Patrícia Rangel Sobral Dantas

Influência do local de seguimento da mola hidatiforme no prognóstico e tratamento da neoplasia trofoblástica gestacional pós-molar

Orientadora Professora Izildinha Maestá
Co-orientador Professor Rafael Cortés-Charry
Co-orientadora Professora Marilza Vieira Cunha Rudge

Mestrado

FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU

Universidade Estadual Paulista "Julio de Mesquita Filho"

UNESP

2012

Patrícia Rangel Sobral Dantas

Influência do local de seguimento da mola hidatiforme no prognóstico e tratamento da neoplasia trofoblástica gestacional pós-molar

Orientadora Professora Izildinha Maestá
Co-orientador Professor Rafael Cortés-Charry
Co-orientadora Professora Marilza Vieira Cunha Rudge

Mestrado

FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU

Universidade Estadual Paulista "Julio de Mesquita Filho"

UNESP

2012

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

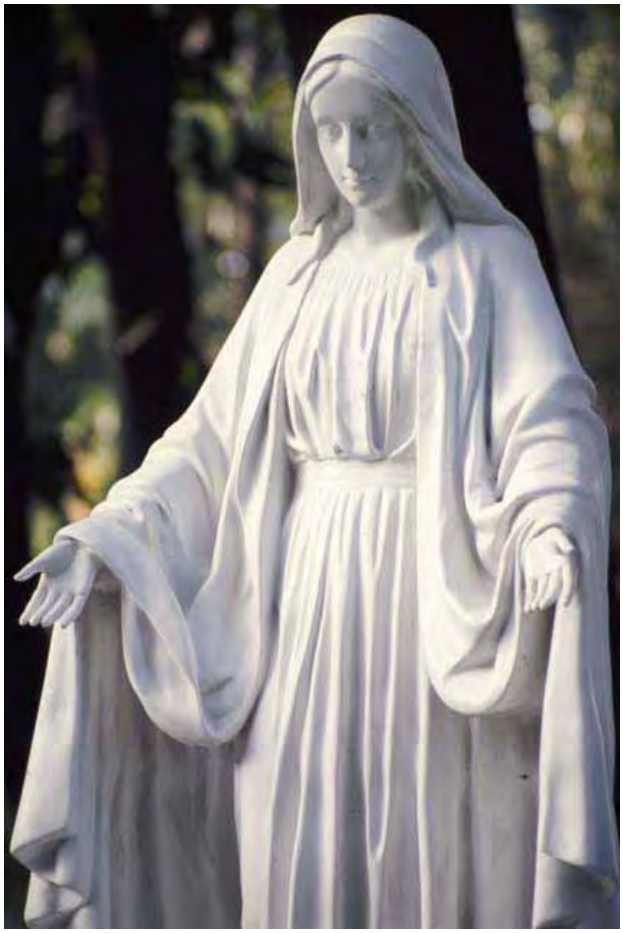
Dantas, Patrícia Rangel Sobral
Influência do local de seguimento da mola hidatiforme no prognóstico e tratamento da neoplasia trofoblástica gestacional pós-molar. – 2012.

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu, 2012.
Orientador: Izildinha Maestá
Co-orientador: Marilza Vieira da Cunha Rudge
Co-orientador: Rafael Cortés-Charry

Assunto: CAPES:

1. Gravidez 2. Placenta – Doenças

CDD
Palavras-chave: Gravidez; Doença trofoblástica gestacional; Seguimento



"Ó Maria concebida sem Pecado.
Rogai por Nós

Que recorremos à Vós!"

"Quero sua risada mais gostosa!
Esse seu jeito de achar...
Que a vida pode ser Maravilhosa...
Quero sua alegria escandalosa!
Vitoriosa por não ter

Vergonha de dizer como se gosta…"

Dedicatória

No alvorecer desta jornada, agradeço à Nossa Senhora,
cujo manto protetor sempre me envolveu, guiando minha vida e
fazendo valer a promessa de Deus
"mil cairão ao teu lado e dez mil à sua direita
mas nenhum mal chegará a ti".

Fez valer à pena esta jornada minha família,
dada por Deus,
meu Pai Dário
minha Mãe Geni
meus irmãos Dário Júnior e Natália
meus sobrinhos Isabela, Dário Neto e Luma;
bem como minha família escolhida por mim,
meu marido Márcio
e meu irmão Antonio

Nada disso seria possível,
sem que houvesse em minha vida
a figura modelar da Professora Izildinha Maestá,
cuja vida é exemplo EM TUDO para mim.

Agradecimentos

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

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

Ao **Prof. Dr. Adriano Dias**, coordenador do PPGOM FMB UNESP

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

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

Aos **professores do Programa de Pós-graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia da Faculdade de Medicina de Botucatu**, da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" – UNESP, **José Carlos Peraçoli** e **Iracema de Mattos Paranhos Calderón**, pelo acolhimento fraterno, cordial e solícito que me dispensaram, o que tanto suavizou as distâncias geográficas, quanto ampliou meu horizonte acadêmico.

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

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

Aos amigos **Dr Renan Rocha Soares e Dra Cecília Candeo de Freitas Desmarais**, pela ajuda e companhia incondicional durante a elaboração desta dissertação, a gratidão do amigo.

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

À **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior** – CAPES, cujo fomento contribuiu para a realização desta dissertação.

Prefácio

A vida universitária não nos exige muito... exige-nos Tudo!

Bem verdade que paira sobre todos nós uma brisa divina que nos leva a navegar por mares nunca d'antes imaginados, pois se não é de outra forma que "O homem põe. Deus dispõe. O destino compõe".

Aos iniciar meus estudos acadêmicos, ainda na graduação, amando os intrincados mecanismos do corpo humano, formei-me em biologia – já se vão 19 anos... Embora gostasse da profissão, sentia-me limitada no afã em poder ajudar mais diretamente as pessoas, motivação maior em minha vida. De tal sorte, e iniciando venturosa jornada, fiz Medicina e completei-me enquanto profissional. Mas faltava algo mais... Como mulher, e identificando-me nas dores de nossas mulheres brasileiras, frágeis, abusadas, largadas e sofridas, quis devotar meu esculápio aos cuidados daquelas que carregam o peso do mundo em seus ventres.

Com a lança no riste, fui à luta. Trabalhei, trabalhei e trabalhei... Como que por encanto, (e o que seria da vida se não houvesse encantos?), em mais um dia de trabalho, conheci o jovem Antonio Braga. Era um entusiasta da Medicina, cuja paixão pelos estudos me encantara desde o começo. Nascia ali, longe dos holofotes e do glamour, verdadeira amizade, amadurecida em noites de plantão e no calor das batalhas...

Com o passar dos anos, inevitável, naturalmente ocorreu o que Madre Teresa de Calcutá vaticinava: “cada um que passa deixa um pouco de si e leva um pouco de nós”. Antonio Braga, amante e dedicado ao estudo das doenças trofoblásticas, transpassou para mim seu lampejo apaixonado desta moléstia invulgar.

Eis que, sem muito perceber, estava completamente envolvida em suas investigações e na assistência às pacientes com doença trofoblástica. Não foi de outra forma, que me aninhei na 33ª Enfermaria (Maternidade) da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro, sede do maior Centro de Doenças Trofoblásticas do Brasil, como Chefe de Plantão. Ali pude vivenciar mais agudamente as mazelas que as mulheres acometidas por esta contrafação reprodutiva passam no decorrer do seguimento pós-molar. Era impossível não me envolver...

Pelo ser a 33ª Enfermaria (Maternidade) da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro berço da Obstetrícia brasileira, sede da Escola Obstétrica de Jorge de Rezende e difusora da Tocologia clássica de escol conhecido por todos, fui sendo tomada por espírito docente e descobrindo em mim a vocação ao Magistério.

Eis que ao cabo desta visão, percorri o caminho inicial aos postulantes da Universidade. Filiei-me à Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista, pioneira entre nós no estudo dos desvios do desenvolvimento trofoblástico, como linha de pesquisa do Programa de Pós-graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia, capitaneado pela Professora Izildinha Maestá, que viria a se tornar minha mãe científica.

Professora Maestá, Responsável pelo Centro de Doenças Trofoblásticas de Botucatu, um dos mais estruturados institutos de referência no Brasil, para o tratamento desta entidade patológica da gravidez, orientou-me de modo modelar. Era nosso objetivo cotejar o prognóstico de pacientes acompanhadas no Centro de Referência de Botucatu, com aquelas encaminhadas posteriormente. Nosso percepção era que o atraso no reconhecimento de complicações da mola hidatiforme, notadamente da neoplasia trofoblástica, onerava a saúde destas mulheres, quando não as mutilava ou mesmo ceifava suas vidas. Vidas estas que perdidas engrossavam as muito elevadas taxas de mortalidade materna, verdadeira chaga social que envergonha o "gigante pela própria natureza".

