



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
MATERNIDADE ESCOLA
PROGRAMA DE MESTRADO PROFISSIONAL EM
SAÚDE PERINATAL**



VANESSA CAMPOS BAPTISTA

**É A QUIMIOTERAPIA SEMPRE NECESSÁRIA PARA PACIENTES COM
NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL NÃO METASTÁTICA APÓS
DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO DE CORIOCARCINOMA?**

RIO DE JANEIRO
2020



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
MATERNIDADE ESCOLA
PROGRAMA DE MESTRADO PROFISSIONAL EM
SAÚDE PERINATAL



VANESSA CAMPOS BAPTISTA

É A QUIMIOTERAPIA SEMPRE NECESSÁRIA PARA PACIENTES COM
NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL NÃO METASTÁTICA APÓS
DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO DE CORIOCARCINOMA?

Dissertação de Mestrado apresentada ao programa de Mestrado Profissional em Saúde perinatal, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Saúde Perinatal.

Orientador: Prof. Dr. Antônio Rodrigues Braga Neto

RIO DE JANEIRO
2020

Reservado para elaboração da bibliotecária DA FICHA CATALOGRÁFICA após defesa

RIO DE JANEIRO
2020

**É A QUIMIOTERAPIA SEMPRE NECESSÁRIA PARA PACIENTES COM
NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL NÃO METASTÁTICA APÓS
DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO DE CORIOCARCINOMA?**

VANESSA CAMPOS BAPTISTA

Orientador: Prof. Dr. Antônio Rodrigues Braga Neto

Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Mestrado Profissional em
Saúde Perinatal, da Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro,
como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Saúde
Perinatal.

Aprovada por:

Presidente: Prof. Dr. Antônio Rodrigues Braga Neto

Profa. Dr^a. Lilian Padrón da Silveira

Profa. Dr^a. Andréia Cristina de Melo

Prof. Dr. Joffre Amim Junior

Profa. Dr^a. Patrícia Rangel Sobral Dantas

RIO DE JANEIRO
2020

AGRADECIMENTOS

A Deus por sua misericórdia que se renova a cada dia, pela sustentação e força em meio a turbulência. Um refúgio em tempos de angústia, permitindo a PAZ que excede todo entendimento, guardando meu coração e sentimento em Cristo Jesus.

Ao meu orientador, Professor Antônio Rodrigues Braga Neto, por sua paciência, direção, disponibilidade e capacidade de transmitir seu saber e entusiasmo nessa jornada que está apenas no início. Minha gratidão por ter dividido mais que educação acadêmica, conhecimento científico e prático. Iniciamos com a orientação acadêmica e acredito ter sido presenteada por sua amizade, tendo minha gratidão e também amizade eterna.

Ao meu marido e parceiro de vida, Luiz Baptista Neto, que me apoia e incentiva em todos os sonhos.

Aos meus pais, Manuel Carlos e Nádia, que desafiam e estimulam. A quem devo o que sou e serei eternamente grata.

Ao meu irmão Henrique e minha cunhada Marianna pela alegria que proporcionaram com a chegada da Antonella.

A minha amiga Berenice Nogueira Torres Timbó, por ter estimulado esse sonho e mostrado o caminho.

Ao grupo de médicos da Associação Brasileira de Doença Trofoblástica Gestacional, que vivencia a Mola em todo tempo, permitindo a disseminação do conhecimento e do cuidado com as “flores trofoblásticas” em todo o Brasil.

Aos professores da Harvard Medical School, Brigham and Women's Hospital, New England Trophoblastic Disease: Ross Berkowitz, Neil Horowitz e Kevin Elias, pelos valiosos momentos compartilhando conhecimento pela videoconferência mensal e alguns momentos de forma presencial. Gentilmente orientando e direcionando nossas pesquisas.

Aos médicos do ambulatório de Mola, na Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro, por fazerem parte desse desafio no cuidado e estudo dessas pacientes: Ana Clara Canelas, Cecilia Canedo, Clymene Hartung, Fernanda Freitas, Flávia Tarabini, Gabriela Paiva, Katia Costa, Lilian Padrón, Marcio Barcellos, Paulo Mora, Renata Lopes e Taiane Andrade.

Ao professores Joffre Amim e Ana Paula Esteves, pelo empenho exaustivo na construção do projeto Aplicativo e acolhimento confortante ao grupo do mestrado.

Aos meus colegas de mestrado, pelo incentivo e parceria, tornando essa caminhada mais suave.

Aos demais amigos que participam da minha vida e me deram suporte em algum momento. Especialmente Patrícia Marques, Ligia Bernardo, Claudia Santana, Livia Faraco, Silvia Paula de Oliveira e o Casal Silveira.

“Só existem dois dias no ano que nada pode ser feito.

Um se chama ontem e outro se chama amanhã,
portanto hoje é o dia certo para amar, acreditar,
e principalmente viver”

Dalai Lama

RIO DE JANEIRO
2020

RESUMO

Objetivo: Avaliar a conduta expectante versus início de quimioterapia imediata após o diagnóstico de coriocarcinoma gestacional (CCG) em pacientes com doença não metastática. **Métodos:** Coorte retrospectiva multicêntrica que inclui pacientes com diagnóstico histológico de CCG não metastático acompanhadas em treze centros de referência para doença trofoblástica gestacional no Brasil, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2016. **Resultados:** Dentre 3191 pacientes com neoplasia trofoblástica gestacional, 199 pacientes com CCG não metastático foram identificadas. A quimioterapia foi iniciada imediatamente em 152 (76,4%) pacientes por diretriz da FIGO 2000, enquanto 47 (23,6%) tiveram conduta expectante. Ambos os grupos apresentaram características e desfechos semelhantes. Todos os pacientes (n=12) que tinham gonadotrofina coriônica humana (hCG) normal nas primeiras 2 a 3 semanas de tratamento expectante obtiveram remissão completa sustentada sem quimioterapia. Apenas 44% das pacientes (n=21) com tratamento conservador, necessitaram receber quimioterapia devido ao aumento do nível do hCG nas primeiras 2 a 3 semanas e acompanhamento. O resultado das pacientes que receberam quimioterapia após a conduta inicial expectante foi semelhante ao das que receberam quimioterapia imediatamente após o diagnóstico de CCG, em termos de necessidade de multi agente quimioterápico ou número de ciclos. Não houve nenhum caso de recidiva ou morte em nenhum dos grupos. A análise de regressão logística mostrou que a idade ≥ 40 anos e hCG ≥ 92.428 UI/L no CCG foram fatores de risco para a necessidade de quimioterapia após a conduta expectante de CCG não metastático. **Conclusão:** A fim de evitar a exposição desnecessária de pacientes à quimioterapia, a vigilância cuidadosa de mulheres com diagnóstico patológico de CCG não metastático parece ser uma prática segura, particularmente para aqueles que têm um hCG normal no momento do diagnóstico. Se confirmado por outros estudos, as diretrizes da FIGO podem precisar ser revisadas.

Palavras chaves: Neoplasia Trofoblástica Gestacional, Coriocarcinoma, Gonadotrofina Coriônica Humana, Quimioterapia

ABSTRACT

Objective: To evaluate expectant management versus immediate chemotherapy following pathological diagnosis of gestational choriocarcinoma (GCC) in patients with nonmetastatic disease. **Methods:** Multicenter retrospective cohort that included patients with histological diagnosis of GCC with nonmetastatic disease followed at one of thirteen Brazilian referral centers for gestational trophoblastic disease from January 200 to December 2016. **Results:** Among 3191 patients with gestational trophoblastic neoplasia, 199 patients with nonmetastatic CGC were identified. Chemotherapy was initiated immediately in 152 (76,4%) patients per FIGO 2000 guideline, while 47 (23,6%) were managed expectantly. Both groups presented with similar characteristics and outcomes. All patients (n=12) who had normal human chorionic gonadotropin (hCG) in the first 2-3 weeks of expectant management achieved complete sustained remission with no chemotherapy. Only 44,7% (21 patients) of patients who were expectantly managed needed to receive chemotherapy due to plateauing or rising hCG level in the first 2-3 weeks of follow up. The outcome of patients receiving chemotherapy after initial expectant management was similar to those who received chemotherapy immediately after the diagnosis in terms of need for multi-agent chemotherapy or number of cycles of chemotherapy. There was no case of relapse or death in either group. Logistic regression analysis showed that age ≥ 40 years and hCG ≥ 92.428 IU/L at GCC diagnosis were risk factors for needing chemotherapy after initial expectant management of nonmetastatic GCC. **Conclusion:** In order to avoid exposing patients unnecessarily to chemotherapy, close surveillance of women with pathological diagnosis of nonmetastatic GCC seems to be a safe practice, particularly for those who have a normal hCG at the time of diagnosis. If confirmed by other studies, the FIGO guidelines may need to be revised.

