



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

Flora de Souza Bravo

**O efeito *Hook* em mulheres com mola hidatiforme completa:
estudo de uma série de casos**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, para obtenção do título de Mestre em Tocoginecologia.

Orientador(a): Profa. Dra. Izildinha Maestá
Coorientador(a): Prof. Dr. Ross Stuart Berkowitz

**Botucatu
2022**

Flora de Souza Bravo

O efeito *Hook* em mulheres com mola hidatiforme completa: estudo de uma série de casos

Dissertação apresentada à
Faculdade de Medicina de Botucatu,
Universidade Estadual Paulista “Júlio
de Mesquita Filho”, para obtenção do
título de Mestre em Tocoginecologia.

Orientador(a): Profa. Dra. Izildinha Maestá
Coorientador(a): Prof. Dr. Ross Stuart Berkowitz

Botucatu
2022

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

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Bravo, Flora de Souza.

O efeito *Hook* em mulheres com mola hidatiforme completa
: estudo de uma série de casos / Flora de Souza Bravo. -
Botucatu, 2022

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu
Orientador: Izildinha Maestá
Coorientador: Ross Stuart Berkowitz
Capes: 40101150

1. Diagnóstico tardio. 2. Gonadotropina coriônica. 3. Mola
hidatiforme. 4. Near Miss.

Palavras-chave: Efeito *Hook*; Gonadotrofina coriônica humana;
Imunoensaios; Mola hidatiforme completa.

Agradecimentos

Sou fruto de uma família composta por mulheres fortes que me inspiram e engrandecem diariamente: minha mãe, minha irmã e Clara. Agradeço a minha mãe, Flávia, pelo incentivo inicial pela carreira acadêmica e por todo amor e empenho dedicados a mim durante a vida e na construção do mestrado. Agradeço à Beatriz por toda empatia, pelo exemplo acadêmico e por ter sido sempre afeto – sou grata por me ensinar a ser grande e a construir espaços também grandes nos quais eu caiba. Agradeço à Clara, que me acompanha e incentiva com amor e paciência – obrigada por ser escuta e calmaria quando sou confusão. Obrigada por abraçar os meus projetos e caminhar comigo de tão perto.

Agradeço à Professora Dra. Izildinha pelo empenho e paciência durante os estudos. Sou grata por todos os ensinamentos e por me proporcionar participação ativa durante a construção do mestrado em todas as suas etapas. Obrigada por me ensinar sobre profissionalismo, disponibilidade e dedicação!

Agradeço aos professores Dr. Roberto Costa, Dr. Antônio Braga e Dr. Ross Stuart Berkowitz pelas contribuições feitas a minha dissertação e pela participação em minha carreira acadêmica.

Sou grata a meu pai, Luiz Bravo que, com toda certeza, me acompanha seja de onde for. Sou também grata ao amor e carinho dedicados a mim por minha tia Cristianne e meu avô Antônio.

Ao prof. Hélio Rubens de Carvalho Nunes, pela elaboração estatística desta dissertação e análise dos resultados.

À Valdete Ribeiro, agradeço a amizade e todo apoio disponibilizados ao longo dessa jornada.

À Solange Sako, secretária da Pós-graduação em Tocoginecologia, pelo suporte e disponibilidade durante todo o processo.

Sumário

Resumo	6
Abstract.....	8
1. Introdução	10
1. Objetivo	14
2. Métodos	15
3. Resultados	17
4. Discussão.....	20
5. Conclusão	25
6. Referências	26
7. Anexos.....	31

Resumo

Objetivo: Apesar dos títulos muito elevados de gonadotrofina coriônica humana (hCG), o efeito *Hook* pode causar um teste de gravidez na urina falso-negativo ou concentrações séricas falsamente baixas. Isso pode levar a um diagnóstico errado ou atraso no diagnóstico de doença trofoblástica gestacional, particularmente mola hidatiforme completa (MHC). Até o momento, não há estudo de série de casos da ocorrência do efeito *Hook* em função de hCG sérico pré-esvaziamento uterino. O objetivo deste estudo, portanto, foi determinar o valor de corte de hCG sérico relacionado com a ocorrência significativamente aumentada do efeito *Hook*.

Métodos: Esse estudo transversal incluiu 285 mulheres com MHC encaminhadas ao Centro de Doença Trofoblástica de Botucatu da Universidade Estadual Paulista para tratamento inicial (esvaziamento molar) entre 1990 e 2020. Foram utilizados imunoensaio cromatográfico para a detecção qualitativa de gonadotrofina coriônica na urina e imunoensaio de quimioluminescência de micropartículas para determinar hCG quantitativo no soro sanguíneo. O efeito *Hook* foi considerado presente quando o teste qualitativo de hCG na urina foi negativo e os títulos de hCG no soro foram elevados após a realização de diluições seriadas automáticas e manuais.

Resultados: A proporção do efeito *Hook* em função de hCG sérico pré-esvaziamento em mulheres com MHC foi de 26% (74/285). A razão de prevalência do efeito *Hook* (RP) foi maior quando $\text{hCG} > 750.000\text{--}1.000.000$ UI/L [58,6%, RP: 1,80 (IC 95% = 1,56 – 2,06, $p=0,001$)] e $> 1.000.000$ UI/L [87,2%, RP: 2,39 (2,12 – 2,70, $p=0,001$)]. A curva ROC construída para indicar a presença do efeito *Hook* em função de hCG pré-esvaziamento teve boa

discriminação para prever a ocorrência do efeito *Hook* (área sob a curva ROC = 0,94, IC 95% = 0,91 – 0,96, $p < 0,05$). O ponto de corte ideal de hCG foi de 507.038 UI/L com sensibilidade de 86,5% e especificidade de 82,0%. A acurácia foi de 83,1%, enquanto os valores preditivos positivo e negativo foram de 62,7% e 94,5%, respectivamente.

Conclusão: Este estudo confirma que o efeito *Hook* é mais provável de ocorrer quando hCG sérico > 500.000 UI/L em mulheres com MHC. Quando as mulheres em idade reprodutiva apresentam sinais e sintomas como náuseas/vômitos e/ou sangramento de escape, têm achados ultrassonográficos sugestivos de MHC, mas têm teste de gravidez na urina negativo ou hCG sérico quantitativo positivo baixo, reconhecer o efeito *Hook* é fundamental para prevenir erros de conduta médica. Quando há suspeita do efeito *Hook*, a diluição da urina/soro é fundamental para um teste acurado e diagnóstico preciso.

Palavras chave: mola hidatiforme completa; gonadotrofina coriônica humana; efeito *Hook*; imunoensaios.

Abstract

Objective: Despite very high human chorionic gonadotropin (hCG) levels, the *Hook* effect can cause a false-negative urine pregnancy test or falsely low serum levels. This can lead to a misdiagnosis or delayed diagnosis of gestational trophoblastic disease, particularly complete hydatidiform mole (CHM). To our knowledge, there has been no case-series study of the occurrence of the *Hook* effect as a function of pre-evacuation serum hCG. The purpose of this study therefore was to determine the cutoff value of serum hCG related with a significantly increased occurrence of the *Hook* effect.

Methods: This cross-sectional study included 285 women with CHM referred to the Botucatu Trophoblastic Disease Center of São Paulo State University, Brazil, for initial treatment (molar evacuation) between 1990 and 2020. A chromatographic immunoassay was used for the qualitative detection of human chorionic gonadotropin in urine, and a microparticle chemiluminescence immunoassay was used to determine quantitative hCG in blood serum. The *Hook* effect was considered to occur when qualitative urine hCG testing was negative and quantitative serum hCG levels were high after automatic and manual serial dilutions were performed.

