025$, OR: 2,79, IC 95%: 1,10-7,06) (Tabela 3).

Discussão

No mundo, o percentual de gravidez na adolescência é de 11% (UNFPA, 2013). Do total anual de 7,3 milhões novas gravidezes em adolescentes, 50% destas adolescentes grávidas reside em sete países: Brasil, Bangladesh, Congo, Estados Unidos, Etiópia, Índia e Nigéria (UNFPA, 2013). O principal fator relacionado à gravidez em adolescentes é o baixo nível socioeconômico e cultural e, por outro lado, o comportamento sexual das adolescentes é semelhante entre países desenvolvidos e em desenvolvimento. A incidência elevada da gravidez na adolescência e o risco de MHC nessa faixa de idade (Gockley et al., 2016) estimularam a realização deste estudo em diferentes cenários, AN e AS.

De nota, houve marcante diferença no percentual de adolescentes com gravidez molar entre os centros Sul Americanos e Norte Americano (31% versus 15%). Mesmo sendo a ocorrência da gravidez na adolescência nos Estados Unidos da América semelhante à de países em desenvolvimento (Acaia et al., 1988), diferenças socioculturais das pacientes encaminhadas ao NETDC podem justificar esse achado.

Tipo histológico de MHC foi observado em igual proporção (86%) em adolescentes com gravidez molar da AS e da AN. Esta ocorrência elevada da MHC, mas não mola parcial, em adolescentes dos dois cenários, corrobora vários outros estudos que demonstraram associação entre risco de MHC e idade (Parazzini et al., 1986; Sebire et al., 2002; Savage et al., 2013; Gockley et al., 2016). No entanto, o mecanismo exato que leva ao aumento da incidência da gravidez molar nos extremos da idade reprodutiva permanece desconhecido, especialmente em jovens com MHC (Gockley et al., 2016). Enquanto vários estudos sugerem forte relação entre alterações cromossômicas e idade materna avançada (Pellestor et al., 2005), entre adolescentes cromossopatias no oócito não foram observadas (Snijders et al., 1995).

Nosso estudo revelou MHC com marcada proliferação trofoblástica entre adolescentes da AS refletida como títulos elevados de hCG e complicações médicas frequentes tais como anemia (AS=48% vs AN=15%) e hiperemese (AS=14% vs AN=6%). É provável que o diagnóstico da MHC em adolescentes da AS foi atrasado, como visto em outros países em desenvolvimento, Filipinas com mediana de idade gestacional de 17 semanas (Cagayan et al., 2014) e El Salvador com média de idade gestacional de 14 semanas (Tobar Ponce, 2013). Provavelmente, MHC avançada entre

adolescentes da AS decorreu da demora na procura por assistência médica diante de gravidez não planejada. Contudo, a idade gestacional ao diagnóstico da MHC não foi diferente entre adolescentes da AS e da AN, as quais mostraram mediana de idade gestacional de 12 semanas. Isto pode ser justificado pelas dificuldades para extrair a data da última menstruação correta, parâmetro único para o cálculo da idade gestacional em mulheres com MHC, uma vez que não apresenta embrião/feto. Além disso, adolescentes podem esconder ou não reconhecer os sintomas da gravidez bem como omitir a verdadeira data da última menstruação.

A despeito da apresentação de características clínicas de alto risco em adolescentes da AS, a proporção de NTG seguindo MHC não foi significativamente diferente comparada com adolescentes da AN (AS: 18% versus AN: 26%; $p = 0,062$). Essas proporções de evolução maligna da MHC é semelhante àquela atribuída para pacientes de qualquer idade (Seckl et al., 2010; Lurain, 2010). Nossos resultados revelaram que adolescentes com MHC da AS e da AN não tiveram ocorrência aumentada de NTG pós-MHC, similarmente a relatos prévios (Braga et al., 2012; Rauh-Hain et al., 2012).