Keywords: Gestational trophoblastic neoplasia; Choriocarcinoma; Human chorionic gonadotropin; Chemotherapy

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Macroscopia da Mola Hidatiforme Completa e Parcial	18
Figura 2	Fluxograma que resume a derivação da população de estudo	22

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1	Sinais e Sintomas	19
Quadro 2	Sistema de Estadiamento para NTG e Score de Risco	30
Tabela 1	Características de mulheres brasileiras com coriocarcinoma gestacional não metastático	32
Tabela 2	Tratamento e desfecho de mulheres brasileiras com coriocarcinoma gestacional não metastático	33
Tabela 3	Comparação entre as mulheres brasileiras com diagnóstico de coriocarcinoma gestacional não metastático tratadas imediatamente com quimioterapia e as foram tratadas posteriormente, após a conduta conservadora, por platô ou elevação dos níveis de hCG	35
Tabela 4	Preditores de necessidade de quimioterapia nas mulheres com diagnóstico de coriocarcinoma gestacional não metastático que iniciaram conduta conservadora	36

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Act-D	----	Actinomicina-D
CCG	----	Coriocarcinoma Gestacional
CRDTG	----	Centro de Referência de Doença Trofoblástica Gestacional
DTG	----	Doença Trofoblástica Gestacional
EMA/CO	----	Etoposide, Metotrexato, Actinomicina D, Ciclofosfamida, Vincristina
hCG	----	Gonadotrofina Coriônica humana
MH	----	Mola Hidatiforme
MHP	----	Mola Hidatiforme Parcial
MHC	----	Mola Hidatiforme Completa
MTX/FA	----	Metotrexato e Ácido Folínico
NTG	----	Neoplasia Trofoblástica Gestacional
TTSP	----	Tumor Trofoblástico do Sítio Placentário
TTE	----	Tumor Trofoblástico Epitelióide
FIGO	----	Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia
OMS	----	Organização Mundial de Saúde

SUMÁRIO

LISTA DE ILUSTRAÇÕES.....	10
LISTA DE QUADROS E TABELAS.....	11
LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS.....	12
1 INTRODUÇÃO.....	15
2 REFERENCIAL TEÓRICO.....	17
2.1 Mola Hidatiforme.....	17
2.2 Neoplasia Trofoblástica Gestacional.....	21
2.3 Tratamento Quimioterápico e Recomendações FIGO 2000.....	22
3 OBJETIVOS.....	23
3.1 Objetivo Geral.....	23
3.2 Objetivos Específicos.....	23
4 METODOLOGIA.....	23
4.1 Desenho do estudo.....	23
4.2 Locais de Estudo.....	24
4.3 Critérios de Inclusão e Exclusão.....	24
4.4 Seguimento inicial das Pacientes com Coriocarcinoma	25
4.5 Estadiamento, Fatores de Risco e Tratamento	26
4.6 Variáveis do Estudo	27
4.7 Análise Estatística.....	28
5 RESULTADOS.....	29

6 DISCUSSÃO.....	37
7 CONCLUSÃO	39
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	40
APÊNDICE A - ARTIGO PUBLICADO.....	46
APÊNDICE B - PROJETO APLICATIVO.....	47

1 INTRODUÇÃO

É o coriocarcinoma uma rara condição maligna que acomete mulheres no menacme, de natureza altamente agressiva e com potencial de produzir metástase precoce (1). Caracteriza-se histologicamente pela ausência de vilosidades coriônicas, visualizando um epitélio trofoblástico contínuo, constituído por citotrofoblasto e sinciotrofoblasto, com áreas de hemorragia e necrose, com extensa disseminação hematogênica e altos níveis de hCG, invadindo o miométrio e seus vasos sanguíneos (1,2).

Sua apresentação clínica mais comum é aquela que vem da gestação, conquanto possa advir de tumores germinativos não gestacionais. Quando originária de gravidez, pode evoluir em 50% das vezes de gravidez molar, mas em 25% origina-se de gravidez de termo ou pré termo e os 25% restantes evoluem de abortamento ou gravidez ectópica (3). Sabe-se que um em cada 40 casos de mola hidatiforme diagnosticado desenvolve um coriocarcinoma, e um em cada 40.000-160.000 casos de gestações a termo (3,4).

Apesar do coriocarcinoma apresentar um comportamento extremamente invasivo, mais de 90% das pacientes obtêm a cura completa dessa neoplasia, vez que essa doença é altamente sensível aos tratamentos antineoplásicos. É também, e por sem dúvida, pelo exibir marcador biológico tumoral, capaz de monitorar a resposta ao tratamento, atestar a cura ou recidiva, representado pela gonadotrofina coriônica humana (hCG), um dos elementos mais importantes para consignar os elevados índices de cura dessa neoplasia (5).

No Brasil, apesar de muitas dificuldades, as pacientes acometidas por essa doença invulgar e bissexta da Obstetrícia, são acompanhadas, geralmente em um dos 44 Centros de Referência Brasileira para Doença Trofoblástica Gestacional (CRBDTG), espalhados por este país de dimensões continentais (6-8).

Sabe-se que, desde o ano 2000, os CRBDTG, adotaram os critérios exarados pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO), para o diagnóstico e tratamento de neoplasia trofoblástica gestacional: aumento dos níveis de hCG (mais de 10%) em três avaliações semanais consecutivas, níveis estáveis

de hCG em quatro avaliações semanais (platô), diagnóstico histológico de coriocarcinoma e valores de hCG elevados em um período superior a seis meses, no seguimento após o esvaziamento uterino (9).

Constituem os critérios mais comuns para iniciar a quimioterapia para pacientes com NTG dosagens de hCG em platô ou o aumento dos seus níveis (10). Se por um lado, não há questionamento quanto ao início de quimioterapia para pacientes que apresentam coriocarcinoma gestacional metastático ou não metastático e níveis de hCG elevados, há controvérsia se deveria iniciar a quimioterapia nas pacientes com diagnóstico histopatológico de coriocarcinoma gestacional não metastático que cursam com níveis de hCG em queda ou mesmo aquelas que nos chegam com níveis normais desse hormônio, sugerindo remissão espontânea sem tratamento (10,11).

Pela demora na liberação do laudo histopatológico no Brasil, cerca de 4-6 semanas, tem-se observado que algumas pacientes chegam ao CRBDTG com diagnóstico histológico de coriocarcinoma e com níveis normais de hCG, sem evidência de metástases. Esta constatação é particularmente desafiadora, pois embora haja o critério de diagnóstico histológico de coriocarcinoma para iniciar a quimioterapia, essas mulheres apresentam níveis normais do marcador hormonal tumoral, na ausência de evidência de neoplasia metastática (9). A escolha de iniciar a quimioterapia para essas pacientes poderia ser considerada *overtreatment*, uma vez que resultaria no emprego de antitumorais para uma mulher que pode não ter neoplasia em atividade.

O boquejo da literatura mostra relatos de casos em que se apresenta a conduta expectante em mulheres com diagnóstico histopatológico de coriocarcinoma gestacional não metastático sem sinal de neoplasia ativa. Para essas pacientes, apenas a vigilância hormonal com dosagens periódicas de hCG foi segura, sugerindo-se que a conduta expectante pudesse ser adotada em casos selecionados (12-20).

Todavia, deve-se ter muito cuidado antes de dispensar a recomendação da FIGO 2000 de tratar as mulheres com diagnóstico histopatológico de coriocarcinoma, pois adiar a quimioterapia nestas pacientes poderia empiorar o prognóstico da neoplasia, devido ao potencial desenvolvimento de mutações do tumor e consequente quimiorresistência (7,11). Além disso, o atraso no início do

tratamento quimioterápico poderia levar ao avanço da neoplasia, aumentando o escore de risco da FIGO e levando à necessidade do tratamento dessa paciente com quimioterapia com múltiplos agentes, o que seria mais agressivo e com efeitos colaterais exuberantes (9,11,12).

A proposta desse estudo é avaliar a segurança em se adotar a conduta conservadora para pacientes com diagnóstico histopatológico de coriocarcinoma gestacional não metastático, cujos níveis de hCG estejam em queda ou já normalizados. Para além, almeja-se comparar o prognóstico das pacientes em que se adotou a conduta conservadora com aquelas que foram inicialmente tratadas com quimioterapia diante desse diagnóstico, como recomenda a FIGO (9).

