



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

Valdete Aparecida Ribeiro da Silva

**Origem geográfica e estado clínico na admissão de
pacientes com doença trofoblástica gestacional em um
centro de referência especializado no Estado de São
Paulo, Brasil**

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

Orientadora: Profa. Dra. Izildinha Maestá

Coorientador: Prof. Dr. Ross S. Berkowitz

Botucatu
2020

Valdete Aparecida Ribeiro da Silva

Origem geográfica e estado clínico na admissão de pacientes com doença trofoblástica gestacional em um centro de referência especializado no Estado de São Paulo, Brasil

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

Orientadora: Profa. Dra. Izildinha Maestá

Coorientador: Prof. Dr. Ross S. Berkowitz

Botucatu

2020

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

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Silva, Valdete Aparecida Ribeiro.

Origem geográfica e estado clínico na admissão de
pacientes com doença trofoblástica gestacional em um centro
de referência especializado no Estado de São Paulo, Brasil
/ Valdete Aparecida Ribeiro Silva. - Botucatu, 2020

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

1. Doença trofoblástica gestacional - Prognóstico.
2. Gonadotropina coriônica. 3. Estudos transversais.

Palavras-chave: Doença trofoblástica gestacional;
Gonadotrofina coriônica humana; Prognóstico; Referência e
consulta.

“Vinde após mim, e eu vos farei pescadores de homens”

(Matheus 4: 19)



Dedicatória

A minha mãe Maria José Marques da Silva, pela bondade no olhar acolhedor por me orientar o caminho que devo trilhar e ser exemplo de perseverança, bom senso, moderação e religiosidade. .



Agradecimientos

À Deus, sou grata pela vida e pelas pessoas que fazem parte dela, mas acima de tudo sou grata, por ter me agraciado com as oportunidades que a vida tem me dado.

Aos meus sobrinhos amados João Gabriel, Walter Neto, Diogo Octávio e Miguel Francisco vocês são luzes na minha vida, dando-me força para seguir sempre em frente.

Aos meus irmãos Ubirajara, Romualdo e Silvana, vocês foram o apoio naqueles momentos que eu precisava vocês fizeram a caminhada ser leve.

Aos meus cunhados Alessandro, Simone e Janaina obrigada por fazerem parte da minha família.

A Aparecida, minha madrinha em Botucatu, por me receber sempre de braços abertos, por ter sempre um sorriso no rosto e por acolher sempre com amor enorme

As amigas Caroline Berzin, que mesmo distante que incentivava com suas mensagens, escrevendo palavras de apoio. Thais Anfilo que sempre acreditou em mim e sempre me incentivou a seguir em frente, a Patricia Munhoz pela companhia e por me trazer momentos leve e incentivo nesta caminhada. Adriana Maitino por ajudar-me com suas palavras amigas

A Profa Dra Izildinha Maestá pela paciência para comigo durante os estudos, por me proporcionar e participar ativamente, desde a formulação de suas idéias, da construção metodológica, da análise dos resultados até a preparação do manuscrito. Por ser um exemplo de profissional e dedicação.

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

À Solange Sakó, secretaria da Pós-graduação em Tocoginecologia e à Janete Aparecida Herculano Nunes Silva, supervisora técnica da Seção de Pós Graduação da Unesp, por serem prestativas em todas as horas, e pela ajuda constante nesta árdua caminhada.

À Rosemeire Cristina Silva pelo apoio nas referências

À Mariza Branco pela ajuda e parceria, obrigada pela amizade.

Às pacientes com Doença Trofoblástica acompanhadas em nosso Centro de Referência, pelo exemplo de persistência, tenacidade e amor à vida.



Sumário

RESUMO	12
ABSTRACT	14
1. INTRODUÇÃO.....	16
2. OBJETIVO.....	23
3. MÉTODOS.....	25
4. RESULTADOS.....	30
5. DISCUSSÃO.....	34
6. CONCLUSÃO	38
7. REFERÊNCIAS.....	47
8. FIGURAS E TABELAS	54
9. ANEXOS.....	58



Resumo

Introdução: O estado clínico das pacientes com doença trofoblástica gestacional (DTG) na admissão em centros especializados é consideravelmente influenciado por fatores sociais, econômicos e barreiras aos cuidados de saúde. Isto leva a apresentações em estágios avançados da doença. No Brasil, a estratégia da regionalização das ações de saúde (regiões de saúde político-administrativas) foi instituída a fim de facilitar o acesso aos serviços de saúde.

Objetivos: Avaliar a proveniência e as condições clínicas de admissão das pacientes com DTG, encaminhadas para o Centro de Doenças Trofoblásticas de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (CDTB/Unesp) e relacioná-las com a Região de Saúde de origem da paciente.

Métodos: Estudo observacional transversal que incluiu pacientes com DTG encaminhadas de regiões de saúde que pertencem ao Estado de São Paulo e avaliadas no CDTB/Unesp, no período entre 1990 e 2018. As condições clínicas das pacientes com MH foram avaliadas pelo sistema de escore de risco da gravidez molar segundo Berkowitz et al. (1987) enquanto àquelas com NTG foram avaliadas por meio do sistema de classificação de estadiamento e escore prognóstico FIGO (2002). Foram coletados dados referentes à idade, raça, paridade, nível de escolaridade, estado civil, emprego, conhecimento prévio sobre a DTG. A análise estatística da pontuação de risco e do estado clínico na admissão de pacientes com MH e NTG em função da Região de Saúde de origem foi efetuada a partir do ajuste de modelos de regressão.

Resultados: De 470 pacientes com DTG, 366 pacientes foram elegíveis para participar do estudo. As três regiões com maior proporção de encaminhamentos foram VI-Bauru (n=269; 73,5%), XVI-Sorocaba (n=70; 19,1%) e IX-Marília (n=15; 4,1%). Das 335 pacientes diagnosticadas com MH, 197 (58,8%) apresentaram escore de alto risco (≥ 4). Notavelmente, pacientes encaminhadas das regiões IX-Marília e XVI-Sorocaba apresentaram pontuação aumentada em 2,38 e 0,78 pontos respectivamente, quando comparadas àquelas da região VI-Bauru. Pacientes com conhecimento prévio sobre DTG, tiveram pontuação de risco da MH menor em 1,68 pontos (IC 95%: -4,82 – 1,34, $p = 0,269$). Do total de 31 pacientes com NTG, 22,6% tiveram pontuação de alto risco (≥ 7). Pacientes com NTG da região XVI-Sorocaba tiveram escore de risco FIGO (2002) aumentado em 3,42 pontos, quando comparadas àquelas da região VI-Bauru [$\beta = 3,42$, IC 95% (0,96 – 5,89), $p = 0,006$].

Conclusões: Mais de 25% das pacientes com DTG direcionadas ao CDTB/Unesp são de outras regiões que não a região de saúde VI-Bauru, o que pode indicar a desregulação do sistema de referência para doenças raras. Houve predominância de gravidez molar avançada com escore de risco ≥ 4 , particularmente da região de saúde IX-Marília. Chama a atenção a elevada proporção de NTG metastática de alto risco, particularmente na região XVI-Sorocaba.

Palavras-chave: Doença trofoblástica gestacional, Referência e consulta, Prognóstico, Neoplasia trofoblástica gestacional



Abstract

Background: The clinical status of patients with gestational trophoblastic disease (GTD) upon admission to specialized centers is significantly influenced by social and economic factors, as well as by barriers in access to health care, which are associated with advanced disease at presentation. In Brazil, a regionalization strategy has been adopted in order to facilitate access to healthcare (political-administrative healthcare districts).

Objectives: To assess the clinical status upon admission in GTD patients referred to the Botucatu Trophoblastic Diseases Center (BTDC) of São Paulo State University to determine its relationship with the patient's healthcare district of origin.

Methods: This observational study included 366 GTD patients from health districts located across the state of São Paulo, who were referred to and then assessed at BTDC between 1990 and 2018. Patient clinical status upon admission was assessed according to the molar pregnancy risk score system of Berkowitz et al. in cases of MH, and using the FIGO risk/stage score system in cases of GTN. Data collected included age, race, parity, education level, marital status, employment status, previous knowledge of GTD. The statistical analysis of the relationship of risk score and clinical status upon admission with patient's healthcare district of origin was performed by adjusting regression models.