Molas hidatiformes completas de adolescentes da AS apresentaram maior magnitude e número de fatores associados com NTG pós-molar, tais como anemia (OR: 3,40, IC 95%: 1,64-7,06), pré-eclampsia (OR: 4,33, IC 95%: 1,37-13,65), tamanho do útero > idade gestacional (OR: 2,50, IC 95%: 1,26-4,94) e cistos tecaluteínicos > 6 cm (OR: 2,25, IC 95%: 0,80-6,33). Esses fatores clínicos da gravidez molar relacionados com a progressão para NTG em outros estudos (Berkowitz et al., 1987; Hou et al., 2008), influenciaram o risco da MHC transformar tumor em adolescentes da AS, mas não da AN.

Em conclusão, comparado à AN, MHC em adolescentes da AS mostraram complicações médicas mais frequentemente e fatores clínicos com maior impacto sobre o risco de desenvolvimento de NTG. Com base nesses resultados, os sistemas de saúde da América do Sul precisam de comprometimento com o diagnóstico precoce da gravidez molar (≤ 10 semanas). Em adolescentes com manifestação clínica variável, especialmente sangramento vaginal irregular, MHC deve fazer parte do diagnóstico diferencial. Ademais, importante é a educação das adolescentes e suas famílias acerca

da necessidade de adesão ao seguimento rigoroso, preferencialmente em centros de referência (com acompanhamento psicológico e suporte social), para descartar a NTG pós-MHC.

Referências

1. Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *Lancet* 2010; 376:717-29.
 2. Lurain JR. Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203: 531-9.
 3. Szulman AE, Surti U. The syndromes of hydatidiform mole. I. Cytogenetic and morphologic correlations. *Am J Obstet Gynecol*. 1978;131(6):665-71.
 4. Berkowitz RS, Goldstein DP. Current advances in the management of gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol*. 2013;128:3-5.
 5. Seckl MJ, Fisher RA, Salerno G, Rees H, Paradinas FJ, Foskett M, et al. . Choriocarcinoma and partial hydatidiform moles. *Lancet* 2000;356(9223):36–9.
 6. Feltmate CM, Growdon WB, Wolfberg AJ, Goldstein DP, Genest DR, Chinchilla ME, et al. Clinical characteristics of persistent gestational trophoblastic neoplasia after partial hydatidiform molar pregnancy. *J Reprod Med* 2006;51:902–6.
 7. Fowler DJ, Lindsay I, Seckl MJ, Sebire NJ. Routine pre-evacuation ultrasound diagnosis of hydatidiform mole: experience of more than 1000 cases from a regional referral center. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27(1):56-60.
 8. Buza N, Hui P. Partial hydatidiform mole: histologic parameters in correlation with DNA genotyping. *Int J Gynecol Pathol* 2013;32(3):307-15.
 9. Lee C, Smith HO, Kim SJ: Epidemiology. *In* Gestational trophoblastic disease. Edited by Hancock BW, Seckl MJ, Berkowitz RS, et al. Third edition. Connecticut, ISSTD, 2009, p.49-96.
-

10. 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. *BJOG* 2002; 109: 99-102.
 11. Palmer JE, Hancock BW, Tidy JA. Influence of age as a factor in the outcome of gestational trophoblastic neoplasia. *J Reprod Med* 2008; 53: 565-74.
 12. Savage P, Williams J, Wong SL, Short d, Casalboni S, Catalano K, Seckl M. The demographics of molar pregnancies in England and Wales from 2000-2009. *J Reprod Med* 2010; 55: 341-5.
 13. Elias KM, Shoni M, Bernstein M, Goldstein DP, Berkowitz RS. Complete hydatidiform mole in women aged 40 to 49 years. *J Reprod Med* 2012;57(5-6):254-8.
 14. Bandy LC, Clarke-Pearson DL, Hammond CB. Malignant potential of gestational trophoblastic disease at the extreme ages of reproductive life. *Obstet Gynecol* 1984; 64:395-9.
 15. Belfort P, Braga A. Changing in the clinical presentation of molar pregnancy. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2004; 26:483-8.
 16. Maestá I, Dalben I, Pedrazzani CD, Uemura G, Consonni M, Rudge MVC. Gestational trophoblastic disease in a reference center: a 10-years retrospective study(1991-2000). *Acta Oncol Bras* 2003; 23; 421-31.
 17. Uberti EMH, Diestel MCF, Guimarães FE, Goloubkova T, Rosa MW, Nápoli G. Gestational trophoblastic disease: one more risk in adolescent pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 356-63.
-