Não estávamos enganadas. Os resultados desta empreitada os leitores conhecerão ao longo da minha dissertação, ora apresentada. Foram de singular importância, na confecção deste trabalho, demais de minha orientadora, meu amigo Antonio Braga, cujo eco do pensamento reflete nas linhas apresentadas, assim como o Professor Rafael Cortés-Charry, *Officer of the International Society for the Study of Trophoblastic Diseases for Latin America*, exemplo de caráter e estímulo para o estudo desta moléstia tão peculiar. Em tudo, permeou o apoio onisciente da Professora Marilza Vieira da Cunha Rudge, cuja maturidade intelectual, importância institucional e sabedoria obstétrica fizeram esta jornada mais amena.

Eis que é chegada a hora. Fiz o meu melhor. Havendo correções, a sapiência dos mais instruídos, florescida em generosidade, será capaz de melhorar. No mais, meu agradecimento sincero às pacientes, sem as quais nada disso seria possível; e para as quais está voltado este trabalho, a fim de que lhes possa ser útil no difícil momento em que se descobrem com gravidez molar.

Sumário

Prefácio……... 12

Resumo……..... 18

Abstract……... 20

1. Introdução……... 22

2. Metodologia…… 26

3. Resultados……... 28

4. Discussão……..... 31

5. Referências Bibliográficas…… 38

6. Figuras……..... 46

4. Tabelas……..... 49

Anexo……..... 58

Influência do local de seguimento da mola hidatiforme no prognóstico e tratamento da neoplasia trofoblástica gestacional pós-molar

Resumo

Objetivo. Avaliar o prognóstico da mola hidatiforme (MH) e tratamento da neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) pós-molar acompanhadas no Centro de Referência para Doenças Trofoblásticas (CDT) *versus* outras instituições (OI).

Metodologia. Estudo de coorte que incluiu 270 pacientes com MH (204 pacientes acompanhas do CDT-Botucatu, onde essa investigação está sendo realizada, e 66 pacientes inicialmente acompanhadas em OI). Todas as pacientes foram registradas no banco de dados do CDT-Botucatu (Universidade Estadual Paulista, Brasil) entre janeiro de 1990 e dezembro de 2009. O prognóstico da MH, bem como as características da NTG e seu desfecho foram analisados e comparados de acordo com o local de seguimento pós-molar. As seguintes variáveis de confundimento foram incluídas: idade (anos), número de gestação, paridade, número de abortamentos, e o tipo de MH (Completa/Parcial). O desfecho da NTG pós-molar consoante o local de seguimento pós-molar foi comparado utilizando-se o teste de Mann-Whitney, teste do Qui-Quadrado ou teste Exato de Fisher.

Resultados. NTG pós-molar ocorreu em 34 (34/204=16,7%) das pacientes que foram acompanhadas no CDT, e em 27 (27/66=40,9%) daquelas que realizaram o seguimento em OI. Pacientes que foram seguidas no CDT cursaram com características de NTG com melhor prognóstico, tais como: menor índice de metástases (5,8% *versus* 48%,p=0,003), menor mediana do escore FIGO 2000 [2,00 (1,00; 3,00) *versus* 4,00 (2,00; 7,00), p=0,003] e início mais precoce da quimioterapia em semanas [7,0 (6,0; 10,0) *versus* 10,0 (7,0; 16,0), p=0,04]. NTG de alto-risco não foi observada em nenhuma paciente submetida ao EUCDT, ocorrendo em 29% daquelas que foram acompanhadas em OI (p<0,001). Quimioterapia

com múltiplos agentes para o tratamento da NTG pós-molar foi necessária em dois casos de pacientes com seguimento pós-molar no CDT (5,9%) e em oito pacientes que se foram acompanhadas em OI (29,6%) (p=0,017). O intervalo de tempo mediano entre o início da quimioterapia e a normalização do hCG em semanas foi mais curto nas pacientes seguidas no CDT [9,00 (6,25; 12,0) *versus* 12,00 (9,00; 17,00), p=0,152].

Conclusão. Pacientes com NTG pós-molar que foram inicialmente acompanhadas no CDT cursaram com melhor prognóstico, necessitaram de tratamento quimioterápico mais simples e alcançaram remissão mais rapidamente.

Abstract

Objective. To review treatment results of gestational trophoblastic neoplasia (GTN) after hydatidiform mole (HM) evacuation at a referral center (ERC) versus HM evacuation at other institutions (EOI).

Methods. This cohort study included 270 patients undergoing HM evacuation (204 at the study referral center and 66 at other institutions). All patients were registered in the database of Botucatu Trophoblastic Diseases Center (São Paulo State University, Brazil) between January 1990 and December 2009. GTN characteristics and outcomes were analyzed and compared according to HM evacuation setting. The confounding variables assessed included age (years), number of gestations, parity, number of abortions, and HM type (Complete/Partial). Post-molar GTN outcomes according to HM evacuation setting were compared using Mann-Whitney's test, Chi-square test, or Fisher's exact test. Results: Post-molar GTN occurred in 34 (34/204=16.7%) patients undergoing HM evacuation at the referral center, and in 27 (27/66=40.9%) of those undergoing HM evacuation in other institutions. Patients undergoing HM ERC showed GTN characteristics indicative of better prognosis such as: lower metastasis rate (5.8% versus 48%, p=0.003), lower median FIGO 2000 score [2.00 (1.00; 3.00) versus 4.00 (2.00; 7.00), p=0.003], and earlier chemotherapy onset in weeks [7.0 (6.0; 10.0) versus 10.0 (7.0; 16.0), p=0.04]. High-risk post-molar GTN was observed in no patient undergoing HM ERC, and in 29% of those undergoing HM EOI (p<0.001). Multi-agent chemotherapy for the treatment of post-molar GTN was required in two cases of HM evacuation at the referral center (5.9%) and in eight cases of HM EOI (29.6%) (p=0.017). Median time interval between chemotherapy onset and hCG

normalization in weeks was shorter among patients undergoing HM ERC [9.00 (6.25; 12.0) versus 12.00 (9.00; 17.00), p=0.152]. Conclusions: Post-molar GTN patients undergoing HM ERC showed improved outcomes, required simpler chemotherapy, and achieved remission more quickly.

1. Introdução

Mola hidatiforme (MH) representa o espectro benigno da doença trofoblástica gestacional (DTG) determinada pela fertilização anormal do ovo e caracterizada pela proliferação do tecido trofoblástico placentário em variados graus (Berkowitz & Goldstein, 2009). Os dois principais tipos de MH – completa e parcial – apresentam características morfológicas, histológicas e genéticas distintas. Mola hidatiforme completa (MHC) apresenta maior propensão à evolução para neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) pós-molar, cerca de 15-20% dos casos [1-3]. Por outro lado, ocorrência de transformação maligna da mola hidatiforme parcial (MHP) é rara, em torno de 1-5% das pacientes [1-3].

A maioria das pacientes com MH são diagnosticadas durante o primeiro ou início do segundo trimestre da gestação pela ultrassonografia, que elucida 80% dos casos de MHC e 30% dos casos de MHP [4]. Seguindo o diagnóstico de MH, esvaziamento uterino é feito pelo método de vácuo-aspiração, que promove a retirada do tecido molar da cavidade endometrial com menos chance de hemorragia e menor risco de perfuração uterina. [1-3].

Depois do esvaziamento uterino, e necessária a orientação da paciente para o seguimento pós-molar com monitoramento do hCG (gonadotrofina coriônica humana). Adequada interpretação da curva de regressão do hCG pós-molar detecta precocemente a proliferação persistente de tecido trofoblástico no útero ou em outros órgãos e tecidos [5]. Os títulos de hCG sérico são mensurados semanalmente [1-3] ou quinzenalmente [6], até a normalização por três dosagens consecutivas, seguidos de avaliação mensal durante seis meses [7]. O seguimento pós-molar distingue entre dois grupos de MH: aquelas que evoluem com resolução espontânea (grupo remissão espontânea) e, de outra forma, as que

apresentam progressão para NTG pós-molar (grupo NTG) [8-10]. Entretanto, alguns serviços de saúde são inábeis para assegurar adequada adesão das pacientes ao seguimento e regular mensuração do valores de hCG [11].

Revisão em literatura mostra que o seguimento pós-molar é descentralizado na maioria das regiões, ou seja, a retirada do tecido molar e as dosagens de hCG são efetuadas em hospitais de complexidade secundaria [12,13]. Poucos relatos informam sobre as complicações da MH, em especial, o desenvolvimento de NTG pós-molar e o tratamento de pacientes que realizaram o seguimento pós-molar em outras instituições [14].

