



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

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS UFAM



BRUNO MONÇÃO PAOLINO

**ESTRATÉGIAS PARA IMPLEMENTAÇÃO E RESULTADOS DE
TRATAMENTO DE UM CENTRO DE DOENÇA TROFOBLÁSTICA
GESTACIONAL EM MANAUS**

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

Orientadora: Profa. Associada Izildinha Maestá

BOTUCATU
2023

BRUNO MONÇÃO PAOLINO

**ESTRATÉGIAS PARA IMPLEMENTAÇÃO E RESULTADOS DE TRATAMENTO DE
UM CENTRO DE DOENÇA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL EM MANAUS**

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

Orientadora: Profa. Associada Izildinha Maestá

BOTUCATU
2023

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: MARIA CAROLINA A. CRUZ E SANTOS-CRB 8/10188

Paolino, Bruno Monção.

Estratégias para implementação e resultados de tratamento de um
centro de Doença Trofoblástica Gestacional em Manaus / Bruno Monção
Paolino. - Botucatu, 2023

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

Orientador: Izildinha Maestá

Capes: 40101150

1. Doença trofoblástica gestacional. 2. Mola Hidatiforme.
3. Neoplasias Trofoblásticas. 4. Coriocarcinoma.

Palavras-chave: Amazônia ocidental brasileira; Coriocarcinoma; Doença
trofoblástico gestacional; Mola hidatiforme; Neoplasia trofoblástico
gestacional.

IMPACTO ESPERADO

Possibilitar a reestruturação do Centro de Referência (CR) de Doença Trofoblástica Gestacional (DTG) do Amazonas, através da implementação do ambulatório de seguimento pós-molar e sua padronização através de protocolos e recomendações de organizações nacionais (Associação Brasileira de Doença Trofoblástica Gestacional - ABDTG), (Ministério da Saúde – MS) e internacionais (*International Society for the Study for Trophoblastic Diseases - ISSTD*) com sua inserção em grupos de pesquisa e assistência possibilitando troca de experiências e dúvidas na condução de casos. Espera-se por intermédio deste estudo, conhecer aspectos clínicos, sociodemográficos e resultados de tratamento das pacientes com doença trofoblástica gestacional (DTG), na Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas (FCECON) localizado em Manaus, Amazonas, na Amazônia Ocidental Brasileira, região onde não existem dados disponíveis sobre esta doença. Com os resultados obtidos compartilhar e difundir informações sobre este tema na região amazônica, melhorando a assistência destas pacientes através do compartilhamento de conhecimentos onde muitos profissionais de saúde desconhecem esta enfermidade, assim como sua publicação em artigos, congressos regionais, nacionais e internacionais. Também através destes resultados dar visibilidade a estas pacientes até então invisíveis buscando melhorias nas políticas públicas e assistenciais a estas mulheres negligenciadas. E por fim, servir de memória e talvez inspiração a futuros profissionais de saúde sobre os acontecimentos em Manaus durante a pandemia de covid-19 e de todos os esforços prestados por dedicados profissionais de saúde que arriscaram suas vidas no epicentro brasileiro de uma das piores pandemias de sua história e fizeram a diferença, senão diretamente pesquisando vacinas ou em plantões de terapia intensiva mas entendendo que cada vida importa e que pacientes com DTG não poderiam ficar desassistidas.

AGRADECIMENTOS

Agradecer primeiramente a **Deus** pela saúde e a oportunidade vivenciar esta experiência.

À minha orientadora **Profa. Dra. Izildinha Maestá** que sempre acreditou neste projeto e esteve ao meu lado mesmo à distância incentivando, orientando e corrigindo seja o trabalho acadêmico sejam as condutas do ambulatório de DTG.

À **Profa. Dra. Débora Cristina Damasceno**, que foi incansável em nos auxiliar com uma preocupação, que foi muito além do Dinter. Meus sinceros agradecimentos!

Aos **colegas do DINTER** em Tocoginecologia, **Hilka Flavia Espírito Santo, Patrícia Leite Brito, Quelly França Schiave, Francilene Ferreira Xavier, Kleber Prado Liberal Rodrigues, Carlos Henrique Esteves Freire, Maria Raika Guimarães, Michel Tavares, e Alexandre Miralha**. Obrigada pelo companheirismo!

A todos os membros da **Família Trofoblástica** da ABDTG, essa sigla trava línguas, que conquistou minha admiração pelo compromisso na nobre arte de gostar de cuidar de gente. Em especial agradeço a sua competente presidente na gestão 2021, **Dra Sue Yazaki Sun**, e a amiga amazônica, **Dra Rita de Cássia Alves Ferreira Silva**, que fui contemplado.

À **Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu**, pela grande oportunidade.

À **Universidade Federal do Amazonas -UFAM** pela oportunidade do DINTER em especial à **Profa. Dra. Selma Suely Baçal de Oliveira, Pro-Reitora Pós-Graduação UFAM**, que não mediu esforços para a parceria com a UNESP.

À **Universidade do Estado do Amazonas - UEA**, minha casa.

À **Direção da FCECON e seus técnicos e administrativos**, que abrigaram com muito carinho o ambulatório de seguimento, em especial à **Dra Mônica Bandeira**, gerente do serviço de Ginecologia e novamente a **Dra Hilka Flavia Espírito Santo**, ambas pioneiras nos cuidados de pacientes com DTG no Estado do Amazonas.

Às alunas de iniciação científica, **Camila Soares Gomes, Milena Cecilia Barroso Fernandes e Bruna Guimarães Dutra**, e a todos os residentes de GO dos programas da UFAM e da UEA que participaram do ambulatório de seguimento.

Ao parceiro **Dr Fabio Muniz** por sua disponibilidade nos esvaziamentos uterinos e à parceira **Dra Gilmara Anne Resende**, oncologista clínica, que tratou a maioria das nossas “flores” com NTG.

À minha **Família**, minha base e alicerce de valores e exemplos.

A **todas as Pacientes guerreiras da FCECON**, pela garra na luta contra o câncer, em especial as **minhas “flores trofoblásticas”** do ambulatório de seguimento.

E, por último, mas sempre em primeiro lugar no meu coração e na minha vida, a minha eterna namorada e companheira de aventuras, minha esposa **Michelle Navarro Ferreira Paolino**, aquela que é o meu real motivo de interesse pela DTG, a primeira paciente do estudo, confidente e compartilhadora de meus sonhos. E, aos amores da minha vida, nosso filho que nos deu força imensurável nesta caminhada, **Arthur Navarro Paolino**, e a nossa bebê arco-íris, **Luna Navarro Paolino**, minha prova viva que é possível vencer a NTG.

BIOGRAFIA DO ALUNO

Filho da professora fluminense Neli Monção Paolino e do sapateiro italiano Fedele Paolino, casada com Michelle Navarro Ferreira Paolino e pai de dois filhos incríveis, Arthur Navarro Paolino e Luna Navarro Paolino. Graduada em Medicina pela Universidade do Rio de Janeiro (UNIRIO), no ano de 2005, possui residência médica em Ginecologia e Obstetrícia pelo Instituto Fernandes Figueira (IFF-FIOCRUZ) em 2009. Foi aprovado no concurso público para oficial médico da Marinha do Brasil sendo promovido ao posto de primeiro tenente médico do Quadro do Corpo de Saúde da Marinha e movimentado para o 9º Distrito Naval em 2010, passando a servir na cidade de Manaus. No ano de 2012 foi aprovado em concurso público para professor da Universidade do Estado do Amazonas (UEA). Em 2013 foi aprovado no concurso público para Secretaria Municipal de Saúde de Manaus (SEMSA) solicitando desligamento do corpo de saúde da Marinha do Brasil. Em 2016 concluiu residência médica em Mastologia na Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas (FCECON). Em 2019 concluiu mestrado em Cirurgia pela Universidade Federal do Amazonas (UFAM). Ingressou em 2019 no Programa de Pós-graduação em Tocoginecologia (Nível: Doutorado) pela FMB/UNESP para desenvolver o projeto intitulado *“Estratégias para implementação e resultados do tratamento de um Centro de Doença Trofoblástica Gestacional durante pandemia de covid-19 em Manaus”* sob a orientação do Profa. Dra. Izildinha Maestá. Durante o Doutorado orientou projetos de pesquisa e apresentou trabalhos sobre o tema em congressos nacionais e internacionais.

LISTA DE ABREVIACÕES E SIGLAS

ABDTG	Associação Brasileira de Doença Trofoblástica Gestacional
AMIU	Aspiração manual intrauterina
APAC	Laudo médico para procedimento de alta complexidade
CID	Código Internacional de Doenças
covid-19	Corona Virus Disease 2019
CR	Centro de Referências
DTG	Doença Trofoblástica Gestacional
FCECON	Fundação Centro de controle de Oncologia do Estado do Amazonas
FIGO	Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia
EMA-CO	Etoposide, Metotrexato, Actinomicina D, Ciclofosfamida e Vincristina
EP-EMA	Etoposide, Metotrexato, Actinomicina-D, Cisplatina
hCG	Gonadotrofina Coriônica Humana
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
ISSTD	International Society for the Study for Trophoblastic Diseases
MEIA	Método imunoensaio enzimático de micropartículas
MH	Mola hidatiforme
MHC	Mola hidatiforme completa
MHP	Mola hidatiforme parcial
MI	Mola invasora
MS	Ministério da Saúde
NTG	Neoplasia Trofoblástica Gestacional
SARS- Cov-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
SEMSA	Secretaria Municipal de Saúde de Manaus
SUS	Sistema Único de Saúde
TC	Tomografia de tórax
TTE	Tumor Trofoblástico Epitelioide
TTSP	Tumor de Sítio Placentário

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

CONSIDERAÇÕES INICIAIS

Figura 1 - Amazônia Legal.....	15
Figura 2 - Casa Flutuante.....	16

CAPÍTULO 1

Figura 1 - Fluxo de atendimento das pacientes com doença trofoblástica gestacional atendidas no Centro de Referência de Doença Trofoblástica Gestacional do Amazonas (CR DTG – AM) no período de 2020 a 2022.....	27
Figura 2 - Pacientes com doença trofoblástica gestacional atendidas no Centro de Referência de Doença Trofoblástica Gestacional do Amazonas (CR DTG – AM) no período de 2020 a 2022.....	28
Tabela 1 - Características sociodemográficas de pacientes com doença trofoblástica gestacional atendidas no Centro de Referência de Doença Trofoblástica Gestacional do Amazonas (CR DTG – AM) no período de 2020 a 2022.....	29
Figura 3 - Distribuição de pacientes com doença trofoblástica gestacional atendidas no Centro de Referência de Doença Trofoblástica Gestacional do Amazonas (CR DTG – AM), no período de 2020 a 2022, considerando o município de origem.....	30
Tabela 2 - Características clínicas de pacientes com doença trofoblástica gestacional atendidas no Centro de Referência de Doença Trofoblástica Gestacional do Amazonas (CR DTG – AM) no período de 2020 a 2022.....	32
Figura 4 – Relação entre escolaridade e Neoplasia Trofoblástica Gestacional (NTG) de pacientes com doença trofoblástica gestacional atendidas no Centro de Referência de Doença Trofoblástica Gestacional do Amazonas (CR DTG – AM) no período de 2020 a 2022.....	33

CAPÍTULO 2

Figura 1 - Pacientes com NTG atendidas no Centro de Referência de Doença Trofoblástica Gestacional do Amazonas (CR DTG – AM) no período de 2011 a 2022.....	48
--	----

Tabela 1 - Características sociodemográficas de pacientes com Neoplasia Trofoblástica Gestacional atendidas no Centro de Referência de Doença Trofoblástica Gestacional do Amazonas (CR de DTG do AM) no período de 2021 a 2022.....	49
Tabela 2 - Características clínicas de pacientes com Neoplasia Trofoblástica Gestacional atendidas no Centro de Referência de Doença Trofoblástica Gestacional do Amazonas (CR de DTG - AM) de 2011 a 2022	51
Tabela 3 - Comparação entre características sociodemográficas e clínicas de pacientes que evoluíram e não evoluíram a óbito no Centro de Referência de Doença Trofoblástica Gestacional do Amazonas (CR DTG – AM) no período de 2011 a 2022.....	53

Sumário

Resumo	12
Abstract	13
1- CONSIDERAÇÕES INICIAIS.....	14
1.1 Doença Trofoblástica Gestacional	14
1.2 Amazônia Ocidental Brasileira	15
1.3 Referências	18
2- JUSTIFICATIVA	20
3- HIPÓTESE.....	21
3.1 Hipótese capítulo 1	21
3.2 Hipótese capítulo 2	21
4- OBJETIVOS.....	22
4.1 Objetivo geral	22
4.2 Objetivos específicos.....	22
4.2.1 Capítulo 1	22
4.2.2 Capítulo 2	22
5- CAPÍTULO 1	23
Resumo	24
5.1 Introdução	25
5.2 Método	26
5.3 Resultados	26
5.6 Conclusão	38
5.7 Referências	40
6- CAPÍTULO 2	43
Resumo	44
6.1 Introdução	45
6.2 Método	46
6.4 Resultados	47
6.5 Discussão	54
6.5 Conclusão	58
6.6 Referências	60

7 APÊNDICES.....	63
APÊNDICE A - TCLE.....	63
APÊNDICE B - Ficha Individual de Investigação	64
APÊNDICE C – Carta de Anuência Institucional do FCECON	69
APÊNDICE D – Aprovação no comitê de ética do FCECON	71
APÊNDICE E – Comprovante de submissão a periódico.....	73
8 ANEXOS	74
ANEXO A – Estadiamento.....	74
ANEXO B - Escore prognóstico da neoplasia trofoblástica gestacional (FIGO, 2000).	75

Resumo

Introdução: O Estado do Amazonas se localiza na Amazônia Ocidental Brasileira, local onde não existem trabalhos publicados sobre doença trofoblástica gestacional (DTG). Em 2020, iniciou-se a reestruturação do centro de referência (CR) de DTG do Amazonas visando harmonizar condutas no tratamento desta doença. **Objetivos:** Avaliar características epidemiológicas, sociodemográficas e clínicas das pacientes com DTG atendidas no CR do Amazonas no período de 2020 até 2022 e de neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) no período de 2011 até 2022. **Método:** Estudo de coorte que incluiu pacientes com DTG diagnosticadas, tratadas e acompanhadas em CR da Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas (FCECON). Os dados obtidos foram analisados pelo software R, utilizando-se teste Mann-Whitney para análises de variáveis qualitativas e Qui-quadrado para variáveis quantitativas. $P < 0,05$ foi considerado como limite estatisticamente significativo. **Resultados:** A frequência de DTG no CR do Amazonas foi de 57 casos no período de 2020 até 2022, dos quais 18 casos evoluíram para malignização (NTG) em três anos. A população estudada foi formada, em sua maioria, por mulheres jovens, pardas, com escolaridade média, que não faziam uso de contraceptivo, não planejavam gestação, desconheciam a DTG e residiam distante do CR. Foram encontradas diferenças significativas entre as pacientes do interior e da capital quanto aos critérios socioeconômicos e clínicos. As pacientes do interior eram mais jovens ($p < 0,01$), maior representatividade de raça indígena ($p = 0,04$) e menor renda ($p < 0,01$). As pacientes do interior apresentaram maior tamanho uterino ($p = 0,01$), maior necessidade de hemotransfusão ($p = 0,02$) e maior tempo para normalização do hCG ($p = 0,03$) em relação às pacientes da capital. Foi observada uma maior escolaridade nas pacientes que evoluíram para NTG na capital ($p < 0,01$). Foram identificados 29 casos de NTG no período de 2011 até 2022, sendo 11 antes e 18 após a implementação do CR. Após a implementação do CR-DTG do Amazonas, foi evidenciada diminuição da necessidade de troca de esquemas de quimioterapia ($p = 0,01$) e perda de seguimento ($p = 0,01$). A frequência de óbitos por NTG no CR-DTG do Amazonas foi de 5 casos (17%) e, destes, 2 de pacientes indígenas (40%). Quando comparada ao grupo de sobreviventes, as pacientes que evoluíram a óbito tiveram demora para início de quimioterapia ($p = 0,04$), maior presença de metástases ($p = 0,03$) e maior classificação de tumores de alto risco ($p = 0,01$). **Conclusão:** As mulheres amazônicas apresentam vulnerabilidade à DTG e desconhecimento sobre a doença que as acomete. Foram observados indicadores de maior gravidade em pacientes do interior do Estado, o que sugere que a distância ao CR é um fator que impacta o tratamento destas pacientes no Amazonas. Outro achado foi a alta escolaridade de pacientes com NTG na capital. Houve uma alta taxa de mortalidade pela doença na região, em especial de pacientes indígenas. Estes achados demonstram a necessidade de investimentos no diagnóstico e tratamento precoce e a estruturação adequada das instituições para o efetivo tratamento desta doença no Estado. Trata-se de um estudo relevante pois traz informações inéditas da região da Amazônia Ocidental Brasileira além de servir de modelo para a análise dos impactos positivos da organização de um CR de DTG.

Palavras-chave: Doença trofoblástica gestacional, Mola hidatiforme, Neoplasia Trofoblástica Gestacional, Amazônia Ocidental Brasileira

Abstract

Introduction: The state of Amazonas is located in the Western Brazilian Amazon, for which there are no published studies on gestational trophoblastic disease (GTD). In 2020, the restructuring of the referral center (RC) for DTG in the state of Amazonas began in order to harmonize the treatment of this disease. **Objectives:** Evaluate epidemiological, sociodemographic and clinical characteristics of patients with GTD treated in the RC in the state of Amazonas in the period from 2020 to 2022 and gestational trophoblastic neoplasia (GTN) in the period from 2011 to 2022. **Methods:** A cohort study that included patients with GTD diagnosed, treated and followed up in the RC of the Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas (FCECON). The data obtained were analyzed using R software, using the Mann-Whitney test for qualitative variables and chi-squared test for quantitative variables. $P < 0.05$ was considered a statistically significant limit. **Results:** The frequency of GTD in the RC of the state of Amazonas was 57 cases in the period from 2020 to 2022, of which 18 cases evolved to malignancy (NTG) within three years. The studied population was formed, mostly, by young, brown-skinned women, with an average education, who did not use contraception, did not plan pregnancy, did not know about DTG and lived far from the RC. Significant differences were found between patients from the interior and the capital regarding socioeconomic and clinical criteria. The patients from the interior were younger ($p < 0.01$), with a greater number of indigenous women ($p = 0.04$) and had a lower income ($p < 0.01$). Patients from the interior had a larger uterine size ($p = 0.01$), a greater need for blood transfusion ($p = 0.02$) and a longer period for hCG normalization ($p = 0.03$) in relation to patients from the capital. A higher level of education was observed in patients from the capital who evolved to NTG ($p < 0.01$). 29 cases of NTG were identified in the period from 2011 to 2022, 11 before and 18 after the implementation of the RC. After the implementation of the DTG-RC in the state of Amazonas, there was a decrease in the need to change chemotherapy regimens ($p = 0.01$) and loss of patients to follow-up ($p = 0.01$). The frequency of deaths due to NTG in the DTG-RC in the state of Amazonas was 5 cases (17%) and, of these, 2 involved indigenous patients (40%). When compared to the group of survivors, patients who died had a delay in starting chemotherapy ($p = 0.04$), a greater presence of metastases ($p = 0.03$) and a higher classification for high-risk tumors ($p = 0.01$). **Conclusion:** Amazonian women present vulnerability to GTD and lack of knowledge regarding the disease that affects them. Indicators of greater severity were observed in patients from the interior of the state, which suggests that the distance to the RC is a factor that impacts the treatment of these patients in the state of Amazonas. Another finding was the high level of education of patients with NTG in the capital. There was a high mortality rate from the disease in the region, especially involving indigenous patients. These findings demonstrate the need for investments in early diagnosis and treatment and the proper structuring of institutions for the effective treatment of this disease in the state. This is a relevant study because it provides unpublished information from the Western Brazilian Amazon region and serves as a model for the analysis of the positive impacts of the organization of a DTG-RC.