Results: Of 470 patients with GTD, 366 women were eligible to participate in the study. The highest proportion of referrals originated from the districts of Bauru-VI (n = 269; 73.5%), Sorocaba-XVI (n = 70; 19.1%) and Marília-IX (n = 15; 4.1%). Of the 335 patients diagnosed with MH, 197 (58.8%) had a high risk score (≥ 4). Notably, patients referred from the districts of Marília-IX and Sorocaba-XVI had scores increased by 2.38 and 0.78 points, respectively, when compared to those in the Bauru-VI district. Participants with previous knowledge on GTD had a 2-point lower MH risk score [$\beta = -1.68$, 95% CI (-4.82 - 1.34), $p = 0.269$]. Of the 31 patients with NTG, 22.6% had high risk scores (≥ 7). GTN patients from the Sorocaba-XVI district had a FIGO risk score increased by 3.42 points, when compared to those from the Bauru-VI district [$\beta = 3.42$ 95% CI (0.96 - 5.89), $p = 0.006$].

Conclusions: More than 25% of the patients with GDT treated at the CDTB/Unesp originate from regions other than of our center, which may indicate deregulation of the referral system for rare diseases. There was a predominance of advanced molar pregnancy with a risk score ≥ 4 , particularly in the-Marília-IX district. The high proportion of high-risk metastatic GTN stands out, particularly in the Sorocaba-XVI district.

Keywords: Gestational trophoblastic disease, Reference and consultation, Prognosis, Gestational trophoblastic neoplasia



1. Introdução

Introdução

Mola hidatiforme (MH) e neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) são doenças da placenta denominadas doenças trofoblásticas gestacionais (DTG). A mola hidatiforme pode ser completa (MHC) ou parcial (MHP), entidades distintas nos aspectos clínico, histopatológico e genético (Berkowitz & Goldstein, 2009). Neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) é o termo usado para denominar formas malignas da DTG, que compreendem tipos histopatológicos de mola invasora, coriocarcinoma, tumor trofoblástico do sítio placentário e tumor trofoblástico epitelióide (Seckl *et al.*, 2010). O hormônio gonadotrofina coriônica humana (hCG) é marcador biológico de relevância no diagnóstico, controle do tratamento e seguimento de pacientes pós-esvaziamento uterino de MH e pós-tratamento de NTG.

A incidência de DTG 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 que 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 DTG 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, com base em estudos hospitalares, uma vez que a DTG não é uma patologia de notificação compulsória.

A importância da MH reside em seu potencial de malignidade. Aproximadamente 15 a 20% das pacientes com MHC e 0,5 a 5% daquelas com MHP apresentam evolução para NTG e necessitam de quimioterapia (Seckl *et al.*, 2000; Feltmate *et al.*, 2006). Esses tumores são hipervasculares, frequentemente associados à metástases e complicações

hemorrágicas com significante morbidade e mortalidade materna, se não reconhecidos ou inapropriadamente tratados (Kohorn *et al.*, 2014; Braga *et al.*, 2016).

Outro ponto a considerar, além da propensão para evolução maligna da MH, é a ocorrência de complicações clínicas, condições potencialmente ameaçadoras à vida e de eventos *near miss* maternos (Say *et al.*, 2009; Sun *et al.*, 2016), tais como hemorragia, pré-eclâmpsia, insuficiência respiratória e hipertireoidismo. Ainda que a introdução da ultrassonografia de rotina no primeiro trimestre e a maior sensibilidade dos testes quantitativos de hCG tenham facilitado o diagnóstico precoce da MH (Fowler *et al.*, 2006; Berkowitz & Goldstein, 2013; Sun *et al.*, 2015), em regiões onde esses exames complementares não são prontamente disponíveis ainda se observa gravidez molar avançada com complicações clínicas relacionadas ao diagnóstico tardio (Cagayan, 2014; Soares *et al.*, 2016). Ademais, muitas gestantes de países em desenvolvimento não buscam a assistência pré-natal precoce, dentro do primeiro trimestre (Organização Mundial de Saúde, 2017).

Idade materna avançada, mola hidatiforme recorrente, títulos elevados de hCG sérico (≥ 100.000 mUI/mL), tamanho uterino maior que o esperado (4 semanas $\geq$ esperado para idade gestacional), cistos tecaluteínicos > 6 cm e complicações clínicas, são fatores significativamente associados ao aumento do risco de NTG pós-molar (Berkowitz *et al.*, 1987; Hou *et al.*, 2008). Estes fatores servem de base para o sistema de pontuação de risco da MH que é geralmente utilizado para a predição de NTG pós-molar (Berkowitz *et al.*, 1987; Wang *et al.*, 2017) e a indicação de quimioterapia profilática para prevenir a ocorrência de transformação maligna em mulheres com MH de alto risco. Contudo, uma vez que as evidências a favor da quimioterapia profilática são limitadas, não é atualmente recomendada pois pode resultar em aumento da resistência aos medicamentos quimioterápicos, atraso no diagnóstico da NTG e exposição prescindível

à quimiotoxicidade (Gueye *et al.*, 2014; Wang *et al.*, 2017). Isto porque a maioria das pacientes apresenta resolução espontânea da MH, sem necessidade de tratamento adicional (Seckl *et al.*, 2010; Mangili *et al.*, 2014; Ngan *et al.*, 2015).

Independentemente dos fatores do sistema de pontuação de risco da MH (Berkowitz *et al.*, 1987) terem sido associados com o desenvolvimento de NTG, estes parâmetros, particularmente as complicações clínicas, indicam gravidez molar avançada.

Depois do esvaziamento uterino de MH, essencial é o seguimento pós-molar pontual, que permite a interpretação da curva de regressão de hCG pós-molar e assegura se a paciente evoluirá para remissão espontânea ou progressão para NTG (Maestá *et al.*, 2000; Delmanto *et al.*, 2007). Os critérios diagnósticos mais importantes para o início do tratamento da NTG pós-molar são curvas de hCG em platô ou em elevação, na ausência de gravidez (Seckl *et al.*, 2010). Também são considerados parâmetros diagnósticos o hormônio hCG persistente 6 meses após o esvaziamento uterino de MH ou exame histopatológico de coriocarcinoma (FIGO Oncology Committee, 2002; Ngan *et al.*, 2015).

A partir de 2000, a classificação da NTG associa o estadiamento da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) ao sistema de escore prognóstico da Organização Mundial da Saúde (OMS) modificado (FIGO Oncology Committee, 2002). O estadiamento segundo a FIGO é feito de acordo com a distribuição anatômica do tumor: estágios I, II, III e IV. O sistema de escore prognóstico FIGO/OMS utiliza fatores de risco para a resistência à quimioterapia (FIGO Oncology Committee, 2002). Pacientes com escore ≥ 7 são diagnosticadas com NTG de alto risco e apresentam maior chance de resistência à quimioterapia por agente único (FIGO Oncology Committee, 2002; Seckl *et al.*, 2010; Lurain, 2011).

A despeito de sua eficácia, o sistema de escore prognóstico FIGO/OMS tem sido

alvo de ampla discussão visando modificações. Dos oito fatores de escore prognóstico FIGO, uma maior ênfase tem sido dada a cinco deles, que incluem tipo gravidez antecedente, intervalo de tempo entre gravidez antecedente e NTG, metástases cerebrais, extensão da doença (número de metástases) e falha de quimioterapia prévia (Lurain *et al.*, 2010; Lurain & Schink, 2012; Alifrangis *et al.*, 2013; Yang *et al.*, 2014; Yujia *et al.*, 2017; Jiang *et al.*, 2018). Por outro lado, tem-se sugerido a remoção de alguns fatores prognósticos não significativos para a predição de doença resistente, tais como idade da paciente, título de hCG sérico pré-tratamento quimioterápico e tamanho do tumor (Eysbouts *et al.*, 2017; Jiang *et al.*, 2018). Ademais, a inclusão de novos fatores prognósticos como o tipo histopatológico do tumor (coriocarcinoma) tem sido discutida (Strohl & Lurain, 2016).