Vários estudos mostraram a importância dos centros especializados, que contemplam experiência na interpretação do hCG, abordagem multidisciplinar e capacitação para múltiplos tratamentos, como quimioterapia, cirurgia e/ou radioterapia [15,16]. O prognóstico das pacientes com NTG melhora em cerca de nove vezes quando tratamento é feito em centros especializados [15,17].

Organização centralizada dos sistemas de saúde para pacientes com NTG é observada em vários países da Europa. No Reino Unido, desde 1973, por iniciativa de Kenneth Bagshwave [18] todos os casos de NTG são acompanhados em três centros: Charing Cross Hospital-London, Weston Park Trophoblastic Disease Center-Sheffield, and Ninewells Hospital-Dundee (Escócia). Na Holanda, a partir de 1995, o diagnostico de DTG é centralizado no Pathological Anatomy National Automated Archive [19]. Na Suécia, desde 1975, o Regional Cancer Register centraliza os casos de Estocolmo [20]. Na Noruega, o tratamento da NTG é centralizado desde 1960 no Norwegian Radium Hospital [21]. Na Hungria, a partir de 1977, os casos de NTG são acompanhados no National Health Center

de Budapeste [22]. Na França, desde 1999, o French Trophoblastic Disease Reference Center em Lion é responsável pela revisão do diagnóstico e tratamento de pacientes com DTG [23].

Em contraste, nos Estados Unidos da América, o tratamento e seguimento das pacientes com NTG não é centralizado, embora apresentem importantes centros especializados regionais, como o John I Brewer Center for Gestational Trophoblastic Disease da North Western University Feinberg School of Medicine (Chicago), o New England Trophoblastic Disease Center do Brigham and Women's Hospital (Boston), o Trophoblastic Center da Duke University (Durham), a Trophoblastic Unit da South Western Medical Center (Dalas), a Trophoblastic Unit da University of New Mexico (Albuquerque) e o Yale Trophoblastic Center (New Haven) [12].

Da mesma forma, na America Latina não há centralização no seguimento e tratamento de pacientes com NTG, apesar dos vários centros de referência regional em países como Venezuela [24], Brasil [13,14,25,26] e Argentina [27]. Assim, enquanto alguns centros trofoblásticos latino-americanos têm sofisticados métodos para diagnóstico precoce e tratamento adequado, ainda ha elevado numero de pacientes admitidas com NTG avançada [28].

Fato é que, quando as pacientes são tratadas em centros de referência, a mortalidade da NTG é de 0,1%. Nos países em que esse tratamento não é centralizado a mortalidade é cerca de dez vezes maior, ao menos 1% [29].

Todavia, se não parece haver dúvidas de que o tratamento da NTG deve ser feito em Centros de Referência, não há na literatura dados que apontem para melhor prognóstico de pacientes acompanhadas desde o esvaziamento uterino da MH nessas unidades especializadas. Estudos que apontem para o seguimento pós-molar em centros

trofoblásticos de referência são de relevância para saúde das pacientes, que apresentam o estresse físico e psicológico dessa doença com potencial maligno [12,14,30]. É objetivo dessa investigação avaliar se o local do seguimento da MH correlaciona-se com o prognóstico dessa doença e influencia no tratamento da NTG pós-molar.

2. Metodologia

Trata-se de estudo tipo coorte realizado com as pacientes acompanhadas pelo Centro de Doenças Trofoblásticas (CDT) da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista entre janeiro de 1990 e dezembro de 2009. O CDT/Botucatu é afiliado ao Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Estadual Paulista e serve a uma população de cerca de 1.800.000 habitantes de 68 municípios da região sudeste do Brasil. A despeito de acompanhar pacientes com MH desde o início, por ocasião do esvaziamento uterino, parte das pacientes admitidas no CDT-Botucatu vem encaminhadas de outros hospitais, em variáveis estágios da DTG.

Foram incluídas nessa investigação pacientes com DTG cujo diagnóstico foi confirmado pela histopatologia, consoante plano amostral intencional (não probabilístico).

Os seguintes dados clínicos das pacientes acompanhadas no CDT Botucatu foram analisados: variável preditiva (local de seguimento pós-molar: CDT Botucatu – CDT x fora do CDT - fCDT); variáveis de confundimento (idade, número de gestação, número de abortos, paridade, tipo de mola hidatiforme: completa ou parcial); características clínicas da NTG [nível de hCG por ocasião do diagnóstico, presença de metástase, estádio (I – doença limitada ao útero; II – neoplasia acometendo a pelve; III – metástase pulmonar; IV – metástase para outros órgãos), escore prognóstico da FIGO 2000, classificação da NTG (baixo ou alto risco)]; características do tratamento [tipo de quimioterapia (agente único: Methotrexate – MTX com ou sem Ácido folínico – FA, Actinomicina-D – Act-D; ou múltiplos: MAC – Methotrexate, Actinomicina-D, Clorambucil, EMA/CO – Etoposide, Methotrexate, Actinomicina-D, Ciclofosfamina, Oncovin, EP-EMA – Etoposide,

Cisplatina, Methotrexate, Actinomicina-D), eventual mudança no regime antineoplásico, bem como a razão para essa mudança (resistência ou toxicidade), número de ciclos e regimes utilizados, tempo para normalização do hCG após a quimioterapia e duração do seguimento.

O diagnóstico de NTG foi consignado consoante os critérios FIGO 2000: hCG em *plateau* (variação para mais ou para menos de 10%) em 4 dosagens semanais ou elevação em 3 semanas consecutivas ou persistência de hCG por mais de 6 meses do esvaziamento uterino [31].

A análise estatística foi feita utilizando o Statistical Package for Social Sciences 10.0. Nas variáveis de confundimento foi utilizado o teste de Mann-Whitney para dados não paramétricos e o teste de Kolmogorov-Smirnov para a análise de distribuição. Para as variáveis preditivas (características clínicas da NTG e de seu tratamento consoante o local do esvaziamento uterino) foram utilizados os testes de Mann-Whitney, Qui-quadrado e Exato de Fisher. Adotou-se nível de significância de 5%.

Essa investigação foi aprovada pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina de Botucatu sob o número CEP 3508-2009 e recebeu apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Processo número 2009/15407-3) – Anexo.

3. Resultados

Entre 1990 e 2009 foram acompanhadas no CDT Botucatu 290 pacientes com DTG. Dessas, 270 foram diagnosticadas com MH, das quais 204 (75,5%) foram submetidas seguimento pós-molar no CDT com 34 casos de evolução para NTG (16,6%); e 66 pacientes (24,5%) realizaram acompanhamento fCDT, com 27 casos de NTG pós-molar (40,9%), conforme mostra a figura 1.

Não houve diferença estatisticamente significativa em relação à idade entre os casos de NTG entre pacientes que realizaram acompanhamento no CDT *versus* fCDT. Em ambos os grupos, a idade média, mediana e amplitude da idade das pacientes foram semelhantes. Além disso, observam-se percentuais relativos de pacientes semelhantes segundo o número de gestações, partos e abortos em ambos os grupos (tabela 1). Não houve diferença entre os grupos em relação ao parâmetro de locação da idade, número de gestações, partos e abortos ($p > 0,05$; Mann-Whitney). Não houve diferença entre os grupos em relação a forma da distribuição dos valores da idade, número de gestações, partos e abortos ($p > 0,05$; Teste de Kolmogorov-Smirnov).

A tabela 2 apresenta evidências de que o local de seguimento pós-molar não se associou significativamente com o tipo de mola hidatiforme. Não houve diferença nas proporções de mola completa e parcial que evoluíram para NTG nos grupos estudados.

Baseado nos percentuais da tabela 3, houve 3,5 vezes mais casos de NTG entre mulheres que foram submetidas ao seguimento pós-molar fCDT [IC(OR;95%) = (1,87 – 6,39)].

Os casos de NTG de pacientes com MH que realizara o seguimento pós-molar fCDT levaram, em média, 16 semanas a mais para iniciar quimioterapia; chegando a ter pacientes que aguardaram até 220 semanas (mais de 4 anos) para o início do tratamento, como mostra tabela 4. Metade das pacientes que se submeteram seguimento pós-molar no CDT iniciaram a quimioterapia em até 7 semanas, enquanto que 50% das mulheres acompanhadas fCDT iniciaram a quimioterapia em até 10 semanas, ou seja, com 3 semana de atraso na mediana de tratamento. A figura 2 mostra a representação gráfica da distribuição das pacientes, segundo o tempo, até o início da quimioterapia, considerando o local de seguimento pós-molar. Observa-se, principalmente nos casos de pacientes que cursaram com acompanhamento fCDT, maior tempo para o início da quimioterapia e maior variação desse intervalo de tempo do que entre as pacientes que realizaram seguimento no CDT. Os pontos fora da caixa do *Box-plot* indicam intervalos de tempo atípicos ou podem indicar um tempo exagerado entre o esvaziamento da mola hidatiforme até o encaminhamento ao CDT.