Keywords: Gestational trophoblastic disease, Hydatidiform mole, Gestational trophoblastic neoplasia, Western Brazilian Amazon

1- CONSIDERAÇÕES INICIAIS

1.1 Doença Trofoblástica Gestacional

A doença trofoblástica gestacional (DTG) é uma anormalidade rara da gravidez que ocorre no Ocidente numa proporção de um caso para 1.000 a 2.000 gestações¹. Na Ásia e América Latina, a incidência é 3-6 vezes maior que na Europa e América do Norte. No Brasil, pode chegar a 1/200-800 gestações, dependendo da região². No Estado do Amazonas, não existem trabalhos publicados sobre DTG, refletindo a negligência desta doença. Infelizmente, a falta de notificação não é uma característica apenas local, sendo descrita em várias regiões brasileiras. A característica socioeconômica da paciente com DTG no Brasil, em sua maioria mulheres de baixa renda, contribui para o ciclo vicioso de exclusão e invisibilidade³.

A DTG é classificada em dois grupos: um benigno e outro maligno denominado neoplasia trofoblástica gestacional (NTG). Na apresentação benigna a mola hidatiforme (MH) é a forma mais comum, e se apresenta em duas formas clínicas diferentes, com características morfológicas e genéticas distintas: mola hidatiforme completa (MHC) e mola hidatiforme parcial (MHP)⁴. Outras formas benignas menos comuns são o nódulo de sítio placentário e o nódulo de sítio placentário atípico^{5,6}. A NTG é dividida em quatro tipos histopatológicos: mola invasora (MI), coriocarcinoma, tumor trofoblástico do sítio placentário (TTSP) e tumor trofoblástico epitelióide (TTE)⁴. Embora pouco comum, a DTG em sua forma benigna, pode apresentar complicações importantes com potencial de transformação maligna e alta taxa de mortalidade, se não tratada corretamente. Uma melhoria do prognóstico vem ocorrendo nas últimas décadas pela criação de centros de referência (CR) especializados, avanços da quimioterapia e de técnicas de dosagem de hCG (gonadotrofina coriônica humana), marcador biológico da doença⁷. Estudos recentes mostram melhor prognóstico em pacientes com DTG, que foram tratadas e acompanhadas em centros especializados, quando comparado àquelas que não foram referenciadas a especialistas^{8,9}.

No Brasil, são descritos inúmeros desafios para o correto tratamento de pacientes com DTG, entre eles portarias que regem a necessidade de constar o exame histopatológico nos prontuários quando do início do tratamento oncológico. A comprovação histopatológica é dispensável, uma vez que o diagnóstico da NTG é químico-hormonal: hCG persistentemente elevado³. A dificuldade de harmonização do tratamento de MH e NTG não é exclusivamente

brasileira, sendo descrito em diversos trabalhos como um dos principais obstáculos à adequada assistência a estas pacientes¹⁰.

1.2 Amazônia Ocidental Brasileira

A Amazônia Legal é uma área que engloba estados do Brasil pertencentes à bacia Amazônica, instituída pelo governo federal via lei 1806/1953, que reuniu regiões de características idênticas visando melhorar o planejamento e o desenvolvimento socioeconômico da região. Atualmente, nove estados compõem a Amazônia Legal: Acre, Amapá, Amazonas, Mato Grosso, Pará, Rondônia, Roraima, Tocantins e parte do Maranhão. A Amazônia legal está dividida em Amazônia Oriental e Amazônia Ocidental¹¹ (Figura 1), sendo esta última relativa ao nosso estudo.



Figura 1. Amazônia Legal

Fonte: Autor

A Amazônia Ocidental ocupa uma área de 2.194.599 km², situada na porção mais preservada da Floresta Amazônica Brasileira. Possui uma área que corresponde a 25% do território nacional, com uma população aproximada de 6.242.000 habitantes, segundo o censo de 2010 (IBGE, 2021a). Foi criada segundo o decreto lei 356/68 e, segundo este, é formado pelos estados do Amazonas, Acre, Rondônia e Roraima¹².

O Estado do Amazonas possui uma área territorial de 1.559.167.878 km², mais da metade da Amazônia Ocidental Brasileira, faz limites com a Venezuela, Roraima, Colômbia, Pará, Mato

Grosso, Rondônia, Peru e Acre. Possui uma população estimada em 4.269.995 pessoas em 2021 com uma densidade populacional de 2,23 habitantes/ km². Seu índice de desenvolvimento humano (IDH) é 0,674 (médio) e um rendimento domiciliar mensal per capita em 2020 de R\$ 852,00. Sua capital é a cidade de Manaus, com uma área territorial de 11.401,092 km² e uma população estimada em 2.255.903 pessoas com um IDH de 0,737 (médio) em 2021¹³. A natureza é o grande cartão postal do Estado para o mundo, sendo a Floresta Amazônica seu bem mais precioso. Devido à grande preservação da Floresta associado às dimensões continentais e à falta de estradas, os rios são o principal meio de transporte da região e, muitas vezes também, o local de residência das populações ribeirinhas em suas casas flutuantes¹⁴ (Figura 2).



Figura 2. Casa Flutuante
Fonte: Arquivo pessoal do autor

Em 2021, foram registradas as cheias históricas dos rios amazônicos, o que ocasionou dificuldades no transporte de pessoas e mercadorias além de ter deixado cidades do interior isoladas e inacessíveis, com parte da população desabrigada. O evento de cheias do referido ano representou para o estado do Amazonas o maior e mais impactante evento de inundação de toda sua história de monitoramento hidrológico. Dos seus 62 municípios, 57 tiveram situação de emergência reconhecida. Na capital do Estado, Manaus, onde os dados de níveis de rio são registrados desde 1902, o nível do rio Negro superou todos os registros anteriores, confirmando 2021 como a maior cheia dos últimos 119 anos na região¹⁵.

Entretanto, as dificuldades logísticas do Estado tomaram os noticiários mundiais quando em consequência dos fortes impactos da pandemia de covid-19 (*Corona Virus Disease em 2019*) em janeiro de 2021 com a falta de oferta de oxigênio aos hospitais do Amazonas. As imagens de desespero da cidade de Manaus foram compartilhadas em tempo real, mostrando familiares que, por conta própria, buscavam cilindros de oxigênio para que seus familiares não morressem sufocados. À época, médicos no limite da exaustão, precisavam decidir quem receberia oxigênio suplementar, levando em conta as chances de sobrevivência. Foi necessário mobilizar uma força tarefa internacional que incluiu as forças armadas, doações de outros estados, particulares e de países estrangeiros para que se conseguisse meios logísticos de socorro à população afetada¹⁶.

Desta forma, reforçamos a importância do período em que este trabalho foi iniciado (início de 2020), pois seu desenvolvimento ocorreu com o protagonismo da pandemia covid-19, causada pelo vírus SARS-Cov-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*) e sua variante brasileira de origem amazônica, que teve impacto na região da Amazônia Ocidental e no mundo¹⁷. Neste contexto desafiador onde obstáculos naturais, características regionais, enchentes históricas e pandemias mundiais aconteciam, o projeto de implementação do ambulatório de seguimento de DTG foi iniciado em 2020. Sendo assim, o objetivo deste estudo foi reestruturar o centro de referência de DTG da Fundação “Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas” (FCECON) e avaliar os resultados dos tratamentos indicados por este centro na cidade de Manaus, localizado na Amazônia Ocidental Brasileira.

1.3 Referências

1. Andrade JM. Mola hidatiforme e doença trofoblástica gestacional. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2009;31(2):94-101. doi: 10.1590/S0100-72032009000200008.
2. Braga A, Uberti EM, Fajardo MC, Viggiano M, Sun SY, Grillo BM, et al. Epidemiological report on the treatment of patients with gestational trophoblastic disease in 10 brazilian referral centers: results after 12 years since International FIGO 2000 Consensus. *J Reprod Med.* 2014;59(5-6):241-7.
3. Maestá I, Braga A. Desafios do tratamento de pacientes com doença trofoblástica gestacional. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2012;34(4):143-6. doi: 10.1590/S0100-72032012000400001.
4. Seckl MJ, Sebire NJ, Fisher RA, Golfier F, Massuger L, Sessa C. Gestational trophoblastic disease: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24 Suppl 6:vi39-50. doi: 10.1093/annonc/mdt345.
5. Strickland AL, Gwin K. Gestational trophoblastic disease-rare, sometimes dramatic, and what we know so far. *Semin Diagn Pathol.* 2022;39(3):228-37. doi: 10.1053/j.semmp.2022.03.002.
6. World Health Organization Classification of Tumours Editorial Board, editor. Female genital tumours. 5th ed. Lyon: IARC Press; 2020. (World Health Organization classification of tumours; 4).
7. Hoekstra AV, Lurain JR, Rademaker AW, Schink JC. Gestational trophoblastic neoplasia: treatment outcomes. *Obstet Gynecol.* 2008;112(2 Pt 1):251-8. doi: 10.1097/AOG.0b013e31817f58ae.
8. Dantas PRS, Maestá I, Cortés-Charry R, Growdon WB, Braga A, Rudge MVC, et al. Influence of hydatidiform mole follow-up setting on postmolar gestational trophoblastic neoplasia outcomes: a cohort study. *J Reprod Med.* 2012;57(7-8):305-9.
9. Freitas F, Braga A, Viggiano M, Velarde LGC, Maestá I, Uberti E, et al. Gestational trophoblastic neoplasia lethality among brazilian women: a retrospective national cohort study. *Gynecol Oncol.* 2020;158(2):452-9. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.04.704.
10. Seckl MJ, Ghorani E. Progress to international harmonisation of care and future developments. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2021;74:159-67. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2021.05.006.
11. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Amazônia legal [Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; 2021 [citado 24 Jan 2022]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/geociencias/cartas-e-mapas/mapas-regionais/15819-amazonia-legal.html?=&t=noticias-e-releases>
12. Brasil. Ministério do Desenvolvimento Regional. Superintendência do Desenvolvimento da Amazônia. Legislação da Amazônia [Internet]. Brasília: Ministério do Desenvolvimento Regional; 2021 [citado 24 Jan 2022]. Disponível em: <https://www.gov.br/sudam/pt-br/acesso->

a-informacoes/institucional/legislacao-da-amazonia

13. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Estatística: cidades e estados/Amazonas/Manaus [Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; 2021 [citado 24 Jan 2022]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/am/>
14. Frota AJ. Entre rios e a cidade: os flutuantes de Tapauá no Amazonas [dissertação]. Manaus: Universidade Federal do Amazonas; 2017.
15. Matos AJS, Oliveira BLF, Alves LGS, Santos MS. Sistema de alerta hidrológico do Amazonas: relatório técnico de operação. Manaus: Serviço de Geológico do Brasil; 2021.
16. Lavor A. Amazônia sem respirar: falta de oxigênio causa mortes e revela colapso em Manaus. RADIS. 2021;221:20-23.
17. Buss LF, Prete CA Jr, Abraham CMM, Mendrone A Jr, Salomon T, Almeida-Neto C, et al. Three-quarters attack rate of SARS-CoV-2 in the brazilian Amazon during a largely unmitigated epidemic. Science. 2021;371(6526):288-92. doi: 10.1126/science.abe9728.

2- JUSTIFICATIVA

Diversos estudos confirmam a melhora do prognóstico de pacientes com doença trofoblástica gestacional (DTG) nas últimas décadas pela criação de centros de referência (CR) onde tratamentos de esvaziamento uterino, quimioterápico e técnicas de dosagem de hCG possam ser empregados de forma padronizada de acordo com diretrizes internacionais. Assim, é de relevância, por intermédio deste estudo, conhecer aspectos clínicos, sociodemográficos e resultados do tratamento no centro de referência da Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas (FCECON). Outro ponto importante deste estudo é a implementação de protocolos e recomendações de organizações nacionais como (Associação Brasileira de Doença Trofoblástica Gestacional - ABDTG) e (Ministério da Saúde – MS) e internacionais (*International Society for the Study for Trophoblastic Diseases - ISSTD*), a fim de possibilitar a reestruturação do CR de DTG do Amazonas. Vale considerar que atualização científica e conhecimento das características clínicas e sociodemográficas repercutirão em melhoria da assistência à saúde e da qualidade de vida de pacientes e de famílias que passam pela DTG nesta região da Amazônia Ocidental Brasileira. Destaca-se que, na cidade de Manaus e no Estado do Amazonas, não existem trabalhos publicados referentes à incidência, tratamentos e seguimento destas pacientes. Este estudo acrescentará na divulgação das características da DTG nesta região visto que, diversas vezes, pacientes e profissionais da área de saúde desconhecem a necessidade do encaminhamento precoce para o CR.

3- HIPÓTESE

3.1 Hipótese capítulo 1

As pacientes com diagnóstico de doença trofoblástica gestacional (DTG), que realizam tratamento e seguimento no Centro de Referências de DTG do Amazonas possuem características sociodemográficas, de adesão e resultados do tratamento diferentes daquelas descritas na literatura em decorrência das dificuldades regionais e particularidades da população da região amazônica.

3.2 Hipótese capítulo 2

As pacientes atendidas no Centro de Referência de DTG do Amazonas após a reestruturação do ambulatório de seguimento em 2020, possuem melhores indicadores de tratamento de neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) quando comparadas as atendidas antes da reestruturação.

4- OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Descrever as estratégias para implementação do ambulatório de seguimento e os resultados do tratamento de um centro de doença trofoblástica gestacional (DTG) durante a pandemia de covid-19 em Manaus.

4.2 Objetivos específicos

4.2.1 Capítulo 1

- Avaliar as características epidemiológicas, sociodemográficas e clínicas de pacientes com DTG atendidas no CR de DTG do Amazonas no período de 2020 a 2022.
- Descrever estratégias para reestruturação do CR de DTG do Amazonas durante a pandemia covid-19.

4.2.2 Capítulo 2

- Descrever os tipos de NTG atendidas no CR de DTG Amazonas no período de 2011 a 2022.
- Comparar resultados de tratamentos antes e após a reestruturação do ambulatório de seguimento em 2020.

5- CAPÍTULO 1

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E ESTRATÉGIAS PARA IMPLEMENTAÇÃO DE UM CENTRO DE DOENÇA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL DURANTE A PANDEMIA DE COVID-19 EM MANAUS (AMAZÔNIA OCIDENTAL BRASILEIRA)

Este capítulo da tese de Doutorado será, posteriormente, formatado e submetido à revista *Gynecologic Oncology* (Fator de impacto = 5.304, Quallis A1 em Medicina III - Capes Quadriênio 2017-2020) para sua publicação internacional.

Resumo

Introdução: O Estado do Amazonas se localiza na Amazônia Ocidental Brasileira, local onde não existem trabalhos publicados sobre doença trofoblástica gestacional (DTG). Em 2020, iniciou-se a reestruturação do centro de referência (CR) de DTG do Amazonas visando harmonizar condutas no tratamento desta doença. No mesmo período, a região foi atingida pela pandemia de covid-19 e sua variante brasileira de origem amazônica, que afetaram assustadoramente o sistema de saúde local. Isto culminou na falta de oferta de oxigênio aos hospitais do Amazonas. **Objetivos:** Avaliar características epidemiológicas, sociodemográficas e clínicas das pacientes com DTG atendidas no CR do Amazonas no período de 2020 a 2022. Além disso, pretendemos descrever as estratégias para reestruturação do centro de referência de DTG do Amazonas durante a pandemia covid-19. **Método:** Estudo de coorte prospectiva, que incluiu pacientes com DTG diagnosticadas, tratadas e acompanhadas em CR da Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas (FCECON). Os dados obtidos foram analisados pelo software R, utilizando-se teste Mann-Whitney para análises de variáveis qualitativas e Qui-quadrado para variáveis quantitativas. $P < 0,05$ foi considerado como limite estatisticamente significativo. **Resultados:** A frequência de DTG no CR do Amazonas foi de 57 casos, dos quais 18 casos evoluíram para malignização (NTG) em três anos. A população estudada foi formada, em sua maioria, por mulheres jovens, pardas, com escolaridade média, que não faziam uso de contraceptivo, não planejavam gestação, desconheciam a DTG e residiam distante do CR. Foram encontradas diferenças significativas entre as pacientes do interior e da capital quanto aos critérios socioeconômicos e clínicos. As pacientes do interior eram mais jovens ($p < 0,01$), maior representatividade de raça indígena ($p = 0,04$) e menor renda ($p < 0,01$). As pacientes do interior apresentaram maior tamanho uterino ($p = 0,01$), maior necessidade de hemotransfusão ($p = 0,02$) e maior tempo para normalização do hCG ($p = 0,03$) em relação às pacientes da capital. Foi observada uma maior escolaridade nas pacientes que evoluíram para NTG na capital ($p < 0,01$). Das estratégias utilizadas durante a pandemia de covid-19, o método de seguimento com hCG qualitativo e seu acompanhamento por telemedicina foi o que se destacou. Esta estratégia foi abreviada para pacientes em vulnerabilidade que residiam em cidades onde não existia acesso ao hCG quantitativo e estavam distantes do CR de DTG do Amazonas. **Conclusão:** As mulheres amazônicas apresentam vulnerabilidade à DTG e desconhecimento sobre a doença que as acomete. Foram observados indicadores de maior gravidade em pacientes do interior do Estado, o que sugere que a distância ao CR é um fator que impacta o tratamento destas pacientes no Amazonas. Outro achado foi a alta escolaridade de pacientes com NTG na capital demonstrando uma sub-representação da população menos escolarizada, o que sugere um obstáculo para o acesso destas ao atendimento especializado. Foram implementadas medidas de harmonização do seguimento e tratamento no CR de DTG do Amazonas. No entanto, ainda são necessárias melhorias, como a disponibilização de hCG quantitativo nas maternidades que realizam esvaziamento uterino em Manaus e no interior. Trata-se do primeiro estudo sobre DTG no Amazonas e espera-se que estes dados possam auxiliar nas políticas públicas de saúde da região, trazendo maior visibilidade a esta doença tão negligenciada.