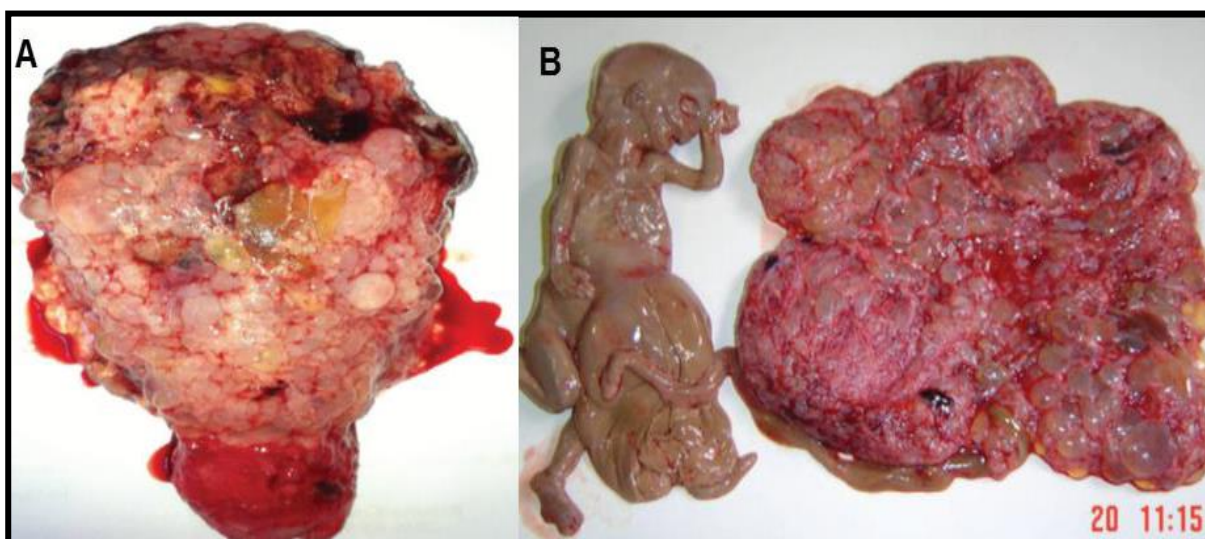
2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Mola Hidatiforme

A doença trofoblástica gestacional (DTG) é um grupo de condições caracterizadas pela proliferação anormal das células trofoblásticas provenientes da placenta, sendo a mola hidatiforme (MH) a forma mais comum de doença trofoblástica gestacional, além de ser a única condição benigna.(1,2)

A MH, forma clínica mais comum entre as DTGs, contempla duas entidades distintas, caracterizadas pela MH parcial (MHP) ou MH completa (MHC) com base em suas diferentes características morfológicas, genéticas, clínicas e histopatológicas. (6,7). A MHC é caracterizada pela rápida e completa alteração da placenta, apresentando pronunciadas vilosidades hidrópicas, hiperplasia trofoblástica difusa e com nenhum desenvolvimento embrionário. Por sua vez, a MHP demonstra lenta formação hidatiforme, afetando apenas algumas das vilosidades placentárias, apresentando hiperplasia trofoblástica focal e com possível desenvolvimento embrionário (7,9) (Figura 1)

Figura 1: Macroscopia de MH Completa (A) e MH Parcial (B) de segundo trimestre.



Fonte: Braga et al., 2014.

A MHC é normalmente diploide e androgenética, com cariótipo 46XX em cerca de 90% dos casos, tendo origem da duplicação do material genético de um espermatozoide haploide após a fecundação de um ovócito anucleado (10,11). Menos frequente, em cerca de 10% dos casos, a MHC tem origem de uma dispermia, resultado da fecundação de um ovócito vazio por dois espermatozoides haplóides, apresentando cariótipo 46XX ou 46XY(11,13). Recentes evidências indicam que algumas pacientes com histórico de MHC recorrente apresentam diploidia biparental.

Em relação aos aspectos clínicos, a MHC e MHP também tem características distintas (QUADRO 1). Os sinais e sintomas observados na MHC são mais intensos quando comparados na MHP, que geralmente se apresenta como aborto incompleto ou retido. O sintoma observado com maior frequência é o sangramento transvaginal, que ocorre em mais de 80% dos casos de MH e, em mais de 90% dos casos de MHC (11,14). Além disso, na MHC não é incomum o aparecimento de cistos teca luteínicos nos ovários, útero aumentado para a idade gestacional, hiperêmese e de outras complicações clínicas menos frequentes como a pré-eclâmpsia, hipertireoidismo e insuficiência pulmonar após esvaziamento, raramente observadas na MHP (10). Os níveis de hCG também são significativamente mais altos na MHC,

ultrapassando 100.000 mUI/mL em mais de 40% dos casos, contra menos de 10% na MHP (9,10).

A progressão da MH para a NTG é mais frequente nas pacientes com MHC ocorrendo em 15 a 20% dos casos, enquanto na MHP somente 0,1 a 5% evoluem para NTG (13,14). Essa capacidade de malignização discrepante entre os tipos de MH pode estar relacionada à natureza androgenética da MHC, visto que a super expressão de genes paternos é associada à marcada hiperplasia trofoblástica, o que aumenta o risco de evolução para NTG e a ocorrência de metástases (15,16).

QUADRO 1 Sinais e Sintomas MHC e MHP

CARACTERÍSTICAS		MH PARCIAL	MH COMPLETA
Cariótipo		Mais comum 69 XXX ou 69 XXY	Mais comum 46 XX ou 46 XY
Patologia	Feto	Frequente	Ausente
	Âmnio, hemácias	Em geral presente	Ausente
	Vilosidades fetais hidrópicas	Variável, focal	Difusa
	Proliferação Trofoblástica	Focal, leve a moderada	Difusa, leve a acentuada
Clínica	Diagnóstico	Aborto retido	Gestação molar
	Tamanho Uterino	Pequeno para idade gestacional	50% grande para a idade gestacional
	Cistos Tecaluteínicos	Raros	15-25%
	Complicações Médicas	Raras	<25%
	Sequelas malignas pós molares	<5%	20%

Fonte: Braga, 2013

O diagnóstico precoce da MH é importante na prevenção de complicações decorrentes dessa doença. Com a ultrassonografia, esse método tornou-se o principal aliado no diagnóstico da gestação molar, que passou a ocorrer já no primeiro trimestre ou início do segundo trimestre de gestação (13,14). A dosagem de hCG também auxilia no diagnóstico da MH, especialmente nos casos de histopatológico inconclusivo, apresentando-se incompatível com a idade gestacional e frequentemente superior a 100.000 UI/mL (9). No entanto, esse hormônio e biomarcador tumoral característico da DTG é especialmente importante no acompanhamento da doença, já tendo sido relacionado ao grau de acometimento e quantidade de tecido tumoral e, principalmente, com a evolução para NTG(18). É importante salientar que apenas 40 a 60% das gestações molares são suspeitadas pelo ultrassom, o que representa um grande desafio na detecção precoce dessa doença (15). Além disso, mais de 10% dos casos suspeitos de MH pela ultrassonografia são diagnosticados como abortos hidrópicos pelo exame histopatológico, padrão-ouro no diagnóstico da MH (10). Em estudo nacional, realizado no Estado de Santa Catarina, os autores observaram que em cerca de 58% dos casos de suspeita ultrassonográfica de gestação molar não houve confirmação da suspeita pela análise histopatológica, que encontrou restos ovulares como mais frequente diagnóstico entre os falso-positivos (39).

Inúmeros fatores de risco já foram atribuídos à maior ocorrência de MH; no entanto, a maioria é inconsistente entre os estudos (22). Sendo assim, apenas dois fatores de risco estão bem estabelecidos na literatura até o momento, a idade materna e o histórico de gestação molar anterior (24). O primeiro, e melhor estabelecido, refere-se aos extremos de idade materna, compreendidos por idade inferior a 20 ou superior a 40 anos (25). Estudos mostram que mulheres com mais de 40 anos apresentam risco até 7,5 vezes maior de desenvolver MH em uma gestação quando comparadas a faixa etária entre 20 e 40 anos (26). O histórico de gestação molar prévia, por sua vez, confere risco de 1-2% de desenvolvimento de uma nova gestação molar, cerca de 10 a 20 vezes maior que o observado na população geral (21). Esse risco aumenta para 15 a 20% para ocorrência de uma terceira gestação molar após 2 dois diagnósticos de MH em gestações anteriores

(26). Além disso, o abortamento em gestações também já foi associado a um aumento de 2 a 3 vezes no risco de desenvolvimento DTGs (18).