Embora a diferença entre os níveis de hCG por ocasião do diagnóstico de NTG não diferiu significativamente entre os casos de pacientes com MH acompanhadas no CDT ou fCDT, foi observada média duas vezes maior do nível desse hormônio nos casos de NTG oriundo de pacientes seguidas fCDT e mediana quase 4 vezes maior em relação aos casos acompanhados no CDT. Com base nos percentuais relativos da tabela 5, mulheres com NTG de oriundas de MH seguidas fCDT apresentaram cerca de 14 vezes mais chance de apresentar NTG metastático (IC;95%) = (2,95 – 74,75) e cerca de 9 vezes mais chance de cursar com estadiamento 3. Os casos de pacientes com MH inicialmente acompanhadas fCDT apresentaram as piores condições de neoplasia em relação os seguidos no CDT.

O percentual relativo observado de mulheres que necessitaram de quimioterapia com múltiplos agentes antineoplásicos entre as mulheres que tiveram seguimento pós-molar fCDT foi quase 6 vezes maior que entre as mulheres acompanhadas no CDT. Outra característica do tratamento que chamou a atenção foi o tempo para a normalização do hCG após o início da quimioterapia. Na mediana, pacientes sempre acompanhadas no CDT alcançaram níveis hormonais normais três semanas antes da normalização mediana observada entre as mulheres que foram inicialmente seguidas fCDT, ainda que essa diferença não tenha sido significativa. A figura 3 apresenta graficamente a distribuição do tempo até a normalização segundo o local de esvaziamento da MH. As demais características do tratamento apresentaram comportamento semelhante em ambos os grupos.

4. Discussão

Pacientes com MH que são inicialmente acompanhadas no Centro de Referência cursam com melhor prognóstico (menor incidência de NTG). Mesmo aquelas que evolvem para NTG apresentam menos metástases, menor escore de risco FIGO 2000 (com nenhum caso de NTG de alto risco), são mais precocemente tratadas e por quimioterapia com agente único (que cursam com menores efeitos colaterais) e obtém remissão da NTG cerca de 3 meses antes das pacientes acompanhadas fora do Centro de Referência. Isto reflete, e por sem dúvida, a importância do Centro de Referência para tratamento da mola hidatiforme.

Nos casos de NTG pós-molar o tratamento quimioterápico, associado à cirurgia e/ou radioterapia em pacientes selecionadas, garante elevada taxa de cura, em torno de 90% [32-33]. Esse resultado, espetacular sob o ponto de vista oncológico, deve-se a algumas peculiaridades que caracterizam essa neoplasia: exibir marcador biológico-hormonal-tumoral (hCG) que permite monitorar o curso da doença e seu eventual tratamento, bem como eventual quimiorresistência; elevada sensibilidade trofoblástica aos antineoplásicos; identificação dos fatores prognósticos da NTG, que permite a individualização do tratamento; desenvolvimento de regimes com múltiplos agentes antiblásticos para neoplasia quimiorresistente ou metastática, eventualmente associada a radioterapia e/ou cirurgia; e seguimento desses casos em Centro de Referência [34].

Inúmeras são as razões para a centralização do seguimento pós-molar nos Centros de Referência para DTG [12,35]. Inicialmente, essas unidades especializadas minimizam erro diagnóstico dessa anomalia da gestação. Por ser afecção obstétrica infreqüente, maiores são as chances de passar despercebida pelo tocólogo inexperiente. A despeito do diagnóstico

cada vez mais precoce, exarado pelos préstimos da ultrassonografia de primeiro trimestre, esse recurso propedêutico traz à tona material molar cujas características morfo-histológicas diferem enormemente daquelas consagradas para as MH clássicas [4,36]. Isso tem gerado grande dificuldade para patologistas pouco afeitos ao diagnóstico da MH, por vezes diagnosticando MHC (de pior prognóstico) como MHP, ou mesmo aborto hidrópico como se fossem MHP (fazendo com que pacientes submetam-se desnecessariamente ao seguimento pós-molar e suas conseqüências na esfera psíquica, econômica, social e familiar) [30,37].

Uma vez diagnosticada a MH, e embora a intensidade da sintomatologia dessa doença tenha arrefecido, devido seu diagnóstico precoce, não é raro que essas pacientes apresentem hemorragia vultosa, pré-eclampsia e mesmo convulsões, hiperemese com síndrome de Wernicke-Korsakoff, cistos teca-luteínicos, crise tireotóxica, edema agudo de pulmão, coagulação intra-vascular disseminada e embolização trofoblástica. Cerca de 25% das pacientes com útero aumentado para a idade gestacional (principalmente aqueles maiores do que o esperado para gravidezes de 14-16 semanas) vão apresentar ao menos uma complicação médica associada à MH [38]. Se essas pacientes não tiverem suporte do Centro Especializado em DTG, podem ser iatrogenizadas (castradas ou histerectomizadas), ou mesmo sucumbir a essas intercorrências.

Nas unidades especializadas no seguimento da DTG, após o controle da sintomatologia, tão logo são submetidas ao esvaziamento uterino [39]. Esse procedimento requer cuidados e deve ser feito por mãos experientes, pelo imanente risco de perfuração uterina. Não raro, quando feito fora de Centros de Referência, o esvaziamento uterino é realizado por técnicas inadequadas, como a indução do abortamento com prostaglandinas,

ocitocina (que aumentam o risco de embolização trofoblástica e NTG) ou mesmo com a curetagem (que propicia maior chance de perfuração uterina) em detrimento da técnica preconizada de vácuo-aspiração uterina [38,40]. Por outro lado, demais de piorar o prognóstico das pacientes, o esvaziamento uterino feito de forma inadequada frequentemente cursa com restos molares que determinarão novo esvaziamento uterino e risco de trauma nesse órgão. Parece que quanto maior o número de esvaziamentos uterinos, pior o prognóstico da paciente (maior incidência de NTG) [41].

A MH evoca repercussões psicossociais inequívocas. O fracasso reprodutivo dessas mulheres e o risco oncológico imanente da DTG gera importante estado de depressão (pela perda gestacional) e ansiedade (pelo medo do câncer e da quimioterapia) que perturba a qualidade de vida dessas pacientes [30,42]. Certamente, os Centros de Referência podem oferecer ajuda psicossocial a fim de minorar as angústias e ajudá-las a vencer essa difícil anomalia obstétrica.

Certamente, o grande desafio do seguimento pós-molar é garantir a vigilância hormonal semanal a fim de detectar-se precocemente a transformação maligna da MH. Isso pode ser especialmente difícil nos países subdesenvolvidos ou que imperam grandes distâncias territoriais, como no Brasil e nos Estados Unidos [43]. O Centro de Referência garante que essa avaliação seja realizada sempre com o mesmo quite de hCG, que uniformiza a dosagem e permite a construção da curva de eliminação hormonal que será fundamental para monitorar a evolução da doença.

Os resultados dessa investigação mostram que as pacientes com MH, mesmo apresentando variáveis semelhantes de idade, história reprodutiva e tipo de MH (completa ou parcial), cursaram com chance três vezes maior de cursar com NTG quando o

seguimento pós-molar era realizado fora do Centro de Referência. Há aqui, todavia, um viés de seleção a ser considerado: muitas pacientes com MH que teriam sido acompanhadas fCDT e que cursaram com remissão espontânea sequer chegaram a ser encaminhadas ao CDT. Ao revés, àquelas que evoluíam para NTG eram encaminhadas ao Centro de Referência a fim de receber tratamento adequado, fazendo com que as pacientes que tenham sido submetidas ao seguimento pós-molar fCDT apresentassem com maior prevalência de NTG.