Results: The proportion of the *Hook* effect as a function of pre-evacuation serum hCG in women with CHM was 26% (74/285). The *Hook* effect prevalence ratio (PR) was higher when hCG > 750,000 – 1,000,000 IU/L [58.6%, PR: 1.80 (95%CI = 1.56 – 2.06, p=0.001)] and > 1,000,000 IU/L [87.2%, PR: 2.39 (2.12 – 2.70, p=0.001)]. The receiver-operating characteristic (ROC) curve built to indicate the presence of the *Hook* effect as a function of pre-evacuation hCG had good discrimination to predict the occurrence of the *Hook* effect (area under the ROC

curve = 0.94, 95%CI = 0.91 – 0.96, $p < 0.05$). The optimal hCG cutoff point was 507,038 IU/L with a sensitivity of 86.5% and specificity of 82.0%. Accuracy was 83.1%, while positive and negative predictive values were 62.7% and 94.5%, respectively.

Conclusions: This study confirmed that the *Hook* effect is more likely to occur when serum hCG > 500,000 IU/L in women with CHM. When women of reproductive age present with signs and symptoms such as nausea/vomiting and/or spotting, have ultrasound findings suggestive of CHM, but have a negative urine or low positive serum quantitative hCG, recognizing the *Hook* effect is critical in order to prevent medical mismanagement. When the *Hook* effect is suspected, urine/serum dilution is key to an accurate test and diagnosis.

Keywords: Complete hydatidiform mole; Gonadotropin chorionic human; *Hook* effect; immunoassays.

1. Introdução

Mola hidatiforme (MH) é gravidez que inicia com um mecanismo anormal de fecundação não ocorrendo a formação do feto ou este é pequeno com múltiplas malformações. De relevância, a MH é o espectro da doença trofoblástica gestacional (DTG) mais frequente com potencial para evolução para doença de comportamento maligno, a neoplasia trofoblástica gestacional (Steigrad, 2003).

Dois tipos de MH, completa (MHC) e parcial (MHP), são distinguidos com base em suas características cromossômicas, morfologia macroscópica, histopatologia e pelas formas clínica e evolutiva (Szulman & Surti, 1978; Berkowitz et al., 2013; Elias et al., 2019).

Histopatologicamente, as MHC não têm elementos fetais, mostram proliferação generalizada e mais pronunciada do trofoblasto e maior frequência de atipias. Apesar da existência de critérios teóricos bem estabelecidos, há grande variação intra e interobservadores (Howat et al., 1993). A MHC ocorre após um evento de fertilização anormal, que dá origem a uma gravidez diploide androgenética com hiperplasia trofoblástica e alteração hidrópica das vilosidades, sem desenvolvimento fetal (Fisher & Hodges, 2003; Hoffner & Surti, 2012).

Em relação ao cariótipo, a MHC é o resultado da fecundação de um oócito sem núcleo ativo, o que significa que todos os genes na MHC são de origem paterna (dissomia uniparental). Entre as MHC, 90% têm cariótipo 46, XX e os 10% restantes, 46, XY. Estas anomalias cromossômicas causam a proliferação excessiva do tecido trofoblástico e ausência de embrião. Já a MHP é associada ou causada por triploidia (69XXY) e, mais raramente, tetraploidia (92XXXXY), com o conjunto de cromossomos extra-haplóide de origem paterna (diandria). Essas

anomalias ocorrem quando um oócito normal é fecundado por dois espermatozoides ou um espermatozoide diplóide (Zaragoza et al., 2000).

A ocorrência de gravidezes molares varia de acordo com regiões e países, possivelmente refletindo diferenças metodológicas entre estudos baseados em estatísticas hospitalares em oposição a estudos de base populacional (Mangili et al., 2014). Na América do Norte e na Europa a incidência relatada é de 1 para 1000 gravidezes, enquanto, na América do Sul e no Sudeste da Ásia, é de 1,5 a 6 para 1000 gravidezes (Seckl et al., 2010). De acordo com Altieri e colaboradores (2003), a ocorrência de MH é 3 a 6 vezes maior em países sul-americanos comparada àquelas relatadas na Europa e na América do Norte. No Brasil, essa incidência é estimada em torno de 1:200-400 gravidezes, uma vez que a MH não é uma patologia de notificação compulsória (Braga et al., 2016).

Ainda que a introdução da ultrassonografia de rotina no primeiro trimestre e a maior sensibilidade dos testes de hCG quantitativo tenham facilitado o diagnóstico precoce da MHC (Fowler et al., 2006; Berkowitz et al., 2013; Sun et al., 2015), regiões em que esses exames complementares não são prontamente disponíveis ainda apresentam gravidez molar avançada com complicações clínicas relacionadas ao diagnóstico tardio (Cagayan, 2014; Soares et al., 2016). Ademais, muitas gestantes de países em desenvolvimento não iniciam a assistência pré-natal precoce, dentro do primeiro trimestre (Organização Mundial de Saúde, 2012).

No início da gravidez (4-5 semanas de gestação), a MHC pode ser visualizada ultrassonograficamente como saco gestacional normal contendo uma cavidade coriônica e às vezes um saco vitelino secundário. Por volta de 6 a 7 semanas, o tecido molar geralmente aparece como uma massa heterogênea,

predominantemente densa, mas muitas vezes polipóide, antes de se desenvolver em MH típica generalizada nas semanas seguintes (Jauniaux et al., 2020).

A dosagem de hCG pode complementar as informações da ultrassonografia, particularmente se os títulos forem superiores ao valor esperado para a idade gestacional. Os valores de hCG entre as portadoras de MHC são bastante elevados e quase metade das pacientes tem títulos superiores a 100.000 UI/L (Genest et al., 1991), podendo ser observados valores superiores a 10^6 UI/L (Berkowitz et al., 1985).

Pela perspectiva clínica, quando se compara a MHC e a MHP, o volume uterino aumentado e complicações como hiperemese, pré-eclâmpsia e cistos tecaluteínicos são mais frequentes entre as portadoras de MHC. Já as pacientes com MHP geralmente apresentam sintomas consistentes com abortamento incompleto ou retido e por isto quase sempre o diagnóstico de MHP é obtido após avaliação histológica de material de curetagem. As diferenças são também notáveis quanto aos títulos de gonadotrofinas e, principalmente, para a taxa de evolução para neoplasia trofoblástica gestacional (NTG). Após MHC e MHP, NTG desenvolve-se em 15 a 20% e 1 a 4% das pacientes, respectivamente, com invasão uterina com ou sem metástases (Garner et al., 2007; Elias et al., 2019).

A importância da MHC, além da propensão para evolução maligna e risco aumentado para ocorrência de novas MHs, é a ocorrência de complicações clínicas graves como hemorragia, pré-eclâmpsia, hipertireoidismo, hiperemese e insuficiência respiratória, condições potencialmente ameaçadoras à vida e de *near miss* materno (Say et al., 2009; Sun et al., 2016).

Estas complicações potencialmente ameaçadoras à vida estão relacionadas com MH avançada em decorrência do diagnóstico tardio. Um dos fatores de atraso no diagnóstico de MH pode ser o efeito *Hook* (Yeung & Cheung, 2014; Winder et al., 2017).