Palavras-chave: Doença trofoblástica gestacional, Mola hidatiforme, Neoplasia Trofoblástica Gestacional, Amazônia Ocidental Brasileira.

5.1 Introdução

A Doença Trofoblástica Gestacional (DTG) é uma rara anormalidade da gravidez que ocorre no Ocidente numa proporção de um caso para 1.000 a 2.000 gestações¹. Na Ásia e América Latina, a incidência é 3-6 vezes maior que na Europa e América do Norte. No Brasil, pode chegar a 1/200-800 gestações dependendo da região². Já, no Estado do Amazonas (AM), não existem trabalhos publicados sobre DTG. Embora pouco comum, a DTG pode apresentar complicações importantes com potencial de transformação maligna e alta taxa de mortalidade se não for tratada corretamente³. Uma melhoria do prognóstico vem ocorrendo nas últimas décadas pela criação de centros de referência (CR) especializados, avanços da quimioterapia e de técnicas de dosagem de hCG (gonadotrofina coriônica humana), marcador biológico da doença⁴. Estudos recentes mostram melhores resultados em pacientes com diagnóstico de DTG que foram tratadas e acompanhadas em centros especializados quando comparado àquelas que não foram referenciadas a especialistas⁵.

A Amazônia Legal foi criada segundo o decreto lei 356/68, sendo formada pela Amazônia Ocidental e Oriental. A Amazônia Ocidental Brasileira formada pelos estados do Amazonas, Acre, Rondônia e Roraima⁶. O Estado do Amazonas é o maior estado brasileiro, com uma área territorial de 1.559.167.878 km². Possui uma população estimada em 4.269.995 pessoas em 2021 com uma densidade populacional de 2,23 habitantes/km². Possui um índice de desenvolvimento humano médio (IDH de 0,674) e apresentou um rendimento domiciliar mensal de R\$ 852,00 per capita em 2020⁷.

É importante contextualizar o período em que este estudo teve início. Seu desenvolvimento ocorreu desde o começo de 2020 sob o protagonismo da pandemia covid-19 (*Corona Virus Disease* 2019) e sua variante brasileira de origem amazônica que atingiu vitalmente o frágil sistema de saúde da região⁸. Além disso, em 2021, foram registradas cheias recordes dos rios amazônicos, que representou o maior e mais impactante evento de inundação de toda sua história de monitoramento hidrológico do estado do Amazonas⁹. As dificuldades de locomoção e distribuição logísticas de insumos no Estado tomaram os noticiários mundiais em janeiro de 2021 quando houve um colapso no sistema de saúde, culminando com a falta de oferta de oxigênio aos hospitais de Manaus¹⁰.

São descritos desafios para implementação de um CR, dificuldades de harmonização do tratamento de Mola Hidatiforme (MH) e Neoplasia Trofoblástica Gestacional (NTG), os quais são considerados diversos e referidos como um dos principais obstáculos à adequada assistência para estas pacientes¹¹. Sendo assim, o objetivo deste estudo foi a implementação e reestruturação do CR

de DTG do Amazonas, sediado na Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas (FCECON), Manaus (Amazônia Ocidental Brasileira). Dessa forma, estratégias foram apresentadas para reestruturação deste centro do Amazonas, que ocorreu concomitantemente ao período de pandemia covid-19. Além disso, foram avaliadas as características epidemiológicas, sociodemográficas e clínicas destas pacientes.

5.2 Método

Trata-se de um estudo de coorte prospectivo, que incluiu pacientes com diagnóstico de DTG¹² atendidas em Centro de Referência do Amazonas (CR DTG-AM), sediado na FCECON, em Manaus, AM, entre 2020 e 2022. A FCECON é um hospital estadual de atenção terciária de referência no tratamento oncológico da região Norte do Brasil. Os dados foram obtidos prospectivamente, após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A), conforme aprovação do CEP desta instituição (CAAE: 16381619.3.0000.0004) (APÊNDICE D.2).

Pacientes com dados incompletos em prontuários médicos não foram incluídas no estudo. A análise estatística foi realizada pelo software R versão 4.4.4 (Copyright, 2021) e apresentadas como gráficos e tabelas. O tamanho amostral foi baseado em número de atendimentos por CID da coorte histórica da FCECON. As variáveis quantitativas foram descritas pela mediana e quartis e as qualitativas pela frequência absoluta e relativa. A associação entre categorias foi avaliada pelo teste do Qui-quadrado de Pearson. A comparação das variáveis numéricas contínuas foi efetuada pelo teste Mann-Whitney. Considerou-se o valor de $p < 0,05$ como estatisticamente significativo.

5.3 Resultados

A Figura 1 ilustra o novo fluxo de atendimento do ambulatório a partir de 2020.

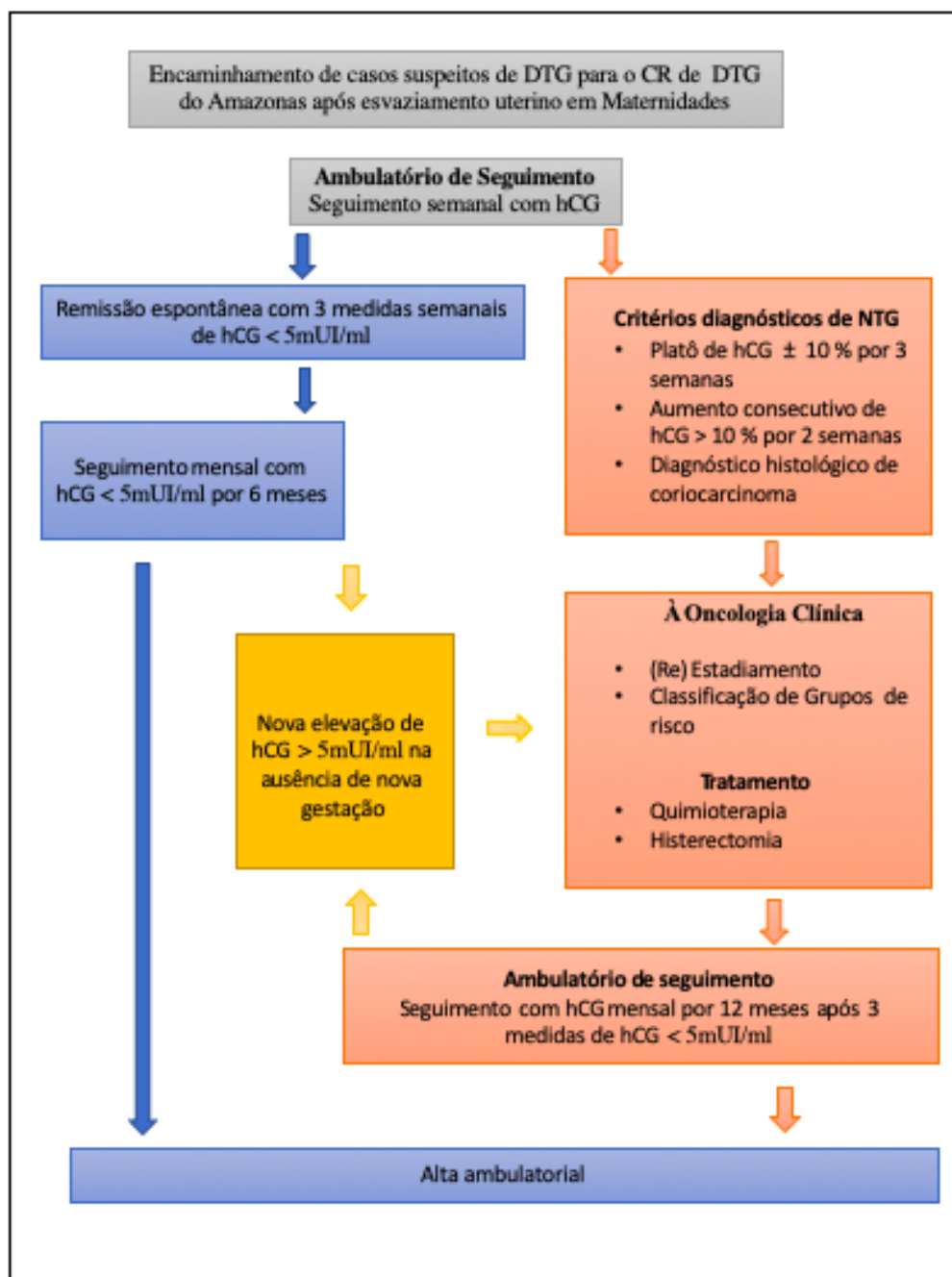


Figura 1. Fluxo de atendimento das pacientes com doença trofoblástica gestacional atendidas no Centro de Referência de Doença Trofoblástica Gestacional do Amazonas (CR DTG – AM) no período de 2020 a 2022.

Legenda: FCECON: Fundação Centro de controle de Oncologia do Estado do Amazonas; DTG: Doença Trofoblástica Gestacional; hCG: Gonadotrofina Coriônica Humana; NTG: Neoplasia Trofoblástica Gestacional

Observamos na figura 2 que foram incluídas 57 pacientes com diagnóstico de Doença Trofoblástica Gestacional (DTG). Destas, 52 tiveram Mola Hidatiforme (MH) e 5 Neoplasia Trofoblástica Gestacional (NTG) não molar. Dos 52 casos de MH, 13 evoluíram para NTG pós-molar, totalizando 18 casos de NTG no período do estudo.

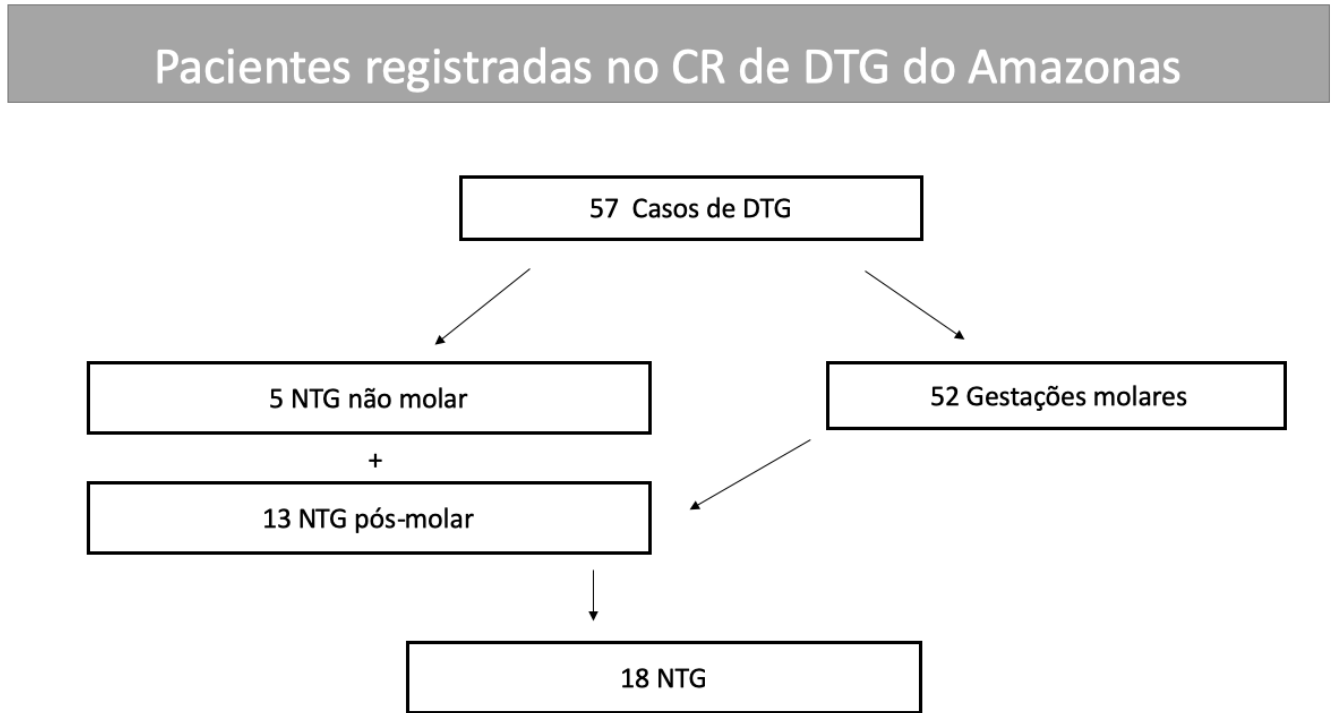


Figura 2. Pacientes com doença trofoblástica gestacional atendidas no Centro de Referência de Doença Trofoblástica Gestacional do Amazonas (CR DTG – AM) no período de 2020 a 2022.

Legenda: DTG: Doença Trofoblástica Gestacional; CR: Centro de Referência; NTG: Neoplasia Trofoblástica Gestacional.

Na tabela 1, é apresentado o perfil epidemiológico das mulheres amazônicas acometidas por DTG. Dos 57 casos, 31 eram de Manaus e 26 do interior do Amazonas. As pacientes tinham idade mediana de 29 anos e paridade mediana de 1 filho vivo. Com relação à raça, 80,7% se autointitulavam pardas, 8,7% indígenas, 8,7% brancas e 1,9% negras. A escolaridade mediana foi de 12 anos estudados, que corresponde ao ensino médio completo, com uma renda familiar mediana foi de R\$ 1450,00. Residem a uma distância mediana do Centro de Referência de 17 km. Apenas 3 pacientes (5,2%) já tinham ouvido falar de DTG. Aproximadamente 19,2% das pacientes

planejavam engravidar e somente 22,8% utilizavam algum método contraceptivo. Sobre estado civil, 36,6% estavam em união estável, 33,3% eram casadas e 29,9% solteiras.

Foram observadas diferenças significativas entre as pacientes do interior e da capital sendo as pacientes do interior mais jovens ($p < 0,01$), maior representatividade da raça indígena ($p = 0,04$), menor renda ($p < 0,01$) e maior distância entre a residência e o centro de referência (CR) ($p < 0,01$).

Tabela 1. Características sociodemográficas de pacientes com doença trofoblástica gestacional atendidas no Centro de Referência de Doença Trofoblástica Gestacional do Amazonas (CR DTG – AM) no período de 2020 a 2022.

Variáveis	Pacientes	Manaus	Interior	Valor de p
n (%) ou Mediana (q1,q3)	n = 57	n = 31	n = 26	
Idade (anos)	29 (22,5- 40)	33 (25-42)	24,5 (21-32)	$<0,01^{(2)}$
Paridade	1 (0-3)	1 (0-3)	1 (0-2)	0,17 ⁽²⁾
Raça				
Parda	46 (80,7%)	26 (83,8%)	20 (76,9%)	0,04 ⁽¹⁾
Branca	5 (8,7%)	4 (12,9%)	1 (3,9%)	
Indígena	5 (8,7%)	0 (0%)	5 (19,2%)	
Negra	1 (1,9%)	1 (3,3%)	0 (0%)	
Escolaridade (anos)	12 (10-13)	12 (11-15)	12 (8-12,5)	0,07 ⁽²⁾
Renda (Reais)	1450 (978-2.500)	2000 (1450-3000)	900 (300-1200)	$<0,01^{(2)}$
Conhecia DTG	3 (5,2%)	1 (3,2%)	2 (7,6%)	0,84 ⁽¹⁾
Distância ao CR (km)	17 (8,5-295,5)	11 (4-16)	295,5 (149-817)	$<0,01^{(2)}$
Estado Civil				
União Estável	21 (36,8%)	11 (36%)	10 (38,4%)	0,90 ⁽¹⁾
Casada	19 (33,3%)	10 (32%)	9 (34,6%)	
Solteira	17 (29,9 %)	10 (32%)	7 (27%)	
Contracepção	13 (22,8%)	7 (22%)	5 (19%)	0,28 ⁽¹⁾
Gravidez planejada	11 (19,2%)	8 (25%)	3 (11%)	0,33 ⁽¹⁾

Valores apresentados como mediana e quartis: q1(25%) q3(75%), total de pacientes (n) ou em porcentagem de pacientes (%).

Legenda: DTG: Doença Trofoblástica Gestacional; CR: Centro de Referência; km: quilômetros.

¹p < 0,05 - Teste do Qui-quadrado.

²p < 0,05 - Teste de Mann-Whitney.

Na figura 3, observamos a distribuição de casos por município de origem. Dos 57 casos, 31 eram de Manaus e 26 do interior do Amazonas, sendo observado uma maior concentração de casos na capital e cidades próximas.

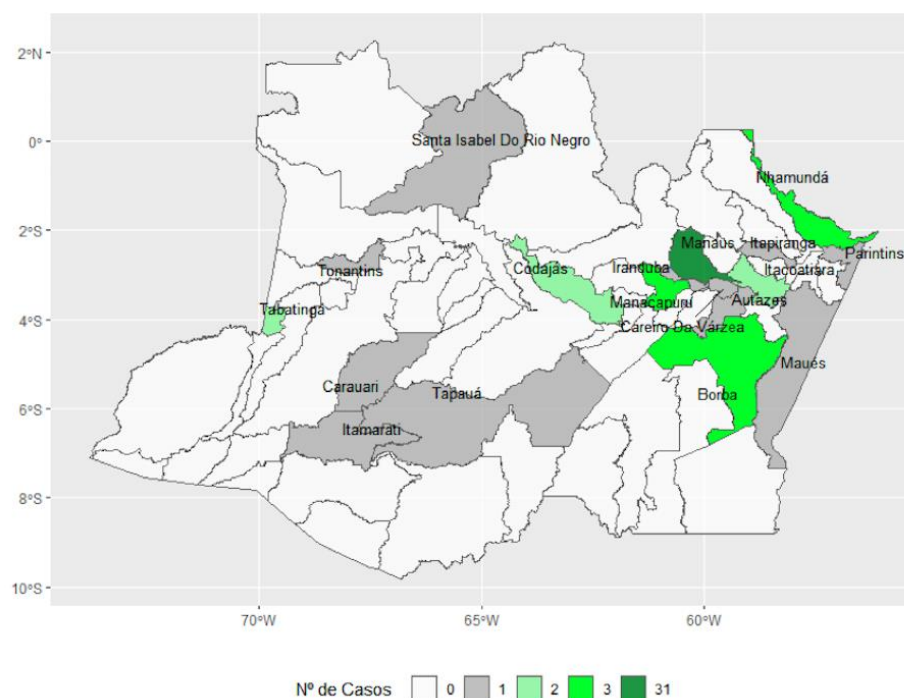


Figura 3. Distribuição de pacientes com doença trofoblástica gestacional atendidas no Centro de Referência de Doença Trofoblástica Gestacional do Amazonas (CR DTG – AM), no período de 2020 a 2022, considerando o município de origem.