Todavia, a maior gravidade dos casos de NTG das pacientes seguidas fCDT parece apontar para o atraso no reconhecimento da transformação maligna da MH e conseqüente início da quimioterapia. Atribuímos esse elemento à falta de experiência em conduzir esses casos ou a seguimento pós-molar não estruturado na monitoração semanal do hCG. Não se deve olvidar que a NTG apresenta proliferação celular elevada (mercê de sua origem trofoblástica), diferentemente de outros tumores sólidos ginecológicos (como o câncer de colo de útero) que podem permanecer em lento crescimento por anos; desse modo, o atraso terapêutico na NTG pode empiorar o prognóstico e comprometer a cura das pacientes. Todavia e ademais, salientamos que a própria literatura não é uniforme em torno ao diagnóstico da NTG [12]. Ilustra essa assertiva o modelo americano que reconhece a transformação maligna da MH em pacientes com 4 dosagens semanais em *plateau* ou 3 dosagens semanais ascendentes do hCG [38]; enquanto que o Reino Unido indica quimioterapia para NTG quando o nível de hCG sérico ainda estiver acima de 20.000 mUI/mL após 4 semanas do esvaziamento uterino, nos casos de histopatologia evidenciando coriocarcinoma, na presença de metástase no cérebro, fígado, sistema gastrointestinal ou massa maior que 2cm no RX de tórax, persistência de hemorragia

uterina, elevação dos níveis de hCG ou sua presença por mais de 6 meses do esvaziamento uterino [41]. A Sociedade Canadense de Obstetrícia e Ginecologia reconhece NTG, demais de outros critérios, vigente apenas 3 dosagens em *plateau* durante duas semanas [44]; já a Sociedade de Ginecologia e Obstetrícia do Japão utiliza uma curva logarítmica de regressão do hCG e diagnostica NTG nos casos de evolução hormonal que não acompanha os níveis esperados de hCG [45]; enquanto que o Colégio Real de Ginecologia e Obstetrícia não menciona os critérios diagnósticos da NTG em seu *guideline* sobre DTG [46] e a Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia nem protocolo de seguimento/tratamento da DTG tem .

Quando é, por fim, diagnosticada a transformação maligna da MH, aquelas que são acompanhadas fora dos Centros de Referência são encaminhadas para essas unidades especializadas. Ao chegar no CDT pode-se observar que várias variáveis de mal prognóstico (indicadoras de quimiorresistência, que pode determinar morte dessas pacientes por falha no tratamento) estão presentes: nível elevado de hCG pré-tratamento, metástases (principalmente nos pulmões) [31]. O pulmão é o principal sítio acometido pela NTG presente em 80% das pacientes com neoplasia metastática [47]. A despeito de grande parte dessas pacientes não cursarem com maiores sintomas ginecológicos, ou mesmo pulmonares; algumas queixam-se de dispnéia, dor torácica, tosse ou hemoptise [1-3]. Casos mais graves podem cursar com hipertensão pulmonar e congestão cardíaca devido à oclusão da artéria pulmonar por êmbolos trofoblásticos, ou mesmo falência respiratória precoce, principalmente entre as pacientes que apresentam cianose, hipertensão pulmonar, anemia, dispnéia e mais de 50% de opacificação do parênquima pulmonar à radiografia de tórax, com elevada taxa de mortalidade [48,49].

A escolha do tratamento antineoplásico baseia-se no estadiamento da NTG e de seu fator de risco prognóstico, consoante critérios FIGO 2000 [31]. Pacientes com NTG estádios I, II e III de baixo risco devem ser inicialmente tratadas com regimes de agente quimioterápico único; enquanto aquelas de estádios I, II e III de alto risco, estádio IV, independente de seu fator de risco, e as que apresentaram quimiorresistência a uma ou duas drogas antineoplásicas, devem receber tratamento com múltiplos agentes antiblásticos. Merece cita o risco 6 vezes maior das pacientes que foram acompanhadas fCDT necessitar de tratamento com quimioterapia por múltiplos agentes. Entre outros motivos, aventa-se que isso pode ter ocorrido pelo atraso no diagnóstico da NTG. Essa é uma variável independente do escore prognóstico da FIGO 2000 [31] e que pode favorecer o surgimento de metástases. Isso tudo contribui para elevar o risco da NTG, quimiorresistência e a necessidade de quimioterapia com múltiplos agentes [50]. Por certo, esses regimes propiciam mais efeitos tóxicos imediatos, como alopecia, vômitos, diarréia, flebite, estomatite e discrasia sanguínea (pancitopenia). A longo prazo, a quimioterapia pode determinar anomalias ovarianas (com repercussões teratogênicas em gravidezes consignadas em menos de 6-12 meses da última sessão de quimioterapia) [51], infertilidade transitória, antecipação da menopausa e mesmo novos casos de câncer na mama, intestino e medula, principalmente nas pacientes tratadas com etoposide e cisplatina [52].

Essa investigação inova ao apresentar, vez primeira na literatura, até onde foi possível rever, a importância do seguimento pós-molar dar-se em Centros de Referência para DTG e não apenas o tratamento dos casos de NTG – entendimento já consagrado, a fim de melhorar o prognóstico das pacientes com MH. Em verdade, o modelo do Reino Unido para seguimento/tratamento de doenças raras, especificamente a DTG, deveria

extrapolar-se para todo o mundo de modo a garantir assistência adequada às mulheres acometidas por essa contrafação reprodutiva [3]. Só assim será possível encorpar experiência a fim de poder entender melhor a etiologia e patogênese da MH, bem conduzir ensaios clínicos que visem a responder diversas questões ligadas ao seguimento e tratamento da DTG.

Por fim, e para garantir que toda mulher acometida por DTG possa ser acompanhada de modo adequado, duas ações devem ser construídas, a partir dessa investigação. A primeira delas, de natureza técnico-associativista, vai ao encontro de Kohorn [12] que conclama o Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia a estabelecer em seus Distritos, unidades especializadas para o seguimento pós-molar e o eventual tratamento da NTG. Da mesma forma, no Brasil, a Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia deveria estatuir, por certo respeitando a liberdade do exercício profissional, e contando com atuação de suas Federadas, que as pacientes com DTG fossem acompanhadas em Centros de Referência e por profissionais experientes. A segunda ação é de natureza político-organizacional que deveria, demais de centralizar o seguimento da DTG, oferecer às pacientes transporte de suas residências-cidades para as unidades especializadas e custear todo o tratamento necessário para restabelecer-lhes a saúde. Só assim vamos conseguir diagnosticar cada vez mais cedo a MH, minorando a sintomatologia dessa afecção (mas tratando-a de forma adequada quando presente), realizar esvaziamento uterino único e por técnica adequada (vácuo-aspiração), detectar de imediato a transformação maligna da MH (por monitoração sistemática do hCG) e tratar a NTG consoante critérios FIGO 2000 [31] com quimioterapia selecionada a fim de evitar resistência, necessidade de tratamento com múltiplas drogas ou mesmo

5. Referências Bibliográficas

1. Berkowitz RS, Goldstein DP. Current management of gestational trophoblastic diseases. Gynecol Oncol 2009; 112(3):654-62.
2. Lurain JR. Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. Am J Obstet Gynecol 2010; 203(6):531-9.
3. Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. Lancet 2010; 376(9742): 717-29.
4. Fowler DJ, Lindsay I, Seckl MJ, Sebire NJ. Routine pre-evacuation ultrasound diagnosis of hydatidiform mole: experience of more than 1000 cases from a regional referral center. Ultrasound Obstet Gynecol 2006; 27(1): 56-60.
5. Schlaerth JB, Morrow CP, Kletzky OA, Nalick RH, D'Ablaing GA. Prognostic characteristics of serum human chorionic gonadotropin titer regression following molar pregnancy. Obstet Gynecol 1981; 58(4):478-82.
6. World Health Organization Scientific Group on Gestational Trophoblastic Disease. Technical Report Series No. 692. Geneva: WHO, 1983.
7. Sebire NJ, Foskett M, Short D, et al. MJ. Shortened duration of human chorionic gonadotrophin surveillance following complete or partial hydatidiform mole: evidence for revised protocol of a UK regional trophoblastic disease unit. BJOG 2007; 114(6):760-2.