18. Soares PD, Maestá I, Costa OL, Charry RC, Dias A, Rudge MV. Geographical distribution and demographic characteristics of gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med* 2010;55(7-8):305-10.
 19. Cortés-Charry R. Enfermedad trofoblástica gestacional. In: *Clínica Obstétrica*. Second edition. Edited by L Zigelboim, D Guaríglia. Caracas, Editorial Disinlimed, 2005, pp 420-427.
 20. World Health Organization, Every woman, every child, every adolescent: achievements and prospects: the final report of the independent Expert Review Group on Information and Accountability for Women's and Children's health, World Health Organization, Luxembourg, 2014 (available from <http://www.who.int/life-course/publications/ierg-2015-report/en/>).
 21. Teoh ES, Dawood MY, Ratnam SS. Epidemiology of hydatidiform mole in Singapore. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 110: 415-20.
 22. Altieri A, Franceschi S, Ferlay J, Smith J, La Vecchia C. Epidemiology and aetiology of gestational trophoblastic disease. *Lancet Oncol* 2003; 4: 670-8.
 23. Braga A, Growdon WB, Bernstein M, Maestá I, Rudge MV, Goldstein DP, Berkowitz RS. Molar pregnancy in adolescents. *J Reprod Med*. 2012;57(5-6):225-30.
 24. Rauh-Hain JA, Growdon WB, Braga A, Goldstein DP, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic neoplasia in adolescents. *J Reprod Med*. 2012;57(5-6):237-42.
 25. Chapman GW, Thompson HC, Edwards JA. Patterns of molar pregnancy in adolescents. *Gynecol Oncol* 1988; 30: 196-200.
-

26. Altman AD, Bentley B, Murray S, Bentley JR. Maternal age-related rates of gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol* 2008;112(2 Pt 1):244-50.

 27. Maestá I, Rudge MVC, Passos JRS, Calderon IMP, Carvalho NR, Consonni M. Características das curvas de regressão da gonadotrofina coriônica pós-mola hidatiforme completa. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2000; 22(6):373-80.

 28. Delmanto LRMG, Maestá I, Braga Neto AR, Michelin OC, Passos JRS, Gaiotto FR, Rudge MVC. A curva de regressão da gonadotrofina coriônica humana é útil no diagnóstico precoce da neoplasia trofoblástica gestacional pós-molar? *Rev Bras Ginec Obstet* 2007;29(10):506-10.

 29. Hou JL, Wan XR, Xiang Y, Qi QW, Yang XY. Changes of clinical features in hydatidiform mole: analysis of 113 cases. *J Reprod Med*. 2008 Aug;53(8):629-33.

 30. Uberti EM, Fajardo Mdo C, da Cunha AG, Rosa MW, Ayub AC, Graudenz Mda S, Schmid H. Prevention of postmolar gestational trophoblastic neoplasia using prophylactic single bolus dose of actinomycin D in high-risk hydatidiform mole: a simple, effective, secure and low-cost approach without adverse effects on compliance to general follow-up or subsequent treatment. *Gynecol Oncol* 2009;114(2):299-305.

 31. Berkowitz RS, Goldstein DP, Dubeshter B, Bernstein M. Management of complete molar pregnancy. *J Reprod Med* 1987; 32: 634-9.