Grande atenção é dispensada ao estado clínico grave de pacientes com escore prognóstico ≥ 7 devido à significativa morbidade e elevada taxa de mortalidade (de até 40%) (Kohorn *et al.*, 2014; Braga *et al.*, 2014; Xiao *et al.*, 2015; Gueye *et al.*, 2016; Nzayisenga *et al.*, 2016). Nestas pacientes, a gravidade da neoplasia está associada com metástases, complicações hemorrágicas, progressão da doença e choque séptico como complicação do tratamento quimioterápico por múltiplos agentes (Kohorn *et al.*, 2014; Braga *et al.*, 2014; Xiao *et al.*, 2015; Gueye *et al.*, 2016; Nzayisenga *et al.*, 2016).

O estado clínico das pacientes com DTG na admissão em centros especializados é consideravelmente influenciado por fatores sociais, econômicos e obstáculos aos cuidados de saúde que levam as pacientes a se apresentar em estágios avançados da doença (Kohorn *et al.*, 2014; Braga *et al.*, 2014; Clarck *et al.*, 2016). Também grandes distâncias (> 80 km) entre a residência da paciente e o centro especializado são associadas com doença de alto risco e atraso no diagnóstico e tratamento da DTG (Clarck *et al.*, 2016).

Dificuldades na integração da assistência à saúde no Brasil, levaram à estratégia de regionalização das ações de saúde a fim de facilitar o acesso aos serviços de saúde, bem como promover a equidade e integralidade da atenção à saúde no País (CONASS, 2011). Departamento Regional de Saúde (DRS), que neste estudo será denominado Região de Saúde, pode ser entendido como a divisão territorial onde está organizado um conjunto de ações e serviços, que contempla serviços públicos de saúde de diferentes níveis de complexidade de assistência e estrutura político-administrativa (Brasil, 2016). É um espaço geográfico contínuo constituído por agrupamentos de municípios limítrofes, delimitado a partir de semelhanças culturais, econômicas e sociais e de redes de comunicação e de transporte, com a finalidade de integrar a execução de ações e serviços de saúde (Agência Nacional de Saúde Suplementar, 2018).

O Estado de São Paulo abrange 17 regiões de saúde (DRS/SP) (São Paulo, 2017). Entre as unidades da federação, 26 Estados e o Distrito Federal, o Estado de São Paulo é o mais populoso com 45.094.866 habitantes em área de 248.209 km². É importante enfatizar que o Estado de São Paulo apresenta alto índice de desenvolvimento humano (0,819) e dispõe do maior número de centros de referência especializados em DTG no País (7 de um total de 42 centros brasileiros de referência) (Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia, 2017). O Centro de Doenças Trofoblásticas de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (CDTB/Unesp) integra a Região de Saúde VI (DRS/SP VI) (Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia, 2017).

Embora regulamentada a regionalização de assistência à saúde, pacientes com DTG frequentemente são encaminhadas a regiões de saúde que não aquela a qual pertence o seu município. A DTG inclui a questão da desregulação do sistema de referência. Isto porque a baixa incidência da DTG, e muitas vezes seu desconhecimento, fazem com que

determinadas regiões de saúde não possuam um centro especializado capaz de múltiplas formas de tratamento (quimioterapia, cirurgia e/ou radioterapia) e com experiência de equipe multidisciplinar para garantir adesão ao tratamento e seguimento.

O atendimento às pacientes com DTG é influenciado por desigualdades de informação entre os profissionais de área da saúde, tratamento inadequado, monitoramento irregular de hCG, falta de adesão ao seguimento e tratamento (Maestá & Braga, 2012). Estudos prévios (Brewer *et al.*, 1971; Kohorn *et al.*, 2014) observaram que a morbidade/mortalidade é nove vezes menor quando equipes experientes tratam as pacientes com DTG, comparadas àquelas tratadas por médicos que raramente se deparam com esse diagnóstico.



2. Objetivos

Objetivos

Geral: Conhecer a proveniência e as condições clínicas de admissão das pacientes com DTG (mola hidatiforme e NTG) encaminhadas para o CDTB/Unesp e relacionar tais condições com as regiões de saúde de origem da paciente.

Específicos:

1. Conhecer a proveniência das pacientes tratadas no Centro de Doença Trofoblástica de Botucatu/Universidade Estadual Paulista (CDTB/Unesp) segundo regiões de saúde (CONASS, 2011);
2. Avaliar as condições clínicas de admissão, de pacientes com mola hidatiforme por meio de sistema de escore de risco segundo Berkowitz et al. (1987);
3. Avaliar as condições clínicas de admissão, de pacientes com neoplasia trofoblástica pós-molar, conforme o sistema de escore de risco preconizado pela FIGO (2002);
4. Associar as condições clínicas de admissão, de pacientes com mola hidatiforme ou neoplasia trofoblástica pós-molar, com a região de saúde de origem da paciente.



3. Métodos

Pacientes e Métodos

Delineamento

Estudo observacional transversal de pacientes com DTG encaminhadas de regiões de saúde que pertencem ao Estado de São Paulo e avaliadas no Centro de Doença Trofoblástica de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, no período de 1990 a 2018. Pacientes de outros Estados brasileiros, diagnosticadas com NTG não molar ou com informações incompletas em prontuários médicos não foram incluídas.

O Centro de Doença Trofoblástica de Botucatu é afiliado à Universidade Estadual Paulista (CDTB/Unesp), de atenção terciária à saúde e integra a região de saúde VI (DRS/SP VI), que compreende 68 municípios. No entanto, este centro faz assistência às pacientes com DTG, independentemente da Região de Saúde à qual pertencem. No CDTB/Unesp, todo atendimento é integrado ao Sistema Único de Saúde com foco na ação integral à saúde.

O diagnóstico de MH é baseado em achados sugestivos de MHC ou de MHP na ultrassonografia pré-esvaziamento uterino, associado à dosagem de hCG. Para MHC, o aspecto ultrassonográfico é de massa heterogênea intrauterina contendo múltiplos espaços císticos, as vesículas ou vilosidades hidrópicas (Gottesfeld *et al.*, 1967). Para MHP, o diagnóstico ultrassonográfico associa-se à presença de placenta espessa com várias lesões císticas anecóicas e, em alguns casos, membranas ovulares e feto com restrição do crescimento e múltiplas malformações inerentes à triploidia (Fine *et al.*, 1989). Depois do esvaziamento uterino, o diagnóstico é confirmado por exame histopatológico (Szulman & Surti, 1978; Sebire *et al.*, 2003) e coloração imunoistoquímica com o marcador p57(KIP2) (Chilosi *et al.*, 1998). Por outro lado, o diagnóstico de NTG é definido de acordo com critérios FIGO/OMS (2002) (FIGO *Oncology Committee*, 2002): curva de hCG em platô $\geq 10\%$ por pelo menos três semanas

consecutivas (dias 1, 7, 14 e 21), curva de hCG em elevação > 10% por pelo menos duas semanas consecutivas (dias 1, 7 e 14), hCG elevado por $\geq$ seis meses após o esvaziamento uterino ou resultado de exame histopatológico de coriocarcinoma.

Fonte de informações

Os dados referentes às características demográficas, tipos de DTG (MH e NTG) e municípios de residência das pacientes foram obtidos em bancos de dados e prontuários médicos em papel e eletrônicos.

Variável independente

Região de saúde de origem da paciente com DTG. De acordo com o Conselho Nacional dos Secretários de Saúde (CONASS, 2011), o estado de São Paulo é subdividido em 17 regiões de saúde (DRS/SP). Na admissão no CDTB/Unesp, a Região de Saúde de origem da paciente foi identificada a partir do seu município de residência.