8. Pastorfide GB, Goldstein DP, Kosasa TS. The use of a radioimmunoassay specific for human chorionic gonadotropin in patients with molar pregnancy and gestational trophoblastic disease. Am J Obstet Gynecol 1974; 120(8):1025-8.
9. Maestá I, Rudge MVC, Pasos JRS, Calderon IMP, Carvalho N, Consonni M. Características das curvas de regressão da gonadotrofina coriônica pós-mola hidatiforme completa. Rev Bras Ginecol Obstet 2000; 22(6):373-80.
10. Delmanto LRMG, Maestá I, Braga A, Michelin OC, Passos JRS, Gaiotto FR, Rudge MVC. A curva de regressão da gonadotrofina coriônica humana é útil no diagnóstico precoce da neoplasia trofoblástica gestacional pós-molar? Rev Bras Ginecol Obstet 2007; 29(10):506-10.
11. Sivanesaratnam V. Management of gestational trophoblastic disease in developing countries. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2003; 17(6):925-42.
12. Kohorn E. Regional centers for trophoblastic disease. Am J Obstet Gynecol. 2007; 196(2): 95-6.
13. Soares PDPB, Maestá I, Costa OLM, Charry RC, Dias A, Rudge MVC. Geographical Distribution and Demographic Characteristics of Gestational Trophoblastic Disease. J Reprod Med 2010; 55(7-8): 305-10.
14. Uberti EM, Diestel MC, Guimarães FE, Goloubkova T, Rosa MW, De Nápoli G. Gestational trophoblastic disease: one more risk in adolescent pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand 2002; 81(4): 356-63.
15. Brewer JI, Eckman TR, Dolkart RE, Torok EE, Webster A. Gestational trophoblastic disease. Am J Obstet Gynecol 1971; 109(2):335-40

16. Lurain JR, Hoekstra AV, Schink JC. Results of treatment of patients with gestational trophoblastic neoplasia referred to the Brewer Trophoblastic Disease Center after failure of treatment elsewhere (1979-2006). J Reprod Med 2008; 53(7):535-40.
17. Kohorn EI. The new FIGO 2000 staging and risk factor scoring system for gestational trophoblastic disease: description and critical assessment. Int J Gynecol Cancer 2001; 11(1):73-7.
18. Bagshawe KD, Dent J, Webb J. Hydatidiform mole in England and Wales 1973-83. Lancet 1986; 328 (8508):673-7.
19. Lybol C, Thomas CMG, Bulten J, van Dijck JAAM, Sweep FCGJ, Massuger LFAG. Increase in the incidence of gestational trophoblastic disease in The Netherlands. Gynecol Oncol 2011; 121(2):334-8.
20. Flam F, Lundström-Lindsteadt V, Rutqvist LE. Incidence of gestational trophoblastic disease in Stockholm Country, 1975-1988. Eur J Epidemiol 1992; 8(2):173-7.
21. Bjørge T, Abeler VM, Sundfør K, Tropé CG, Kaern J.Gestational trophoblastic tumors in Norway, 1968-1997: patient characteristics, treatment, and prognosis. Gynecol Oncol 2002; 87(1):71-6.
22. Szigetvári I, Szepesi J, Végh G, Bátorfi J, Arató G, Gáti I, Berkowitz RS, Fülöp V. 25 years' experience in the treatment of gestational trophoblastic neoplasia in Hungary. J Reprod Med 2006; 51(10):841-8.

23. Golfier F, Raudrant D, Frappart L, et al. First epidemiological data from the French Trophoblastic Disease Reference Center. Am J Obstet Gynecol 2007; 196(2):172.e1-172.e5.

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

25. Maestá I, Dalben I, Pedrazzani CD, Uemura G, Consonni M, Rudge MVC. Doença trofoblástica gestacional em um centro de referência terciário - estudo retrospectivo de 10 anos (1991 a 2000). Acta Oncol Bras 2003; 23(2): 421-31.

26. Belfort P, Braga A. Mudanças na apresentação clínica da gravidez molar. Rev Bras Ginecol Obstet 2004; 26(6): 483-88.

27. Bianconi M, Jankilevich G, Otero S, Nassif J, Storino C. Successful salvage of a relapsed high risk gestational trophoblastic neoplasia patient using capecitabine. Gynecol Oncol 2007; 106(1):268-71.

28. Cortés-Charry R. Presentation and Management of Molar Pregnancy and gestational trophoblastic neoplasia in Latin America. In: Gestational Trophoblastic Disease. Hancock BH, Seckl MJ, Berkowitz RS, Cole LA editors. 3rd ed. International Society for the Study of Trophoblastic Diseases. 2009. p.407-19. Available in: www.isstd.org

29. Kohorn E. Practice Bulletin No. 53 – Diagnosis and Treatment of Gestational Trophoblastic Disease. Am J Obstet Gynecol 2004; 104(6): 1422.

30. Ferreira EG, Maestá I, Michelin OC, de Paula RC, Consonni M, Rudge MV. Assessment of quality of life and psychologic aspects in patients with gestational trophoblastic disease. J Reprod Med 2009; 54(4):239-44.
31. FIGO Oncology Committee Report. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia: 2000. Int J Gynecol Obstet 2002; 77(3):285-7.
32. Horowitz NS, Goldstein DP, Berkowitz RS. Management of gestational trophoblastic neoplasia. Semin Oncol 2009; 36(2):181-9.
33. Lurain JR. Gestational trophoblastic disease II: classification and management of gestational trophoblastic neoplasia. Am J Obstet Gynecol 2011;204(1):11-8.
34. Morgan JM, Lurain JR. Gestational trophoblastic neoplasia: an update. Curr Oncol Rep 2008; 10(6):497-504.
35. Golfier F, Frappart L, Schott AM, Raudrant D. A plea for the creation of trophoblastic disease reference centers in France. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2000; 29(6):538-47.
36. Szulman A B, Surti U. The syndromes of hydatidiform mole. I. Cytogenetic and morphological correlations. Am J Obstet Gynecol 1978; 131(6):665-71.
37. Paul M, Goodman S, Feliz J, Lewis R, Hawking M, Drey E. Early molar pregnancy: experience in a large abortion service. Contraception 2010; 81(2):150-6.
38. Committee on Practice Bulletins-Gynecology, American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin 53. Diagnosis and treatment of gestational trophoblastic disease. Obstet Gynecol 2004; 103(6):1365-77.

39. Seckl MJ, Dhillon T, Dancey G, Foskett M, Paradinas FJ, Rees HC, Sebire N, Vigushin DM, Newlands ES. Increased gestational age at evacuation of a complete hydatidiform mole: does it correlate with increased risk of requiring chemotherapy? J Reprod Med. 2004; 49(7):527-30.

40. Tidy JA, Gillespie AM, Bright N, Radstone CR, Coleman RE, Hancock BW. Gestational trophoblastic disease: a study of mode of evacuation and subsequent need for treatment with chemotherapy. Gynecol Oncol 2000; 78(3 Pt 1):309-12.

41. Seck M. Presentation and management of persistent gestational trophoblastic disease (GTD) and gestational trophoblastic tumours / neoplasia (GTT / GTN) in the United Kingdom. In: Gestational Trophoblastic Disease. Hancock BH, Seckl MJ, Berkowitz RS, Cole LA editors. 3rd ed. International Society for the Study of Trophoblastic Diseases. 2009. Available in: www.isstd.org)

42. Stafford L, McNally OM, Gibson P, Judd F. Long-term psychological morbidity, sexual functioning, and relationship outcomes in women with gestational trophoblastic disease. Int J Gynecol Cancer 2011; 21(7):1256-63.

43. Feltmate CM, Batorfi J, Fulop V, Goldstein DP, Doszpod J, Berkowitz RS. Human chorionic gonadotropin follow-up in patients with molar pregnancy: a time for reevaluation. Obstet Gynecol 2003; 101: 732-6.

44. Gerulath AH, Ehlen TG, Bessette P, Jolicoeur L, Savoie R. Gestational trophoblastic disease. J Obstet Gynaecol Can 2002; 24(5):434-46.

45. Sasaki S, Sasaki Y. Clinical management of trophoblastic disease in Japan. In: Gestational Trophoblastic Disease. Hancock BH, Seckl MJ, Berkowitz RS, Cole LA editors. 3rd ed. International Society for the Study of Trophoblastic Diseases. 2009. Available in: www.isstd.org
46. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Green top guideline No. 38. The management of gestational trophoblastic neoplasia. London: RCOG. 2010. Available: http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/GT38 Management Gestational0210.pdf
47. Goldstein DP, Berkowitz RS. Presentation and management of gestational trophoblastic neoplasia in the USA. In: Gestational Trophoblastic Disease. Hancock BH, Seckl MJ, Berkowitz RS, Cole LA editors. 3rd ed. International Society for the Study of Trophoblastic Diseases. 2009. Available in: www.isstd.org
48. Bakri YN, Berkowitz RS, Khan J, Goldstein DP, Von Sinner W, Jabba FA. Pulmonary metastases of gestational trophoblastic tumor: risk factors for early respiratory failure. J Reprod Med 1994; 39(3):175-8.
49. Kelly MP, Rustin GJS, Ivory C, Bagshawe KD. Respiratory failure due to choriocarcinoma: a study of 103 dyspneic patients. Gynecol Oncol 1990; 38(2):149-54.
50. Ngan HY, Tam KF, Lam KW, Chan KK. Relapsed gestational trophoblastic neoplasia: A 20-year experience. J Reprod Med 2006; 51(10): 829-34.
51. Braga A, Maestá I, Michelin OC, et al. Maternal and perinatal outcomes of first pregnancy after chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasia in Brazilian women. Gynecol Oncol 2009; 112(3):568-71.