 32. Sun SY, Melamed A, Goldstein DP, Bernstein MR, Horowitz NS, Moron AF, Maestá I, Braga A, Berkowitz RS. Changing presentation of complete hydatidiform mole at the New England Trophoblastic Disease Center over the past three decades: does early diagnosis alter risk for gestational trophoblastic neoplasia? *Gynecol Oncol*. 2015;138(1):46-9.
-

33. Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, Roberts J, Sibai BM, Steyn W, et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: a revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens Int J Womens Cardiovasc Health* 2014;4:97–104.
 34. Berkowitz RS, Goldstein DP. Clinical practice. Molar pregnancy. *N Engl J Med* 2009; 360:1639–45.
 35. 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.
 36. Maternidade Precoce: Enfrentando o desafio da gravidez na adolescência. Fundo de População das Nações Unidas – UNFPA 2013.
 37. Gockley AA, Melamed A, Joseph NT, Clapp M, Sun YS, Goldstein DP, Horowitz NS, Berkowitz RS. The effect of adolescence and advanced maternal age on the incidence of complete and partial molar pregnancy. *Gynecol Oncol* 2016. *in press*.
 38. Acaia B, Parazzini F, La Vecchia C, Ricciardiello O, Fedele L, Battista Candiani G. Increased frequency of complete hydatidiform mole in women with repeated abortion. *Gynecol Oncol*. 1988;31(2):310-4.
 39. Parazzini F, La Vecchia C, Pampallona S. Parental age and risk of complete and partial hydatidiform mole. *Br J Obstet Gynaecol* 1986; 93: 582-5.
 40. 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;33:406-11.
-

41. Pellestor F, Anahort T, Hamamah S. Effect of maternal age on the frequency of cytogenetic abnormalities in human oocytes, *Cytogenet. Genome Res.* 111 (2005) 206–212.
 42. Snijders RJ, Sebire NJ, Nicolaides KH. Maternal age and gestational age-specific risk for chromosomal defects, *Fetal Diagn. Ther.* 10 (1995) 356–357.
 43. Cagayan M. Hydatidiform mole and its complications: review of patient profiles and management at the University of the Philippines- Philippine General Hospital. *J Reprod Med.* 2014;59(5-6):235-40.
 44. Tobar Ponce RG. Gestational trophoblastic disease at specialized national maternity hospital from the records of Dr. Raul Arguello Escolan: January 2003-December 2012. *Proceedings of the XVII World Congress of the ISSTD, Chicago, September 2013.*
-