Variáveis desfecho

As condições clínicas de admissão das pacientes com MH e NTG foram consideradas variáveis desfecho. As condições clínicas das pacientes com MH foram avaliadas pelo sistema de escore de risco da gravidez molar segundo Berkowitz et al. (1987). Este escore de risco requer um conjunto de avaliações clínica, laboratorial e por imagem, conforme a Tabela 1. O escore de risco da gravidez molar considera os seguintes parâmetros: diagnóstico ultrassonográfico, tamanho uterino para a idade gestacional, valor de hCG pré-esvaziamento, diâmetro dos cistos tecaluteínicos, idade da paciente e presença de complicações clínicas. As complicações clínicas da MH verificadas foram: hemorragia levando a instabilidade hemodinâmica e transfusão de sangue; pré-eclâmpsia definida como a presença de pressão arterial $\geq$ 140/90 mmHg com proteinúria (Tranquilli et al.,

2014); hiperemese definida como cinco ou mais episódios de náuseas e vômitos por dia e uso de antieméticos; e hipertireoidismo manifesto determinado bioquimicamente por um baixo ou indetectável valor de TSH e T4 L maior que os valores de referência, em pacientes com ou sem sintomas de hipertireoidismo (LeFevre, 2015). Com base na pontuação atribuída a cada um desses parâmetros, o estado clínico de admissão da paciente com MH foi quantificado, através de um sistema de pontos que varia de 0 a 15. Pacientes com MH foram classificadas em MH de baixo risco (escore < 4) ou MH de alto risco (escore ≥ 4).

As condições clínicas das pacientes com NTG foram avaliadas por meio do sistema de classificação de estadiamento e escore de risco FIGO/OMS (2002) (Tabela 2). O estadiamento FIGO é feito de acordo com a distribuição anatômica da neoplasia: estágios I, II, III e IV e o sistema de escore de risco utiliza fatores prognósticos para a resistência à quimioterapia. Um valor de 0, 1, 2 ou 4 é dado para cada fator de risco, resultando em pontuação que varia de 0 a 25 pontos. Em função da pontuação obtida, a condição da paciente com NTG foi categorizada em NTG de baixo risco (< 6 pontos) ou NTG de alto risco (≥ 7 pontos).

Potenciais confundidores

As seguintes variáveis foram consideradas como potenciais confundidores: idade (anos completos), raça (branca/não branca), paridade (número de partos), nível de escolaridade (fundamental, médio, superior, pós-graduação), estado civil (com companheiro/sem companheiro), emprego (sim/não), conhecimento prévio sobre a DTG (sim/não).

Análise estatística

A análise da pontuação de risco da MH segundo Berkowitz et al. (1987) e do

escore FIGO para a classificação de NTG em função da região de saúde de origem foi efetuada a partir do ajuste de modelos de regressão linear com resposta normal ou assimétrica, ajustada pelos potenciais confundidores.

Os desfechos MH de alto risco (pontuação ≥ 4) e de NTG de alto risco (pontuação ≥ 7) em função da região de saúde de origem foram analisados por modelos de regressão logística, incluindo os potenciais confundidores.

As análises foram realizadas com os softwares SPSS (versão 21.0, SPSS, Inc., Chicago, IL) e R 3.4.4/2018 (The R Foundation). As associações foram consideradas estatisticamente significativas se o valor de $p < 0,05$.



4. Resultados

População do estudo

O total de 470 pacientes foram registradas no Centro de Doença Trofoblástica de Botucatu (CDTB/Unesp), no período de 1990 a 2018. Destas 470 pacientes, 366 encontraram os critérios de inclusão e 104 não foram incluídas por apresentarem NTG com antecedente de gravidez não molar (n=13), residência em outros Estados brasileiros (n=4) ou prontuários médicos incompletos (n=87) (Figura 1).

A Tabela 3 mostra a proveniência das pacientes com DTG tratadas no CDTB/Unesp, durante o período do estudo. Das 17 regiões de saúde do Estado de São Paulo, oito realizaram encaminhamentos para o CDTB/Unesp. Aproximadamente 30% das pacientes encaminhadas foram provenientes de outras regiões de saúde, com residência em municípios fora da região do CDTB/Unesp, Região de Saúde VI (Bauru). As regiões de saúde VI (Bauru) (73,5%), XVI (Sorocaba) (19,1%) e IX (Marília) (4,1%) foram as responsáveis pelo maior número de encaminhamentos.

No geral, a maioria das pacientes encaminhadas ao CDTB/Unesp era jovem (mediana de idade = 23 anos, min-máx, 13-52), de cor branca (74,8%), nulípara (51,1%), com baixa escolaridade (50%), vivia com companheiro (77,8%). Das 258 pacientes que não eram adolescentes, 120 pacientes (46,5%) não possuíam emprego. Conhecimento prévio sobre DTG foi baixo (3 pacientes/366; 0,8%). Na admissão, mola hidatiforme completa foi mais comum (72,4%). Trinta e uma pacientes (8,6%) foram encaminhadas para tratamento de NTG (Tabela 4).

As Tabelas 5 e 6 mostram o estado clínico na admissão de pacientes com MH. Em geral, a maioria das pacientes (58,8%) foi encaminhada com MH de alto risco (escore $\geq$ 4), conhecendo-se que molas completas apresentaram mediana de escore de risco alto (mediana = 5, variação 1-11) e molas parciais escore baixo (mediana = 1, variação 0 – 6).

De nota, na região de saúde IX (Marília), o escore de risco da MH foi significativamente maior em comparação com outras regiões (IX = 7 vs. XVI = 5 vs. VI = 4; $p = 0,004$).

Regressão linear múltipla revelou que pacientes encaminhadas das regiões IX (Marília) [$\beta = 2,38$ (0,87 – 3,88), $p = 0,002$] e XVI (Sorocaba) [$\beta = 0,78$ (0,02 – 1,55), $p = 0,045$] apresentaram pontuação aumentada quando comparadas àquelas provenientes da região VI (Bauru). Embora não estatisticamente significativo, o conhecimento prévio da DTG diminuiu o escore de risco da MH em 1,68 pontos (IC95%: -4,78 – 1,41, $p = 0,287$) (Tabela 7).

As Tabelas 8 e 9 apresentam o estado clínico na admissão de pacientes com NTG. De acordo com o sistema de estadiamento FIGO (2002), 24 pacientes foram classificadas como estágio I (77,4%), 1 paciente como estágio II (3,2%) e 6 pacientes como estágio III (19,4%). A mediana do escore prognóstico FIGO foi 3 (variação 1 – 14). Vinte e dois por cento das pacientes com NTG direcionadas ao CDTB/Unesp apresentavam doença metastática com escore de alto risco. A comparação entre as regiões que mais encaminharam mostrou maior proporção de NTG de alto risco em pacientes procedentes da região XVI (Sorocaba) (40%), embora significância estatística não tenha sido alcançada ($p = 0,375$).

Regressão linear múltipla evidenciou que pacientes com NTG encaminhadas da região XVI (Sorocaba) tiveram escore de risco FIGO (2002) aumentado em 3,42 pontos, quando comparadas àquelas da região VI (Bauru) [$\beta = 3,32$, IC95% (0,78 – 5,87), $p = 0,010$] (Tabela 10).

Discussão

Doença trofoblástica gestacional, não obstante a baixa incidência, é relevante pelo acometimento de mulheres jovens, em idade fértil e em plena fase de desenvolvimento psicossocial e econômico (Ferreira et al., 2009; Di Mattei et al., 2016). Por se tratar de doença desconhecida, até mesmo pelos profissionais da área de saúde (Di Mattei et al., 2016), uma pior condição clínica de admissão é prevista em mulheres procedentes de outras regiões de saúde, que não dispõem de centro especializado no tratamento e seguimento de DTG. O presente estudo representa o primeiro a examinar a relação entre o estado clínico de admissão de pacientes com DTG, em centro especializado, e a região de saúde de origem da paciente.