52. Seckl MJ, Rustin GJS. Late toxicity after therapy of gestational trophoblastic neoplasia. In: Gestational Trophoblastic Disease. Hancock BH, Seckl MJ, Berkowitz RS, Cole LA editors. 3rd ed. International Society for the Study of Trophoblastic Diseases. 2009. Available in: www.isstd.org

6. Figuras

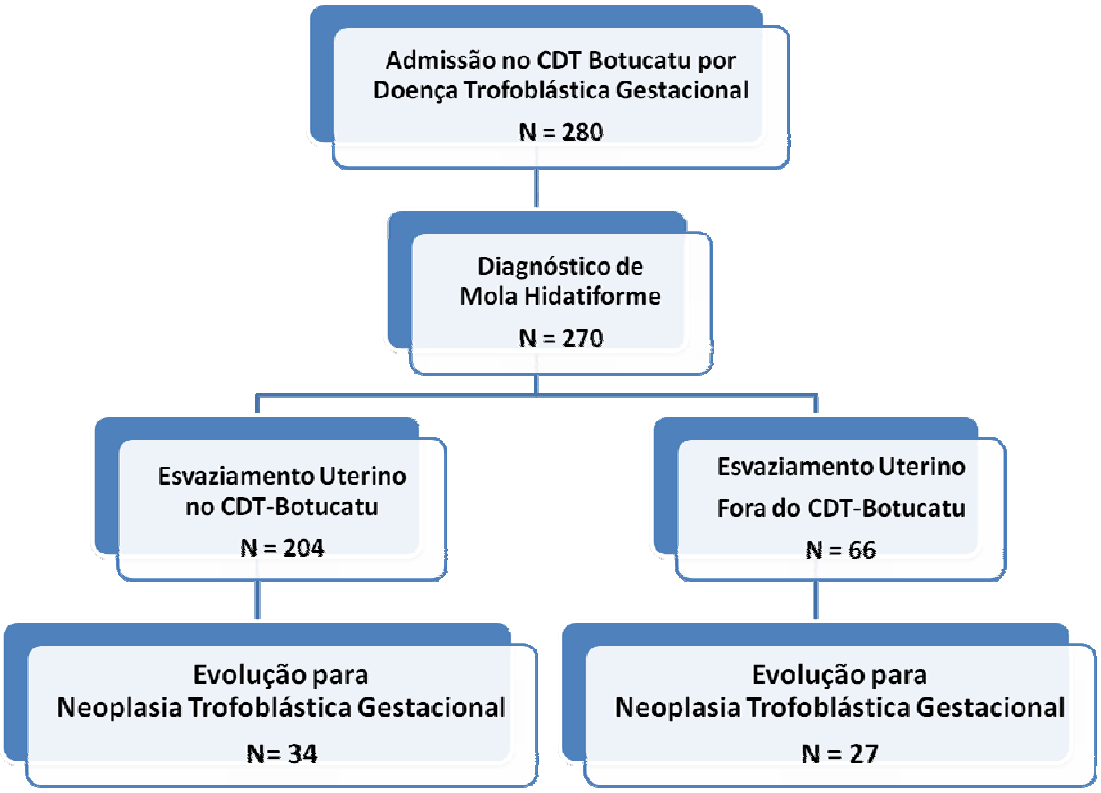


Figura 1 – Evolução das pacientes do CDT-Botucatu, de acordo com o local de seguimento pós-molar.

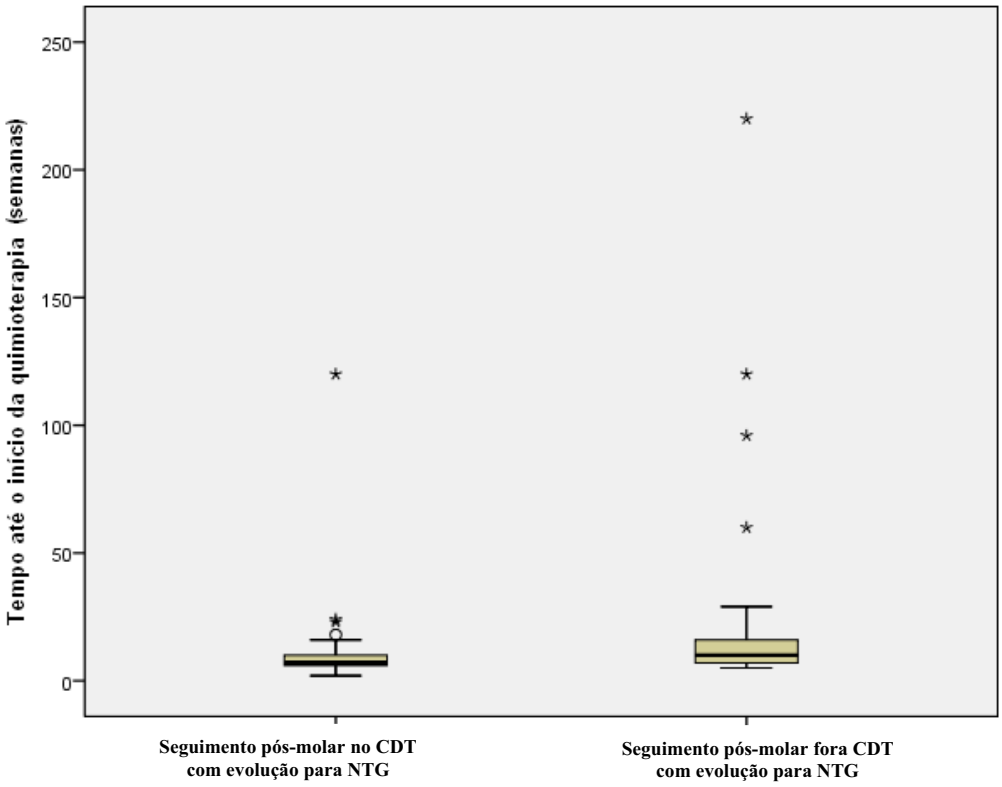


Figura 2. Intervalo de tempo entre o esvaziamento e o início da quimioterapia segundo local de seguimento pós-molar.

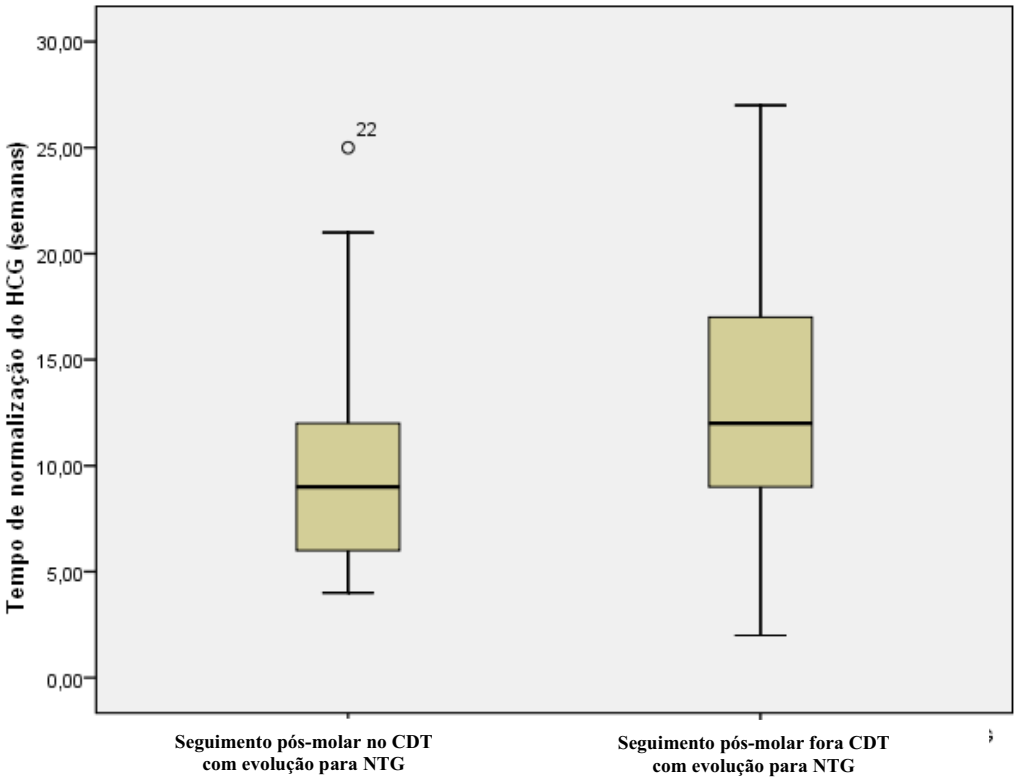


Figura 3. Intervalo de tempo para normalização da gonadotrofina coriônica humana segundo local de seguimento pós-molar.