Na tabela 2, observamos as características clínicas da população estudada. 61,4% das pacientes foram diagnosticadas antes da 12ª semana de gestação e 22,8% após. O tamanho uterino estava acima do esperado para idade gestacional em 40,4 % dos casos. O quadro clínico mais frequente foi o sangramento transvaginal (64,9%), seguido por vômitos (12,2%) e as complicações clínicas mais comuns foram a hemotransfusão (22,4%) e hiperêmese (10,3%). Sobre o método de esvaziamento uterino, o mais utilizado foi AMIU (71,9%) e curetagem (26,3%), sendo a mediana de esvaziamentos uma vez. Apenas 59,6% das pacientes realizou hCG pré-esvaziamento, sendo o valor mediano de hCG 98.492 UI/l e o tempo mediano para normalização de 11 semanas. Os tipos histológicos mais frequentes foram mola completa (MHC) (56,1%), seguido de mola parcial (MHP) 24,5%. A frequência de NTG foi 31,5% e ocorreram 12,2% de perdas de seguimentos ambulatoriais.

Foram identificadas diferenças significativas de maior gravidade entre as pacientes do interior em relação às da capital como: maior tamanho uterino ($p=0,01$), maior necessidade de hemotransfusão ($p=0,02$) e maior tempo para normalização do hCG ($p=0,03$).

Tabela 2. Características clínicas de pacientes com doença trofoblástica gestacional atendidas no Centro de Referência de Doença Trofoblástica Gestacional do Amazonas (CR DTG – AM) no período de 2020 a 2022.

Variáveis n (%) ou Mediana (q1,q3)	Pacientes n = 57	Manaus n = 31	Interior n = 26	Valor de p
Idade Gestacional (IG)				
< ou = a 12 sem de IG	35 (61,4%)	22 (71%)	13 (50%)	0,36 ⁽²⁾
>Acima de 12 sem de IG	13 (22,8%)	5 (16%)	8 (30%)	
IG desconhecida	9 (15,8%)	4 (13%)	5 (20%)	
Tamanho uterino > IG				
Sim	23 (40,4%)	8 (26%)	15 (57%)	0,01 ⁽¹⁾
Não	23 (40,4%)	18 (58%)	5 (20%)	
Desconhecido	11 (19,2%)	5 (16%)	6 (23%)	
Quadro clínico				
Sangramento Transvaginal	37 (64,9%)	16 (52%)	21 (81%)	0,25 ⁽¹⁾
Vômitos	7 (12,2%)	4 (13%)	2 (8%)	
Dor pélvica	1 (1,8%)	1 (3%)	0 (0%)	
Expulsão de vesículas	1 (1,8%)	1 (3%)	0 (0%)	
Assintomáticos	11 (19,3%)	9 (29%)	3 (11%)	
Cistos ovário > 6 cm				
Sim	9 (15,7%)	2 (6,4%)	7 (27%)	0,14 ⁽¹⁾
Não	47 (82,4%)	29 (93,6%)	18 (69%)	
Desconhecido	1 (1,9%)	0 (0%)	1 (4%)	
Complicações*				
Hemotransfusão	13 (22,4%)	3 (9,6%)	10 (37%)	0,02 ⁽¹⁾
Hiperemese	6 (10,3%)	3 (9,6%)	3 (11%)	
Pré-eclâmpsia	1 (1,7%)	1 (3,2%)	0 (0%)	
Hipertireoidismo	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Sem complicações	38 (65,6%)	24 (77,6%)	14 (52%)	
Esvaziamento Uterino				
AMIU	41 (71,9%)	24 (77,4%)	17 (65%)	0,29 ⁽¹⁾
Curetagem	15 (26,3%)	6 (19,4%)	9 (35%)	
Histerectomia	1 (1,8%)	1 (3,2%)	0 (0%)	
Número de esvaziamentos	1 (1-2)	1 (1-1)	1 (1-2)	0,34 ⁽¹⁾
Realizou hCG pré-esvaziamento				
Sim	34 (59,6%)	21 (67,7%)	19 (73%)	0,54 ⁽²⁾
Não	23 (40,4%)	10 (32,3%)	7 (27%)	
hCG pré-esvaziamento (UI/l)	98.492 (10.000-263.403)	18.808 (10.000 – 270.000)	113.650 (66.200 - 200.000)	
Histopatológico				
Mola Completa	32 (56,1%)	16 (51,6%)	16 (61,5%)	0,75 ⁽¹⁾
Mola Parcial	14 (24,5%)	8 (26%)	6 (23,3%)	
Mola Invasiva	1 (1,8%)	1 (3,2%)	0 (0%)	
Mola não especificada	5 (8,7%)	3 (6,4%)	2 (7,6%)	
Coriocarcinoma	3 (5,3%)	2 (9,6%)	1 (3,8%)	
NTG por critérios bioquímicos	2 (3,6%)	1 (3,2%)	1 (3,8%)	0,03 ⁽²⁾
Tempo para normalização de hCG (semanas)	11 (7-15)	9,5 (6-13)	13 (10-18,5)	
Perda de seguimento	7 (12,2%)	4 (13%)	3 (11,5%)	0,9 ⁽¹⁾
Frequência de NTG	18 (31,5%)	10 (32,2%)	8 (30%)	1 ⁽¹⁾

Valores apresentados como mediana e quartis: q1(25%) q3(75%), total de pacientes (n) ou em porcentagem de pacientes (%).

Legenda: DTG: Doença Trofoblástica Gestacional; UI/l: Unidade Internacional/litro; hCG: gonadotrofina coriônica humana; AMIU: Aspiração manual intrauterina; NTG: Neoplasia Trofoblástica Gestacional.

¹p < 0,05 - Teste do Qui-quadrado.

²p < 0,05 - Teste de Mann-Whitney.

*Complicações n= 58 / 31 / 27

A figura 4 mostra a relação significativa entre escolaridade e NTG ($p < 0,01$) entre as pacientes da capital. Tal fato não foi observado entre as pacientes do interior ($p = 0,21$). Não foram encontrados outras associações significativas entre aspectos clínicos e aspectos demográficos na amostra.

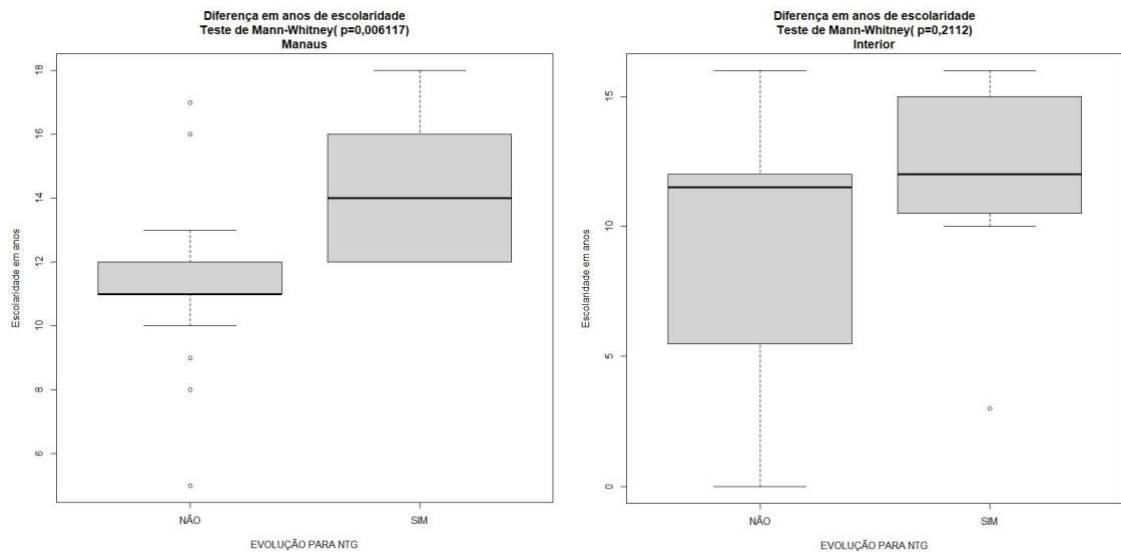


Figura 4. Relação entre escolaridade e Neoplasia Trofoblástica Gestacional (NTG) de pacientes com doença trofoblástica gestacional atendidas no Centro de Referência de Doença Trofoblástica Gestacional do Amazonas (CR DTG – AM) no período de 2020 a 2022.
 $p < 0,05$ – Teste de Mann-Whitney

5.4 DISCUSSÃO

No Estado do Amazonas, não existem trabalhos acadêmicos publicados sobre DTG. Neste estudo, a frequência de DTG foi de 57 pacientes em 3 anos no CR do Amazonas, no mesmo período os registros oficiais do Ministério da Saúde relataram apenas 28 casos de curetagem para esvaziamento uterino molar¹³. Essa diferença talvez se justifique por subnotificações, pelo fato de não haver suspeitas de DTG no esvaziamento uterino de alguns casos iniciais que foram posteriormente confirmados pelo histopatológico e porque parte das pacientes tratadas no CR realizaram esvaziamento uterino na rede suplementar de saúde, reforçando a necessidade de trabalhos acadêmicos para identificar o real perfil destas pacientes no Estado. Infelizmente, a falta de notificação não é uma característica apenas local, sendo descrita em várias regiões brasileiras¹⁴.

As características epidemiológicas descritas fornecem uma ideia da vulnerabilidade da população estudada formada em sua maioria por mulheres pardas, com escolaridade média, baixa renda e desconhecedoras da doença que as acometem. Estas características infelizmente não são exclusivas das amazonenses, como já descrito em estudos brasileiros que mostram características semelhantes em diversas regiões, contribuindo para o ciclo vicioso de exclusão e invisibilidade da DTG no Brasil¹⁴. No presente estudo, apenas três (5,2%) pacientes tinham ouvido falar da doença antes de adoecer, duas tiveram parentes acometidas e uma era profissional de saúde (dentista).

Chama a atenção o nível médio de escolaridade das pacientes do estudo. Esta informação nos abre uma indagação para o possível subdiagnóstico desta doença na região, fazendo-nos pensar que apenas as mais esclarecidas conseguem acesso ao centro de referência, sugerindo uma sub-representação dos extratos populacionais menos instruídos na busca de acesso de atendimento médico especializado. Esta característica pode explicar a maior escolaridade entre os casos de evolução para NTG na capital ($p < 0,01$), uma vez que pacientes com menor escolaridade podem estar sub-representados nessa amostra. A percepção de um subdiagnóstico ganha mais força quando observamos a distribuição de pacientes com doença trofoblástica gestacional atendidas no Centro de Referência de Doença Trofoblástica Gestacional do Amazonas (CR DTG – AM), a qual mostra que grande parte dos municípios do Estado do Amazonas não teve nenhum caso diagnosticado, principalmente nas regiões mais afastadas da capital Manaus (Figura 3).

Por outro lado, é importante também citar o estudo realizado com pacientes brasileiras com DTG usuárias da página da Associação Brasileira de Doença Trofoblástica Gestacional no *Facebook*, que indicou alto nível educacional (Pós-graduação) em pacientes tratadas fora dos CR brasileiros, em geral, por elas possuírem seguro-saúde e realizarem tratamento na rede suplementar de saúde¹⁵.

Outro dado que mostra o desafio do tratamento da DTG no estado do Amazonas é a distância mediana da residência de pacientes do interior ao CR DTG – AM, em torno de 295,5 km. É descrito na literatura que distâncias acima de 80 km (50 milhas) é fator de pior desfecho de tratamento e abandono de seguimento¹⁶. Soma-se a isso, as dificuldades naturais da região, como as moradias isoladas e de difícil acesso, que sofrem com alterações dos níveis dos rios, como as casas flutuantes e as palafitas, além da falta de infraestrutura do Estado, onde muitas cidades não possuem estradas que as liguem à capital, restando a opção do arriscado deslocamento pelos rios

amazônicos, transformando a unidade de medida para distâncias de quilômetros por hora (km/h) para dias de rio (D/r) para se chegar ao CR DTG – AM em Manaus.

Os achados de maior gravidade entre as pacientes do interior em relação às da capital como: maior tamanho uterino ($p=0,01$), maior necessidade de hemotransfusão ($p=0,02$) e maior tempo para normalização do hCG ($p=0,03$), corroboram com os achados já descritos sobre a relação da distância ao centro de referência influenciar negativamente, sendo um fator de pior desfecho de tratamento e abandono de seguimento ¹⁶.

Apesar de somente 19,2% das pacientes planejarem a gestação, apenas 22,8% faziam uso de algum método contraceptivo, muitas pela dificuldade do acesso aos métodos contraceptivos, principalmente as pacientes do interior do Estado. Foi observado que 61,4% das pacientes tiveram diagnóstico de DTG com idade gestacional (IG) antes de 12 semanas, este fato é relevante pois o diagnóstico precoce, apesar de não ter impacto na transformação da MH para NTG pós-molar, caracteriza uma melhor assistência e diminuição de casos mais graves oriundos das complicações clínicas da gravidez molar avançada ¹⁷. O sangramento transvaginal foi a apresentação clínica mais frequente, corroborando a literatura¹⁸. A complicação clínica mais comum foram as hemotransfusões, com proporção elevada (22,4%) dos casos que demonstra a importância da presença de banco de sangue em unidades de esvaziamento uterino de mola hidatiforme.

Quase metade (40,4%) das pacientes não realizaram hCG quantitativo pré-esvaziamento uterino, isso se deve à não disponibilidade desse exame nas maternidades onde se realiza esvaziamento uterino, sendo um desafio a ser melhorado na assistência. A aspiração a vácuo ou aspiração manual intrauterina (AMIU) foi o método mais utilizado (72%), seguido da curetagem uterina (26%). Este achado é importante porque a AMIU é descrito como método de escolha para este tipo de procedimento¹⁹.

A mola hidatiforme completa foi a mais frequente (56,1%), seguido pela mola parcial (24,5%), dado que confere com outro estudo brasileiro². O tempo mediano para normalização de hCG foi de 11 semanas, acima da média francesa de 8 semanas²⁰, porém compatível com a média (14 semanas) encontrada em pacientes brasileiras estudadas por nosso grupo de pesquisa²¹.

Foi observado 12,2% de perda de seguimento de pacientes com DTG, dados abaixo da média brasileira, que corresponde a 22,4% ². Este dado é relevante, pois o seguimento pós-molar é realizado por períodos longos de 6 a 12 meses e a adesão reflete diretamente a qualidade do atendimento prestado. A frequência de NTG pós-molar foi de 31,5% e está de acordo com a

literatura (15 a 40% dos casos de DTG) ¹⁸. No entanto, está acima da média nacional de 21,8% ². Uma explicação para este achado seria o fato de a FCECON ser um hospital oncológico, havendo, portanto, um direcionamento para casos de NTG.

Estudos mostram melhores resultados em pacientes com diagnóstico de DTG que foram tratadas e acompanhadas em centros especializados quando comparado àquelas que não foram referenciadas a especialistas⁵. Uma das estratégias para harmonização de condutas com o objetivo de antecipar diagnóstico e tratamento de NTG foi a criação de um ambulatório específico para atendimento às pacientes com DTG no CR de DTG do Amazonas. Após a implementação do ambulatório de seguimento em 2020, estas pacientes passaram a ser acompanhadas por médico ginecologista às sextas-feiras em ambulatório específico de DTG, que conta com equipe multiprofissional (oncologista clínico, assistente social e psicólogo). Este fato facilitou a padronização de tratamentos de acordo com protocolos FIGO, agilidade para os encaminhamentos, pareceres, discussão de casos, início de tratamento, busca ativa de pacientes e suporte emocional.

Após 2020, através de ajustes internos, foi conseguido que o fornecimento de hCG quantitativo, anteriormente irregular, se tornasse contínuo e sempre disponível no CR - DTG do Amazonas, assim como o fornecimento de contraceptivos injetáveis, que passaram a ser aplicados no próprio ambulatório de seguimento. Outras medidas de harmonização foram: solicitação de lâmina e bloco de parafina com tecido molar para revisão do exame histológico por patologista da instituição, facilitando a classificação em molas completas e parciais; exames de estadiamento foram padronizados, seguindo o protocolo FIGO com a adoção de radiografia de tórax, em detrimento da tomografia de tórax, medida que diminui o *overtreatment* ²².

Foi firmada também uma importante parceria com a Casa de Saúde Indígena (Casai), setor da saúde da Fundação Nacional do Índio (Funai), possibilitando atendimento às pacientes indígenas da grande maioria das etnias do Amazonas.

No Brasil, hCG quantitativo está estabelecido como padrão ouro no seguimento das pacientes com DTG ¹⁹. Entretanto, são poucas as citações sobre o papel do hCG qualitativo, seja no soro ou na urina. Na maioria das cidades do interior do Amazonas, não existe a disponibilidade de hCG sérico quantitativo. Sendo assim, seguir o protocolo brasileiro se torna desafiador nesta região do País. Tentando minimizar perdas de seguimento, o CR do Amazonas adotou, inicialmente durante a primeira onda de epidemia de covid-19 em 2020, o protocolo usado no Reino Unido, onde se preconiza a coleta de hCG quantitativo semanalmente ou quinzenalmente até a

normalização e, depois, o hCG qualitativo, urinário ou sanguíneo, mensalmente por seis meses²³. Devido à boa experiência do Reino Unido, foi padronizado este tipo de seguimento para as pacientes em vulnerabilidade que residiam em cidades onde não havia acesso ao exame de hCG quantitativo e que fossem distantes do CR do Amazonas, especialmente aquelas onde não existiam estradas até Manaus. Os resultados eram enviados por telemedicina (*whatsApp*) e, caso fossem positivos, a paciente era convocada a retornar ao CR. Tal raciocínio levou em consideração dados disponíveis que citam que uma vez normalizado hCG, é muito baixo o risco de um novo aumento³. Diante do exposto, houve um entendimento que os riscos relacionados ao deslocamento destas pacientes à capital amazonense, muitas vezes em embarcações pequenas pelos rios amazônicos, superariam o risco de novo aumento de hCG e desenvolvimento de NTG após um hCG normalizado, que é próximo de 0,4% ²⁴. Este modelo de seguimento se mostrou muito útil durante a segunda onda de covid-19 em 2021 quando medidas de restrições de locomoção de pessoas, veículos e embarcações foram intensificadas na tentativa de frear a disseminação da variante brasileira de origem amazônica de covid-19 pelo resto do País e do mundo. Também se mostrou muito importante durante a cheia histórica dos rios amazônicos em 2021, que deixou muitas cidades isoladas no interior do Amazonas.

Outras medidas adotadas foram as sugeridas para o período de pandemia visando minimizar prejuízos ao tratamento de pacientes com DTG, como o uso da telemedicina no seguimento pós-molar, coleta de hCG quinzenalmente para aquelas pacientes com a curva em queda, alta precoce para pacientes com diagnóstico confirmado de mola parcial logo após exame de hCG negativo (< 5 UI/L) um mês após a remissão da mesma confirmada por 3 exames semanais consecutivos negativos ²⁵.

Para pacientes com diagnóstico de NTG e necessidade de tratamento quimioterápico foram adotadas medidas sugeridas como: adiamento da quimioterapia em pacientes que possuísem testes positivos para covid-19 ou estivessem com sintomas respiratórios no início ou durante o tratamento. Naquelas com tumores classificados como alto risco pelos critérios FIGO, esquema de quimioterapia combinada com extrema cautela e cuidados redobrados para diagnóstico e tratamento de neutropenia, além de leitos de terapia intensiva disponíveis sempre que possível. Já medidas como o uso de actinomicina D quinzenal nas pacientes classificadas como baixo risco pelos critérios FIGO pela sua menor toxicidade e mais fácil acompanhamento, não foi possível pela indisponibilidade desta medicação. ²⁵.