Sobre a proveniência das pacientes do CDTB/Unesp, a região de saúde responsável pela maioria dos encaminhamentos (70%) foi a região VI (Bauru), seguida pelas regiões XVI (Sorocaba), IX (Marília), X (Piracicaba) e I (Grande São Paulo), que juntas representam aproximadamente 30% dos encaminhamentos restantes. Nota-se que, com exceção da região da Grande São Paulo, todas essas regiões são limítrofes à região VI (Bauru), onde se localiza o CDTB/Unesp. Portanto, o maior afluxo de pacientes vindos dessas regiões poderia ser facilmente explicado como sendo resultado de uma menor distância a ser percorrida pelas pacientes. Entretanto, tais regiões são bastante extensas, compreendendo cidades que distam por volta de 200 km do CDTB/Unesp. Além do mais, 22% de nossas pacientes residem em regiões mais próximas de outros centros especializados (São Paulo, Jundiaí, Campinas, Ribeirão Preto). Isto chama a atenção, porque as mídias sociais ligadas à DTG orientam as pacientes a buscarem atendimento em centros especializados mais próximos do domicílio (Diniz et al., 2016; Febrasgo.org.br; www.facebook.com.br).

Com 30 anos de experiência em DTG, o propósito da implantação e manutenção do CDTB/Unesp foi melhorar a qualidade de vida das pacientes e famílias que passam pela DTG. Isto por intermédio da acessibilidade, atendimento multidisciplinar e incorporação de múltiplas formas de tratamento (quimioterapia, cirurgia e radioterapia), sem duplo seguimento. Importante enfatizar que desde o seu início, o CDTB/Unesp vincula assistência, ensino e pesquisa, agiliza o resultado de resultado de hCG quantitativo (no mesmo dia da consulta) e o estadiamento e início do tratamento quimioterápico dentro de 24 horas, conforme diretrizes internacionais (Lok et al., 2020). Por ser todo atendimento no CDTB/Unesp integrado ao Sistema Único de Saúde (SUS), não há necessidade de esperar aprovação para liberação dos medicamentos quimioterápicos. Estes são prontamente disponibilizados depois da prescrição médica por especialista (I.M.). Além disso, a parceria do CDTB/Unesp com o *New England Trophoblastic Disease Center* (EUA) mantém atualização do tratamento e maior visibilidade da Instituição.

Segundo o escore de risco de Berkowitz et al. (1987), a maioria das pacientes encaminhadas com MH (58,8%) apresentaram pontuação > 4 , com destaque para pacientes de outras regiões que não aquelas da região de saúde VI (Bauru). Pacientes provenientes da região XVI (Sorocaba) tiveram escore de risco aumentado em 0,78 enquanto aquelas da região IX (Marília) mostraram pontuação aumentada em 2,38, em comparação às pacientes pertencentes à região VI (Bauru). A observação destes resultados pode estar relacionada a vários fatores: 1) ineficiência do sistema de referência, que torna necessária a realização de consultas em diferentes centros de cuidado à saúde até acessar o centro especializado (Braga et al., 2016; Diniz et al., 2018); 2) início tardio do pré-natal conforme reconhecido pela Organização Mundial da Saúde que aponta o fato de muitas mulheres de países em desenvolvimento não receberem assistência pré-natal

precoce (OMS, 2016; Soares et al., 2016); 3) não realização de ultrassonografia e teste de hCG quantitativo na urgência diante da queixa de *spotting* marrom/escuro, muitas vezes não distinguível de ameaça de abortamento (Sun et al., 2015; Berkowitz & Goldstein, 2013); 4) e lacunas no conhecimento de DTG pelos profissionais da área de saúde, por ser tópico pouco discutido nos cursos de graduação e de especialização.

Mesmo na fase assintomática, a MH deveria ser considerada urgência médica (Braga et al., 2020) e esvaziamento uterino em centro especializado evita complicações e assegura o monitoramento do hormônio hCG em programa de seguimento pós-molar (Dantas et al., 2012).

O achado de que poucas pacientes, menos de 1%, tinham conhecimento prévio de DTG é concordante com outros estudos (Di Mattei et al., 2016). Estas pacientes apresentaram pontuação menor no escore de risco da MH ($\beta = -1,68$), que mostra o efeito protetor do conhecimento prévio da doença. Apesar de informações sobre DTG estarem disponíveis em mídias digitais (Febrasgo.org.br; www.facebook.com.br), as pacientes e suas famílias só buscam informação sobre a doença depois do diagnóstico.

Entre pacientes encaminhadas com MH complicada com NTG, a mediana do escore FIGO, prognóstico da NTG, foi 3. Este valor é alto quando comparado ao de pacientes que recebem tratamento inicial da MH e seguimento em centro especializado (Dantas et al., 2012). De nota, estudos prévios mostraram que a cada incremento de um ponto no escore de risco FIGO associa-se um aumento médio de 17 dias ao tempo para a normalização de hCG, acarretando uma maior duração do tratamento quimioterápico (Goldstein et al., 2012; Maestá et al., 2013).

A proporção de NTG de alto risco entre as participantes deste estudo foi elevada (22,6%) em comparação à observada em centros especializados de países desenvolvidos (2,7% - 6,3%) (Sita-Lumsden et al., 2012; Maestá et al., 2013). Pacientes encaminhadas

pela região de saúde XVI (Sorocaba) apresentaram escore prognóstico aumentado (3,42) de forma suficiente para alterar a classificação da NTG de baixo para alto risco. Estes achados suscitam várias argumentações: 1) uma região de saúde consiste em uma estrutura político-administrativa independente. Deste modo, as pacientes com NTG sujeitam-se a indicação da Central de Regulação de Oferta de Serviços de Saúde (CROSS), que nem sempre encaminham a paciente a um centro especializado e no tempo adequado; 2) sabe-se que grandes distâncias (> 80 km) entre a residência das pacientes e o centro especializado pioram o prognóstico, pois levam a paciente a postergar a busca por assistência devido a dificuldades de deslocamento e por ter que se ausentar por mais tempo do trabalho. Essa demora propicia a apresentação da paciente em estágios mais avançados da NTG (Clark et al., 2016) e de outros tumores ginecológicos (Bristow et al., 2014). Consequentemente, barreiras geográficas afetam desproporcionalmente mulheres de baixo status socioeconômico (Bristow et al., 2014); e 3) e que residam em municípios do interior do Estado de São Paulo, que não possuam profissionais qualificados e prática em DTG (Maestá & Braga, 2012; Diniz et al., 2016).

Em conclusão, nossos dados indicam que 30% das pacientes foram provenientes de outras regiões que não a de nosso centro; no geral, pacientes com MH apresentaram estado clínico na admissão com pontuação de alto risco (> 4), de acordo com os parâmetros prognósticos segundo Berkowitz et al. (1987); pacientes encaminhadas com MH complicada com NTG tiveram proporção relevante de NTG de alto risco (≥ 7) conforme os fatores de risco FIGO (2002); piores condições clínicas de admissão de pacientes com MH ou NTG podem estar associadas à origem geográfica, regiões de saúde, fora da abrangência do centro especializado. Isto evidencia as dificuldades e ineficiência do sistema de referência no que corresponde à DTG. É primordial a compreensão de que estas doenças da placenta, MH e NTG, têm a característica de evolução rápida pela elevada fração de crescimento do trofoblasto placentário. Então, o encaminhamento precoce para centro especializado contribui substancialmente para a melhoria no cuidado e bem-estar das pacientes e suas famílias.



7. Referências

Agência Nacional de Saúde Suplementar [Internet]. Rio de Janeiro: ANS; 2018 [citado 24 Jun 2018]. Disponível em:

http://www.ans.gov.br/aans/index.php?option=com_centraldeatendimento&view=pergunta&resposta=963&historico=17506036.

Alifrangis C, Agarwal R, Short D, Fisher RA, Sebire NJ, Harvey R, et al. EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic neoplasia: good outcomes with induction low-dose etoposide-cisplatin and genetic analysis. *J Clin Oncol*. 2013;31(2):280-6.

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

Berkowitz RS, Goldstein DP, DuBeshter B, Bernstein MR. Management of complete molar pregnancy. *J Reprod Med*. 1987;32(9):634-9.

Berkowitz RS, Goldstein DP. Clinical practice. Molar pregnancy. *N Engl J Med*. 2009;360(16):1639-45.

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

Braga A, Burlá M, Freitas F, Uberti E, Viggiano M, Sun SY, et al. Centralized coordination of decentralized assistance for patients with gestational trophoblastic disease in Brazil: a viable strategy for developing countries. *J Reprod Med*. 2016;61(5-6):224-9.