O efeito *Hook* (EH) caracteriza um teste de gravidez falso negativo ou com baixas titulações de hCG e pode ocorrer com altos títulos de hCG, sendo tipicamente associado à gravidez molar avançada. O método imunológico da detecção de hCG utilizando dois anticorpos se baseia no princípio do “sanduíche” e aplica dois diferentes anticorpos. O primeiro é um anticorpo monoclonal anti-hCG fixado em uma fase sólida para capturar a forma intacta de hCG, enquanto o segundo anticorpo, conjugado com um agente sinalizador, reage com uma outra porção da molécula de hCG e, assim, permite a detecção da molécula de hCG capturada. O título de hCG na amostra é então obtido através da comparação entre a quantidade de sinalizador na amostra e a curva padrão de concentração de hCG. Em condições como gravidez molar avançada, nas quais os títulos de hCG são elevados, geralmente > 500.000 UI/L, ambos os anticorpos usados no imunoensaio tipo “sanduíche” se tornam simultaneamente saturados impedindo sua ligação para formar um sanduíche. Uma vez que os anticorpos sinalizadores desaparecem ao serem lavados junto com o excesso, o teste de hCG mostrará um resultado normal (Winder et al., 2017).

O presente estudo mostra-se relevante, pois não existem estudos de série de casos evidenciando a frequência do efeito *Hook* em relação ao valor de hCG pré-esvaziamento de MHC. Também servirá para divulgação aos profissionais de área da saúde, principalmente em ambientes nos quais hCG sérico quantitativo não pode ser determinado, cuja importância é a atenção para falha do diagnóstico de MH pela presença do EH.

1. Objetivo

Estabelecer um ponto de corte de hCG para o aumento significativo de ocorrência do EH em mulheres com diagnóstico de MHC e tratamento inicial no Centro de Doença Trofoblástica de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (CDTB/Unesp).

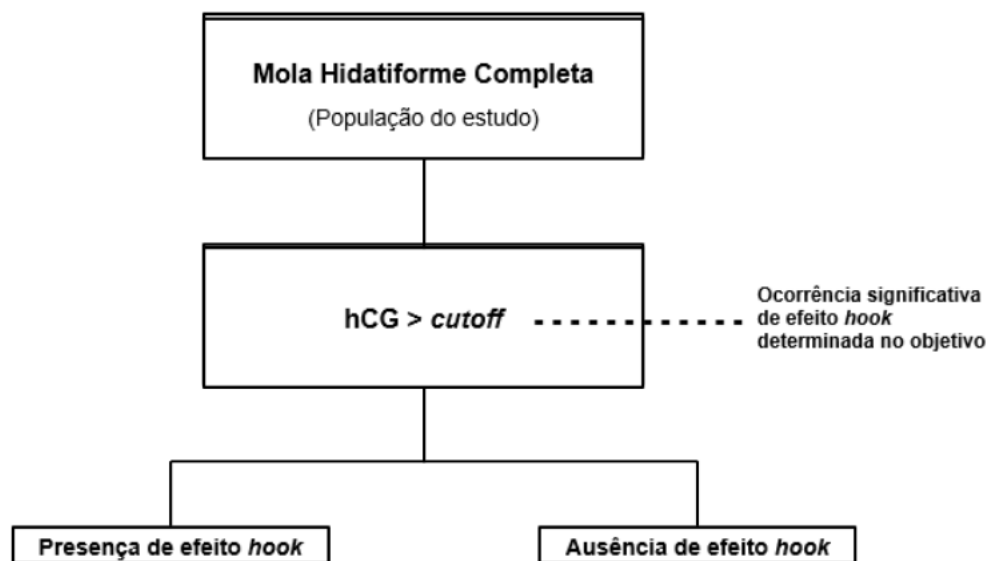


Figura 1. Fluxograma do estudo.

2. Métodos

2.1.1. Delineamento: Estudo observacional transversal de 285 pacientes com MHC encaminhadas para tratamento inicial (esvaziamento uterino) no Centro de Doença Trofoblástica de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, no período de 1990 a 2020.

2.1.2. Variável independente: Valor do hCG (em UI/L) pré-esvaziamento uterino. O hCG foi estratificado nas faixas descritas a seguir e também analisado por meio de curva ROC: <100.000 UI/L / [100.000 a 250.000 UI/L] / (250.000 a 500.000 UI/L] / (500.000 a 750.000 UI/L] / (750.000 a 1.000.000 UI/L] / > 1.000.000 UI/L.

2.1.3. Variável dependente: A presença do efeito *Hook* foi definida pelo teste de gravidez na urina negativo e teste de hCG sérico quantitativo com títulos elevados (> 500000 UI/L) (Yeung; Cheung, 2014). No CDTB/Unesp, para o teste de gravidez na urina, o método utilizado é imunocromatografia com uso de tiras reativas para detecção qualitativa de hCG. O tempo de realização deste teste rápido de determinação de hCG é de 5 a 7 minutos e não inclui diluições da amostra. A interpretação do resultado é determinada pelas linhas coloridas, controle (C) e teste (T). A coloração de ambas as linhas indica resultado positivo enquanto ausência de coloração na linha teste indica que não foi detectado hCG na amostra. A sensibilidade do teste é de 10 UI/L (Lab ECO). Para o teste de hCG sérico quantitativo é utilizado analisador ARCHITECT® i2000 SR (Lab ABBOTT) pelo método imunoenzimático quimioluminescente de micropartículas (CMIA) desde o início do estudo. O tempo de realização desse teste quantitativo

é de 28 minutos, no entanto, se títulos de hCG sérico > 15.000 UI/L, um aumento desse tempo de 28 minutos ocorre a cada diluição necessária. O equipamento ARCHITECT® i2000 SR faz diluições automáticas (1:15) até 225.000 UI/L. Títulos de hCG séricos superiores a 225.000 UI/L necessitam de diluição manual do soro da paciente pelo operador. A sensibilidade analítica do método é $< 1,2$ UI/L e o valor de referência é $< 5,0$ UI/L.

2.1.4. Amostragem: Considerando amostragem aleatória simples, erros tipo I e II iguais a 0,05 e 0,20 respectivamente, e supondo que nas faixas de valores baixos de hCG pré-esvaziamento uterino a prevalência de EH seja em torno de 2,5% e que, nas faixas de valores mais altos de hCG a prevalência de EH esteja em torno de 40%, estimam-se necessárias 20 pacientes em cada uma das faixas de hCG antes definidas.

2.1.5. Análise estatística: A ocorrência do EH entre as faixas de hCG observada na apresentação clínica foi analisada comparando as razões de prevalência pontuais do EH em cada faixa por meio do ajuste de modelo de regressão múltipla de Cox. Associações foram consideradas estatisticamente significativas se valor de $p < 0,05$. Curva ROC (do inglês, Receiver Operating Characteristic Curve ou curva Característica de Operação do Receptor) foi construída para prever a presença de EH em função do valor de hCG pré-esvaziamento uterino na MHC. As análises foram realizadas com o software SPSS v21.0s.

3. Resultados

No período de 1990 a 2020, 366 pacientes com MHC e 57 pacientes com diagnóstico de Neoplasia Trofoblástica Gestacional foram registradas no CDTB/Unesp. Das 366 pacientes com MHC, 81 não foram incluídas por apresentarem expulsão de vesículas (n=4) ou prontuários médicos incompletos (n= 77). As pacientes com MHC com expulsão de vesículas foram excluídas do estudo devido ao decaimento importante de hCG pré-esvaziamento nestas pacientes. Dessa forma, 285 mulheres com diagnóstico de MHC foram incluídas neste estudo.