Ressalta-se o importante papel das redes sociais e aplicativos de mensagens neste período, que possibilitaram que pacientes em seguimento de DTG fossem acompanhadas à distância, diminuindo as perdas de seguimento. A telemedicina é um método promissor principalmente na realidade amazônica de grandes distâncias e poucas estradas. No Brasil, a telemedicina já é utilizada em alguns centros, sendo descrito vantagens na associação do telemonitoramento com consultas presenciais ²⁶. Em estudo na Irlanda constatou preferência por monitoramento por mensagens de texto para que a paciente pudesse ter acesso às informações em momentos de sua escolha, não causando prejuízos ao trabalho²⁷. No CR-DTG do Amazonas, devido a limitações de internet principalmente no interior do estado, chamadas de vídeo nem sempre foram possíveis, sendo então utilizado aplicativos de mensagens de texto (WhatsApp/Instagram) que foram, posteriormente, transcritos para os prontuários institucionais.

A realidade das dificuldades logísticas da Amazônia Ocidental Brasileira não são uma exclusividade. Em trabalho realizado na Groenlândia, são descritos desafios similares em um atendimento a uma paciente *Inuit*, onde existe uma pequena densidade populacional em área muito extensa e com dificuldades de locomoção em virtude de uma natureza preservada e exposição a extremos climáticos. Também são citadas estratégias para otimizar o diagnóstico e seguimento pós molar como a captação de pacientes por mídias sociais, uso da telemedicina e capacitação de médicos locais ao uso do ultrassom ²⁸.

Ao refletirmos sobre as limitações do estudo, podemos mencionar a falta de maternidade(s) referência(s) para que se pudesse padronizar as condutas de esvaziamento uterino assim como a indisponibilidade de testes de hCG quantitativo e a sub-representação da população menos escolarizada. Por outro lado, como pontos fortes deste estudo, podemos citar a reestruturação do CR-DTG do Amazonas, a população do estudo com grande presença de indígenas, cuja etnia ainda é pouco representada nos estudos sobre DTG. Ademais, a oportunidade de divulgação de informações sobre esta doença rara e pouco conhecida da região da Amazônia Ocidental Brasileira.

5.6 Conclusão

A população estudada da Amazônia Ocidental brasileira é formada, em sua maioria, por mulheres jovens, pardas, com escolaridade de ensino médio, baixa renda, que não faziam uso de contraceptivo. No entanto não planejavam a gestação. Houve predominância do desconhecimento

sobre DTG e de grandes distâncias entre a residência das pacientes e o CR do Amazonas. O sangramento transvaginal foi a apresentação clínica mais frequente e a mola hidatiforme completa foi o tipo histológico mais encontrado. Considerando os critérios socioeconômicos e clínicos, as pacientes do interior são mais jovens, com maior representatividade de raça indígena e menor renda. Foram observados indicadores de maior gravidade em pacientes do interior do Estado, o que sugere que a distância ao CR é um fator que impacta o tratamento destas pacientes no Amazonas. Por outro lado na capital a alta escolaridade de pacientes com NTG indica uma sub-representação da população menos escolarizada, o que sugere obstáculos para o acesso destas ao atendimento especializado. Após a implementação do ambulatório de DTG na FCECON em 2020, os encaminhamentos, condutas e tratamentos estão sendo padronizados. No entanto, melhorias ainda são necessárias como a disponibilização de hCG quantitativo nas maternidades que realizam esvaziamento uterino e medicamentos quimioterápicos. O acompanhamento por telemedicina para pacientes em vulnerabilidade que residiam em cidades distantes do CR de DTG do Amazonas onde não existe acesso ao teste de hCG quantitativo tem boa aceitação, bem como o método de seguimento com hCG qualitativo. Ao longo do desenvolvimento do estudo, houve interferência da presença da pandemia covid-19, o que aumenta ainda mais a importância deste estudo, pois nossos achados podem servir de modelo para análise dos impactos positivos da organização de um CR de DTG em situações onde ocorram interrupções importantes nos serviços de saúde, como em desastres naturais, outras pandemias e intensas crises sociais.

5.7 Referências

1. Andrade JM. Mola hidatiforme e doença trofoblástica gestacional. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2009;31(2):94-101. doi: 10.1590/S0100-72032009000200008.
2. Braga A, Uberti EMH, Fajardo MC, Viggiano M, Sun SY, Grillo BM, *et al.* Epidemiological report on the treatment of patients with gestational trophoblastic disease in 10 Brazilian referral centers: results after 12 years since International FIGO 2000 consensus. *J Reprod Med.* 2014;59(5-6):241-7.
3. Seckl MJ, Sebire NJ, Fisher RA, Golfier F, Massuger L, Sessa C. Gestational trophoblastic disease: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24 Suppl 6:vi39-50. doi: 10.1093/annonc/mdt345.
4. Hoekstra AV, Lurain JR, Rademaker AW, Schink JC. Gestational trophoblastic neoplasia: treatment outcomes. *Obstet Gynecol.* 2008;112(2 Pt 1):251-8. doi: 10.1097/AOG.0b013e31817f58ae.
5. Dantas PR, Maestá I, Cortés-Charry R, Growdon WB, Braga A, Rudge MV, *et al.* Influence of hydatidiform mole follow-up setting on postmolar gestational trophoblastic neoplasia outcomes: a cohort study. *J Reprod Med.* 2012;57(7-8):305-9.
6. Brasil. Ministério do Desenvolvimento Regional. Superintendência do Desenvolvimento da Amazônia. Legislação da Amazônia [Internet]. Brasília: Ministério do Desenvolvimento Regional; 2021 [citado 24 Jan 2022]. Disponível em: <https://www.gov.br/sudam/pt-br/acesso-a-informacoes/institucional/legislacao-da-amazonia>
7. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Amazônia legal [Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; 2021 [citado 24 Jan 2022]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/geociencias/cartas-e-mapas/mapas-regionais/15819-amazonia-legal.html?=&t=noticias-e-releases>
8. Buss LF, Prete CA Jr, Abraham CMM, Mendrone A Jr, Salomon T, Almeida-Neto C, *et al.* Three-quarters attack rate of SARS-CoV-2 in the Brazilian Amazon during a largely unmitigated epidemic. *Science.* 2021;371(6526):288-92. doi: 10.1126/science.abe9728.
9. Matos AJS, Oliveira BLF, Alves LGS, Santos MS. Sistema de alerta hidrológico do Amazonas: relatório técnico de operação. Manaus: Serviço de Geológico do Brasil; 2021.
10. Lavor A. Amazônia sem respirar: falta de oxigênio causa mortes e revela colapso em Manaus. *RADIS.* 2021;221:20-23.
11. Seckl MJ, Ghorani E. Progress to international harmonisation of care and future developments. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2021;74:159-67. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2021.05.006.
12. FIGO Oncology Committee. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000. *Int J*

- Gynaecol Obstet. 2002;77(3):285-7. doi: 10.1016/s0020-7292(02)00063-2.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). AIH aprovadas por ano, procedimento 0409060054: curetagem uterina em mola hidatiforme. Brasília: Ministério da Saúde; 2023.
 14. Maestá I, Braga A. Desafios do tratamento de pacientes com doença trofoblástica gestacional. Rev Bras Ginecol Obstet. 2012;34(4):143-6. doi: 10.1590/S0100-72032012000400001.
 15. Diniz VM, Sun SY, Barsottini C, Viggiano M, Signorini Filho RC, Pimenta BSO, et al. Experience with the use of an online community on facebook for brazilian patients with gestational trophoblastic disease: netnography study. J Med Internet Res. 2018;20(9):e10897. doi: 10.2196/10897.
 16. Clark LH, Staley SA, Barber EL, Wysham WZ, Kim KH, Soper JT. The effect of distance traveled on disease outcomes in gestational trophoblastic neoplasia. Am J Obstet Gynecol. 2016;215(2):217.e1-5. doi: 10.1016/j.ajog.2016.02.008.
 17. Sun SY, Melamed A, Goldstein DP, Bernstein MR, Horowitz NS, Moron AF, et al. 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. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.05.002.
 18. Brasil. Ministério da Saúde. Associação Brasileira de Doença Trofoblástica Gestacional. Linha de cuidados para doença trofoblástica gestacional. Brasília : Ministério da Saúde; 2022.
 19. Braga A, Sun SY, Maestá I, Uberti E. Doença trofoblástica gestacional. Femina. 2019;47(1):6-17.
 20. Golfier F, Raudrant D, Frappart L, Mathian B, Guastalla JP, Trillet-Lenoir V, et al. First epidemiological data from the French Trophoblastic Disease Reference Center. Am J Obstet Gynecol. 2007;196(2):172.e1-5. doi: 10.1016/j.ajog.2006.10.867.
 21. 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. doi: 10.1590/S0100-72032000000600008.
 22. Braga A, Elias KM, Horowitz NS, Berkowitz RS . When less is more: regarding the use of chest X-ray instead of computed tomography in screening for pulmonary metastasis in postmolar gestational trophoblastic neoplasia. Br J Cancer. 2021;124(6):1033-4. doi: 10.1038/s41416-020-01209-5.
 23. Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. Lancet. 2010;376(9742):717-29. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60280-2.
 24. Braga A, Maestá I, Matos M, Elias KM, Rizzo J, Viggiano MGC. Gestacional trophoblastic neoplasia after spontaneous human chorionic gonadotropin normalization following molar

- pregnancy evacuation. *Ginecol Oncol*. 2015;139(2):283-7. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.09.012.
25. Braga A, Elias KM, Horowitz NS, Berkowitz RS. How to optimize the management of gestational trophoblastic disease during the coronavirus disease era? *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(4):604-5. doi: 10.1016/j.ajog.2020.05.042.
 26. Assis RT, Morais LR, Freitas ACFS, Signorini Filho RC, Carvalho LRB, Parreira BE, et al. Telemedicine in post-molar follow-up: is it a useful tool? *Int J Gynecol Cancer*. 2022;32(5):633-8. doi: 10.1136/ijgc-2021-003260.
 27. Joyce CM, Coulter J, Kenneally C, McCarthy TV, O'Donoghue K. Experience of women on the Irish National Gestational Trophoblastic Disease Registry. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2022;272:206-12. doi: 10.1016/j.ejogrb.2022.03.039.
 28. Jensen TD, Penninga L. Gestational trophoblastic disease in a Greenlandic Inuit: diagnosis and treatment in a remote area. *BMJ Case Rep*. 2016;2016:bcr2016215145. doi: 10.1136/bcr-2016-215145.

6- CAPÍTULO 2

RESULTADOS DO TRATAMENTO DE PACIENTES COM NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL ATENDIDOS EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA DA AMAZÔNIA OCIDENTAL BRASILEIRA

Este capítulo da tese de Doutorado será, posteriormente, formatado e submetido à revista *International Journal of Gynecological Cancer* (Fator de impacto = 4.661, Quallis A3 em Medicina III - Capes Quadriênio 2017-2020) para sua publicação internacional.

Resumo

Introdução: A Doença trofoblástica gestacional (DTG) é classificada em dois grupos: o primeiro benigno representado pela mola hidatiforme (MH), o nódulo de sítio placentário e o nódulo de sítio placentário atípico e a forma maligna representada pela neoplasia trofoblástica gestacional (NTG). A NTG é subdividida em: mola invasora (MI), coriocarcinoma, tumor de sítio placentário (TTSP) e tumor trofoblástico epitelióide (TTE). Embora pouco comum, a NTG pode apresentar complicações importantes e alta taxa de mortalidade se não tratada corretamente. Estudos recentes mostram melhores resultados em pacientes com diagnóstico de NTG que foram tratadas e acompanhadas em centros especializados/referência (CR) quando comparadas àquelas que não foram referenciadas a especialistas. O Estado do Amazonas se localiza na Amazônia Ocidental Brasileira, local onde não existem trabalhos publicados sobre DTG. Em 2020, iniciou-se a reestruturação do CR-DTG do Amazonas, visando harmonizar condutas no tratamento desta doença. **Objetivos:** Descrever os tipos de NTG atendidas no CR-DTG do Amazonas no período de 2011 a 2022 e comparar os resultados de tratamentos antes e após a reestruturação do ambulatório de seguimento em 2020. **Métodos:** Estudo de coorte prospectiva e retrospectiva que incluiu pacientes com NTG diagnosticadas, tratadas e acompanhadas no CR-DTG do Amazonas. Os dados prospectivos foram colhidos após assinatura de TCLE pelas pacientes e o retrospectivo por levantamento de prontuários. Os dados obtidos foram analisados pelo software R, utilizando-se testes de Mann-Whitney para análises de variáveis qualitativas e de Qui-quadrado para variáveis quantitativas. Considerou-se $p < 0,05$ como estatisticamente significativo. **Resultados:** Foram identificados 29 casos de NTG, sendo 11 antes e 18 após a implementação do CR. Não foram identificadas diferenças sociodemográficas significativas entre os grupos do estudo, os quais eram compostos em sua maioria por mulheres jovens, pardas, com escolaridade média, baixa renda, em relacionamento de união estável, não planejavam gestação e desconheciam a NTG. Após a implementação do CR-DTG do Amazonas, foi evidenciada diminuição da necessidade de troca de esquemas de quimioterapia ($p=0,01$) e perda de seguimento ($p=0,01$), resultados dos esforços de harmonização de condutas do serviço. A frequência de óbitos por NTG no CR-DTG do Amazonas foi de 5 casos (17%) e, destes, 2 de pacientes indígenas (40%). Quando comparada ao grupo de sobreviventes, as pacientes que evoluíram a óbito tiveram demora para início de quimioterapia ($p=0,04$), maior presença de metástases ($p=0,03$) e maior classificação de tumores de alto risco ($p=0,01$). O período de reestruturação do CR foi concomitante à pandemia covid-19. Entretanto, não foram observadas pioras significativas de indicadores de tratamento neste período. **Conclusão:** A despeito que no Brasil alguns CRs apresentaram piores indicadores de tratamento durante a pandemia de covid-19, no estado do Amazonas, a mercê da reestruturação do CR-DTG em 2020, não foram observados piores indicadores em relação a coorte histórica. Houve uma alta taxa de mortalidade pela doença na região, em especial de pacientes indígenas. Estes achados demonstram a necessidade de investimentos no diagnóstico e tratamento precoce e a estruturação adequada das instituições para o efetivo tratamento desta doença no Estado. Trata-se de um estudo relevante pois traz informações inéditas da região da Amazônia Ocidental Brasileira além de servir de modelo para a análise dos impactos positivos da organização de um CR de DTG.

Palavras-chave: Neoplasia Trofoblástica Gestacional, Mola hidatiforme, Mola Invasora e Coriocarcinoma; Amazônia Ocidental Brasileira.

6.1 Introdução

A Doença Trofoblástica Gestacional (DTG) é uma rara complicação da gravidez ¹. Se divide em dois grupos: o primeiro benigno representado pela mola hidatiforme (MH), o nódulo de sítio placentário e o nódulo de sítio placentário atípico e a sua forma maligna, a neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) ². A NTG é dividida em quatro tipos a saber: mola invasora (MI), coriocarcinoma, tumor trofoblástico do sítio placentário (TTSP) e tumor trofoblástico epitelióide (TTE) ³.

O estadiamento da NTG foi estabelecido pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO), aliado ao sistema de escore prognóstico modificado da Organização Mundial de Saúde ⁴. Estágios FIGO I–III com escore de 0-6 identificam NTG de baixo risco, enquanto que o estágio FIGO IV, ou qualquer estágio acompanhado de um escore ≥ 7 , indicam alto risco de resistência à quimioterapia com agente único. Nesses casos, o tratamento inicial com quimioterapia combinada é recomendado de forma a otimizar os resultados ^{6,7,8}. Quimioterapia com agente único, metotrexato ou actinomicina D, é utilizada em pacientes com NTG de baixo risco, enquanto regimes quimioterápicos com múltiplos agentes, tais como EMA-CO (etoposide, metotrexato, actinomicina D, ciclofosfamida e vincristina) ou EP-EMA (etoposide, cisplatina seguido de etoposide, metotrexato, actinomicina-D) são indicados naquelas com NTG de alto risco ^{6,7,8}.

Nos últimos 50 anos, ocorreu uma redução da mortalidade e morbidade por NTG no Brasil. De acordo com um grande estudo nacional, foi descrito uma mortalidade de apenas 4,3% dos 2186 casos de NTG avaliados em diversos Centros de Referência (CR) brasileiros⁹. São descritos como fatores de risco para óbitos por NTG classificadas como baixo risco pelos critérios FIGO: coriocarcinoma, presença de metástases, quimioresistência e tratamento inicial fora de um CR. Em contrapartida, em pacientes com tumores classificados como alto risco, são descritos: o tempo do término da gestação e início de quimioterapia, presença de metástases principalmente em cérebro e fígado, ausência de início de quimioterapia ou início com monoterapia, quimiorresistência e início de tratamento fora de um CR⁹.

A importância do encaminhamento de pacientes com DTG pelo médico assistente a um CR é descrito por autores nacionais e internacionais como um dos fatores mais importantes no sucesso do tratamento¹⁰. No Amazonas até 2020, não existia um ambulatório específico para o atendimento de pacientes com NTG. Desta forma, este estudo tem como objetivo descrever os tipos de NTG

atendidas no CR-DTG do Amazonas no período de 2011 a 2022 e comparar resultados de tratamentos antes e após a reestruturação do ambulatório de seguimento em 2020.

6.2 Método

Estudo de coorte ambispectiva, que incluiu pacientes com diagnóstico de NTG atendidas no Centro de Referência de Doença Trofoblástica Gestacional do Amazonas (CR-DTG do Amazonas), sediado na Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas (FCECON), entre 2011 e 2022. Os dados de interesse referentes ao período de 2011-2019 foram coletados retrospectivamente por fonte secundária de dados, prontuários físico e digital após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEP) da FCECON (CAAE: 32779020.3.0000.0004) (APÊNDICE D.1). Os dados referentes ao período de 2020 a 2022 foram obtidos prospectivamente no recém-implementado ambulatório de DTG da FCECON, após preenchimento de protocolo do estudo (APÊNDICE B) e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A), conforme aprovação do CEP daquela instituição (CAAE: 16381619.3.0000.0004) (APÊNDICE D.2).

Foram incluídas pacientes que possuísem diagnóstico de NTG por critérios FIGO e foram atendidas na FCECON no período de 2011 a 2022. Foram excluídas pacientes com dados incompletos em prontuários médicos. FCECON é um hospital de atenção terciária, estadual de referência no tratamento oncológico na região Norte do Brasil. Neste centro de referência todo atendimento é integrado ao Sistema Único de Saúde (SUS). Antes de 2020, as pacientes com DTG eram atendidas de forma descentralizada e por diversos profissionais. A partir de então, o atendimento foi centralizado em um único ambulatório com o objetivo de padronização de condutas e a otimização do tratamento.