Braga A, Uberti EM, Fajardo M C, Viggiano M, Sun SY, Grillo BM, et al. Epidemiological report on the treatment of patients with gestational trophoblastic disease in 10 Brazilian referral centers: results after 12 years since International FIGO 2000 Consensus. *J Reprod Med*. 2014;59(5-6):241-7.

*International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journal: sample references [Internet]. Bethesda: U.S. National Library of Medicine; 2017 [last updated 2017 Dec 28; cited 2018 May2]. Available from:http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

Washington: NLM; 2008. 337p.

Brasil. Ministério da Saúde. Brasília. Ministério da Saúde; 2016 [citado 4 Set 2017]. Disponível em: www.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2016/prt0204_17_02_2016

Brewer JI, Eckman TR, Dolkart RE, Torok EE, Webster A. Gestational trophoblastic disease. A comparative study of the results of therapy in patients with invasive mole and with choriocarcinoma. *Am J Obstet Gynecol.* 1971;109(2):335-40.

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;59(5-6):235-40.

Chilosi M, Lestani M, Piazzola E, Guasparri I I, Mariuzzi GM. Genomic imprinting in human biology and pathology. *Adv Clin Path.* 1998;2(1):15-24.

Clark LH, Staley SA, Barber EL, Wysham WZ, Kim KH, Soper JT. The effect of distance traveled on disease outcomes in gestational trophoblastic neoplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(2):217.e1-5. doi: 10.1016/j.ajog.2016.02.008.

CONASS - Conselho Nacional de Secretários de Saúde (BR) [Internet]. Brasília: CONASS; 2011 [citado 2 Set 2017]. Disponível em: www.conass.org.br.

CROSS - Centro Regulação Oferta Serviço e Saúde [Internet]. São Paulo: CROSS; 2016 [citado 3 Dez 2019]. Disponível em www.cross.saude.sp.gov.br

Dantas PR, Maestá I, Cortés-Charry R, Growdon WB, Braga A, Rudge MV, et al. Influence of hydatidiform mole follow-up setting on postmolar gestational trophoblastic neoplasia outcomes: a cohort study. *J Reprod Med.* 2012;57(7-8):305-9.

Delmanto LRMG, Maestá I, Braga A, Michelin OC, Passos JRS, Gaiotto FR, et al. 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.

Diniz MV, Sun SY, Barsottini C, Viggiano M, Signorini Filho RC, Pimenta BSO, et al. Experience with the use of an online community on Facebook for brazilian patients with gestational trophoblastic disease: netnography study. *J Med Internet Res.* 2018;e10897. doi: 10.2196/10897.

Diver EJ, Horowitz NS, Goldstein DP, Bernstein M, Berkowitz RS, Growdon WB. Timing of referral to the new england trophoblastic disease center: does referral with molar pregnancy versus postmolar gestational trophoblastic neoplasia affect outcomes? *J Reprod Med.* 2016;61(5-6):187-91.

Eysbouts YK, Ottevanger PB, Massuger LFAG, IntHout J, Short D, Harvey R, et al. Can

the FIGO 2000 scoring system for gestational trophoblastic neoplasia be simplified? A new retrospective analysis from a nationwide dataset. *Ann Oncol*. 2017;28(8):1856-61.

Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Onde a paciente com mola hidatiforme deve ser tratada? [Internet]. Rio de Janeiro: FEBRASGO; 2017 [citado 13 Set 2017]. Disponível em: <https://www.febRASGO.org.br/noticias/item/206-onde-a-paciente-com-mola-deve-ser-tratada>

Feltmate CM, Growdon WB, Wolfberg AJ, Goldstein DP, Genest DR, Chinchilla ME, et al. Clinical characteristics of persistent gestational trophoblastic neoplasia after partial hydatidiform molar pregnancy. *J Reprod Med*. 2006;51(11):902-6.

FIGO Oncology Committee. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000. *Int J Gynecol Obstet*. 2002;77(3):285-7.

Fine C, Bundy AL, Berkowitz RS, Boswell SB, Berezin AF, Doubilet PM. Sonographic diagnosis of partial hydatidiform mole. *Obstet Gynecol*. 1989;73(3 Pt 1):414-8.

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.

Gottesfeld KR, Taylor ES, Thompson HE, Holmes JH. Diagnosis of hydatidiform mole by ultrasound. *Obstet Gynecol*. 1967;30(2):163-71.

Gueye M, Kane-Gueye SM, Ndiaye-Gueye MD, Mbaye M, Diouf AA, Niang MM, et al. Gestational trophoblastic neoplasia after achieving a nondetectable serum human chorionic gonadotrophin level. *BJOG*. 2014;121(11):1415-20.

Gueye M, Ndiaye-Gueye MD, Kane-Gueye SM, Gassama O, Diallo M, Moreau JC. Diagnosis, treatment and outcome of gestational trophoblastic neoplasia in a low resource income country. *Int J MCH AIDS*. 2016;5(2):112-8.

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

Jiang F, Wan XR, Xu T, Feng FZ, Ren T, Yang JJ, et al. Evaluation and suggestions for improving the FIGO 2000 staging criteria for gestational trophoblastic neoplasia: a ten year review of 1420 patients. *Gynecol Oncol*. 2018;149(3):539-44.

Kohorn EI. Worldwide survey of the results of treating gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med.* 2014;59(3-4):145-53.

Lurain JR, Schink JC. Importance of salvage therapy in the management of high-risk gestational trophoblastic neoplasia. *J Reprod Med.* 2012;57(5-6):219-24.

Lurain JR, Singh DK, Schink JC. Management of metastatic high-risk gestational trophoblastic neoplasia: FIGO stages II-IV: risk factor score ≥ 7 . *J Reprod Med.* 2010;55(5-6):199-207.

Lurain JR. Gestational trophoblastic disease II: classification and management of gestational trophoblastic neoplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(1):11-8.

Maestá I, Braga A. Challenges of the treatment of patients with gestational trophoblastic disease. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2012;34(4):143-6.

Maestá I, Rudge MVC, Passos 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.

Mangili G, Giorgione V, Gentile C, Bergamini A, Pella F, Almirante G, et al. Hydatidiform mole: age-related clinical presentation and high rate of severe complications in older women. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014;93(5):503-7.

Ngan HY, Seckl MJ, Berkowitz RS, Xiang Y, Golfier F, Sekharan PK, et al. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015;131 Suppl 2:S123-6.

Nzayisenga I, Segal R, Pritchett N, Xu MJ, Park PH, Mpanumusingo EV, et al. Gestational trophoblastic neoplasia treatment at the Butaro Cancer Center of Excellence in Rwanda. *J Glob Oncol.* 2016;2(6):365-74.

Organização Mundial de Saúde. Recomendações da OMS sobre cuidados pré-natais para uma experiência positiva na gravidez [Internet]. Genebra: OMS; 2016 [citado 2 Set 2017]. Disponível em: www.who.int/iris/bitstream/10665/250800/2/WHO-RHR-16.12.

São Paulo. Secretaria da Saúde. Regionalização no Estado de São Paulo – Mapa do Estado de São Paulo e distribuição dos municípios segundo Regiões de Saúde, Departamentos Regionais de Saúde (DRS) e RRAS [Internet]. São Paulo: Secretaria da Saúde; 2017 [citado 2 Set 2017]. Disponível em: <http://www.saude.sp.gov.br/ses/perfil/profissional-da-saude/informacoes-de-saude/-regionalizacao-no-estado-de-sao-paulo>.

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;23(3):287-96. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2009.01.007.

Sebire NJ, Makrydimas G, Agnantis NJ, Zagorianakou N, Rees H, Fisher RA. Updated diagnostic criteria for partial and complete hydatidiform moles in early pregnancy. *Anticancer Res.* 2003;23(2C):1723-8.

Seckl MJ, Fisher RA, Salerno G, Rees H, Paradinas FJ, Foskett M, et al. Choriocarcinoma and partial hydatidiform moles. *Lancet.* 2000;356(9223):36-9.

Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *Lancet.* 2010;376(9742):717-29.

Sita-Lumsden A, Short D, Lindsay I, Sebire NJ, Adjogatse D, Seckl MJ, Savage PM. Treatment outcomes for 618 women with gestational trophoblastic tumours following a molar pregnancy at the Charing Cross Hospital, 2000-2009. *Br J Cancer.* 2012;107(11):1810-4.

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

Strohl AE, Lurain JR. Postmolar choriocarcinoma: an independent risk factor for chemotherapy resistance in low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol.* 2016;141(2):276-80.

Sun SY, Goldstein DP, Bernstein MR, Horowitz NS, Mattar R, Maestá I, 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. *J Reprod Med.* 2016;61(5-6):210-4.

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

Szulman AE, Surti U. The syndromes of mole. II. Morphologic evolution of the complete and partial mole. *Am J Obstet Gynecol.* 1978;132(1):20-7.

Wang Q, Fu J, Hu L, Fang F, Xie L, Chen H, et al. Prophylactic chemotherapy for hydatidiform mole to prevent gestational trophoblastic neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;9:CD007289.

Xiao C, Yang J, Zhao J, Ren T, Feng F, Wan X, et al. Management and prognosis of patients with brain metastasis from gestational trophoblastic neoplasia: a 24-year experience in Peking union medical college hospital. *BMC Cancer*. 2015;15:318. doi: 10.1186/s12885-015-1325-7.

Yang J, Xiang Y, Wan X, Feng F, Ren T. Analysis of the prognosis and related factors for patients with stage IV gestational trophoblastic neoplasia. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(3):594-9.

Yujia K, Yang J, Fang J, Zhao J, Ren T, Li J, et al. Clinical characteristics and prognosis of ultra high-risk gestational trophoblastic neoplasia patients: a retrospective cohort study. *Gynecol Oncol*. 2017;146(1):81-6.

8. Figura e Tabelas

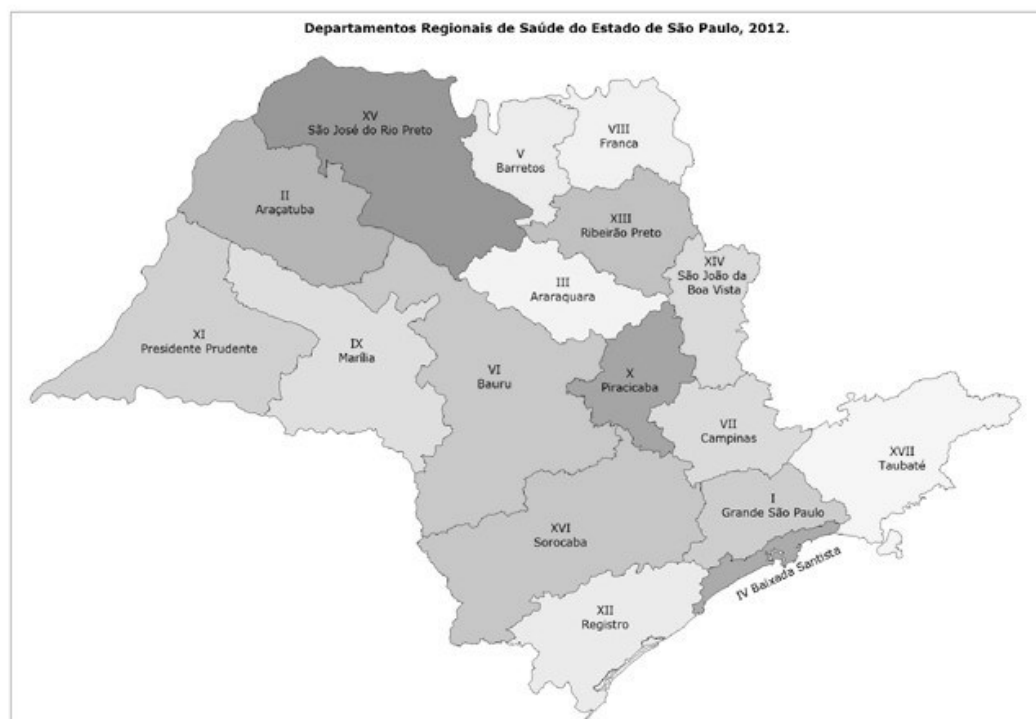


Tabela 1. Sistema de escore para pacientes com mola hidatiforme *

Fator prognóstico	Escore			
	0	1	2	3
U/S diagnóstico	Parcial	Completa	Recorrente	
Tamanho uterino para IG (meses)	≤ 1	> 1	> 2	> 3
Valor de hCG (mUI/mL)	< 50.000	> 50.000 a < 100.000	≥ 100.000 a $< 1.000.000$	$\geq 1.000.000$
Diâmetro dos cistos tecaluteínicos (cm)	-	< 6	≥ 6 a < 10	≥ 10
Idade da paciente (anos)	-	< 20	≥ 40	> 50
Complicações clínicas**	-	≥ 1	-	-

*Referência: Berkowitz RS, Goldstein DP, Dubeshter B, Bernstein M. Management of complete molar pregnancy, *Journal of Reproductive Medicine* 1987;32(9):634–9.

Baixo risco é definido por escore < 4 ; alto risco é definido por escore ≥ 4

U/S: ultrassonografia; IG: idade gestacional; hCG: gonadotrofina coriônica humana

**hiperemese, hipertireoidismo, pré-eclâmpsia, embolização trofoblástica, coagulação intravascular disseminada.

Tabela 2. Sistema de estadiamento e escore de risco para pacientes com neoplasia trofoblástica gestacional *

Estadiamento				
Estadio I	Doença restrita ao corpo do útero			
Estadio II	NTG em pelvis, vagina, anexos, ligamento largo			
Estadio III	NTG com extensão para os pulmões, com ou sem envolvimento genital			
Estadio IV	Todos os outros locais de metástases			
Escore de risco	0	1	2	4
Idade (anos)	< 40	≥ 40	–	–
Gestação anterior	Mola	Aborto	Termo	–
Intervalo (meses) entre gestação antecedente e NTG	< 4	4 – 6	7 – 12	> 12
hCG (mUI/ml) pré-tratamento NTG	<10 ³	10 ³ < 10 ⁴	10 ⁴ < 10 ⁵	≥ 10 ⁵
Maior tumor(cm), incluindo útero	–	3 - 4cm	≥ 5cm	–
Sítio de metástases	–	Baço, rim	Gastrointestinal	Cérebro, fígado
Nº de metástases	–	1 – 4	5 – 8	> 8
Falha quimioterapia	–		Agente único	2 ou mais agentes

*Referência: FIGO Oncology Committee, FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000, *Int. J. Gynecol. Obstet.* 77 (2002) 285-287.

Baixo risco é definido por escore < 7; alto risco é definido por escore ≥ 7

NTG: neoplasia trofoblástica gestacional; hCG: gonadotrofina coriônica humana.

Tabela 3. Região de saúde de origem das pacientes com DTG atendidas no CDTB/Unesp, 1990-2018 (n = 366).

Região de Saúde	N	%
I (Grande São Paulo)	4	1,1
VI (Bauru)	269	73,5
VII (Campinas)	1	0,3
IX (Marília)	15	4,1
X (Piracicaba)	5	1,4
XII (Registro)	1	0,3
XIII (Ribeirão Preto)	1	0,3
XVI (Sorocaba)	70	19,1

DTG: Doença trofoblástica gestacional; CDTB/Unesp: Centro de Doença Trofoblástica de Botucatu/Universidade Estadual Paulista.

Tabela 4. Características demográficas e tipo de DTG das pacientes encaminhadas para o CDTB/Unesp, 1990-2018 (n = 366).