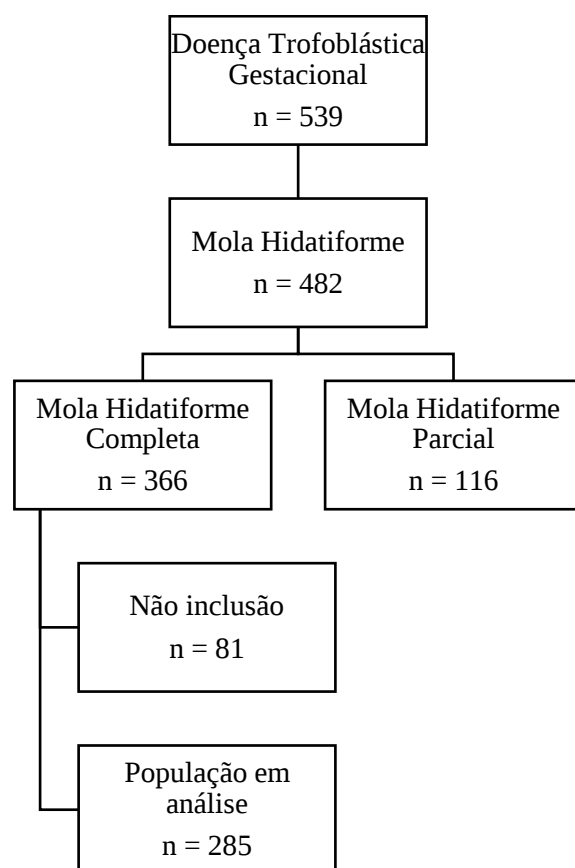


Figura 1. Fluxograma das pacientes atendidas no Centro de Doença Trofoblástica de Botucatu da Universidade Estadual Paulista, 1990 a 2020.

A Tabela 1 mostra a proporção de EH e a estimativa da razão de prevalência (RP) de EH em função dos valores de hCG pré-esvaziamento uterino. A maioria das mulheres com MHC apresentaram valor hCG > 100.000 UI/L antes do esvaziamento molar (239/285; 83,9%). A proporção do EH em função de hCG sérico pré-esvaziamento em mulheres com MHC foi de 26% (74/285). Proporções elevadas de EH foram observadas entre pacientes com faixas de hCG > 750.000 a 1.000.000 UI/L e > 1.000.000 UI/L, 58,6% e 87,2%, respectivamente. A razão de prevalência de EH teve aumento significativo à medida que se avançou entre as faixas de hCG. Até o valor de 250.000 UI/L não houve EH. Nas faixas de hCG > 250.000 a 500.000 UI/L e de > 500.000 a 750.000 UI/L, a razão de prevalência foi 1,14 (95%CI = 1,02 – 1,28, p = 0,020) e 1,28 (95%CI = 1,12 – 1,48, p = 0,001), respectivamente. Naquelas pacientes com hCG > 750.000 a 1.000.000 UI/L e > 1.000.000 UI/L, a razão de prevalência foi alta, 1,80 (95%CI = 1,56 – 2,06, p = 0,001) e 2,39 (2,12 – 2,70, p = 0,001).

Tabela 1. Ocorrência de efeito *Hook* em função dos valores de hCG pré-esvaziamento molar.

		Efeito <i>Hook</i>		Total	
		Não	Sim		RP (IC95%) ; p
hCG pré-esvaziamento	< 100000	46	0	46	Referência
		100,0%	0,0%	100,0%	
	[100000;250000]	67	0	67	1,00 (0,89 ; 1,12) ; p = 1,000
		100,0%	0,0%	100,0%	
	(250000;500000]	59	9	68	1,14 (1,02 ; 1,28) ; p = 0,020
		86,8%	13,2%	100,0%	
	(500000;750000]	21	7	28	1,28 (1,12 ; 1,48) ; p < 0,001
		75,0%	25,0%	100,0%	
	(750000;1000000]	12	17	29	1,80 (1,56 ; 2,06) ; p < 0,001
		41,4%	58,6%	100,0%	
	>1000000	6	41	47	2,39 (2,12 ; 2,70) ; p < 0,001
		12,8%	87,2%	100,0%	
Total		211	74	285	
		74,0%	26,0%	100,0%	

A curva ROC (curva de característica de operação de receptor) foi construída para determinar a presença de EH em função do valor de hCG pré-esvaziamento uterino de pacientes com MHC. A análise da curva ROC distinguiu a performance do valor de hCG pré-esvaziamento para predição da ocorrência do EH com bom poder discriminatório. A área sob a curva ROC (AUC) foi 0,94 (95%CI = 0,91 – 0,96, $p < 0,05$). O melhor ponto de corte para determinar a ocorrência do EH foi 507.038 UI/L com uma sensibilidade de 86,5% e especificidade de 82,0%. A precisão foi 83,1%, enquanto valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN) foram 62,7% e 94,5%, respectivamente (Figura 3).

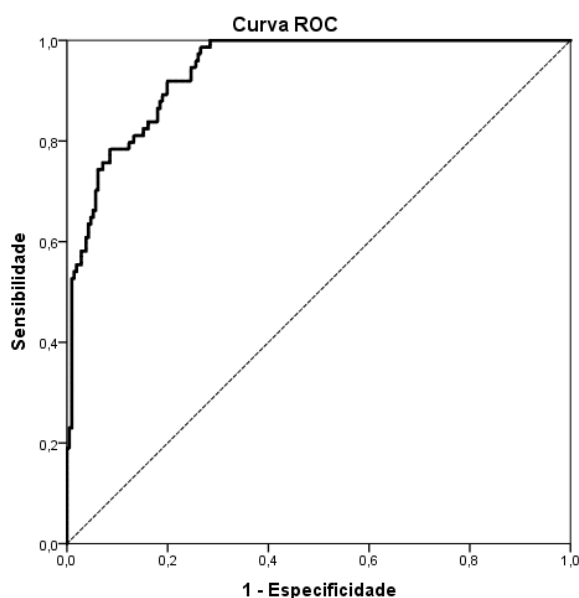


Figura 3. Curva ROC dos valores de hCG pré-esvaziamento para a discriminação do efeito *Hook*

Tabela 2 – Resultados da curva ROC.

Área (IC95%); p	Corte	S	E	VPP	VPN
0,94 (0,91 ; 0,96); p < 0,05	> 507.038	86,5%	82,0%	62,7%	94,5%

S=Sensibilidade, E=Especificidade, VPP=Valor preditivo positivo, VPN=Valor preditivo negativo

4. Discussão

A gonadotrofina coriônica humana é comumente usada como marcador de DTG. Em ambientes com poucos recursos nos quais hCG sérico quantitativo não pode ser determinado, permanecer vigilante quanto à possibilidade do diagnóstico de gravidez molar é de suma importância. Em hospitais localizados em países de baixa e média renda, o julgamento clínico e a ultrassonografia continuam sendo fundamentais no diagnóstico de gravidez molar especialmente porque sua ocorrência é muito mais comum nesses países (Gresnigt et al., 2019).

A mola hidatiforme completa apresenta características clínicas principais que incluem sangramento transvaginal e útero com tamanho maior do que o esperado para a idade gestacional. Outras manifestações clínicas associadas à MHC incluem hiperemese gravídica, hipertireoidismo e cistos tecaluteínicos induzidos por concentrações séricas de hCG elevadas, produzidas pelo tecido trofoblástico (Jain et al, 2019). Aproximadamente 50% das pacientes com MHC apresenta valores de hCG > 100.000 UI/L, sendo esse valor fortemente sugestivo de MHC (Yeung & Cheung, 2014; Jain et al. 2019). A partir da avaliação dos resultados obtidos pelo presente estudo, percebe-se que a maior parte das pacientes com MHC tratada no CDTB/Unesp, aproximadamente 84%, apresentam dosagem de hCG superior a 100.000 UI/L.