2.2 Neoplasia Trofoblástica Gestacional

NTG é a forma maligna da DTG, caracterizada pela persistência de tecido trofoblástico ativo na parede uterina ou em órgãos e tecidos. A forma de apresentação da NTG varia de acordo com a doença inicial, sua extensão e diagnóstico histopatológico. (12)

NTG descreve o conjunto de anomalias da placenta, incluindo: Mola Invasora, Coriocarcinoma, Tumor de Sítio Placentário, Tumor Trofoblástico Epitelióide.(13)

A evolução para NTG é constatada seguindo os critérios da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (19) pela detecção da curva de hCG em platô por 4 dosagens semanais ou em ascensão por 3 dosagens semanais consecutivas, hCG persistente por mais de 6 meses pós esvaziamento, ou ainda pelo diagnóstico histológico de coriocarcinoma (19,20). A Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) padronizou a classificação da NTG (20). Esta classificação combina a distribuição anatômica da neoplasia ao sistema de escore de risco (20). O sistema de escore de risco utiliza fatores prognósticos para a resistência à quimioterapia: o escore de 6 ou menos é doença de baixo risco, tratada com agente único; o escore de 7 ou mais é doença de alto risco e necessita de múltiplos agentes, uma vez que nestes casos, é alta a probabilidade de resistência à quimioterapia com agente único (19). (QUADRO 2)

QUADRO 2 – ESTADIAMENTO DE NTG FIGO 2000

ESTADIAMENTO				
Estádio I	Doença restrita ao corpo do útero			
Estádio II	NTG em pelve, vagina, anexos, ligamento largo			
Estádio III	NTG com extensão para os pulmões, com ou sem envolvimento genital			
Estádio 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 anterior e NTG	< 4	4 – 6	7 – 12	> 12
Beta-hCG (UI/L) pré-tratamento e NTG	< 10 ³	10 ³ - 10 ⁴	> 10 ⁴ - 10 ⁵	> 10 ⁵
Maior tumor (cm), incluindo útero	-	3 - 4 cm	≥ 5 cm	-
Sítio de metástases	-	Baço, rim	Gastrointestinal	Cérebro, fígado
Nº. de metástases	-	1 – 4	5 – 8	>8
Falha da QT	-		Agente único	2 ou mais agentes

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

A detecção precoce dessa forma maligna e o tratamento adequado além de promover a cura pode preservar a capacidade reprodutiva. Podem ser indicativos de NTG: útero aumentado, sangramento transvaginal e cistos tecaluteínicos ovarianos.(20)

O diagnóstico é realizado pela curva de hCG na maioria das vezes. Tanto a mola invasora quanto o coriocarcinoma respondem bem a quimioterapia, com taxas superiores a 90% de cura.(21)

2.3 Tratamento e Recomendações FIGO

Quando detectada a suspeita de DTG, as pacientes devem ser encaminhadas para o centro de referência (CRBDTG) no tratamento dessa doença. O tratamento inicia com esvaziamento uterino, realizado preferencialmente pelas técnicas de vácuo aspiração (elétrica ou manual), mais recomendada por diminuir os riscos de perfuração uterina (9,10,11). Posterior ao esvaziamento, inicia-se o seguimento pós-molar, realizado pelo monitoramento dos níveis séricos de hCG dosados

semanalmente até a remissão espontânea da doença (obtida por 3 dosagens semanais consecutivas de hCG normalizado) ou progressão para NTG (15).

O tratamento das neoplasias trofoblásticas (mola invasiva e coriocarcinoma) é feito com base nos grupos prognósticos de baixo e alto risco de acordo com FIGO (2002). Quimioterapia com agente único (metotrexate ou actinomicina-D) é indicada para pacientes com NTG de baixo risco. Na NTG de alto risco, o tratamento quimioterápico com múltiplos agentes (EMA/CO ou EP/EMA). A cirurgia é tratamento coadjuvante, realizado em pacientes com doença residual localizada, sem resposta ao tratamento quimioterápico (19). Cura completa da doença é observada em 100% dos casos de NTG de baixo risco e > 80% nas pacientes de NTG alto risco (23,24).

3 OBJETIVO

3.1 Objetivo geral

Avaliar a segurança de monitorar as pacientes com diagnóstico histopatológico de coriocarcinoma gestacional não metastático cujo níveis de hCG estejam em queda ou normalizados.

3.2 Objetivo específico

Comparar o prognóstico das pacientes com diagnóstico histopatológico de coriocarcinoma gestacional não metastático em que se adotou a conduta conservadora com aquelas que foram inicialmente tratadas com quimioterapia consoante os critérios da FIGO, avaliando-se, notadamente escore de quimiorresistência FIGO de alto risco, necessidade de tratamento quimioterápico com regime de multiagentes e a ocorrência de neoplasia metastática, recidiva e morte.

4 METODOLOGIA

4.1 Desenho do estudo

Estudo tipo coorte retrospectivo colaborativo com análise de prontuários médicos de pacientes com diagnóstico de NTG atendidas em um dos treze CRBDTG participantes, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2016.

4.2 Locais do Estudo

No Rio de Janeiro: Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Hospital Universitário Antonio Pedro da Universidade Federal Fluminense e Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro. Os dados foram obtidos pela aluna Vanessa Campos e auditados pelo Dr. Antonio Braga.

Em São Paulo: Hospital São Paulo da Universidade Federal de São Paulo (os dados foram obtidos pela aluna Vanessa Campos e auditados pela Dra. Sue Yazaki Sun), Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (dados foram obtidos pela aluna Vanessa Campos e auditados pelo Dr. Lawrence Lin), Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (dados foram obtidos pela aluna Vanessa Campos e auditados pela Dra. Christiane Bisinoto), Hospital Guilherme Álvaro em Santos (dados foram obtidos pela aluna Vanessa Campos e auditados pelo Dr. Eduardo Silveira), Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (dados foram obtidos pela aluna Vanessa Campos e auditados pela Dra. Izildinha Maestá).

Em Goiás: Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás. Os dados foram obtidos pela aluna Vanessa Campos e auditados pelo Dr. Maurício Viggiano.

No Rio Grande do Sul: Maternidade Mario Totta da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (dados foram obtidos pela aluna Vanessa Campos e auditados pela Dra. Elza Uberti) e Hospital Geral da Universidade de Caxias do Sul (dados foram obtidos pela aluna Vanessa Campos e auditados pelo Dr. José Mauro Madi).

Em Rondônia: Hospital de Base Ary Pinheiro em Porto Velho. Os dados foram obtidos pela aluna Vanessa Campos e auditados pela Dra. Rita de Cássia)

No Acre: Hospital de Clínicas do Acre. Os dados foram obtidos pela aluna Vanessa Campos e auditados pela Dra. Elaine Leal. Janeiro 2000 a Dezembro de 2016.

4.3 Critérios de inclusão e exclusão das participantes do estudo

Os prontuários das pacientes incluídas neste estudo foram daquelas que tiveram um diagnóstico histopatológico de coriocarcinoma, associado a uma

gravidez, sem tratamento prévio com quimioterapia para NTG, e que foram acompanhadas em um dos CRBDTG acima mencionados durante o período de estudo.

O diagnóstico histopatológico de coriocarcinoma dessas pacientes foi feito mediante análise de material obtido por esvaziamento uterino entre pacientes com história de gravidez molar, por salpingectomia entre aquelas com coriocarcinoma associado a gravidez ectópica e por esvaziamento uterino pós-parto entre pacientes com hemorragia uterina associada com níveis elevados de hCG.

Foram incluídas nesse estudo apenas pacientes cujos registros médicos estavam completos. Da mesma forma, foram incluídas nesse estudo apenas as pacientes cujo diagnóstico histopatológico de coriocarcinoma foi revisto por um médico patologista vinculado ao CRBDTG, inclusive utilizando-se de imunohistoquímica nos casos com maior dificuldade diagnóstica.

Não participaram pacientes com diagnóstico de coriocarcinoma metastático ou tumor trofoblástico de sítio placentário, juntamente com as pacientes com prontuários incompletos e as que abandonaram o seguimento antes de completar um ano de normalização do hCG.