Variável	Resumo	
Variáveis demográficas		
Idade, mediana (min-máx.)	23 (13-52)	
Idade		
10-19	108	29,5
20-39	235	64,2
≥ 40	23	2,3
Raça		
Branca	273	74,8
Não branca	92	25,2
Não conhecida	1	0,3
Paridade, mediana (min-máx.)	0 (0-8)	
Paridade		
Nulípara	187	51,1
Primípara	106	29,0
Multípara	73	19,9
Escolaridade		
Fundamental	181	50,0
Médio	152	42,0
Superior	29	8,0
Pós-graduação	4	1,1
Estado civil ^a		
Solteira	81	24,2
Casada / União estável	284	77,8
Emprego ^b		
Sim	138	53,5
Não	120	46,5
Conhecimento prévio de DTG	3	0,8
Tipo de DTG		
MHP	70	19,1
MHC	265	72,4
NTG baixo risco	24	6,6
NTG alto risco	7	1,9

DTG: Doença trofoblástica gestacional; CDTB/Unesp: Centro de Doença Trofoblástica de Botucatu/Universidade Estadual Paulista.

^a Informação não disponível para uma paciente.

^b Não foram incluídas as adolescentes (108).

Tabela 5. Condições clínicas de admissão de pacientes com mola hidatiforme por meio de sistema de escore de risco segundo Berkowitz et al. (1987) (n=335).

Variável		Resumo
Escore, mediana (min-máx) – MH		4 (0-11)
Escore, mediana (min-máx) – MHP		1 (0 -6)
Escore, mediana (min-máx) – MHC		5 (1–11)
Escore Berkowitz et al. (1987)		
Baixo risco (escore < 4)	138	41,2%
Alto risco (escore ≥ 4)	197	58,8%

Tabela 6. Comparação entre regiões de saúde com maior número de encaminhamentos em relação ao escore do risco da mola hidatiforme na admissão (n = 329).

Variável	VI (Bauru)	XVI (Sorocaba)	IX (Marília)	p
Escore, mediana – MH	4 (0 - 11)	5 (0 - 11)	7 (2 - 10)	0.004 ⁽¹⁾
Escore Berkowitz et al.				
Baixo risco (escore < 4)	115 (44,9%)	19 (31,7%)	3 (23,1%)	0.070 ⁽²⁾
Alto risco (escore ≥ 4)	141 (55,1%)	41 (68,3%)	10 (76,9%)	

(1) Kruskal-Wallis

(2) Exato de Fisher

Tabela 7. Regressão linear múltipla para associação das condições clínicas de admissão das pacientes com mola hidatiforme em função da região de saúde de origem.

Variável	β	IC95%		p
Região de saúde (Ref: Bauru)				
Sorocaba	0,78	0,02	1,55	0,045
Marília	2,38	0,87	3,88	0,002
Idade (anos)	-0,03	-0,08	0,02	0,244
Número de partos	0,10	-0,21	0,41	0,516
Raça não branca	0,20	-0,48	0,87	0,569
Escolaridade (Ref: Fundamental)				
Médio	-0,65	-1,28	0,01	0,045
Superior/Pós-graduação	-0,12	-1,43	1,19	0,860
Estado civil com companheiro	-0,36	-1,09	0,33	0,326
Tem emprego	0,20	-0,47	0,90	0,544
Tem conhecimento sobre MH	-1,68	-4,78	1,41	0,287

Tabela 8 – Condições clínicas de admissão de pacientes encaminhadas com neoplasia trofoblástica pós-molar conforme o sistema de escore de risco preconizado pela FIGO (2002) (n=31).

Variável		
Escore FIGO, mediana	3 (1-14)	
Escore baixo risco < 7	2 (1 – 6)	
Escore alto risco ≥ 7	7 (7 – 14)	
Doença metastática	7 (22,6%)	
Escore de baixo risco 0 – 6	24 (77,4%)	
Escore de alto risco ≥ 7	7 (22,6%)	
Estadiamento		
I	24	77,4 %
II	1	3,2%
III	6	19,4%
IV	0	0
Total	31	100%

Tabela 9. Comparação entre regiões de saúde com maior número de encaminhamentos em relação ao sistema de escore de risco para neoplasia trofoblástica gestacional preconizado pela FIGO (2002) (n=25).

Variável	Região de Saúde VI (Bauru)	XVI (Sorocaba)	IX (Marília)	p
Escore de risco FIGO	3 (1– 7)	4 (2-4)	1,5 (1-2)	0,085 ⁽¹⁾
Escore de risco FIGO				
Escore 0 – 6	11 (84,6%)	6 (60,0%)	2 (100%)	0,375 ⁽²⁾
Escore $\geq$ 7	2 (15,4%)	4 (40,0%)	0 (0,0%)	
Estadiamento				
I	10 (76,9%)	7 (70,0%)	2 (100,0%)	
II	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,300 ⁽²⁾
III	3 (23,1%)	3 (30,0%)	0 (0,0%)	
IV	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	

(1) Kruskal-Wallis

(2) Exato de Fisher

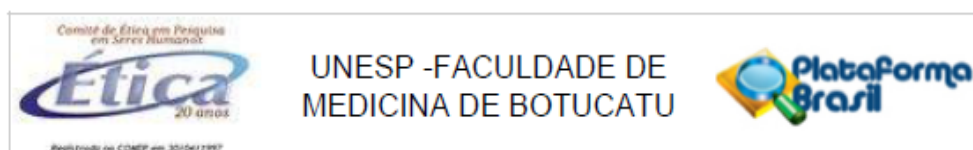
Tabela 10. Regressão linear múltipla para associação das condições clínicas de admissão das pacientes com neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) em função da região de saúde de origem.

Variável	β	IC95%		P
Região de saúde (Ref: Bauru)				
Sorocaba	3,32	0,78	5,87	0,010
Marília	-1,51	-5,72	2,70	0,481
Idade (em anos)	0,16	0,00	0,33	0,048
Número de partos	-1,56	-2,87	-0,03	0,046
Raça não branca	-0,37	-3,03	2,31	0,783
Escolaridade (Ref: Fundamental)				
Médio	0,83	-1,78	3,43	0,534
Superior/Pós-graduação	-3,24	-6,97	0,50	0,089
Estado civil com companheiro	-2,37	-6,50	1,76	0,260
Tem emprego	0,16	-2,14	2,45	0,892
Tem conhecimento sobre a doença	-	-	-	-

Não foi possível estimar o efeito do conhecimento sobre NTG devido ao tamanho da amostra. Nenhuma paciente com NTG tinha conhecimento prévio sobre a doença.



Anexos



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Origem geográfica e estado clínico na admissão de pacientes com doença trofoblástica gestacional em um centro de referência especializado no Estado de São Paulo, Brasil

Pesquisador: VALDETE APARECIDA RIBEIRO DA SILVA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 96348318.5.0000.5411

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.879.153

Apresentação do Projeto:

Projeto de mestrado, onde o pesquisador discorre sobre as Doenças Trofoblásticas Gestacionais (DTG) que são a mola hidatiforme (MH) e neoplasia trofoblástica gestacional (NTG). A importância da mola hidatiforme (MH) reside em seu potencial de malignidade e apesar dos exames de rotina no primeiro trimestre (como ultrassonografia) e a maior sensibilidade dos testes quantitativos de hCG tenham facilitado o diagnóstico precoce da MH, em regiões onde esses exames complementares não são prontamente disponíveis ainda se observa gravidez molar avançada com complicações clínicas relacionadas ao diagnóstico tardio. Depois do esvaziamento uterino de MH, é essencial o seguimento para averiguar se a paciente evoluirá para remissão espontânea ou progressão para NTG. O estado clínico das pacientes com DTG na admissão em centros especializados é consideravelmente influenciado por fatores sociais, econômicos e obstáculos aos cuidados de saúde, assim também como grandes distâncias (> 80 km) entre a residência da paciente e o centro especializado são associadas com doença de alto risco e atraso no diagnóstico e tratamento da DTG. O Centro de Doenças Trofoblásticas de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (CDTB/Unesp) integra a Região de Saúde VI. O objetivo é conhecer as condições clínicas de admissão das pacientes com DTG (Mola hidatiforme e NTG), encaminhadas para o CDTB/Unesp e relacioná-las com as regiões de saúde de origem da paciente.

Estudo observacional transversal que incluirá 410 pacientes com DTG encaminhadas de regiões de

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1809

E-mail: cep@fmb.unesp.br