O efeito *Hook*, que resulta em valores artificialmente baixos ou negativos dos testes de detecção de hCG na urina ou no soro, pode ser identificado por meio de três maneiras diferentes em relação aos achados em exames de gravidez na urina e teste de hCG sérico quantitativo. É possível que as pacientes com MHC apresentem teste de gravidez de urina fracamente positivo ou

falsamente negativo, apesar de títulos séricos de hCG muito elevados (Pang et al., 2010; Jain et al., 2019). Pang et al. 2010 relatam caso clínico de paciente com 47 anos que apresentou aumento uterino associado a sangramento uterino anormal, hipertireoidismo, útero apresentando à ultrassonografia tamanho aumentado com massa heterogênea e teste de gravidez na urina negativo. Diante de tal massa, o diagnóstico inicial foi de mioma degenerado e a conduta indicada a histerectomia que não foi realizada pela expulsão de vesículas por via vaginal e febre. Foi realizado novo teste de urina com resultado fracamente positivo. Jain et al 2010, por sua vez, descrevem caso de paciente que apresentou três testes de gravidez na urina negativos, sangramento transvaginal, crise tireotóxica e útero aumentado com imagem ultrassonográfica sugestiva de MH. O teste de gravidez na urina mostrou-se positivo apenas com a diluição de 1:16.

Outra maneira de percepção do EH associado à MHC é por meio de valores séricos de hCG falsamente baixos, os quais mostram-se muito elevados após diluição da amostra (Nodler et al., 2011; Braga et al., 2021). Nodler et al. 2011 descrevem caso clínico com história de sangramento vaginal e achado ultrassonográfico característico de MHC – útero aumentado de volume com material ecogênico – associado a valores séricos de hCG falsamente baixos em duas ocasiões (900 e 882 UI/L), trombocitopenia e coagulopatia. Braga et al. relatam dois casos associados a hCG sérico negativo e hCG sérico em decaimento, respectivamente, nos quais realizou-se histeroscopia, o primeiro para investigação de sangramento uterino anormal e o segundo para investigação de abortamento retido.

Por fim, o EH pode apresentar-se com teste de gravidez de urina negativo e títulos de hCG falsamente baixos (Cormano et al., 2015; Wan et al., 2021).

Comano et al. descrevem caso clínico no qual, devido ao teste de gravidez de urina negativo em duas ocasiões, duas biópsias endometriais foram realizadas para investigação de sangramento transvaginal agudo associado a massa em cavidade uterina complexa. Observou-se, após a conduta inicial, hCG sérico quantitativo com título falsamente baixo. Wan et al. relatam caso no qual o diagnóstico de MHC foi firmado tardiamente, associado a complicações como hipertireoidismo e pré-eclâmpsia. A demora no diagnóstico de MHC, nesse caso, associou-se a dois testes de urina negativos e valores falsamente baixos de hCG sérico.

Assim, apesar da crescente disponibilidade de testes rápidos e precisos para a detecção de hCG para diagnosticar gravidez e o uso de ultrassonografia precoce, o que facilita o diagnóstico de MH no primeiro trimestre, o EH pode levar ao atraso do diagnóstico da MHC e condutas médicas iniciais equivocadas, os quais associam-se a complicações potencialmente ameaçadoras à vida (Nodler et al., 2011; Winder et al. 2017).

Os médicos devem estar cientes sobre as limitações laboratoriais da titulação de valores extremamente altos de hCG, entendendo que testes de urina e sérico de gravidez falsamente baixos ou negativos podem acontecer devido ao EH, particularmente em situações nas quais o cenário clínico pode não corresponder a um valor falsamente baixo (Nodler et al. 2011). Em pacientes nas quais o diagnóstico de MHC e EH é suspeitado, diante de resultados de teste de gravidez na urina fracamente positivos ou negativos, valores de hCG sérico falsamente baixos ou dentro da normalidade, é essencial que se proceda à diluição da amostra, a qual mostrará títulos de hCG elevados.

No presente estudo, as faixas de hCG com valores menores do que 250.000 UI/L não apresentaram EH, enquanto valores entre 250.000 e 500.000 UI/L associaram-se ao EH em apenas 13,2% dos casos. Valores séricos de hCG > 500.000 UI/L foram mais associados à ocorrência do EH em pacientes com MHC, sendo o valor de corte do presente estudo de 507.038 UI/L com acurácia de 83,1%. Ademais, diversos casos clínicos reportados na literatura associaram MH avançada ao EH com valores de hCG > 500.000 UI/L (Winder et al, 2017; Nigam et al. 2014; Pang et al. 2010). Conforme revisão de literatura (tabela suplementar 1), computando-se todos os relatos de mola hidatiforme completa associados ao EH não atinge o número de pacientes incluídas em nosso estudo. Há descritos na literatura 29 casos, enquanto o presente estudo compreende 74 casos.

As concentrações de hCG na urina e no soro variam amplamente durante a gestação, com as concentrações de urina medindo aproximadamente metade das frações séricas correspondentes, dependendo do estado de hidratação da paciente (Griffey et al. 2013). Dessa forma, a hiperhidratação é a provável explicação para as pacientes com hCG de 1.000.000 UI/L ou mais que não apresentaram EH (6 pacientes – 12,8%), uma vez que essas mulheres apresentam MHC avançada e necessitam de intervenções iniciais que incluem hidratação venosa associada ou não à hemotransfusão. A hiperhidratação provoca diluição de hCG na urina, o que permite a ligação do hCG tanto ao anticorpo monoclonal de fase sólida quanto ao anticorpo conjugado ao sinalizador, formando a ligação “sanduíche” e, conseqüentemente, tornando o teste qualitativo positivo e o EH negativo.

Uma vez que a tomada de decisão clínica em mulheres em idade fértil com dor abdominal e sangramento vaginal é frequentemente ditada por ensaios

qualitativos de hCG na urina ou no soro, é importante reconhecer a limitação do imunoensaio que resulta no EH e as soluções para evitá-lo. Aumentar a quantidade de anticorpos de captura em placa sólida e os anticorpos marcadores é uma maneira de estender a faixa de linearidade do ensaio para um maior título de hCG. No entanto, com essa estratégia ainda seria possível a ocorrência de EH em títulos extremamente elevados de hCG. Outra forma é alterar a proporção do antígeno da amostra para o anticorpo reagente, o que é feito a partir de diluições em série de amostra. A diluição em 1:10 a 1:1.000 da amostra é, de fato, uma maneira simples de detectar e superar o EH. Assim, nas pacientes com suspeita de MHC e EH, deve-se proceder à diluição seriada da amostra (Jain et al. 2019; Yeung & Cheung, 2014; Er et al, 2006).

5. Conclusão

Em conclusão, este estudo confirma que o efeito *Hook* é mais provável de ocorrer em mulheres com MHC quando hCG sérico encontra-se acima 500.000 UI/L. Dessa forma, diante de mulheres em idade reprodutiva que apresentem sinais e sintomas como náuseas/vômitos e/ou sangramento de escape, e têm achados ultrassonográficos sugestivos de MHC, mas têm teste de gravidez na urina negativo ou hCG sérico quantitativo positivo baixo, reconhecer o efeito *Hook* é fundamental para prevenir erros de conduta médica. Diante da suspeita do efeito *Hook*, a diluição da urina/soro é fundamental para um teste acurado e diagnóstico preciso.

6. Referências

Altieri A, Franceschi S, Ferlay J, Smith J, La Vecchia C. Epidemiology and aetiology of gestational trophoblastic diseases. *Lancet Oncol.* 2003 Nov;4(11):670-8.

Anderson Z, Larson E, Khan M, Bell M. False Negative Urine Pregnancy Testing with Complete Molar Pregnancy: An Example of the Hook Effect. *S D Med.* 2016 Feb;69(2):55-7.

Antunes I L, Curado J, Quintas A, Pereira A. Negative β hCG and Molar Pregnancy: The Hook Effect. *Acta Med Port.* 2017 Sep;30(9):656-8.

Berkowitz RS, Goldstein DP, Bernstein MR. Natural history of partial molar pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1985 Nov;66(5):677-81.