4.4 Seguimento inicial das pacientes com coriocarcinoma gestacional

Após ser referenciada para um dos CRBDTG, as pacientes foram avaliadas pelos médicos especializados nessa doença a fim de obter sua história clínica e exame físico. As pacientes foram questionadas sobre antecedente obstétrico a fim de determinar qual a origem gestacional da neoplasia. Na primeira consulta médica, foi ainda dosado o nível de hCG e a contracepção hormonal foi iniciada.

Foi ainda feito rastreio de metástases de NTG nessas pacientes, mediante o emprego de ultrassonografia com dopplerfluxometria transvaginal, radiografia de tórax e em alguns casos tomografia computadorizada de tórax e ressonância nuclear magnética do cérebro, abdome e pelve.

A avaliação dos níveis de hCG em todos os CRBDTG envolvidos neste estudo empregou o ensaio *Immulite®* da *Siemens Diagnostic Products Corporation (DPC)*. O valor de referência para resultados normais foi consignado a partir de hCG abaixo de 5 UI/L.

Nos casos em que as pacientes com diagnóstico de coriocarcinoma gestacional cujo rastreio mostrou neoplasia metastática, o tratamento foi realizado consoante o proposto pela FIGO 2000, ou seja, foi, de pronto, iniciado a quimioterapia. Contudo, para as pacientes com diagnóstico de coriocarcinoma gestacional cujo rastreio foi negativo para neoplasia metastática, com a paciente e seus familiares orientados sobre a possibilidade de iniciar imediatamente o tratamento quimioterápico, consoante o proposto pela FIGO 2000, ou a proposta de aguardar, ao menos por 2 semanas a fim de avaliar a curva de hCG e o comportamento biológico do tumor.

Se os níveis de hCG elevaram-se ou mantiveram-se em platô nas duas ou três semanas consecutivas após a chegada no CRBDTG, respectivamente, a quimioterapia foi iniciada (9).

Se os níveis de hCG caíram e assim permaneceram em queda nas sucessivas semanas do seguimento hormonal ou se a paciente já se encontrava com níveis normais de hCG foi proposto apenas um rigoroso seguimento hormonal, além de radiografia do tórax e ultrassonografia com dopplerfluxometria de pelve a fim de detectar-se metástases precoces. Após a normalização dos níveis de hCG, as pacientes eram acompanhadas mensalmente com dosagem de hCG por 12 meses, quando então recebiam alta do seguimento.

As pacientes com níveis normais de hCG que desejavam receber tratamento quimioterápico, foram tratadas com 3 ciclos de quimioterapia de consolidação com agente único. Após a quimioterapia, todas as pacientes foram acompanhadas ao menos por um ano com dosagens mensais de hCG após o primeiro valor normal de hCG.

Quando as pacientes não compareciam às consultas médicas, uma assistente social e/ou uma psicóloga entravam em contato por telefone e/ou telegrama para identificar problemas de adesão ao seguimento e motivá-las para retornar à consulta.

4.5 Estadiamento, fatores de risco e tratamento das pacientes com

coriocarcinoma gestacional.

Uma vez que o coriocarcinoma gestacional é forma de NTG, as pacientes foram estadiadas consoante os critérios anatômicos da FIGO 2000 e os fatores de risco para quimiorresistência consoante os critérios da OMS/FIGO (9). Metástases pulmonares foram avaliadas utilizando-se radiografia de tórax (9). Nos casos em que eram vistas metástases pulmonares na radiografia de tórax ou em genitais vistas ao exame pélvico, ou metástases na tomografia de crânio, ressonância nuclear magnética de abdome e pelve era empregada a quimioterapia.

As aferições de hCG sérico que serviram de instrumento para o diagnóstico de NTG foram realizadas, em todos os centros de referência, empregando o kit de diagnóstico Siemens Diagnostic Products Corporation (DPC) Immulite®. O valor de referência para valores normais foi aquele de hCG inferior a 5 UI/L.

O estadiamento de NTG foi feita de acordo com os critérios de FIGO 2000 (QUADRO 2):

- I doença confinada ao útero;
- II doença se estende à parte externa do útero, mas é limitada às estruturas genitais;
- III – doença se estende aos pulmões, com ou sem envolvimento do trato genital;
- IV– todas as demais localidades de metástase. A pontuação de prognóstico para a resistência à quimioterapia seguiu o sistema de contagem de prognóstico

O tratamento com Methotrexate com resgate do ácido folínico (MTX/AF) 1mg/kg intramuscular e 01 mg/kg via oral, respectivamente, foram utilizados como primeira linha no tratamento de pacientes com NTG de baixo risco. Nos poucos casos em que o MTX/AF estava contraindicado (por exemplo, nos casos de hipersensibilidade conhecida à droga, ou nos casos de cistos tecaluteínicos), empregou-se a Actinomicina-D (Act-D).

Nos casos de quimiorresistência ao MTX/AF, uma segunda linha ainda com Act-D 1.25mg/m² (max 2.0mg) intravascular a cada duas semanas ou o regime EMA/CO (etoposide, MTX/FA, Act-D, ciclofosfamida e vincristina).

4.6 Variáveis do Estudo

As variáveis estudadas incluíram: a idade das pacientes (em anos), número de gestações, paridade, antecedente gestacional, apresentação clínica, nível de hCG (em UI/L) no diagnóstico de coriocarcinoma, tendência da curva do hCG na chegada ao CRBDTG e o tempo levado para a normalização dos níveis de hCG (meses).

A pacientes com diagnóstico de coriocarcinoma, foram avaliados no seguimento e no desfecho, se houve tratamento com quimioterapia, qual a linha de quimioterapia utilizada, número de ciclos em cada linha, necessidade de realização de histerectomia, indicação da histerectomia, quimiorresistência, tempo para normalização dos níveis de hCG, duração em meses do seguimento, ocorrência de recidiva ou morte.

Entre os casos de NTG, as variáveis selecionadas incluíram: o intervalo de tempo entre o esvaziamento uterino e o início da quimioterapia (em meses), a ocorrência ou não de metástase, o fator de risco prognóstico para quimiorresistência consoante critérios da OMS/FIGO, o tratamento com quimioterapia (com único ou múltiplos agentes), a demora para ocorrência de remissão (número de ciclos de quimioterapia necessários) e a ocorrência de óbito.

4.7 Análise Estatística

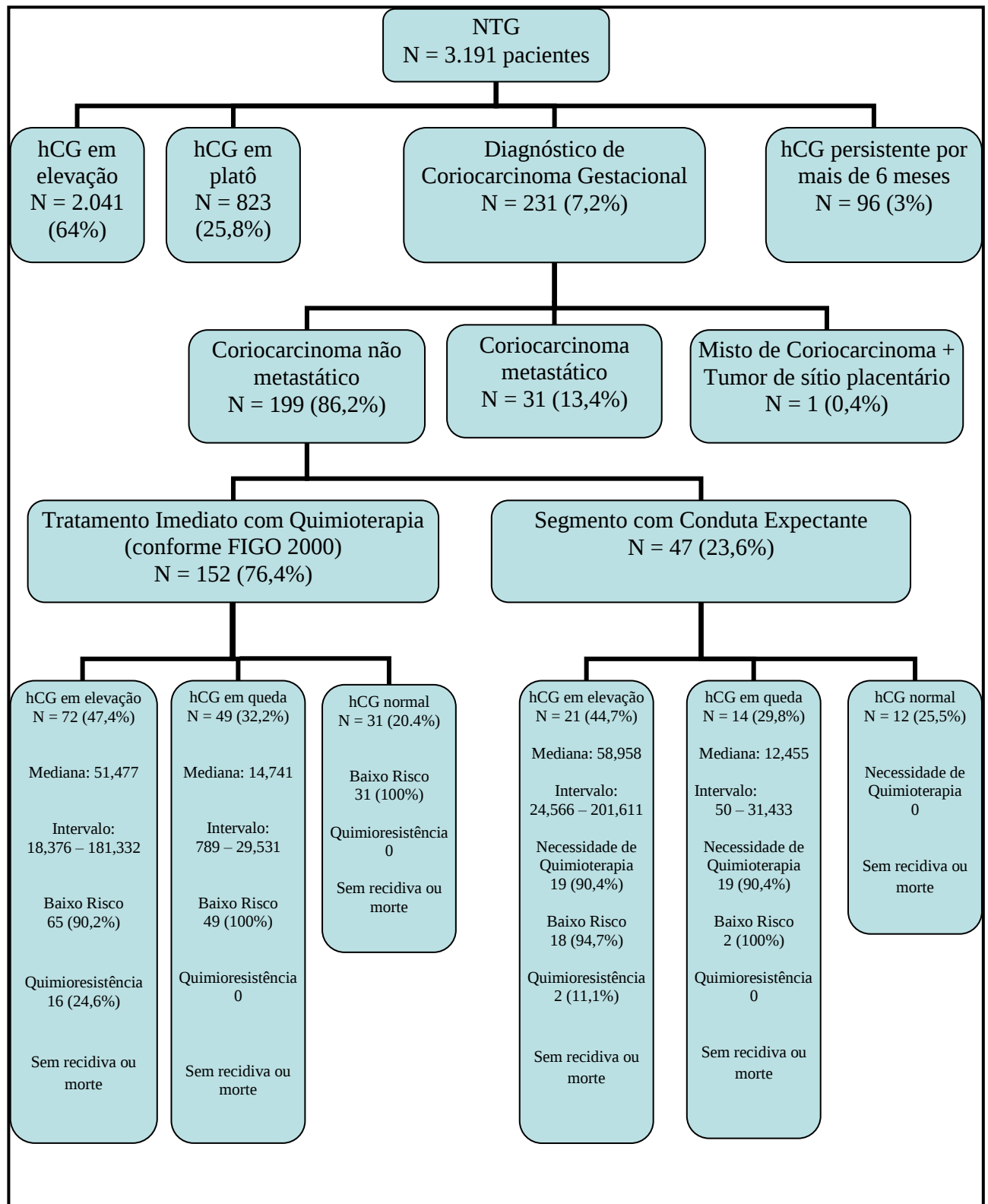
As análises descritivas da população foram apresentadas como uma distribuição percentual das categorias quando as variáveis eram categóricas. Em relação às variáveis qualitativas, as diferenças percentuais foram avaliadas por meio da estatística Qui-quadrado, ou teste exato de Fisher, conforme apropriado. Para variáveis contínuas, o teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para verificar a normalidade da distribuição. As diferenças de médias foram avaliadas com um teste de t de Student para variáveis com distribuições normais e teste não paramétrico de Mann-Whitney U quando dados não foram distribuídos normalmente. O odds ratio bruta (ORb) e o odds ratio ajustada (ORa) com intervalo de confiança de 95%(IC 95%) para a necessidade de quimioterapia para alcançar remissão em mulheres brasileiras com coriocarcinoma gestacional não metastático seguidas inicialmente com conduta expectante foram calculadas usando um modelo de regressão logística