O tamanho amostral utilizado foi baseado no número médio de atendimentos por CID da coorte histórica da FCECON. Os dados foram apresentados em tabelas e gráficos com medianas, quartis e valores percentuais das variáveis. Os dados contínuos foram avaliados pelo teste de Shapiro-Wilk para aferição da normalidade de sua distribuição e pelo teste de Levene para aferição da homogeneidade de variâncias entre os grupos quando necessário. As comparações das variáveis em função dos grupos ou categorias foram feitas por Análise de variância (ANOVA) ou pelo teste de Kruskal-Wallis, conforme os tipos de distribuição dos dados, sendo ANOVA utilizada para as

distribuições normais dos dados e o teste de Kruskal-Wallis para as distribuições não normais. A associação entre categorias qualitativas foi avaliada pelo teste do Qui-quadrado de Pearson e, para comparação de variáveis numéricas contínuas, o teste Mann-Whitney foi utilizado. Considerou-se o valor de $p < 0,05$ como estatisticamente significativo. O cálculo do poder de teste foi feito a partir dos valores do W de Cohen e dos tamanhos das amostras para um nível de significância de 0,05. O padrão usualmente referido na literatura para valor desejável de poder de teste ($1 - \beta$) que delimita o cálculo dos tamanhos mínimos de amostra é de 0,8 (80%), ou seja, limitando o erro tipo II (β) a 20% de probabilidade. Os valores de poder de teste abaixo de 0,8 comprometem a reprodutibilidade de resultados. "Todas as análises foram realizadas no *software R version 4.1.1 (2021-08-10) - "Kick Things" Copyright (C) 2021 - The R Foundation for Statistical Computing*.

6.4 Resultados

Observa-se na figura 1 a descrição dos 82 registros identificados no CR-DTG do Amazonas. Destes, 11 não completavam critérios diagnósticos ou tinham dados incompletos em prontuários médicos e não foram incluídos. Dos 71 casos restantes, 60 casos foram de gestações molares e 18 (30%) tiveram critérios químico-hormonal de NTG. NTG não molar foram 11 casos, que somados aos 18 casos de NTG pós-molar totalizaram 29 casos de NTG em 11 anos. Desses 29 casos, 11 ocorreram antes e 18 deles após a implementação do CR.

Pacientes registradas no CR de DTG do Amazonas de 2011 a 2022

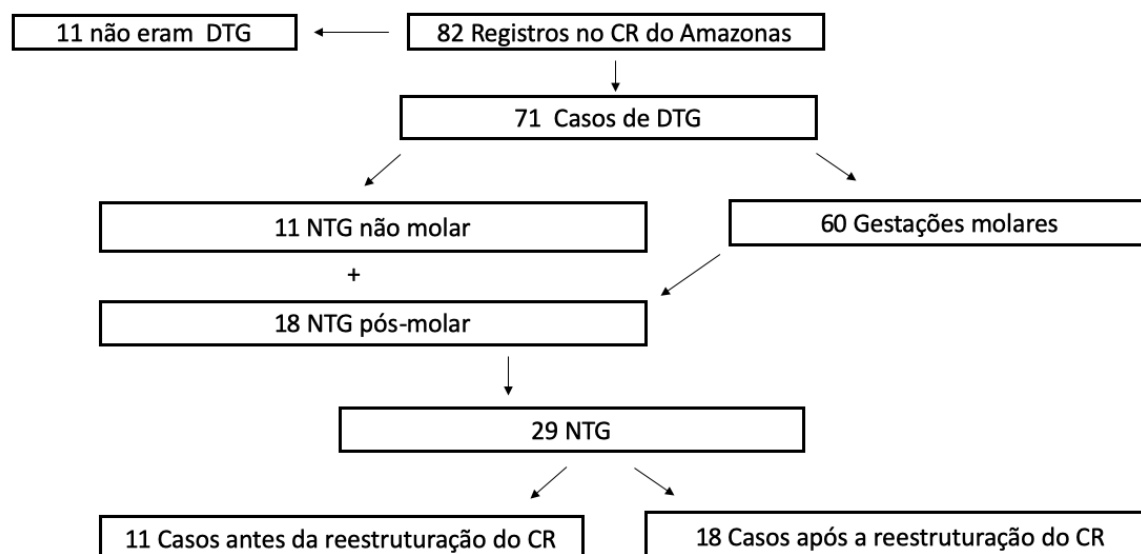


Figura 1 - Pacientes com NTG atendidas no Centro de Referência de Doença Trofoblástica Gestacional do Amazonas (CR DTG – AM) no período de 2011 a 2022.

Legenda: DTG: Doença Trofoblástica Gestacional; CR: Centro de Referência; NTG: Neoplasia Trofoblástica Gestacional.

Observamos na tabela 1 que não foram identificadas diferenças epidemiológicas significativas entre a população antes e após a implementação do CR. Destaca-se a idade mediana de 32 anos, paridade mediana aproximada de um filho. Com relação à raça, 76% se autointitularam pardas, 14% indígenas, 7% brancas e 1% negras. A mediana de escolaridade foi de 12 anos estudados, que corresponde ao ensino médio completo. A distância mediana da residência da paciente ao centro de tratamento foi de 18 km. Sobre relacionamentos, 35% relatavam estar em união estável, 24% solteiras, 24% casadas e 17% sem informações.

No grupo prospectivo, a renda familiar mediana foi de R\$ 1.750,00 reais, menor que dois salários mínimos. Apenas 5% já tinham ouvido falar de NTG e somente três (17%) das pacientes planejaram a gestação.

Tabela 1

Características sociodemográficas de pacientes com Neoplasia Trofoblástica Gestacional atendidas no Centro de Referência de Doença Trofoblástica Gestacional do Amazonas (CR de DTG do AM) no período de 2021 a 2022.

Variáveis n (%) ou Mediana (q1,q3)	Todos N = 29	2011 -2019 N= 11	2020 -2022 N= 18	P valor
Idade (anos)	32 (24-39)	29 (25,5-34)	35 (23-45)	0,43 ⁽²⁾
Paridade	1 (0-2)	2,8 (1-7)	1,3 (0-6)	0,09 ⁽²⁾
Raça				
Parda	22 (76%)	8 (73%)	14 (78%)	0,37 ⁽¹⁾
Indígena	4 (14%)	2 (18%)	2 (11%)	
Branca	2 (7%)	0 (0%)	2 (11%)	
Negra	1 (3%)	1 (9%)	0 (0%)	
Escolaridade (anos)	12 (12-16)	12 (6,5-14,5)	12,5 (12-15,7)	0,25 ⁽²⁾
Renda (Reais)	-	Sem dados	1750 (821- 3500)	-
Conhecia DTG	-	Sem dados	1 (5%)	-
Distancia ao CR (km)	18 (10,8-369)	80 (8,5 – 468)	17,5 (12-321)	1 ⁽²⁾
Estado Civil				
União Estável	10 (35%)	1 (9%)	9 (50%)	0,08 ⁽¹⁾
Casada	7 (24%)	1 (9%)	6 (33%)	
Solteira	7 (24%)	4 (36%)	3 (17%)	
Desconhecido	5 (17%)	5 (46%)	0 (0%)	
Gravidez planejada	-	Sem dados	3 (17%)	-

Valores apresentados em mediana e quartis: q1(25%) q3(75%), total de pacientes (n) ou em porcentagem de pacientes (%).

Legenda: DTG: Doença Trofoblástica Gestacional; CR: Centro de Referência; km: quilômetros.

¹p < 0,05 - Teste do Qui-quadrado.

²p < 0,05 - Teste de Mann-Whitney.

Na tabela 2, observamos as características clínicas das pacientes com NTG. Foram identificados 18 casos (63%) de NTG pós-molar, sete casos (24%) de coriocarcinoma e quatro casos (13%) de NTG sem análise histopatológica. Não foram registrados casos de tumor trofoblástico de sítio placentário (TTSP) ou tumor trofoblástico epitelióide (TTE). O tempo entre esvaziamento uterino e início de quimioterapia foi de 4 meses. A mediana de hCG pré-tratamento foi de 88.938 mg/dl. Foi diagnosticado metástases em 17 casos (58%) dos casos, sendo o pulmão o sítio de metástase mais frequente (12 casos - 53%), seguido de vagina (quatro casos -17%) e pelve (quatro casos - 17%). A frequência de NTG de baixo risco foi de 21 casos (72%) e alto risco (oito casos - 28%). A quimioterapia com agente único foi prescrita inicialmente em 16 casos (60%) e múltiplos agentes em 11 casos (40%). Houve uma diminuição da necessidade de mudança de regime de quimioterapia após a reestruturação do CR (p=0,01) com poder do teste (1- β = 0,67). Destas, a falha de tratamento foi a causa mais frequente em 4 casos (60%) seguido de mucosite G4 (um caso - 20%) e alergia (um caso - 20%). Os dados sobre eventos adversos de quimioterapia

foram coletados apenas no braço prospectivo devido à ausência de registros destes dados em prontuários no estudo retrospectivo, sendo os mais frequentes: mucosite (34%), seguido por náuseas/vômitos (21%), alopecia 21%, anemia 4% e outros 2%. A frequência de histerectomia foi de 24%, sendo suas principais indicações sangramento vaginal (58%), opção da paciente (28%) e doença residual (14%). Houve uma diminuição da perda de seguimento pós-molar após a reestruturação do CR ($p=0,01$) com poder do teste ($1 - \beta = 0,11$) e a mortalidade foi de 17% (cinco casos).

Tabela 2. Características clínicas de pacientes com Neoplasia Trofoblástica Gestacional atendidas no Centro de Referência de Doença Trofoblástica Gestacional do Amazonas (CR de DTG - AM) de 2011 a 2022.

Variáveis n (%) ou Mediana (q1,q3)	Todos N = 29	2011 -2019 N= 11	2020 -2022 N= 18	P valor / 1- β
Tipo de NTG				
NTG pós-molar	18 (63%)	5 (45%)	13 (73%)	0,46 ⁽¹⁾
Coriocarcinoma	7 (24%)	4 (36%)	3 (16%)	
Sem histopatológico	4 (13%)	2 (19%)	2 (11%)	
Meses entre o esvaziamento uterino e início de quimioterapia	4 (3-5,5)	5 (3-7)	3 (2-5)	0,10 ⁽²⁾
hCG pré-tratamento (UI/I)	88.938 (9.083- 246.767)	15.000 (6.332-41.447)	105.499 (10.000-387.068)	0,87 ⁽²⁾
Metástases				
Sim	17 (58%)	8 (72%)	9 (50%)	0,22 ⁽¹⁾
Não	12 (42%)	3 (28%)	9 (50%)	
Sítios de metástases(*)				
Pulmão	12 (53%)	6 (67%)	6 (42%)	0,48 ⁽¹⁾
Vagina	4 (17%)	1 (11%)	3 (21%)	
Pelve	4 (17%)	2 (22%)	2 (15%)	
Vias urinárias	2 (9%)	0 (0%)	2 (15%)	
Fígado	1 (4%)	0 (0%)	1 (7%)	
Classificação Escore FIGO				
Baixo risco	21 (72%)	7 (64%)	14 (78%)	0,30 ⁽¹⁾
Alto risco	8 (28%)	4 (36%)	4 (22%)	
Quimioterapia (QT) (**)				
Agente único	16 (60%)	6 (55%)	10 (62%)	0,82 ⁽¹⁾
Múltiplos agentes	11 (40%)	5 (45%)	6 (38%)	
Mudança de QT (**)				
Sim	6 (22%)	5 (45%)	1 (6%)	0,01 ⁽¹⁾ / 0,67
Não	21 (78%)	6 (55%)	15 (94%)	
Indicações de mudança (***)				
Falha	4 (60%)	3 (60%)	1 (100%)	0,43 ⁽¹⁾
Mucosite G4	1 (20%)	1 (20%)	0 (0%)	
Alergia	1 (20%)	1 (20%)	0 (0%)	
Efeitos adversos da QT				
Mucosite	8 (34%)	-	8 (34%)	-
Náusea/Vômito	7 (29%)	-	7 (29%)	
Alopécia	5 (21%)	-	5 (21%)	
Anemia	2 (8%)	-	2 (8%)	
Outros	2 (8%)	-	2 (8%)	
Histerectomia (HTA)				
Sim	7 (24%)	4 (36%)	3 (16%)	0,22 ⁽¹⁾
Não	22 (76%)	5 (64%)	15 (84%)	
Indicação HTA (****)				
Sangramento transvaginal	4 (58%)	3 (75%)	1 (33%)	0,43 ⁽¹⁾
Opção da paciente	2 (28%)	1 (25%)	1 (33%)	
Doença residual	1 (14%)	0 (0%)	1 (33%)	
Perda de seguimento				
Sim	2 (7 %)	2 (18%)	0 (0%)	0,01 ⁽¹⁾ / 0,11
Não	27 (93%)	9 (82%)	0 (0%)	
Óbito				
Sim	5 (17%)	3 (27%)	2 (12%)	0,26 ⁽¹⁾
Não	24 (83%)	8 (73%)	16 (88%)	

Valores apresentados como mediana e quartis: q1(25%) q3(75%), total de pacientes (n) ou em porcentagem de pacientes (%).

Legenda: DTG: Doença Trofoblástica Gestacional; UI/l: Unidade Internacional/litro; hCG: gonadotrofina coriônica humana; AMIU: Aspiração manual intrauterina; NTG: Neoplasia Trofoblástica Gestacional; QT: Quimioterapia; HTA: Histerectomia

¹p < 0,05 - Teste do Qui-quadrado.

²p < 0,05 - Teste de Mann-Whitney

(1- β) – Poder de teste W de Cohen para p < 0,05

* Sítio de Metástases n= 23

** Quimioterapia n=27

*** Indicações de mudança n=6

**** Indicação de Histerectomia n=7

Na tabela 3, observamos comparações de características clínicas e sociodemográficas das pacientes que sobreviveram e evoluíram a óbito no CR do Amazonas de 2011 a 2022. Ocorreram diferenças significativas desfavoráveis ao grupo de pacientes que evoluíram para óbito a saber: maior tempo médio entre esvaziamento e início de quimioterapia (p=0,04) (1- β = 0,64) maior presença de metástases (p=0,03) (1- β = 0,54), maior número de sítios de metástases (p=0,04) (1- β = 0,48) e mais tumores classificadas como alto risco (p=0,01) (1- β = 0,32). Das cinco pacientes que evoluíram a óbito, choque hemorrágico foi a principal causa de falecimento em quatro casos (80%), seguida por necrose epidérmica tóxica em um caso (20%).

Tabela 3 - Comparação entre características sociodemográficas e clínicas de pacientes que evoluíram e não evoluíram a óbito no Centro de Referência de Doença Trofoblástica Gestacional do Amazonas (CR DTG – AM) no período de 2011 a 2022.

Variáveis n (%) ou Mediana (q1,q3)	Todos N = 29	Óbitos N= 5	Sobrevida N= 24	P valor / 1- β
Idade (anos)	32 (24-39)	34 (29-39)	30,5 (23-37)	0,43 ⁽²⁾
Raça				
Parda	22 (76%)	3 (60%)	19 (79%)	0,28 ⁽¹⁾
Indígena	4 (14%)	2 (40%)	2 (8%)	
Branca	2 (7%)	0 (0%)	2 (8%)	
Negra	1 (3%)	0 (0%)	1 (5%)	
Escolaridade (anos)	12 (12-16)	12 (3-16)	12 (12-15)	0,61 ⁽²⁾
Procedência				
Manaus	15 (52%)	2 (40%)	13 (55%)	0,56 ⁽¹⁾
Interior	14 (48%)	3 (60%)	11 (45%)	
Distancia ao CR (km)	18 (10,8-369)	369 (10 – 382)	17,5 (10- 287)	0,48 ⁽²⁾
Quaro clínico				
Sangramento transvaginal	19 (65%)	5 (100%)	14 (58%)	0,04 ⁽¹⁾ / 0,28
Hiperêmese	3 (10%)	0 (0%)	3 (13%)	
Assintomática	3 (10%)	0 (0%)	3 (13%)	
Outros	4 (15%)	0 (0%)	4 (16%)	
Tipo de NTG				
NTG pós-molar	18 (62%)	1 (20%)	17 (70%)	0,12 ⁽¹⁾
Sem histopatológico	4 (14%)	2 (40%)	2 (10%)	
Coriocarcinoma	7 (24%)	2 (40%)	5 (20%)	
Tempo médio entre o esvaziamento uterino e início de quimioterapia (meses)	4,6 (1-11)	6,2 (3-11)	4,3 (1-11)	0,04 ⁽²⁾ / 0,64
hCG pré tratamento	88.938 (9.083- 246.767)	293.534 (246.767- 340.301)	57.680 (9.083- 194.231)	0,20 ⁽²⁾
Metástases				
Sim	17 (58%)	5 (100%)	12 (50%)	0,03 ⁽¹⁾ / 0,54
Não	12 (42%)	0 (0%)	12 (50%)	
Sítios de metástases(*)				
Pulmão	11 (58%)	5 (62%)	6 (54%)	0,04 ⁽¹⁾ / 0,48
Vagina	4 (21%)	3 (38%)	1 (10%)	
Outros	4 (21%)	0 (0%)	4 (36%)	
Classificação Escore FIGO				
Baixo risco	8 (27%)	0 (0%)	8 (33%)	0,01 ⁽¹⁾ / 0,32
Alto risco	21(72%)	5 (100%)	16 (67%)	
Quimioterapia (QT)				
Agente único	16 (55%)	1 (20%)	16 (64%)	0,08 ⁽¹⁾
Multiplos agentes	11 (37%)	4 (80%)	7 (29%)	
Não	2 (8%)	0 (0%)	2 (7%)	
Histerectomia (HTA)				
Sim	7 (25%)	1 (20%)	6 (25%)	0,81 ⁽¹⁾
Não	22 (75%)	4 (80%)	18 (75%)	

Valores apresentados como mediana e quartis: q1(25%) q3(75%), total de pacientes (n) ou em porcentagem de pacientes (%).

Legenda: CR: Centro de Referência;DTG: Doença Trofoblástica Gestacional; Km: Quilômetros; hCG: gonadotrofina coriônica humana; NTG: Neoplasia Trofoblástica Gestacional; QT: Quimioterapia; HTA: Histerectomia

¹p < 0,05 - Teste do Qui-quadrado.

²p < 0,05 - Teste de Mann-Whitney.

(1- β) – Poder de teste W de Cohen para $p < 0,05$

* Sítio de Metástases $n= 19$

6.5 Discussão

Nosso estudo mostra que, não houve mudanças sociodemográficas entre a população antes e após a implementação do centro de referência de doença trofoblástica gestacional do Amazonas (CR de DTG -AM). Foi verificado que as pacientes apresentaram idade mediana de 32 anos, semelhante à média brasileira⁹, possuem paridade mediana de um filho vivo, fator que influencia nas aspirações reprodutivas e na decisão de tratamento cirúrgico por histerectomia. Com relação às características sociodemográficas das pacientes, chama a atenção o nível médio de escolaridade e a baixa renda, menor que 2 salários mínimos. Estas informações mostram o perfil de vulnerabilidade destas pacientes.