Berkowitz RS, Goldstein DP. Current advances in the management of gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol.* 2013 Jan;128(1):3-5.

Bommireddypranavi, Saraswath K. A Case of Complete Hydatidiform Mole with Hook Effect and Severe Anaemia with No Vaginal Bleeding. – Case Report. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences.* 2018 Jun; 6(11):24-26.

Braga A, Moraes V, Maestá I, Amim Júnior J, Rezende-Filho Jd, Elias K, Berkowitz R. Changing Trends in the Clinical Presentation and Management of Complete Hydatidiform Mole Among Brazilian Women. *Int J Gynecol Cancer.* 2016 Jun;26(5):984-90.

Braga A, Obeica B, Werner H, Sun SY, Amim Júnior J, Filho JR, Araujo Júnior E. A twin pregnancy with a hydatidiform mole and a coexisting live fetus: prenatal diagnosis, treatment, and follow-up. *J Ultrason.* 2017 Dec;17(71):299-305.

Braga A, Padrón L, Balen JL, Elias KM, Horowitz NS, Berkowitz RS. Video Hysteroscopy in the Diagnosis of Molar Pregnancy in two Challenging Situations: Complete Mole with Normal hCG and Partial Mole with Early Gestational Age. *J Minim Invasive Gynecol.* 2021 Aug;28(8):1448-1449.

Cagayan MS. Hydatidiform mole and its complications: review of patient profiles and management at the university of the Philippines-Philippine General Hospital. *J Reprod Med.* 2014 May-Jun;59(5-6):235-40.

Chua KH, Min S, Chern B, et al. A case of hook effect in molar pregnancy. *Crit Care Obst&Gyne.* 2016 Nov, 2:5.

Cormano J, Mackay G, Holschneider C. Gestational Trophoblastic Disease Diagnosis Delayed by the Hook Effect. *Obstet Gynecol.* 2015 Oct;126(4):811-814.

Datti SN, Ray P, Dharmavijaya JA. False-negative urine human chorionic gonadotropin in molar pregnancy: "The high-dose hook effect". *J Sci Soc* 2015 May;42:112-5.

Elias KM, Berkowitz RS, Horowitz NS. State-of-the-Art Workup and Initial Management of Newly Diagnosed Molar Pregnancy and Postmolar Gestational Trophoblastic Neoplasia. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019 Nov 1;17(11):1396-1401.

Flam F, Hambræus-Jonzon K, Hansson LO, Kjaeldgaard A. Hydatidiform mole with non-metastatic pulmonary complications and a false low level of hCG. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1998 Apr;77(2):235-7

Fowler DJ, Lindsay I, Seckl MJ, Sebire NJ. Routine pre-evacuation ultrasound diagnosis of hydatidiform mole: experience of more than 1000 cases from a regional referral center. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006 Jan;27(1):56-60.

Fisher RA, Hodges MD. Genomic Imprinting in Gestational Trophoblastic Disease - A Review. *Placenta*. 2003;24 Suppl A(17):S111-8.

Garner EI, Goldstein DP, Feltmate CM, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *Clin Obstet Gynecol*. 2007 Mar;50(1):112-122.

Genest DR, Laborde O, Berkowitz RS, Goldstein DP, Bernstein MR, Lage J. A clinicopathologic study of 153 cases of complete hydatidiform mole (1980-1990): histologic grade lacks prognostic significance. *Obstet Gynecol*. 1991 Sep;78(3):402-409.

Gresnigt TM, Sikkema JM. Urine pregnancy test (UPT) hCG negative molar pregnancy: a short report from Masanga/Sierra Leone. *Trop Doct*. 2019 Apr;49(2):129-132.

Griffey RT, Trent CJ, Bavolek RA, Keeperman JB, Sampson C, Poirier RF. "Hook-like effect" causes false-negative point-of-care urine pregnancy testing in emergency patients. *J Emerg Med*. 2013 Jan;44(1):155-60.

Hoffner L, Surti U. The genetics of gestational trophoblastic disease: a rare complication of pregnancy. *Cancer Genet*. 2012 Mar;205(3):63-77.

Howat AJ, Beck S, Fox H, Harris SC, Hill AS, Nicholson CM, Williams RA. Can histopathologists reliably diagnose molar pregnancy? *J Clin Pathol*. 1993 Jul;46(7):599-602.

Hunter CL, Ladde J. Molar pregnancy with false negative β -hCG urine in the emergency department. *West J Emerg Med* 2011 May;12:213-5.

Jain R, Agrawal S, Baid M, Jain A, Baid M. "High-dose hook effect" - negative urine β -HCG in molar pregnancy. *Tropical Journal of Obstetrics and Gynaecology* Jan 2019; 36(1): 156.

Jauniaux E, Memtsa M, Johns J, Ross JA, Sebire NJ, Jurkovic D. Ultrasound diagnosis of complete and partial hydatidiform moles in early pregnancy failure: An inter-observer study. *Placenta*. 2020 Aug;97:65-67.

Jindal R, Deepak D, Ghosh GC, Gupta M. Pregnancy presenting as hyperthyroidism with negative urine pregnancy test. *BMJ Case Rep*. 2014 May.

Kazemi MR, Vargas JE, Lo JC. Hyperthyroidism and a negative urine hCG test in molar pregnancy. *The American Journal of Medicine*. 2004 Dec; 889-890.

Levavi H, Neri A, Bar J, Regev D, Nordenberg J, Ovadia J. "Hook effect" in complete hydatidiform molar pregnancy: a falsely low level of beta-HCG. *Obstet Gynecol*. 1993.

Mangili G, Garavaglia E, Cavoretto P, Gentile C, Scarfone G, Rabaiotti E. Clinical presentation of hydatidiform mole in northern Italy: has it changed in the last 20 years? *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Mar;198(3):302.

McLaren R, Bayya V, Irani M. A 34-Week Size Uterus with a Complete Hydatidiform Mole: Hook Effect and Severe Anemia with No Vaginal Bleeding. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2018 Feb 13; 2018:8201949.

Nalini N. "Hook Effect: A Rare Phenomenon in Molar Pregnancy". *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences* 2015 Jul 27; 10549-10552.

Nodler JL, Kim KH, Alvarez RD. Abnormally low hCG in a complete hydatidiform molar pregnancy: The hook effect. *Gynecol Oncol Case Rep*. 2011 Oct 20;1(1):6-7.

Nigam A, Kumari A, Gupta N. Negative urine pregnancy test in a molar pregnancy: is it possible? *BMJ Case Rep* 2014 Nov.

Organização Mundial de Saúde. Sixty-fifth World Health Assembly, 2012 May.

Pang YP, Rajesh H, Tan LK. Molar pregnancy with false negative urine hCG: the hook effect. *Singapore Med J*. 2010 Mar;51(3):58-61.

Salvi A, Mital P, Shekhawat U, Batar A, Makkar P, Soni PK. Molar Pregnancy with False Negative urine β -HCG: Hook effect in molar pregnancy. *Int. J. Pharm. Med. Res*. 2014; 2(5):134-135.

Say L, Souza JP, Pattinson RC; WHO working group on Maternal Mortality and Morbidity classifications. Maternal near miss--towards a standard tool for monitoring quality of maternal health care. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2009 Jun;23(3):287-96.

Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *Lancet*. 2010 Jul;376(9742):717-729.

Semenya AM, Roberts C, Mounsey A. Molar pregnancy after tubal ligation in a patient with neuroendocrine tumour: when a rare condition coincides with an unexpected diagnosis. *BMJ Case Rep*. 2014 Apr.