Figura e Tabelas

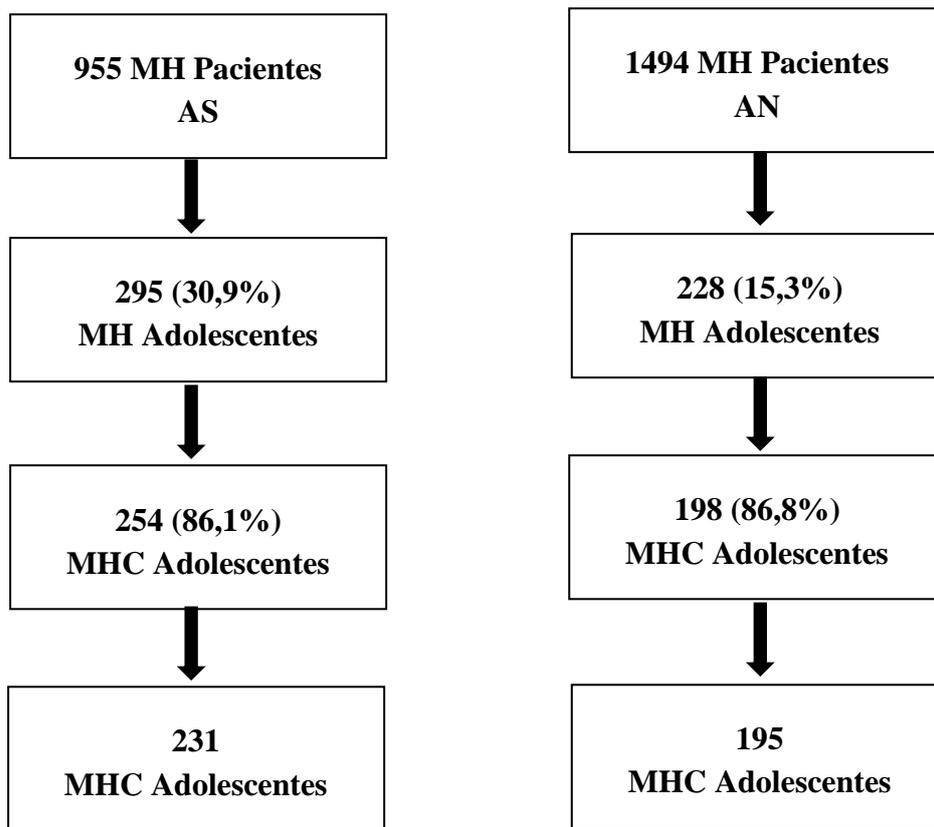


Figura 1 – População do estudo.

Tabela 1 – Características clínicas da MHC[#] na apresentação em adolescentes da América do Sul e da América do Norte.

Variável	América do Sul (n=231)	América do Norte (n=195)	P
Sangramento vaginal	158(68%)	149(76%)	0,084 ⁽³⁾
Anemia	110(48%)	30(15%)	<0,001 ⁽³⁾
Pre-eclampsia	13(6%)	9(5%)	0,638 ⁽³⁾
Hiperemese	33(14%)	11(6%)	0,003 ⁽³⁾
Utero > IG	74(32%)	68(35%)	0,606 ⁽³⁾
Cistos ovário > 6 cm	19(8%)	25(13%)	0,120 ⁽³⁾
hCG ⁽¹⁾	229591(52-4227722)	14000(4-3968000)	<0,001 ⁽²⁾

(1) Resumo em mediana (mínimo-máximo)

(2) Mann-Whitney

(3) Qui-quadrado

Mola hidatiforme completa

Tabela 2 – Idade gestacional (semanas) ao diagnóstico e evolução da MHC[#] para neoplasia trofoblástica gestacional em adolescentes da América do Norte e da América do Sul.

	América do Norte (n=195)	América do Sul (n=231)	<i>p</i>
Idade gestacional ⁽¹⁾	12(2-22)	12(4-23)	0,923 ⁽²⁾
NTG pós-MHC	50(26%)	42(18%)	0,062 ⁽³⁾

(1) Resumo em mediana (mínimo-máximo)

(2) Mann-Whitney

(3) Chi-quadrado

Mola hidatiforme completa

Tabela 3 – Regressão logística linear dos fatores clínicos associados com desenvolvimento de neoplasia trofoblástica gestacional pós-MHC[#] em adolescentes da América do Sul e da América do Norte.

	América do Sul (n = 231)	<i>P</i>		América do Norte (n=195)	<i>P</i>
Idade gestacional	1,02(0,94-1,12)	0,523 ⁽¹⁾	Idade gestacional	0,95(0,83-1,08)	0,450 ⁽¹⁾
Sangramento			Sangramento		
Não (n=73)	11(15%)	0,404 ⁽²⁾	Não (n= 46)	6(13%)	0,025 ⁽²⁾
Sim (n= 158)	31(20%)		Sim (n= 149)	44(30%)	
Sangramento	1,37(0,64-2,91)			2,79(1,10-7,06)	
Anemia			Anemia		
Não (n= 121)	12(10%)	0,001 ⁽²⁾	Não (n= 165)	37(22%)	0,016 ⁽²⁾
Sim (n= 110)	30(27%)		Sim (n= 30)	13(43%)	
Anemia	3,40(1,64-7,06)			2,64(1,17-5,94)	
Pre-eclampsia			HAS/PE		
Não (n= 218)	36(17%)	0,007 ⁽²⁾	Não (n= 186)	49(26%)	0,452 ⁽³⁾
Sim (n= 13)	6(46%)		Sim (n= 9)	1(11%)	
Pre-eclampsia	4,33(1,37-13,65)			0,34(0,04-2,86)	
Hiperemese			Hiperemese		
Não (n= 198)	32(16%)	0,051 ⁽²⁾	Não (n= 184)	47(26%)	1,000 ⁽³⁾
Sim (n= 33)	10(30%)		Sim (n= 11)	3(27%)	
Hiperemese	2,25(0,98-5,18)			1,09(0,27-4,29)	
Utero > IG			Size > Date		
Não (n= 156)	21(13%)	0,007 ⁽²⁾	Não (n= 127)	28(22%)	0,116 ⁽²⁾
Sim (n= 75)	21(28%)		Sim (n= 68)	22(32%)	
Utero > IG	2,50(1,26-4,94)			1,69(0,87-3,26)	
Cistos > 6 cm			Cisto > 6 cm		
Não (n= 222)	36(16%)	0,001 ⁽²⁾	Não (n= 170)	42(25%)	0,435 ⁽²⁾
Sim (n= 9)	6(67%)		Sim (n= 25)	8(32%)	
Cistos > 6 cm	2,25(0,80-6,33)			1,43(0,57-3,56)	
hCG	1,00(0,99-1,001)	0,055 ⁽¹⁾	hCG	1,00(0,99-1,002)	0,189 ⁽¹⁾