A distância mediana da residência das pacientes ao CR foi de 18km, entretanto é importante ressaltar a falta de infraestrutura do Estado, onde muitas cidades não possuem estradas que as liguem a capital, restando a opção do arriscado deslocamento pelos rios amazônicos, transformando este deslocamento em um grande desafio.

Somente uma paciente (5%) profissional de área da saúde (dentista) já tinha ouvido falar de NTG antes de ser acometida pela doença. Apenas 15% planejaram a gestação indicando a necessidade de campanhas educativas tanto sobre DTG quanto métodos de planejamento familiar na região.

Sobre os tipos de NTG, a maior frequência de NTG pós-molar também foi descrito na maior coorte sobre NTG brasileira, em torno de 85% de NTG pós-molar, 8% coriocarcinoma e 7% de outros tipos de NTG¹¹. Foram descritos 13% de casos sem histopatológico para confirmação ou não de gestações molares prévias a NTG. Todavia, foi observada uma diminuição deste tipo de diagnóstico após a implementação do CR de 19% antes para 11%. Isto foi resultado dos esforços da harmonização de condutas sempre solicitando estudo histopatológico após esvaziamentos uterinos suspeitos de DTG conforme recomendação do ministério da saúde¹².

Na literatura está descrito 13% de esvaziamento uterino molar incompleto independente do método utilizado, seja por aspiração elétrico ou manual¹³. Este dado é relevante e sempre deve ser lembrado durante a interpretação da curva de hCG pós esvaziamento, pois restos molares podem ser fatores de confusão no diagnóstico bioquímico de NTG.

O tempo mediano para início de quimioterapia foi de 4 meses, ficando acima da média nacional de 3 meses ¹⁴. Não houve diferença estatisticamente significativa entre valores de hCG pré-quimioterapia antes e após a implementação do ambulatório de seguimento pós-molar.

Foi demonstrado que o pulmão foi o sítio de metástase mais comum (53% das metástases). Este achado concorda com a literatura que mostra que em centros brasileiros o pulmão também foi o principal sítio de metástases com frequência de 64 %⁹. Outro dado que merece destaque são as metástases vaginais em 17% dos casos. Estas são muitas vezes de conduta desafiadora e protagonizam quadros com sangramentos dramáticos devendo ser preferencialmente conduzidas por profissionais experientes no CR especializado. A frequência de NTG de alto risco foi 28%, acima da média brasileira de 17% ¹¹ e da Francesa de 12% ¹⁵. Muitos fatores podem ter contribuído para o diagnóstico tardio como: ausência de um laboratório centralizado para estudo histopatológico, demora para encaminhamento para o CR especializado em estágios iniciais, atrasos em exames de hCG, seguimento pós molar em unidades primárias de saúde, interpretação inadequada da curva de hCG e desconhecimento entre profissionais de saúde e pacientes sobre a doença na região.

O número elevado de tumores classificados como alto risco apontam a necessidade de intensificar esforços para o diagnóstico oportuno e início precoce do tratamento. Dados sobre tratamento quimioterápico mostram que a abordagem inicial com agente único de quimioterapia foi realizada em 60 % das vezes, ficando abaixo dos níveis nacionais que foram de 85,4% ⁹. A principal quimioterapia utilizada para o tratamento de NTG de baixo risco foi o regime de metotrexato intravenoso de cinco dias. Para pacientes com NTG de alto risco, o regime de quimioterapia mais utilizado foi o EMA-CO (etoposide, metotrexato, actinomicina D, ciclofosfamida e vincristina). A principal causa de mudança de regime foi a falha do tratamento. Entretanto, após a padronização de regimes quimioterápicos, houve diminuição da necessidade de mudança ($p=0,01$), sendo resultado direto de condutas mais assertivas e padronizadas na prescrição da quimioterapia.

A identificação de mucosite como principal evento adverso da quimioterapia (34%) está de acordo com a literatura e a sua frequência pode estar relacionada ao regime de metotrexato intravenoso de cinco dias adotado pelo CR de DTG do Amazonas. Apesar das evidências de uma melhor eficácia e boa tolerabilidade, o regime de metotrexato intravenoso isolado possui uma maior frequência de eventos adversos como mucosite ⁶ quando comparado ao regime metotrexato/ácido

folínico por oito dias ¹⁶. Diante desta realidade e para melhor assistência, foi implementado como rotina a avaliação pelo ambulatório de Odontologia da FCECON da terapia de laser oral de baixa frequência para todas as pacientes com indicação de quimioterapia.

Foi descrito esquema alternativo de medicação intramuscular em pacientes com tumores classificados como baixo risco de NTG, possuindo a mesma efetividade do esquema tradicional de metotrexato/ácido folínico por oito dias intramuscular. No esquema modificado, interrompe-se a medicação no final de semana e retorna a aplicação na segunda-feira seguindo a dose usual, eliminando assim inconvenientes como feriados, férias ou limitação de equipe de saúde nos finais de semana ¹⁷. Tal esquema é uma possibilidade a ser testada futuramente no CR de DTG do Amazonas.

A indicação de histerectomia como tratamento de NTG foi de 24%, estando acima da média nacional estimada em 11,2% ⁹. Este dado é de vital importância por ser um indicador sobre a morbidade no tratamento oferecido, refletindo na preservação do futuro reprodutivo das pacientes com NTG.

A perda de seguimento foi estimada em 7%, estando muito acima da média nacional de 1,2% ¹¹. Entretanto, houve uma diminuição significativa da perda do seguimento após a implementação do CR ($p=0,01$), refletindo diretamente na qualidade do atendimento com ação interdisciplinar. A melhoria nos indicadores de perda de seguimento e necessidade de troca de quimioterapia reforçam estudos que mostram que a organização de centros de referência para NTG tem impacto direto na assistência destas pacientes ¹⁸.

A mortalidade de 17% está acima da média nacional de 4% ⁹ e ocorreram em pacientes com tumores classificados como alto risco. Este dado nos mostra a necessidade de aprimorar o diagnóstico e encaminhamento precoce em estágios iniciais da doença a fim de se evitar os sintomas exuberantes da doença.

Neste trabalho foi possível identificar as características das pacientes graves de NTG que evoluíram a óbito no Amazonas. As pacientes, tinham idade mediana de 34 anos, em sua maioria pardas e com uma maior porcentagem de pacientes indígenas, escolaridade mediana de 12 anos, em sua maioria do interior do Estado, diferente do grupo de sobreviventes que residiam em sua maioria na capital (Manaus).

A distância mediana da residência das pacientes que evoluíram a óbito ao centro de referência foi de 369 km em comparação com 17,5 km das pacientes sobreviventes, esta informação

tem relevância pois está descrito na literatura que distâncias acima de 80 km (50 milhas) é fator de pior desfecho de tratamento e abandono de seguimento ¹⁹.

Foi observado aumento da mortalidade de mulheres indígenas por NTG após a reestruturação do CR, havendo uma mudança no perfil das pacientes graves na região, alcançando pacientes anteriormente invisíveis ao sistema de saúde. Isto justifica a necessidade de medidas regionais que atendam a esta parcela específica da população com respeito as suas crenças e identidade. Ressalta-se que apesar de representarem apenas 14% das pacientes com NTG, as pacientes indígenas representam 40% dos óbitos por esta doença no Amazonas.

Ambos os grupos tiveram o sangramento transvaginal como principal apresentação clínica sendo necessário hemotransfusões em muitas destas pacientes. De nota, o choque hemorrágico foi a principal causa de óbito. A metástase vaginal foi estatisticamente mais presente no grupo de pior desfecho ($p=0,04$). Essa informação nos mostra a necessidade de unidades de referência para NTG preparadas para este tipo de complicação.

Foi identificado diferença entre a classificação de risco pelo escore FIGO dos grupos ($p=0,01$), sendo todas as pacientes que evoluíram a óbito acometidas por tumores classificados como alto risco. Ainda no grupo de óbitos foi observado maior frequência de metástases ($p=0,03$), este descrito como marcador de aumento de risco para óbito em CRs brasileiros ⁹.

Apesar de muito rara, é descrito na literatura a ocorrência de NTG após a normalização de hCG numa frequência de 0,35% após MHC e 0,03 % após MHP ^{20,21}, entretanto no presente estudo não foi constatado nenhum caso de NTG após normalização de hCG, no seguimento pós-molar.

A gestação após o tratamento da NTG é um desejo comum entre pacientes. Dados mostram uma maior ocorrência de abortos espontâneos em pacientes que engravidem em um período ≤ 6 meses do término da quimioterapia, reforçando a importância de manter a contracepção durante os 12 meses de seguimento ²². No presente estudo, nenhuma paciente engravidou durante o período de seguimento de NTG.

É importante referir que o período de reestruturação do CR de DTG do Amazonas coincidiu com o período da pandemia de Covid-19, sendo Manaus umas das cidades brasileiras mais afetadas, atingindo vitalmente o frágil sistema de saúde da região ²³.

Os impactos da pandemia no tratamento da NTG puderam ser percebidos em todos os estados brasileiros ¹⁴. Apesar de não ter sido observado aumento na incidência de NTG durante o ano de 2022, durante pandemia de Covid-19 em CRs brasileiros, houve atrasos no tratamento com

aumento no tempo médio de início de quimioterapia, resultando em maiores escores de risco FIGO, valores de hCG elevados e necessidade de tratamentos com medicamentos quimioterápicos de maior toxicidade ¹⁴.

Neste período, a mercê da reestruturação do CR de DTG do Amazonas, não foram descritas piores indicadores de tratamento em comparação com a coorte histórica. Destaca-se melhora de índices relativos ao tratamento de NTG como menor necessidade de mudança de esquema de quimioterapia ($p=0,01$) e menor perda de seguimento pós molar ($p=0,01$). Estes achados diretamente relacionam-se ao impacto da reestruturação e organização do CR na morbimortalidade da NTG.

Infelizmente a raridade desta doença ainda leva a desinformação e a condução inadequada por muitos profissionais, sendo a harmonização de condutas no tratamento de NTG um desafio global ²⁴. Este fato leva a acreditar que muitas pacientes no Amazonas, principalmente no interior, nunca foram encaminhadas ao centro de referência, ficando sob a responsabilidade dos médicos nas cidades onde residem ou falecendo com o diagnóstico de causas indeterminadas.

Como limitações do estudo, podemos mencionar o pequeno número de participantes, a falta de maternidade(s) referência(s) para que se pudesse padronizar as condutas de esvaziamento uterino assim como a indisponibilidade de testes de hCG quantitativo nas mesmas; durante pandemia a grande maioria das pacientes não realizaram testagem para covid-19 durante o tratamento e seguimento, não sendo possível avaliar dados sobre o impacto da covid no desfecho da DTG. Por outro lado, como pontos fortes deste estudo, podemos citar a reestruturação do CR de DTG do Amazonas, a população do estudo com grande presença de indígenas, cuja etnia ainda é pouco representada nos estudos sobre DTG. Ademais, a oportunidade de divulgação de informações sobre esta doença rara e pouco conhecida da região da Amazônia Ocidental Brasileira.

6.5 Conclusão

A população estudada do Amazonas é formada, em sua maioria, por mulheres jovens, múltiparas, pardas e indígenas, com escolaridade de ensino médio, baixa renda, relacionamento de união estável e não planejavam gestação. Em sua maioria desconheciam a NTG e residiam a grandes distâncias do Centro de Referência. A mercê da reestruturação do CR-DTG, não foi observado piora nos indicadores de tratamento durante pandemia de covid-19 em comparação a coorte histórica. Após a implementação do ambulatório de DTG na FCECON em 2020, houve

uma melhora significativa de indicadores como menor necessidade de mudança de regime de quimioterapia e menor perda de seguimento pós-molar, no entanto não foi observado diminuição estatisticamente significativa nos altos índices de mortalidade. Atenção especial deve ser dada a população indígena na região por se tratarem de pacientes com maior vulnerabilidade social. Foram identificadas diferenças entre o grupo que obteve êxito no tratamento e as pacientes que evoluíram a óbito a saber : maior classificação de tumores de alto risco pelo escore da FIGO, presença de metástases e maior intervalo entre esvaziamento uterino e início de quimioterapia. A hemorragia transvaginal é a principal causa de mortalidade desta doença no Estado. Estes achados demonstram a necessidade de investimentos no diagnóstico e tratamento precoce e a estruturação adequada das instituições para o efetivo tratamento destas pacientes. Trata-se de um estudo relevante pois trás informações inéditas da região da Amazônia Ocidental Brasileira além de servir de modelo para a análise dos impactos positivos da organização de um CR de DTG.

6.6 Referências

1. Andrade JM. Mola hidatiforme e doença trofoblástica gestacional. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2009;31(2):94-101. doi: 10.1590/S0100-72032009000200008.
2. World Health Organization Classification of Tumours Editorial Board, editor. Female genital tumours. 5th ed. Lyon: IARC Press; 2020. (World Health Organization classification of tumours; 4).
3. Seckl MJ, Sebire NJ, Fisher RA, Golfier F, Massuger L, Sessa C. Gestational trophoblastic disease: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24 Suppl 6:vi39-50. doi: 10.1093/annonc/mdt345.
4. FIGO Oncology Committee. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002;77(3):285-7. doi: 10.1016/s0020-7292(02)00063-2.
5. World Health Organization Scientific Group on Gestational Trophoblastic Diseases. Gestational trophoblastic diseases: report of a WHO scientific group [Internet]. Geneva: World Health Organization; 1983.
6. Lurain JR. Gestational trophoblastic disease II: classification and management of gestational trophoblastic neoplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(1):11-8. doi: 10.1016/j.ajog.2010.06.072.
7. Ngan HYS, Seckl MJ, Berkowitz RS, Xiang Y, Golfier F, Sekharan PK, et al. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018;143 Suppl 2:79-85. doi: 10.1002/ijgo.12615.
8. Litkouhi B, AL-Khan A. Gestational trophoblastic disease. In: Apuzzio JJ, Vintzileos AM, Berghella V, Alvarez-Perez JR, editors. *Operative obstetrics.* 4th ed. Boca Raton: CRC Press; 2017.
9. Freitas F, Braga A, Viggiano M, Velarde LGC, Maestá I, Uberti E, et al. Gestational trophoblastic neoplasia lethality among brazilian women: a retrospective national cohort study. *Gynecol Oncol.* 2020;158(2):452-9. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.04.704.
10. Maestá I, Braga A. Desafios do tratamento de pacientes com doença trofoblástica gestacional. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2012;34(4):143-6. doi: 10.1590/S0100-72032012000400001.
11. Braga A, Uberti EM, Fajardo MC, Viggiano M, Sun SY, Grillo BM, et al. Epidemiological report on the treatment of patients with gestational trophoblastic disease in 10 brazilian referral centers: results after 12 years since International FIGO 2000 Consensus. *J Reprod Med.* 2014;59(5-6):241-7.

12. Brasil. Ministério da Saúde. Associação Brasileira de Doença Trofoblástica Gestacional. Linha de cuidados para doença trofoblástica gestacional. Brasília: Ministério da Saúde; 2022.
13. Padrón L, Rezende Filho J, Amim J Jr, Sun SY, Charry RC, Maestá I, et al. Manual compared with electric vacuum aspiration for treatment of molar pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2018;131(4):652-9. doi: 10.1097/AOG.0000000000002522.
14. Campos V, Paiva G, Padron L, Freitas F, Pedrotti LG, Sun SY, et al. Influence of Covid-19 pandemic on molar pregnancy and postmolar gestational trophoblastic neoplasia: an observational study. *BJOG.* 2023;130(3):292-302. doi: 10.1111/1471-0528.17313.
15. Golfier F, Raudrant D, Frappart L, Mathian B, Guastalla JP, Trillet-Lenoir V, et al. First epidemiological data from the French Trophoblastic Disease Reference Center. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(2):172.e1-5. doi: 10.1016/j.ajog.2006.10.867.
16. Maestá I, Nitecki R, Horowitz NS, Goldstein DP, Moreira MFS, Elias KM, et al. Effectiveness and toxicity of first-line methotrexate chemotherapy in low-risk postmolar gestational trophoblastic neoplasia: the New England Trophoblastic Disease Center experience. *Gynecol Oncol.* 2018;148(1):161-7. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.10.028.
17. Braga A, Elias KM, Horowitz NS, Berkowitz RS. How to optimize the management of gestational trophoblastic disease during the coronavirus disease era? *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(4):604-5. doi: 10.1016/j.ajog.2020.05.042.
18. Dantas PRS, Maestá I, Cortés-Charry R, Growdon WB, Braga A, Rudge MVC, et al. Influence of hydatidiform mole follow-up setting on postmolar gestational trophoblastic neoplasia outcomes: a cohort study. *J Reprod Med.* 2012;57(7-8):305-9.
19. Clark LH, Staley SA, Barber EL, Wysham WZ, Kim KH, Soper JT. The effect of distance traveled on disease outcomes in gestational trophoblastic neoplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(2):217.e1-5. doi: 10.1016/j.ajog.2016.02.008.
20. Horowitz NS, Berkowitz RS, Elias KM. Considering changes in the recommended human chorionic gonadotropin monitoring after molar evacuation. *Obstet Gynecol.* 2020;135(1):9-11. doi: 10.1097/AOG.0000000000003625.
21. Braga A, Maestá I, Matos M, Elias KM, Rizzo J, Viggiano MGC. Gestational trophoblastic neoplasia after spontaneous human chorionic gonadotropin normalization following molar pregnancy evacuation. *Gynecol Oncol.* 2015;139(2):283-7. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.09.012.
22. Madi JM, Paganella MP, Litvin IE, Viggiano M, Wendland EM, Elias KM, et al. Perinatal outcomes of first pregnancy after chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasia: a systematic review of observational studies and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(5):633-45.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2021.10.004.
23. Buss LF, Prete CA Jr, Abraham CMM, Mendrone A Jr, Salomon T, Almeida-Neto C, et al. Three-quarters attack rate of SARS-CoV-2 in the Brazilian Amazon during a largely

- unmitigated epidemic. *Science*. 2021;371(6526):288-92. doi: 10.1126/science.abe9728.
24. Seckl MJ, Ghorani E. Progress to international harmonisation of care and future developments. *Best Pract Res Clin Obst Gynaecol*. 2021;74:159-67. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2021.05.006.

7 APÊNDICES

APÊNDICE A - TCLE

TCLE BASEADO NAS DIRETRIZES CONTIDAS NA RESOLUÇÃO CNS Nº466/2012, MS.

Prezado (a) Senhor (a)

Esta pesquisa é sobre **Frequência e Fatores associados a neoplasia trofoblástica pós molar em pacientes atendidas em um centro de referência da Amazônia Ocidental** e está sendo desenvolvida por Dr. Bruno Paolino do Curso de Medicina da Universidade Estadual do Amazonas (UEA), como parte de sua tese de doutorado em parceria com a Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP – Botucatu)

Os objetivos do estudo são estudar pacientes com diagnóstico de Doença Trofoblástica Gestacional, conhecida como Mola Hidatiforme. A finalidade deste trabalho é contribuir para o entendimento das características desta doença em nossa população, contribuindo com dados que possam melhorar a assistência de pacientes que tenham este diagnóstico.