Shazly SAEM, Ali MK, Badee AYA, Isokkary AA, Khodary MM, Mostafa NAE. Twin pregnancy with complete hydatidiform mole and coexisting fetus following ovulation induction with a non-prescribed clomiphene citrate regimen: a case report. *Journal of Medical Case Reports*. 2012 6:95.

Singh M, Preethi B, Batra A, Pallavi. Variant hook effect: A cause of false negative result in point of care testing. *Indian Journal of Obstetrics and Gynecology Research*. 2020; 7(2): 263-266.

Soares RR, Maestá I, Colón J, Braga A, Salazar A, Charry RC, Sun SY, Goldstein DP, Berkowitz RS. Complete molar pregnancy in adolescents from North and South America: Clinical presentation and risk of gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol*. 2016 Sep;142(3):496-500.

Steigrad SJ. Epidemiology of gestational trophoblastic diseases. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2003 Dec;17(6):837-47.

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

Sun SY, Goldstein DP, Bernstein MR, et al. Maternal near miss according to world health organization classification among women with a hydatidiform mole: experience at The New England Trophoblastic Disease Center, 1994-2013. *J Reprod Med* 2016 Jun;61(5-6):210-214.

Szulman AE, Surti U. The syndromes of hydatidiform mole. I. Cytogenetic and morphologic correlations. *Am J Obstet Gynecol*. 1978 Jul;131(6):665-71.

Tabas JA, Strehlow M, Isaacs E. A false negative pregnancy test in a patient with a hydatidiform molar pregnancy. *N Engl J Med*. 2003 Nov 27;349(22):2172-3.

Winder AD, Mora AS, Berry E, Lurain JR. The "hook effect" causing a negative pregnancy test in a patient with an advanced molar pregnancy. *Gynecol Oncol Rep*. 2017 Jun 7;21:34-36.

Yadav Y K, Fatima U, Dogra S, Kaushik A. Beware of "hook effect" giving false negative pregnancy test on point-of-care kits. *J Postgrad Med*. 2013 Jun;59:153-4.

Yeung CW, Cheung, A.N.Y.. Negative pregnancy test in patients with trophoblastic diseases. *Curr. Obstet. Gynecol* 2013 Dec;3:102-106.

Yoo A, Zaccaro J. Falsely Low Serum hCG Level in a Patient With Hydatidiform Mole Caused by the “High-Dose Hook Effect”. *Clinical Pathology Rounds- Laboratory Medicine*. 2000 Aug.

Wan Y, Jiang G, Jin Y, Hao Z. Perimenopausal giant hydatidiform mole complicated with preeclampsia and hyperthyroidism: A case report and literature review. *Open Med (Wars)*. 2021 Jul 10;16(1):1038-1042.

Zaragoza et alMV, Surti U, Redline RW, Millie E, Chakravarti A, Hassold TJ. Parental origin and phenotype of triploidy in spontaneous abortions: predominance of diandry and association with the partial hydatidiform mole. *Am J Hum Genet*. 2000 Jun;66(6):1807-20.

7. Anexos

Tabela 1: Casos publicados em literatura com associação entre mola hidatiforme completa e efeito *Hook*

Autor / Ano	Teste de urina negativo	Baixos valores no soro (UI/L)/ Laboratório	Valor de hCG pré-esvaziamento (UI/L)	Condições potencialmente ameaçadoras / Complicações clínicas	<i>Near Miss</i> materno
1993/ Levavi et al.- 02 casos	Não	Sim 350- sim 228 (sem laboratório)	1.600.000- 2.225.000	Não/ não	Não/ não
1998 / Flam et al.	Não	632 (pós-esvaziamento molar)	3.200.000 (pós-esvaziamento molar)	PE com sinais de gravidade/ desconforto respiratório	Não
2000/ Yoo et al.	Não	Sim (778)- amostra colhida 01 hora após esvaziamento (laboratório Bayer Immuno 1 immunoassay)	1.811.700	Não	Não
2003/ Tabas et al.	Sim	Sim- teste negativo no soro (sem laboratório)	1.500.000	Não	Não
2004 / Kazemi et al.	Sim	Não	816.150	Hipertireoidismo	Não
2010 / Pang et al.	Urina negativa + baixo valor na urina (fracamente positivo)	Não	> 1.000.000	Hemorragia / hipertireoidismo	Não
2011 / Hunter et al.	Sim	Não	1.370.128	PE com sinais de gravidade/hipertireoidismo/ hemorragia sem instabilidade hemodinâmica	Transfusão sanguínea
2011 / Nodler et al.	Não	900- sem laboratório	> 1.300.000	PE com sinais de gravidade/ hipertireoidismo	Coagulopatia
2012 / Shazly et al.	Não	8.354 e 7.799- sem laboratório	1.876.000	Crise tireotóxica/ PE com sinais de gravidade	Não
2013/ Yadav et al.	Sim	Não	1.430.000	Não	Não
2014 / Jindal et al.	Sim	45	175.200		
2014 / Nigam et al.	Sim	Não	1.154.830	Não	Não
2014 / Semenya et al.	Sim (inconclusivo)	Não	428.680	Não	Não
2014/ Salvi et al.	Sim	Não	Não disponível	Transfusão 03 concentrados de hemácias	Não
2015 / Comano et al.	Sim	581- sem laboratório	5.899.478	Hipertireoidismo	Não

2015/ Datti et al.	Sim	Não	15.000 (sem diluição da amostra por questão financeira)	Não	Não
2015/ Nalini	Sim	Não	4.000.000	Hemorragia com instabilidade hemodinâmica	Transfusão 06 concentrados hemácias
2016 / Anderson et al.	Sim	Não	> 200.000		
2016 / Chua et al.	Sim	850- sem laboratório	1.912.112	Hipertireoidismo/ admissão em UTI	Insuficiência cardíaca
2017 / Antunes et al.	Sim	Não	561.378		
2017 / Braga et al.	Não	171/ 9.986- sem laboratório	2.220.890	PE com sinais de gravidade/ hemorragia severa	
2017 / Winder et al.	Sim	Não	> 900.000	Crise tireotóxica/ admissão em UTI/ hiperêmese/ hipertireoidismo/ hemorragia	Choque/ IOT > 60min/ uso de DVA
2018 / Bommireddypranavi et al.	Não	720- sem laboratório	> 250.000 (pós-esvaziamento)	Não	Transfusão 06 concentrados hemácias
2018 / Gresnigt et al.	Sim	Não	Não	Não	Não
2018 / McLaren et al.	Não	722- sem laboratório	> 250.000	Hemorragia	Transfusão 06 concentrados hemácias/ histerectomia por sangramento agudo
2019 / Jain et al.	Sim	Não	255.000	PE com sinais de gravidade/ hipertireoidismo	Não
2020 / Singh et al.	Sim	Não	135.000	Desconforto respiratório	Transfusão de concentrado de hemácias
2021 / Braga et al.	Não	Sim- sem laboratório	2.240.000	Não	Não
2021 / Wan et al.	Sim (02 testes negativos)	944-1.286- sem laboratório	> 269.800	PE/ hipertireoidismo/ internação em UTI	Histerectomia

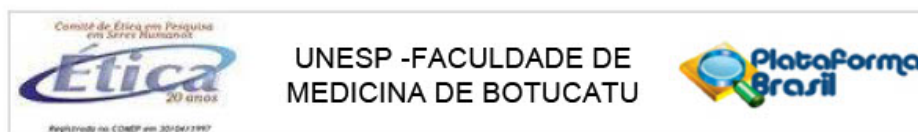
PE: pré-eclâmpsia

CIVD: Coagulopatia Intravascular Disseminada

IOT: intubação orotraqueal

DVA: droga vasoativa

7.1 Anexo 1



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Associação entre efeito hook e condições potencialmente ameaçadoras à vida em mulheres com mola hidatiforme

Pesquisador: Izildinha Maestá

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 43179421.0.0000.5411

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.574.566

Apresentação do Projeto:

As informações descritas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas dos documentos e arquivo - Informações Básicas da Pesquisa.