para resultados com distribuição binomial. Variáveis com significância estatística em $p < 0,05$ foram mantidas no modelo ajustado. O ajuste do modelo foi avaliado pelo critério de Akaike e pelo teste de Wald para regressão logística. Todas as análises foram utilizando o pacote estatístico R.

5. RESULTADOS

Um diagrama de fluxo descrevendo a população do estudo aparece na Figura 2. De janeiro de 2000 a dezembro de 2016, onde 3191 pacientes foram diagnosticados com NTG. Entre todos os pacientes com NTG, 231(7,2%) tinham diagnóstico histopatológico de coriocarcinoma e 199 coriocarcinoma não metastático (86,1%). A quimioterapia foi iniciada imediatamente em 152 pacientes (76,4%) por diretriz da FIGO 2000, enquanto que 47 pacientes (23,6%) optaram pelo tratamento expectante após terem sido devidamente orientados e consentirem com essa opção.

FIGURA 2. Fluxograma que resume a derivação da população de estudo



A Tabela 1 resume as características das mulheres brasileiras com coriocarcinoma não metastático imediatamente tratadas com quimioterapia, de acordo com as diretrizes da FIGO 2000, ou acompanhadas com conduta expectante. Ambos os grupos apresentaram características semelhantes. Não houve diferença quando comparamos idade (mediana: 30 x 28 anos, $p=0,79$), número de gestações (mediana: 2 x 2 gestações, $p=0,92$), paridade (mediana: 1 x 1 parto, $p=0,89$), antecedente gestacional (gravidez molar: 44,7% x 46,8%, $p=0,88$), apresentação clínica hCG no diagnóstico CCG (mediana: 55.678 x 68.399 UI/L, $p=0,13$), tempo entre o diagnóstico de gestação e chegada ao CRBDTG (mediana: 6 x 7 semanas, $p=0,75$), percentual de pacientes com hCG normal na chegada ao CRBDTG (20,4 x 25,5, $p=0,39$).

Tabela 1. Características das mulheres brasileiras com Coriocarcinoma não metastático.

Variáveis	Pacientes tratadas imediatamente com quimioterapia em acordo com diretrizes FIGO 2000 N = 152	Pacientes com seguimento com conduta expectante N = 47	p valor
Idade, anos*	30 (6.1; 20-48)	28 (6.8; 19-45)	0.79 ¹
Gestações, n*	2 (1.5; 1-6)	2 (1.8; 1-5)	0.92 ¹
Paridade, n*	1 (1.8; 0-5)	1 (1.2; 0-4)	0.89 ¹
Antecedente gestacional, n (%)			
• Gravidez Molar	68 (44.7)	22 (46.8)	0.88 ¹
• Pré-termo ou gestação a termo	49 (32.2)	15 (32)	0.76 ¹
• Aborto	31 (20.4)	9 (19.1)	0.93 ¹
• Gravidez ectópica	4 (2.7)	1 (2)	0.78 ²
Apresentação Clínica, n (%)			
• Anemia	15 (9.8)	5 (10.6)	0.83 ²
• Hemorragia	31 (20.4)	11 (23.4)	0.67 ²
• Útero aumentado para idade gestacional	33 (21.7)	9 (19.1)	0.59 ²
• Cistos teca luteínicos	34 (22.3)	8 (17)	0.22 ²
• Pré eclampsia	3 (2)	1 (2)	0.99 ²
• Hiperêmese	7 (4.6)	2 (4)	0.77 ²
• Hipertireoidismo	3 (2)	1 (2)	0.96 ²
• Síndrome da Angústia Respiratória	3 (2)	1 (2)	0.91 ²
hCG no diagnóstico de Coriocarcinoma . IU/L*	55,678 (23,122; 0-181,332)	68,399 (20,344; 0-201,611)	0.13 ³
Tempo entre o interrupção da gestação e a chegada no CR	6 (5; 4-29)	7 (6; 5-30)	0.75 ³
hCG tendência na chegada no CR, n (%)			
• Elevação	72 (47.4)	21 (44.7)	0.86 ²
• Queda	49 (32.2)	14 (29.8)	0.63 ²
• Normal	31 (20.4)	12 (25.5)	0.39 ²

* mediana (desvio padrão ; alcance)

hCG – gonadotrofina corionica humana

RC – Centro de Referência para doença trofoblástica gestacional

¹ Distribuição t de Student² Teste qui- quadrado³ Teste U de Mann Whitney

Fonte: Elaborado pela autora

Os desfechos no tratamento de mulheres com CCG não metastático são apresentados na TABELA 2. Comparado a 100% de mulheres (152 pacientes) na coorte de tratamento imediato que receberam quimioterapia, apenas 44,7% (21 de 47 pacientes) que foram geridas com conduta expectante precisaram receber Quimioterapia ($p>0,01$). Não houve diferença entre os grupos em relação ao agente de primeira escolha (MTX/FA 88,2% versus 85,7%, $p=0,89$), fármaco de segunda linha (Act-D 62,5% x 50%, $p=0,78$ ou EMA/CO 37,5% x 50%, $p=0,09$) ou o número de ciclos necessários para alcançar a remissão. É surpreendente que 7,9% das

pacientes tratadas imediatamente com quimioterapia, seguindo as diretrizes da FIGO 2000, tenham sido submetidos à histerectomia adjuvante antes de serem encaminhados para os centros participantes deste estudo, enquanto nenhum paciente de grupo de conduta expectante fez histerectomia ($p < 0,01$).

TABELA 2. Resultado do tratamento de mulheres brasileiras com coriocarcinoma não metastático.