7. Tabelas

Tabela 1 – Idade e história obstétrica segundo local de seguimento pós-molar.

	Seguimento Pós-Molar		
Variável	**Casos de NTG# do CDT (n=34)**	**Casos de NTG fora do CDT (n=27)**	***p*** [(*)]
	24,7 ± 8,1	26,6 ± 7,9	
Idade (anos) [(2)]	24,0 (18,0; 30,5)	25,0 (21,0; 32,0)	*0,333* [(1)]
	13 / 45	13 / 47	
Nº. de gestações			*0,805* [(1)]
1	14 (41,2%)	12 (44,4%)	
2	11 (32,4%)	8 (29,6%)	
3	4 (11,8%)	4 (14,8%)	
4	4 (11,8%)	2 (7,4%)	
Acima de 4	1 (2,9%)	1 (3,7%)	
Nº. de partos			*0,383* [(1)]
0	14 (41,2%)	14 (51,9%)	
1	13 (38,2%)	9 (33,3%)	
2	3 (8,8%)	2 (7,4%)	
3	4 (11,8%)	2 (7,4%)	

Nº. de abortos			*0,861*[(1)]
0	20 (58,8%)	15 (55,6%)	
1	12 (35,3%)	11 (40,7%)	
2	1 (2,9%)	0 (0,0%)	
3	1 (2,9%)	1 (3,7%)	

(1) Mann-Whitney para amostras independentes.

(2) Resumo descritivo em média ± desvio-padrão, quartís e valores mínimo e máximo.

NTG – Neoplasia trofoblástica gestacional

Tabela 2 – Origem da neoplasia trofoblástica gestacional segundo local de seguimento pós-molar

	Seguimento Pós-Molar		
Variável	**Casos de NTG do CDT (n=34)**	**Casos de NTG fora do CDT (n=27)**	***p*(*)**
Origem da NTG#			*1,000*
Mola Parcial	2 (5,9%)	2 (7,4%)	
Mola Completa	32 (94,1%)	25 (92,6%)	

(*) Teste exato de Fisher.

NTG – Neoplasia trofoblástica gestacional

Tabela 3 – Percentual de evolução para neoplasia trofoblástica gestacional segundo local de seguimento pós-molar.

	Seguimento pós-molar no CDT (n=204)	**Seguimento pós-molar fora do CDT (n=66)**	***p*(*)**
Evoluíram para NTG#	34 (16,7%)	27 (40,9%)	*< 0,001*

NTG – Neoplasia trofoblástica gestacional

(*) Qui-quadrado

Tabela 4 – Tempo até o início da quimioterapia para neoplasia trofoblástica gestacional segundo local de seguimento pós-molar.

	Seguimento Pós-Molar		
Variável	**Casos de NTG# do CDT (n=34)**	**Casos de NTG fora do CDT (n=27)**	***p*(*)**
Tempo até o início da quimioterapia (semanas)	11,7 ± 19,7 7,0(6,0; 10,0) 2 / 120	27,2 ± 47,5 10,0(7,0; 16,0) 5 / 220	*0,040*(1)

(*) Mann-Whitney.

NTG – Neoplasia trofoblástica gestacional

Tabela 5 – Características da neoplasia trofoblástica gestacional e classificação do risco segundo local de seguimento pós-molar.

	Seguimento Pós-Molar		
Variável	**Casos de NTG# do CDT (n=34)**	**Casos de NTG fora do CDT (n=27)**	***p***
Nível de β-hCG no diagnóstico da NTG	23652 ± 28274 7868 (2683; 39713) 207 / 91500	51452 ± 70912 29227(3752; 73046) 464 / 302409	*0,151*[(1)]
Metástase	2 (5,88%)	13 (48,14%)	*0,003*[(2)]
Estádio			*<0,001*[(2)]
1	32 (94,1%)	14 (51,9%)	
2	0 (0,0%)	3 (11,1%)	
3	2 (5,9%)	10 (37,0%)	
Escore	2,32 ± 1,29 2,00 (1,00; 3,00) 1 / 6	4,78 ± 3,42 4,00 (2,00; 7,00) 1 / 13	*0,003*[(1)]
Risco			*<0,001*[(2)]
Baixo	34 (100,0%)	19 (70,4%)	
Alto	0 (0,0%)	8 (29,6%)	

(1) Mann-Whitney. Teste exato de Fisher.

NTG – Neoplasia trofoblástica gestacional

Tabela 6 – Informações sobre o tratamento da neoplasia trofoblástica gestacional segundo local de seguimento pós-molar.

	Seguimento Pós-Molar		
Variável	**Casos de NTG# do CDT (n=34)**	**Casos de NTG fora do CDT (n=27)**	***p***
Tipo de quimioterapia			*0,017*[(1)]
Agente único	32 (94,1%)	19 (70,4%)	
Múltiplos agentes	2 (5,9%)	8 (29,6%)	
Mudaram de linha	8 (23,5%)	6 (22,2%)	*0,904*[(2)]
Motivo da mudança			*1,000*[(1)]
Resistência	7 (87,5%)	6 (100,0%)	
Toxicidade	1 (12,5%)	0 (0,0%)	
Primeira linha adotada			
MTX	7 (26,9%)	4 (19,0%)	
MTX/FA	16 (61,5%)	11 (52,4%)	
ACT	3 (11,5%)	0 (0,0%)	
MAC	0 (0,0%)	1 (4,8%)	
EP/EMA	0 (0,0%)	5 (23,8%)	
Segunda linha adotada			
MTX/FA	1 (12,5%)	0 (0,0%)	
ACT	7 (87,5%)	5 (83,3%)	
EP/EMA	0 (0,0%)	1 (16,6%)	

	Seguimento Pós-Molar		
Variável	**Casos de NTG# do CDT (n=34)**	**Casos de NTG# fora CDT (n=34)**	***p***
Nº. de ciclos [5]	4,26 ± 2,41	5,19 ± 2,65	
	4,00 (2,75; 6,00)	5,00 (3,0; 7,0)	*0,122*[3]
	1 / 12	2 / 12	
Nº. de regimes [5]	1,29 ± 0,57	1,42 ± 0,98	
	1,00 (1,00; 1,00)	1,00 (1,00; 1,00)	*0,968*[3]
	1 / 3	1 / 5	
1	26 (76,5%)	20 (76,9%)	
2	6 (17,6%)	4 (15,4%)	
3	2 (5,9%)	0 (0,0%)	
4	0 (0,0%)	1 (3,8%)	
5	0 (0,0%)	1 (3,8%	
Tempo para	9,97 ± 4,48	12,92 ± 5,78	
normalização hCG [5]	9,00 (6,25; 12,0)	12,00 (9,00; 17,00)	*0,152*[4]
	4 / 25	2 / 27	
Tempo de seguimento	17,71 ± 2,94	20,03 ± 7,23	
[5]	17,50 (16,00; 18,25)	17,0 (15,0; 24,50)	*0,485*[3]
	12 / 24	7 / 36	

(1) Teste Exato de Fisher. (2) Qui-quadrado. (3) Mann-Whitney. (4) Teste da Mediana. Resumo descritivo em média ± desvio-padrão, quartís e valores mínimo e máximo. # NTG – Neoplasia trofoblástica gestacional

Anexo

unesp Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina de Botucatu

Botucatu, 02 de dezembro de 2011 OF. 571/2011

Ilustríssima Senhora
Profª. Drª. Isildinha Maesta
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da
Faculdade de Medicina de Botucatu

Prezada Drª Isildinha,

Informo que a partir de 02/12/2011, o Projeto de Pesquisa **(Protocolo CEP 3508-2010)** Doença Trofoblástica Gestacional em Centro de Referência Regional: Estudo de 20 anos (1990-2009), aprovado por este CEP em 03/05/2010, teve as seguintes alterações:

Mudança de autores: de Carolina Gonçalves de Freitas para Patrícia Roegel Sabrai Santos
Natureza da investigação: mudança de projeto de Iniciação Científica para Pós graduação em nível de mestrado
Inclusão do restante da equipe:

- **Orientador**: Isildinha Maesta
- **Investigadores associados: Antônio Rodrigues Braga Neto, Rafael Cortés-Charry e Marilza Vieira da Cunha Rudge**
- **Colaborador**: Carolina Gonçalves de Freitas

Em 02/12/2011 foi autorizada a alteração do título do projeto, ficando na seguinte conformidade: **"Influência do local de seguimento de mola hidatiforme no tratamento e prognóstico de pacientes com neoplasia trofoblástica gestacional pós-molar"**

Atenciosamente,

Prof. Dr. Trajano Sardenberg
Coordenador do CEP