(1) Odds-ratio (IC95%)

(2) Qui-quadrado

(3) Exato de Fisher

Mola hidatiforme completa

Anexos

Anexo I – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa.**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Estudo da história natural da gravidez molar entre adolescentes da América do Norte, América do Sul e da Europa (PROJETO MÃE).

Sub-Projeto I: Apresentação Clínica e evolução da gravidez molar em adolescentes das Américas e da Europa, que será conduzido por António Rodrigues Braga Neto que será objeto de Pós Doutorado.

Sub Projeto II: Comparação dos resultados da gravidez molar entre adolescentes da América do Norte e da América do Sul que será conduzido por Renan Rocha Soares, que será objeto de Doutorado.

Pesquisador: Izildinha Maestá

Área Temática: Pesquisas com coordenação e/ou patrocínio originados fora do Brasil, excetuadas aquelas com copatrocínio do Governo Brasileiro;

Versão: 2

CAAE: 04648312.0.1001.5411

Instituição Proponente: Departamento de Ginecologia e Obstetrícia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DA NOTIFICAÇÃO

Tipo de Notificação: Outros

Detalhe: Carta da Pesquisadora Principal

Justificativa: Solicito posicionamento deste colegiado, para iniciar este estudo na Faculdade de

Data do Envio: 22/04/2014

Situação da Notificação: Parecer Consubstanciado Emitido

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 638.853

Data da Relatoria: 05/05/2014

Apresentação da Notificação:

Doença trofoblástica gestacional é anomalia da reprodução que acomete mulheres no menacme. Trata-se de intercorrência obstétrica, cuja forma benigna é representada pela mola hidatiforme (MH), que demanda seguimento rigoroso a fim de detectar-se precocemente a forma evolutiva

Endereço: Chácara Butignoli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3080-1608

E-mail: capellup@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 638.853

maligna \sphericalangle neoplasia trofoblástica gestacional (NTG). Sabe-se que idade materna elevada (acima de 40 anos) é fator de risco para NTG; todavia, ignora-se o comportamento biológico e tumoral da NTG entre adolescentes.

Objetivo da Notificação:

Objetivo geral: Estudar a história natural da MH entre adolescentes da América do Norte, América do Sul e da Europa

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Trata-se de estudo retrospectivo que utiliza revisão de banco de dados e de prontuários médicos. Este estudo será desenvolvido de tal forma que não seja possível a identificação das pacientes envolvidas. Códigos serão utilizados e serão as informações obtidas serão sigilosas. Não haverá contato / intervenção com os sujeitos da pesquisa.