Solicitamos a sua colaboração para uma entrevista de duração aproximada de 30 minutos, como também sua autorização para apresentar os resultados deste estudo em eventos da área de saúde e publicar em revista científica nacional e/ou internacional. Por ocasião da publicação dos resultados, seu nome será mantido em sigilo absoluto. Informamos que essa pesquisa possui riscos mínimos com relação as informações contidas, entretanto o pesquisador se compromete ao cuidado com informações confidenciais.

Esclarecemos que sua participação no estudo é voluntária e, portanto, o(a) senhor(a) não é obrigado(a) a fornecer as informações e/ou colaborar com as atividades solicitadas pelo Pesquisador(a). Caso decida não participar do estudo, ou resolver a qualquer momento desistir do mesmo, não sofrerá nenhum dano, nem haverá modificação na assistência que vem recebendo na Instituição (se for o caso). Os pesquisadores estarão a sua disposição para qualquer esclarecimento que considere necessário em qualquer etapa da pesquisa.

É garantido o direito a indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa, conforme itens II.7, IV.3.h e V.7 da Resolução CNS nº 466 de 2012.

Assinatura do(a) pesquisador(a) responsável

Considerando, que fui informado(a) dos objetivos e da relevância do estudo proposto, de como será minha participação, dos procedimentos e riscos decorrentes deste estudo, declaro o meu consentimento em participar da pesquisa, como também concordo que os dados obtidos na investigação sejam utilizados para fins científicos (divulgação em eventos e publicações). Estou ciente que receberei uma via desse documento.

Manaus, ____ de ____ de ____

Impressão dactiloscópica

Assinatura do participante ou responsável legal

Contato com o Pesquisador (a) Responsável:

Caso necessite de maiores informações sobre o presente estudo, favor ligar para o (a) pesquisador (a) Bruno Paolino
Telefone: (92) 99466-1778

APÊNDICE B - Ficha Individual de Investigação

1) FICHA DE COLETA DE DADOS CLÍNICOS

Projeto: CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS E RESULTADOS DO TRATAMENTO DE PACIENTES COM DOENÇA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL NA FUNDAÇÃO CENTRO DE CONTROLE DE ONCOLOGIA DO ESTADO DO AMAZONAS: UM ESTUDO DE COORTE

Numero de entrada na pesquisa:		
Registro Hospitalar:	Data admissão:	
Idade:		
Gesta :	Para:	Aborto:
DUM:		
Idade gestacional no diagnóstico:		

QUADRO CLÍNICO

- Tamanho uterino: _____ cm Menor () Maior () Compatível ()
 - Sangramento vaginal: Não () Sim () duração: _____
 - Anemia (Hb <11 g/dl): Não () Sim ()
 - Cistos de ovário: Não () Sim ()
- Localização/ tamanho dos cistos de ovários:
- T4L (data) - () Unilateral <6 cm
- TSH (data)- () Unilateral ≥ 6 cm
- () Bilateral < 6 cm
- () Bilateral ≥ 6 cm
- Modo de diagnóstico: () Clínico / eliminação de vesículas
 - () US/ hCG
 - () Histopatológico
- Complicações clínicas: Não () Sim ()
 - Hemorragia (Transusão) Não () Sim ()
 - Hipermese Não () Sim ()
 - Hipertensão gestacional Não () Sim ()
 - Pré-eclâmpsia Não () Sim ()
 - EAP/ Embolização Não () Sim ()

ESVAZIAMENTO UTERINO

- hCG pré-esvaziamento molar: _____ mUI/ml
- Data da Curetagem: ____/____/____

- () FCECON
- () Encaminhada outro hospital
- Método de esvaziamento uterino:
 - () Dilatação-curetagem
 - () Vácuo-aspiração e curetagem
 - () Histerectomia
- Evolução:
 - () Remissão espontânea
 - () NTG

• Data normalização hCG pós-esvaziamento molar: ____/____/____

Valor: _____ mUI/ml

CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA

- () Mola Hidatiforme Completa
- () Mola Hidatiforme Parcial
- () NTG não metastática
- () NTG metastática
- Gravidez antecedente a NTG:
 - () MHC
 - () Aborto
 - () Gestação termo

SEGUIMENTO PÓS-MOLAR

- Duração seguimento pós-molar: () + de 12 meses
- Data última consulta: ____/____/____
 - () entre 7 e 12 meses
 - () entre 4 e 6 meses
 - () até 3 meses
 - () não fez seguimento

QUIMIOTERAPIA

• Data de início: ____/____/____

1º Esquema:
Número de ciclos:
2º Esquema:
Número de ciclos:

- Data da normalização hCG pós início da quimioterapia: ____/____/____
valor: _____ mUI/ml

- Tratamento cirúrgico da NTG: () Sim () Não
- () Histerectomia coadjuvante (resistência à quimio)

() Histerectomia de emergência (hemorragia)

- Locais de metástases NTG: () pulmões
() vagina
() Colo útero
() Bexiga
() Outros locais
- Evolução da NTG: () cura
() óbito _____

2) FICHA DE COLETA DE DADOS EPIDEMIOLÓGICOS:

Idade da paciente:anos Idade do marido:anos

Raça da paciente: Raça do marido:

Local de nascimento da paciente:

Local de nascimento do marido:

Procedência da paciente:

Procedência do marido:

Idade da menarca:anos

Uso de métodos contraceptivos: sim () não ()

Método contraceptivo utilizado: Anticoncepcional hormonal oral ()

Dispositivo intra-uterino ()

Espermaticidas ()

Preservativos ()

Tempo de uso do método contraceptivo:

Falha do método contraceptivo: sim () não ()

Tabagismo durante ou antes da gravidez: sim () não ()

Alcoolismo: sim () Não ()

Duração do tabagismo: Nº cigarros/dia:

Parou de fumarantes da gravidez

Abortamentos: sim () não () Nº:

Tipagem sanguínea:

Grau de instrução: fundamental ()anos completos

médio()anos completos

superior ()anos completos

Emprego Sim () Não () Qual:

Gravidez planejada : sim () Não ()

Estado civil: União consensual () Coabitação Há quanto tempo: ____

Casado () Há quanto tempo

Solteira ()

Outra condição :

Companheiro atual (da gestação molar): primeiro () segundo () terceiro ()

Tinha conhecimento da existência da DTG (mola hidatiforme) antes de saber do diagnóstico de mola? sim () não ()

Se sim, como obteve a informação:

Do seu conhecimento, algum parente seu teve mola Hidatiforme?

() sim

() não

APÊNDICE C – Carta de Anuência Institucional do FCECON

1) Carta para estudo prospectivo



AUTORIZAÇÃO PARA REALIZAÇÃO DE PESQUISA ANUÊNCIA INSTITUCIONAL

Declaramos para os devidos fins que autorizamos a realização do estudo **“Caraterísticas sociodemográficas e resultados do tratamento de pacientes com doença trofoblástica gestacional na Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas: um estudo de coorte prospectiva”**, sob responsabilidade dos pesquisadores Bruno Monção Paolino; Gilmara Anne da Silva Rezende; Izildinha Maesta e Valdete Aparecida Ribeiro da Silva.

Trata-se de um estudo relevante cujo **objetivo geral** é: Calcular a frequência de malignização de pacientes com diagnóstico de doença trofoblástica gestacional atendidos no centro de referência da Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas (FCECON).

O referido protocolo de pesquisa foi apreciado pelo Comitê Científico Institucional da Fundação CECON e **obteve APROVAÇÃO**.

Informamos que para início de sua execução é imprescindível a **apreciação e aprovação por um Comitê de Ética em Pesquisa e apresentação do mesmo junto a esta diretoria.**

Manaus, 29 de maio de 2019.


Dra. KATIA LUZ TORRES SILVA
Diretora de Ensino e Pesquisa
Presidente do Comitê Científico Institucional FCECON

Fundação Centro de Controle de Oncologia
do Estado do Amazonas – FCECON
DIRETORIA DE ENSINO E PESQUISA
Rua Francisco Orellana nº 215 – Planalto
Fone (92) 3655-4774 / 4703 / 4763
Manaus – Am CEP: 69040-030

Secretaria de
Saúde



2) Carta para estudo retrospectivo



CARTA DE ANUÊNCIA INSTITUCIONAL PARA REALIZAÇÃO DE PESQUISA

Declaramos para os devidos fins que autorizamos a realização do estudo **“FREQUÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS A NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA PÓS MOLAR EM PACIENTES ATENDIDAS EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA DA AMAZÔNIA OCIDENTAL.”**, sob responsabilidade dos pesquisadores **BRUNO MONÇÃO PAOLINO, IZILDINHA MAESTÁ e GILMARA ANNE DA SILVA REZENDE.**

Trata-se de um estudo relevante cujo **objetivo geral** é: Qual a frequência da transformação maligna da Mola Hidatiforme em pacientes atendidas na Fundação Centro de Controle de Oncologia do Amazonas de 1990 até 2018.

O referido protocolo de pesquisa foi apreciado pelo Comitê Científico Institucional da Fundação CECON e **obteve APROVAÇÃO.**

Informamos que para início de sua execução é imprescindível a **apreciação e aprovação por um Comitê de Ética em Pesquisa e apresentação do mesmo junto a esta diretoria.**

Manaus, 24 de abril de 2020.

Dra. KÁTIA LUZ TORRES SILVA
Diretora de Ensino e Pesquisa
Presidente do Comitê Científico Institucional FCECON

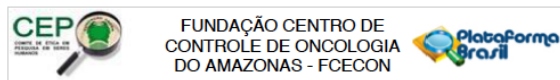
Fundação Centro de Controle de Oncologia do
Estado do Amazonas - FCECON
Rua Francisco Orellana nº 215 - Planalto
Fone: (92)3655-4600 - Fax (92) 3655-4762
Manaus-AM-CEP 69040-010

Fundação
CECON



APÊNDICE D – Aprovação no comitê de ética do FCECON

1) Aprovação do estudo prospectivo



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Características sociodemográficas e resultados do tratamento de pacientes com doença trofoblástica gestacional na Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas: um estudo de coorte

Pesquisador: Bruno Monção Paolino

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 16381619.3.0000.0004

Instituição Proponente: Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.752.707

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo de coorte prospectiva, que incluirá pacientes com diagnóstico de DTG atendidas em centro de referência Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas (FCECON).

Objetivo da Pesquisa:

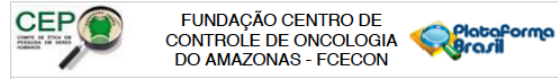
Objetivos: Descrever as características sociodemográficas e desfecho clínico de pacientes com DTG na FCECON. **Objetivos específicos:** Calcular a frequência de malignização de pacientes com diagnóstico de MH atendidos no ambulatório de seguimento na Fcecon, Efeito da idade no desenvolvimento de NTG por tipo histológico de MH, Estudar a evolução para NTG em função do tipo histológico de MH e local de esvaziamento, Verificar o tempo de remissão e de seguimento dos tipos de DTG, Classificar segundo Estadiamento e Fatores Prognósticos da FIGO as NTG da casuística, Descrever métodos de diagnósticos e de tratamento dos tipos de DTG, Calcular a mortalidade e Estudar os impactos da DTG na sexualidade e preocupação reprodutiva das pacientes da casuística. **Metodos:** Estudo de coorte prospectiva e retrospectiva, que incluirá pacientes com DTG diagnosticadas, tratadas e acompanhadas em centro de referência da Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas (FCECON).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Os riscos inerentes a pesquisa serão observados e controlados. Riscos quanto aos dados

Endereço: Rua Francisco Orellana, 215 - Planalto - 3º andar
Bairro: S/N **CEP:** 69.040-010
UF: AM **Município:** MANAUS
Telefone: (92)3655-4774 **E-mail:** comite.etica.pesquisa@fcon.am.gov.br

Página 01 de 04



Continuação do Parecer: 3.752.707

estudo a este CEP.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMACOES_BASICAS_DO_P	28/11/2019 23:19:56		Aceto
Outros	ROJETO_1379290.pdf	28/11/2019 22:37:06	Bruno Monção Paolino	Aceto
Outros	anunciainstitucional.pdf	28/11/2019 22:30:48	Bruno Monção Paolino	Aceto
Orçamento	orcamento3.pdf	28/11/2019 22:30:03	Bruno Monção Paolino	Aceto
Cronograma	cronograma3.pdf	28/11/2019 22:29:46	Bruno Monção Paolino	Aceto
Projeto Detalhado / Brochura	projeto3.pdf	28/11/2019 22:29:07	Bruno Monção Paolino	Aceto
TCE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCE2.pdf	12/09/2019 10:38:29	Bruno Monção Paolino	Aceto
Declaração de Pesquisadores	anuencia2.pdf	12/09/2019 10:25:12	Bruno Monção Paolino	Aceto
Declaração de Pesquisadores	anuencia.pdf	12/09/2019 10:10:20	Bruno Monção Paolino	Aceto
Folha de Rosto	folha.pdf	27/06/2019 12:10:23	Bruno Monção Paolino	Aceto
Declaração de Pesquisadores	pesquisadorresponsavel.pdf	13/06/2019 20:11:29	Bruno Monção Paolino	Aceto
Declaração de Pesquisadores	anuncialocalestudo.pdf	13/06/2019 20:10:54	Bruno Monção Paolino	Aceto
Declaração de Pesquisadores	anuenciaF.pdf	13/06/2019 20:10:35	Bruno Monção Paolino	Aceto

Situação do Parecer:

Aprovado

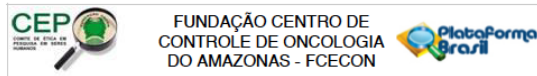
Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Francisco Orellana, 215 - Planalto - 3º andar
Bairro: S/N **CEP:** 69.040-010
UF: AM **Município:** MANAUS
Telefone: (92)3655-4774 **E-mail:** comite.etica.pesquisa@fcon.am.gov.br

Página 03 de 04

2) Aprovação do estudo retrospectivo



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Frequência e Fatores associados a neoplasia trofoblástica pós molar em pacientes atendidas em um centro de referência da Amazônia Ocidental

Pesquisador: Bruno Monção Paolino

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 32779020.3.0000.0004

Instituição Proponente: Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.108.062

Apresentação do Projeto:

Excelente apresentação da neoplasia trofoblástica pós molar, evidenciando a necessidade do desenvolvimento do conhecimento nessa área da oncologia ginecológica no Estado do Amazonas.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivos primários e secundários relevantes do levantamento dos casos e suas características (patológicas, sociodemográficas) de 1990 a 2018 na instituição Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas (FCECON), podendo servir para ações no Estado do Amazonas frente a neoplasia trofoblástica pós molar.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Correto levantamento dos riscos e benefícios do estudo para os pacientes que serão incluídos no estudo retrospectivamente.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

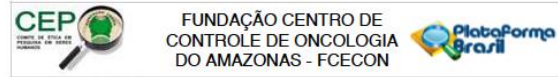
Importante levantamento científico dos dados da neoplasia trofoblástica pós molar da FCECON, pois é uma doença com baixa incidência mas relevante frente ao acometimento de mulheres jovens, em idade fértil e em plena atividade social e econômica.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O presente estudo apresenta todos os documentos necessários, com as respectivas assinaturas dos responsáveis, além da justificativa da dispensa do Termo de Consentimento Livre Esclarecido

Endereço: Rua Francisco Orellana, 215 - Planalto - 3º andar
Bairro: SN
UF: AM
Município: MANAUS
CEP: 69.040-010
Telefone: (92)3955-4774
E-mail: comite.etica.pesquisa@fcecon.am.gov.br

Página 01 de 03



Continuação do Parecer: 4.108.062

Situação do Parecer:
 Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
 Não

MANAUS, 24 de Junho de 2020

Assinado por:
VALQUIRIA DO CARMO ALVES MARTINS
 (Coordenador(a))

Endereço: Rua Francisco Orellana, 215 - Planalto - 3º andar
Bairro: SN
UF: AM
Município: MANAUS
CEP: 69.040-010
Telefone: (92)3955-4774
E-mail: comite.etica.pesquisa@fcecon.am.gov.br

Página 02 de 03

APÊNDICE E – Comprovante de submissão a periódico

Maria do Carmo de Oliveira

Caixa de E...@yahoo.com.br Antontem 18:24



Revista de Saúde Pública - Manuscript ID RSP-2023-5844

[Detalhes](#)

Para: bmpaolino@icloud.com, eu, Cc: bmpaolino@icloud.com, eu, macouto@ufam.edu.br, [e mais 3](#)

Responder A: rspline@fsp.usp.br

25-Sep-2023

Prezado(a) Dr. Monção Paolino:

Seu manuscrito intitulado "RESULTADOS DE PACIENTES COM NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL NA REGIÃO AMAZÔNICA" foi submetido online com sucesso e está sendo considerado para publicação em Revista de Saúde Pública.

Seu ID do Manuscrito é RSP-2023-5844.

Por favor, mencione o ID do Manuscrito acima em toda futura correspondência ou chamada telefônica para questionamento. Se houver alguma alteração em seu endereço ou e-mail, por favor faça login em Manuscritos ScholarOne em <https://mc04.manuscriptcentral.com/rsp-scielo> e altere sua informação de usuário.

Você também pode verificar o status de seu manuscrito a qualquer momento na Central do Autor logando em <https://mc04.manuscriptcentral.com/rsp-scielo>.

Obrigado por submeter seu manuscrito para Revista de Saúde Pública.

Atenciosamente,
Revista de Saúde Pública Secretaria Editorial

8 ANEXOS

ANEXO A – Estadiamento

ESTADIAMENTO (FIGO)

Estadio I Doença restrita ao corpo do útero

Estadio II NTG em pelve, vagina, anexos, ligamento largo

Estadio III NTG com extensão para os pulmões, com ou sem envolvimento genital

Estadio IV Todos os outros locais de metástases

ANEXO B - Escore prognóstico da neoplasia trofoblástica gestacional (FIGO, 2000).

Fatores de risco	Pontuação *			
	0	1	2	4
Idade (anos)	< 40	≥ 40		
Gestação anterior	Mola	Aborto	Termo	
Intervalo (meses) entre gestação antecedente e NTG	< 4	4 – 6	7 –12	> 12
hCG (mUI/ml)	<10 ³	10 ³ - 10 ⁴	>10 ⁴ - 10 ⁵	> 10 ⁵
Pré-quimio				
Maior tumor (cm)		3 - 4cm	≥ 5cm	
Sítio de metástases		Baço, rim	Gastrointestinal	Cérebro, fígado
Nº de metástases		1 – 4	4 – 8	> 8
Falha quimioterapia			Agente único	2 ou mais agentes

* ≤ 6 = baixo risco; entre 7 e 12 = alto risco; ≥ 13 = ultra-alto risco