VARIÁVEIS	PACIENTES TRATADAS IMEDIATAMENTE COM QUIMIOTERAPIA EM ACORDO COM DIRETRIZ FIGO 2000 N = 152	PACIENTES COM SEGUIMENTO COM CONDUTA EXPECTANTE N = 47	P-VALOR
Tratamento com quimioterapia, n (%)	152 (100)	21 (44.7)	< 0.01 ^e
PRIMEIRA LINHA DE QUIMIOTERAPIA, N (%)			
• <i>Metotrexate com resgate de ácido folínico</i> ^b	134 (88.2)	18 (85.7)	0.89 ^e
○ <i>Número de ciclos</i> ^a	6 (2.1; 3-7)	5 (1.8; 3-7)	0.34 ^e
• <i>Actinomicina-D</i> ^c	11 (7.2)	2 (9.5)	0.41 ^e
○ <i>Numero de ciclos</i> ^a	4 (1.2; 3-6)	3 (0.7; 2-5)	0.57 ^e
• <i>EMA/CO</i>	7 (4.6)	1 (4.7)	0.96 ^e
○ <i>Numero de ciclos</i> ^a	2 (1; 2-4)	2 (0.8; 2-4)	0.86 ^e
SEGUNDA LINHA DE QUIMIOTERAPIA, N (%)			
• <i>Actinomicina-D</i> ^c	10 (62.5)	1 (50)	0.78 ^e
○ <i>Numero de ciclos</i> ^a	3 (1.7; 3-6)	3 (0; 3-3)	0.84 ^e
• <i>EMA/CO</i>	6 (37.5)	1 (50)	0.09 ^e
○ <i>Numero de ciclos</i> ^a	3 (1; 2-4)	3 (0; 3-3)	0.98 ^e
Necessidade de histerectomia, n (%)	12 (7.9)	0 (0)	< 0.01 ^g
INDICAÇÃO DE HISTERECTOMIA			
• Cirurgia adjuvante realizada fora de centro de referência	12 (7.9)	0 (0)	< 0.01 ^e
• Quimiorresistencia	0 (0)	0 (0)	1 ^e
Tempo para normalização dos níveis de hCG ^a	6 (2; 0-13)	11 (1.8; 0-19)	0.04 ^f
Duração do seguimento, meses ^a	14 (1.3; 12-18)	19 (1; 12-23)	0.02 ^d
Ocorrência de recidiva ou morte, n (%)	0 (0)	0 (0)	1 ^g
hCG – gonadotrofina coriônica humana WHO/FIGO – Organização Mundial de Saúde / Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia ^a Mediana (desvio padrão ; alcance) ^b 8 dias de metotrexate intramuscular 1mg/kg em dias 1, 3, 5 e 7 com resgate de ácido folínico por via oral 0.1 mg/kg nos dias 2, 4, 6 e 8 ^c Actinomicina-D (Act-D) 1.25 mg intravenosa a cada 15 dias. EMA/CO – Etoposide, Metotrexate, Actinomicina D, Ciclofosfamida, Vincristina. ^d Distribuição t de Student ^e Teste qui- quadrado ^f Teste U de Mann Whitney ^g Teste exato de Fisher			

Fonte: Elaborado pela autora

A Tabela 3 compara os desfechos no tratamento de mulheres brasileiras com CCG não metastático com quimioterapia, seja pelos critérios da FIGO 2000 (iniciar a quimioterapia imediatamente após o diagnóstico histopatológico de coriocarcinoma) ou mais tarde devido ao platô ou elevação dos níveis de hCG após a conduta expectante. Embora o tempo entre o diagnóstico da gravidez e o início da quimioterapia tenha sido maior no grupo com conduta expectante em gestação inicial (mediana 7 x 10 semanas, $p=0,02$), isso não aumentou o escore de risco prognóstico da OMS/ FIGO (mediana 4 x 4, $p=0,73$), a taxa de NTG de alto risco (4,6% x 4,7%, $p=0,89$), necessidade de regimes múltiplos agentes (8,5% x 4,7%, $p=0,14$) ou o número de ciclos de quimioterapia para alcançar a remissão (mediana 6 x 6 ciclos, $p=0,91$). Da mesma forma, não houve diferença significativa na taxa de quimiorresistência (10,5% x 9,5%, $p=0,94$) e doença metastática (4,6% x 4,7%, $p=0,87$). Embora as pacientes com conduta expectante inicial precisaram de tempo de seguimento mais longo (mediana 14 x 21 meses, $p<0,01$), não houve diferença do tempo para normalização do nível de hCG após o início da quimioterapia (mediana 6 x 7 meses, $p=0,65$) e importante, não houve um único caso de recidiva ou morte em ambos os grupos.

TABELA 3. Comparação de mulheres brasileiras com CCG gestacional não metastático tratadas com quimioterapia imediatamente (FIGO 2000) ou mais tarde devido ao platô ou elevação dos níveis de gonadotrofina coriônica humana após conduta expectante inicial.

Variáveis	Indicação para quimioterapia		p-valor
	Pacientes tratadas imediatamente com quimioterapia de acordo com diretrizes FIGO 2000 N = 152	Pacientes tratadas posteriormente, devido a platô ou elevação dos níveis de hCG em conduta expectante N = 21	
Idade, anos ^a	30 (6.1; 20-48)	29 (4.3; 21-41)	0.75 ^b
Antecedentes gestacionais, n (%)			
• Gravidez molar	68 (44.7)	15 (71.4)	0.10 ^b
• Gestação pré termo e a termo	49 (32.2)	4 (19)	0.21 ^b
• Aborto	31 (20.4)	2 (9.6)	0.09 ^b
• Gravidez ectópica	4 (2.7)	0	0.04 ^c
Tempo entre a identificação da gravidez e a chegada no centro de referência, semanas ^a	6 (5; 4-29)	8 (6; 6-30)	0.33 ^b
Tempo para início de quimioterapia após o esvaziamento uterino, semanas ^a	7 (4; 6-29)	10 (5; 8-30)	0.02 ^b
Nível de hCG no diagnóstico de coriocarcinoma, UI/L ^a	55.678 (23.122; 0-181.332)	92.428 (15.916; 911-201.611)	0.02 ^d
WHO/FIGO Escore de Risco Prognóstico	4 (1.1; 1-7)	4 (1.4; 1-7)	0.73 ^b
WHO/FIGO Escore de Risco prognóstico ≥ 7 , n (%)	7 (4.6)	1 (4.7)	0.89 ^e
Regime de quimioterapia com multi agente, n (%)	13 (8.5)	1 (4.7)	0.14 ^e
Número de ciclos de quimioterapia para remissão, n (%) ^a	6 (1.9; 3-7)	6 (1.4; 3-7)	0.91 ^b
Desenvolvimento de metástases, n (%)	7 (4.6)	1 (4.7)	0.87 ^e
Desenvolvimento de quimiorresistência, n (%)	16 (10.5%)	2 (9.5)	0.94 ^c
Tempo de normalização do nível de hCG após início de quimioterapia, semanas ^a	6 (2; 0-13)	7 (2.5; 1-13)	0.65 ^d
Duração do seguimento, meses ^a	14 (1.3; 12-18)	21 (3; 12-23)	< 0.01 ^b
Ocorrência de recidiva ou morte, n (%)	0	0	1 ^e

hCG – gonadotrofina coriônica humana

WHO/FIGO – Organização Mundial de Saúde / Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia

CR – Centro de Referência em tratamento de doença trofoblástica gestacional

^a mediana (desvio padrão ; alcance)

^b Distribuição t de Student

^c Teste qui- quadrado

^d Teste U de Mann Whitney

^e Teste exato de Fisher

Fonte: Elaborado pela autora

A Tabela 4 apresenta preditores de necessidade de quimioterapia para alcançar remissão entre mulheres brasileiras com CCG não metastático seguidas inicialmente com tratamento expectante. A análise mostrou que os pacientes com menor chance de precisar de quimioterapia após a conduta inicial expectante incluem: aqueles com idade ≤ 19 anos (aOR 0,60; IC 95%: 0,51–0,99, p = 0,03), com

gravidez ectópica antecedente (aOR 0,25; IC 95%: 0,17-0,54, p b 0,01), entre o final do índice de gravidez e a chegada ao BRCGTD ≥ 8 semanas (aOR: 0,40; IC 95%: 0,24-0,69, p = 0,02), com níveis de hCG decrescentes (aOR: 0,29; IC 95%: 0,16–0,51, p = 0,02) ou valores normais de hCG (aOR: 0,09; IC 95%: 0,01–0,17, p b 0,01) na chegada ao CRBDTG. Os fatores de risco para a necessidade de quimioterapia após o tratamento inicial expectante foram idade ≥ 40 anos (aOR 1,67; 1,34–1,90, p = 0,02) e nível de hCG no diagnóstico de coriocarcinoma ≥ 92.428 UI / L (aOR 5,82; IC 95%: 4,12 -7,89, pb 0,01).