Benefícios: Pretende-se com este estudo conhecer a história natural da MH entre adolescentes da América do Norte, América do Sul e da Europa. Espera-se elucidar se a gravidez molar entre adolescentes apresenta maior risco clínico e de evolução para NTG, que a MH em não adolescentes. Espera-se aprimorar o tratamento e seguimento das adolescentes com doença trofoblástica gestacional com o conhecimento produzido neste estudo colaborativo internacional.

Comentários e Considerações sobre a Notificação:

O presente protocolo foi enquadrado como pertencente à seguinte Área Temática Especial "Pesquisa com cooperação estrangeira". Não se trata de estudo de cooperação estrangeira, pois a coordenação do estudo é brasileira e o financiamento do estudo será por meio de agências de fomento brasileiras.

Este projeto foi avaliado do CONEP, que recomendou que passasse por avaliação dos CEPs locais.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Solicita dispensa do TCLE, alegando que: "Trata-se de estudo retrospectivo que utilizará banco de dados

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

UF: SP

Telefone: (14)3880-1608

Município: BOTUCATU

CEP: 18.618-970

E-mail: capellup@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 638.853

dos centros especializados e revisão de prontuários médicos. A solicitação de dispensa do TCLE é justificada pelo plano de estudo retrospectivo, sem intervenção nos sujeitos e, em adição, pelo envolvimento de colaboração internacional, que dificulta a obtenção do TCLE.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Quanto à solicitação da pesquisadora "Solicito posicionamento deste colegiado, para iniciar este estudo na Faculdade de Medicina de Botucatu, uma vez que fora devolvido pela CONEP por não se tratar de área temática especial" este CEP deliberou por informar aos pesquisadores que o projeto em questão está APTO e APROVADO, para ser iniciado na Faculdade de Medicina de Botucatu, conforme deliberação deste Colegiado em reunião de 05 de maio de 2.014.

BOTUCATU, 07 de Maio de 2014

**Assinador por:
Trajano Sardenberg
(Coordenador)**

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

Anexo II – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa



Partners Human Research Committee
 Partners Human Research Office
 116 Huntington Avenue, Suite 1002
 Boston, MA 02116
 Tel: (617) 424-4100
 Fax: (617) 424-4199

Amendment: Notification of IRB Approval/Activation**Protocol #: 2004-P-001372/13; BWH**

Date: 08/02/2011

To: Ross Berkowitz, MD
 Obstetrics/Gynecology
 A1-03 75 Francis

From: Sheila J Speller
 PHS Research Management
 116 Huntington Ave Suite 1002

Title of Protocol: Clinical Hallmarks of Complete & Partial Mole: Presenting Features, Diagnostic Monitoring, and Treatment Outcomes
 Version Date: 07/01/2004
 Sponsor/Funding Support: Internal Funding
 IRB Amendment #: 9
 IRB Review Type: Expedited
 Minimal Risk: 45 CFR46.110 and 21 CFR56.110
 Expedited Category/ies: (5) Research involving materials (data, documents, records, or specimens) that have been collected, or will be collected solely for nonresearch purposes (such as medical treatment or diagnosis).
 IRB Approval Date: 08/02/2011
 Approval Effective Date: 08/02/2011
 IRB Expiration Date: 04/01/2012

This Amendment to ongoing approved project has been reviewed and approved by the BWH IRB. During the review of this Amendment to ongoing approved project, the IRB specifically considered (i) the risks and anticipated benefits, if any, to subjects; (ii) the selection of subjects; (iii) the procedures for securing and documenting informed consent; (iv) the safety of subjects; and (v) the privacy of subjects and confidentiality of the data.

NOTES: Added Izildinha Maesta as Co-Investigator.

As Principal Investigator you are responsible for the following:

1. Submission in writing of any and all changes to this project (e.g., protocol, recruitment materials, consent form, study completion, etc.) to the IRB for review and approval prior to initiation of the change(s), except where necessary to eliminate apparent immediate hazards to the subject(s). Changes made to eliminate apparent immediate hazards to subjects must be reported to the IRB.
2. Submission in writing of any and all adverse event(s) that occur during the course of this project in accordance with the IRB's policy on adverse event reporting.
3. Submission in writing of any and all unanticipated problems involving risks to subjects or others.