O trabalho "Associação entre efeito hook e condições potencialmente ameaçadoras à vida em mulheres com mola hidatiforme" trata-se de estudo observacional transversal de 280 pacientes com MHC encaminhadas para tratamento inicial (esvaziamento uterino) no Centro de Doença Trofoblástica de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, no período de 1990 a 2020. Tem alto grau de interesse clínico no campo da oncologia ginecológica. Trabalho exequível e factível, clareza de objetivos e metodológica, consistindo em mestrado e iniciação científica.

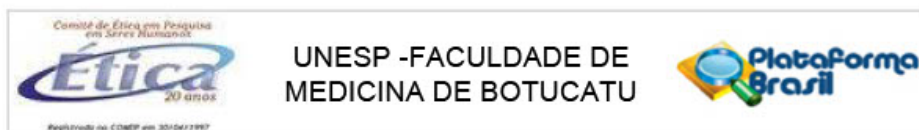
Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a associação do efeito hook com condições potencialmente ameaçadoras à vida e near miss materno em mulheres com diagnóstico de MHC e tratamento inicial no Centro de Doença Trofoblástica de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (CDTB/Unesp).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Como riscos tem-se exposição de dados clínicos das pacientes, no entanto os pesquisadores

Endereço: Chácara Butignolli, s/n
 Bairro: Rubião Junior
 UF: SP Município: BOTUCATU
 Telefone: (14)3880-1809 CEP: 18.618-970
 E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 4.574.586

comprometem-se com sigilo e confidencialidade das informações obtidas em prontuários médicos. Como benefícios conhecimento sobre a mola hidatiforme completa e da associação entre efeito hook e condições potencialmente ameaçadoras à vida em mulheres com mola hidatiforme;- Alerta para os profissionais de área da saúde para a suspeição clínica de mola hidatiforme completa, a despeito de teste qualitativo de hCG negativo, em mulheres com sangramento do primeiro trimestre, hiperemese, hipertireoidismo ou pré-eclâmpsia precoce (< 20 semanas).

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo observacional transversal de 280 pacientes com MHC encaminhadas para tratamento inicial (esvaziamento uterino) no Centro de Doença

Trofoblástica de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, no período de 1990 a 2020.

Pesquisa no campo da oncologia ginecológica com interesse clínico, sendo uma base retrospectiva onde serão analisados os dados de mulheres com diagnóstico de mola hidatiforme e relações com hCG entre outras correlações. Trabalho objetivo e claro, com pragmatismo habitual do grupo de pesquisa em doença trofoblástica do HCFMB.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos foram apresentados: folha de rosto, projeto completo, anuências da FMB e HCFMB. Foi solicitada a dispensa do TCLE, com a seguinte justificativa: trata-se de estudo retrospectivo que utilizará banco de dados do centro de referência especializado em doenças trofoblásticas de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (CDTB/Unesp). Não será possível aplicar TCLE, pois as participantes não estão mais em seguimento no serviço e a frequente mudança de endereço/telefone dificulta contatá-las.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

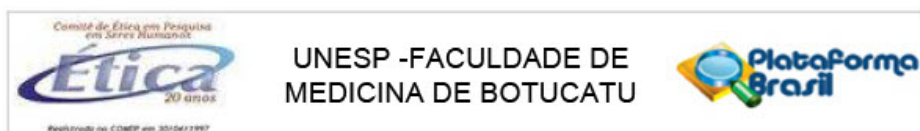
Após análise em REUNIÃO ORDINÁRIA, o Colegiado deliberou APROVAÇÃO do PROJETO de Pesquisa apresentado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme deliberação do Colegiado, em REUNIÃO ORDINÁRIA do Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP, realizada em 01/03/2021, do PROJETO de Pesquisa apresentado encontra-se APROVADO. Ao final da execução da pesquisa, o Pesquisador deverá enviar o Relatório Final de Atividades, na forma de Notificação, via Plataforma Brasil.

Endereço: Chácara Butignolli, s/n	CEP: 18.618-970
Bairro: Rubião Junior	
UF: SP	Município: BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1809	E-mail: cep@fmb.unesp.br

Página 02 de 04



Continuação do Parecer: 4.574.566

Atenciosamente,

Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1698005.pdf	09/02/2021 16:56:38		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Dispensa_do_TCLE_Mestrado_Flora.pdf	09/02/2021 16:53:08	Izildinha Maestá	Aceito
Declaração de concordância	CartaAnuenciaObstetricia04_02_2021.pdf	09/02/2021 16:12:19	Izildinha Maestá	Aceito
Outros	TermoDeAnuencialInstitucional_Efeito_hook.pdf	09/02/2021 15:54:45	Izildinha Maestá	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AnuenciaHcSipe_Efeito_hook.pdf	09/02/2021 13:58:47	Izildinha Maestá	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AnaliseDeViabilidadeDoProjetoDePesquisa_Efeito_hook.pdf	09/02/2021 13:55:26	Izildinha Maestá	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Efeito_hook_projeto_enviado_CEP.pdf	08/02/2021 15:01:38	Izildinha Maestá	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto_Efeito_hook_2021.pdf	08/02/2021 14:56:15	Izildinha Maestá	Aceito

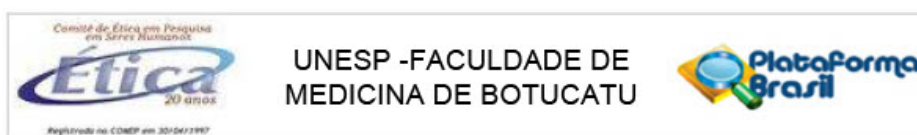
Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Chácara Butignolli, s/n
 Bairro: Rubião Junior CEP: 18.818-970
 UF: SP Município: BOTUCATU
 Telefone: (14)3880-1809 E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 4.574.566

BOTUCATU, 05 de Março de 2021

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador(a))

Endereço: Chácara Butignolli, s/n
Bairro: Rubião Junior CEP: 18.618-970
UF: SP Município: BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1609 E-mail: cep@fmb.unesp.br

Página 04 de 04

7.2 Anexo 2



MINISTÉRIO DA SAÚDE - Conselho Nacional de Saúde - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP
PROJETO DE PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

Projeto de Pesquisa:
Associação entre efeito hook e condições potencialmente ameaçadoras à vida em mulheres com mola hidatiforme

Informações Preliminares

Responsável Principal

CPF/Documento: 072.039.748-04	Nome: Izildinha Maestá
Telefone: 1438137250	E-mail: imaesta@fmb.unesp.br

Instituição Proponente

CNPJ: 48.031.918/0019-53	Nome da Instituição: Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP
--------------------------	--

É um estudo internacional? Não

Equipe de Pesquisa

CPF/Documento	Nome
146.019.917-06	Flora de Souza Bravo
466.214.968-18	MARIANA PACCHIONI

Área de Estudo

Grandes Áreas do Conhecimento (CNPq)

- Grande Área 4. Ciências da Saúde

Propósito Principal do Estudo (OMS)

- Clínico

Título Público da Pesquisa: Associação entre efeito hook e condições potencialmente ameaçadoras à vida em mulheres com mola hidatiforme

Contato Público

CPF/Documento	Nome	Telefone	E-mail
072.039.748-04	Izildinha Maestá	1438137250	imaesta@fmb.unesp.br

Contato Científico: Izildinha Maestá

Data de Submissão do Projeto: 09/02/2021

Nome do Arquivo: PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1698005.pdf

Versão do Projeto: 1

Página 1 de 8