Partners Human Research Committee
Partners Human Research Office
116 Huntington Avenue, Suite 1002
Boston, MA 02116
Tel: (617) 424-4100
Fax: (617) 424-4199

4. Use of only IRB approved copies of the consent form(s), questionnaire(s), letter(s), advertisement(s), etc. in your research. Do not use expired consent forms.
5. Informing all physicians listed on the project of changes, adverse events, and unanticipated problems.

The IRB can and will terminate projects that are not in compliance with these requirements. Direct questions, correspondence and forms (e.g., continuing reviews, amendments, adverse events, safety reports) to Sheila J Speller, (617) 424-4123.

cc: Donald P Goldstein, MD, GYN Oncology Division 75 Francis St.
Adam J Wolfberg, MD, Obstetrics/Gynecology
Marilyn Bernstein, MHP

Anexo III – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa



Caracas, 2 de mayo de 2.011

Ciudadano;
Dr. JOSE COLON
Presente.-

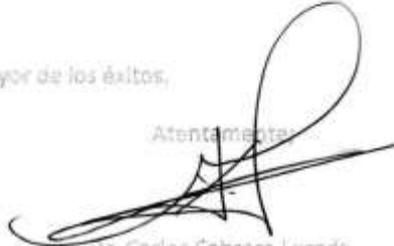
Después de saludarlo:

Hago de su conocimiento que ha sido revisado el TRABAJO DE INVESTIGACION titulado: "EMBARAZO MULAR EN ADOLESCENTES. CARACTERISTICAS CLINICAS, EVOLUTIVAS Y TERAPEUTICAS", propuesto por usted.

En atención a lo antes indicado, les notifico que el mismo ha sido APROBADO; es de resaltar que cualquier variación y/o modificación en el mismo, debe ser informada por escrito a este Comité de Bioética, para su respectiva aprobación.

Deseándoles el mayor de los éxitos,

Atentamente,


Dr. Carlos Cabrera Lozada,
Jefe del Servicio de Investigación y Docencia
Presidente del Comité de Bioética M.C.P



Av. San Martín 544. Maternidad "Concepción Palacios"

Anexo IV – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

 INSTITUTO AUTÓNOMO
HOSPITAL UNIVERSITARIO
DE CARACAS

COMITÉ DE BIOTICA
INTEGRANTES:
DR. JOSÉ M. GUEVARA IRIBARREN - COORDINADOR
DR. JULIO BORGES MARRIZA - SECRETARIO
DR. RAFAEL RAMÍREZ LARES
DR. CLAUDIO UROSA
DR. AMANDO MARTÍN PEÑA
DR. FRANK PÉREZ ACUÑA
DRA. MARGARITA SALAZAR
DR. Pbro. ALFREDO RINCÓN M.
DRA. CLARA PACHECO
DR. OSCAR IVÁN SILVA
LIC. ALEJIA DE ACOSTA
LIC. BERTHA Y. ALVAREZ

CBE N° 26 (2011) Caracas, 16 de Mayo de 2011

Ciudadano:
DR. RAFAEL CORTÉS CHARRY
Jefe de Cátedra y Servicio de Obstetricia y Ginecología
Hospital Universitario de Caracas
Presente:

En nombre del Comité de Bioética del Hospital Universitario de Caracas, me dirijo a usted, en la ocasión de informarle que en Reunión Ordinaria N° 05 de fecha 16-05-2011, hemos considerado y evaluado el estudio retrospectivo de Investigación Titulado "EMBARAZO MOLAR EN ADOLESCENTES- CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, EVOLUTIVAS Y TERAPÉUTICAS" que será realizado por el Dr. Rafael Cortes en conjunto con la Universidad Estatal Paulista de Botucatu Brasil (UNESP), tomando la decisión de **APROBARLO**.

Sin otro particular a que hacer referencia, me suscribo de usted.

 Firmado,
Dra. Guevara Iribarren
Coordinador

McGym