TABELA 4. Preditores de necessidade de quimioterapia para obter remissão entre mulheres brasileiras com coriocarcinoma gestacional não metastático seguido inicialmente com tratamento expectante

Variáveis	Risco Relativo para quimioterapia (Odds Ratio)			
	OR (CI 95%)	p-valor ¹	aOR (CI 95%)	p-valor ¹
Idade				
• 20-39	1.0 (Ref)		1.0 (Ref)	
• ≤ 19	0.68 (0.54-0.91)	0.04	0.60 (0.51-0.99)	0.03
• ≥ 40	1.45 (1.24-4.31)	0.03	1.67 (1.34-1.90)	0.02
Gestações	0.87 (0.78-1.31)	0.21	0.91 (0.81-1.39)	0.20
Paridade	0.90 (0.81-1.52)	0.81	0.91 (0.83-1.61)	0.84
Antecedente gestacional, n (%)				
• Gestação Molar	1.0 (Ref)		1.0 (Ref)	
• Gestação a Termo	1.47 (0.85-1.98)	0.15	1.54 (0.89-1.99)	0.11
• Aborto	0.68 (0.45-1.09)	0.18	0.88 (0.65-1.14)	0.22
• Gestação Ectópica	0.38 (0.29-0.67)	< 0.01	0.25 (0.17-0.54)	< 0.01
Apresentação Clínica				
• Anemia	1.34 (0.87-1.68)	0.28	1.44 (0.89-1.72)	0.27
• Hemorragia	1.29 (0.77-1.55)	0.31	1.37 (0.81-1.67)	0.30
• Útero aumentado para idade gestacional	1.78 (0.65-1.93)	0.21	1.80 (0.70-1.99)	0.19
• Cistos Teca luteínicos	1.08 (0.76-1.15)	0.47	1.12 (0.79-1.23)	0.41
• Pré eclampsia	1.45 (0.88-1.91)	0.32	1.56 (0.90-1.99)	0.29
• Hiperêmese	1.19 (0.69-1.54)	0.55	1.30 (0.70-1.60)	0.51
• Hipertireoidismo	1.68 (1.10-1.89)	0.04	1.35 (0.89-1.56)	0.09
• Síndrome do desconforto respiratório	1.14 (0.89-1.59)	0.24	1.40 (0.91-1.68)	0.10
Nível do hCG no diagnóstico doCCG ≥ 92.428	4.56 (3.12-6.78)	< 0.01	5.82 (4.12-7.89)	< 0.01
Tempo entre o esvaziamento uterino e a chegada ao CRBDTG ≥ 8 weeks	0.44 (0.25-0.75)	0.03	0.40 (0.24-0.69)	0.02
Tendência do hCG na chegada ao CRBDTG				
• Elevação	1.0 (Ref)		1.0 (Ref)	
• Queda	0.45 (0.21-0.78)	0.04	0.29 (0.16-0.51)	0.02
• Normal	0.15 (0.02-0.25)	< 0.01	0.09 (0.01-0.17)	< 0.01

hCG - gonadotrofina coriônica humana (UI / L)

CRBDTG - Centro de Referência Brasileiro em Doença Trofoblástica Gestacional

bOR - odds ratio bruto

aOR - odds ratio ajustado

¹ Teste de Wald para regressão logística. Ajustado por faixa etária, origem do coriocarcinoma, nível de hCG no diagnóstico de coriocarcinoma, tempo entre o esvaziamento uterino e a chegada ao CRBDTG e característica do hCG na chegada ao RC.

6 DISCUSSÃO

A análise desses prontuários mostra que parece ser seguro acompanhar de perto os pacientes com diagnóstico de CCG não metastático com a conduta expectante, sendo capaz de evitar a exposição à quimioterapia para mais da metade das pacientes sem o desenvolvimento de doenças mais avançadas, maior necessidade de quimioterapia com múltiplos agentes ou, em qualquer caso, morte ou recaída. Embora a suspensão da quimioterapia imediata de mulheres com diagnóstico histológico de coriocarcinoma possa contrariar as diretrizes atuais da FIGO [9], nossa observação da segurança dessa abordagem é semelhante a outros relatórios [12–20].

O diagnóstico histopatológico do CCG em amostras de esvaziamento uterino após gestações ou abortos molares, salpingectomias em suspeitas de gravidez ectópica ou até placentas de partos prematuros ou a termo não está prontamente disponível para pacientes e médicos no sistema público de saúde do Brasil - geralmente a espera é de 6 a 7 semanas para os resultados histológicos finais. Os pacientes que recebem esses resultados são encaminhados para um CRBDTG, onde são necessárias mais 1 a 2 semanas adicionais para revisão histopatológica e avaliação especializada das amostras. A avaliação tardia dessas pacientes resultou em 21,6% (43/199) das mulheres com CCG que atingiram valores normais de hCG sem tratamento no momento em que o diagnóstico foi estabelecido e o atendimento iniciado no CRBDTG. Todos os pacientes com tratamento adiado que apresentaram níveis normais de hCG na avaliação inicial no CRBDTG (12 pacientes) alcançaram uma remissão completa e sustentada sem quimioterapia.

A recomendação atual da FIGO para tratar todos os pacientes com diagnóstico histopatológico de coriocarcinoma, incluindo casos com hCG normal, parece desnecessário para tratar mais da metade dos pacientes com doença não metastática, de acordo com os resultados do presente estudo. Embora o manejo expectante em torno de duas a três semanas após o encaminhamento dos pacientes a um dos centros especializados tenha aumentado o tempo para iniciar a quimioterapia, não levou a um resultado desfavorável, uma vez que o escore da OMS / FIGO, a taxa de alto risco de NTG e a necessidade de quimioterapia com multiagentes foram comparáveis aos pacientes que iniciaram quimioterapia imediata após o diagnóstico de coriocarcinoma.

Além disso, os pacientes sob conduta inicial expectante não experimentaram mais doença metastática, quimiorresistência ou qualquer caso de recidiva ou morte. Entre as pacientes que escolheram a conduta expectante, observou-se que aquelas com idade ≤ 19 anos eram menos propensas a precisar de quimioterapia; enquanto mulheres com ≥ 40 anos eram mais propensas a precisar de quimioterapia. A idade parece ser um fator prognóstico importante para pacientes com NTG, uma vez que a idade materna avançada tem sido associada ao aumento da progressão para NTG pós-molar e fatores imunológicos podem desempenhar um papel nesses processos [22,23].

A salpingectomia em gestação ectópica também foi associada à remissão espontânea, provavelmente porque a remoção da trompa de Falópio ressecou completamente o tumor. É importante ressaltar que os pacientes com diagnóstico de CCG que adotaram conduta expectante e eventualmente necessitaram de quimioterapia tiveram um tempo de acompanhamento mais longo do que aqueles que receberam quimioterapia imediata, 21 meses em conduta expectante e 14 meses em quimioterapia imediata. Isso pode ter algum efeito em pacientes com atraso na gravidez futura e deve ser enfatizado na ocasião do consentimento informado para obter orientação sobre o tratamento expectante entre pacientes com CCG.

A principal limitação deste estudo foi sua natureza retrospectiva e ausência de randomização dos tratamentos. Também foram coletadas informações de diferentes bases de dados hospitalares e podem não representar a população geral brasileira. Como centros de referência, a prevalência de CCG pode estar superestimada neste estudo e provavelmente não reflete a verdadeira frequência dessa condição. Apesar de investigar uma série comparativamente grande de pacientes com CCG, apenas 47 pacientes escolheram o tratamento expectante, e isso pode ter influenciado nossos resultados. No entanto, não temos conhecimento de nenhum outro relatório publicado relacionado a essa questão com um número comparável de pacientes. Por fim, reconhecemos que pacientes com CCG submetidos à histerectomia têm um prognóstico melhor, o que poderia superestimar os bons resultados do tratamento [24]. No entanto, todos os pacientes que submetidos à histerectomia nesta coorte foram tratados posteriormente com quimioterapia adjuvante, nenhum deles pertencente ao grupo de pacientes com conduta expectante.

Em conclusão, em locais onde pacientes com CCG não metastático podem ser acompanhados de perto com vigilância hormonal e radiológica, pode ser apropriado considerar um tratamento com conduta expectante, uma vez que 55,3% dessas mulheres terão seus níveis de hCG caindo espontaneamente para níveis normais. A vigilância continua evita expor desnecessariamente as mulheres a potenciais toxicidades da quimioterapia [4,5,1].

7. CONCLUSÃO

Portanto, com base nos resultados deste estudo, parece razoável considerar a vigilância próxima com a monitorização de hCG das pacientes com diagnóstico histopatológico de coriocarcinoma gestacional que não apresentam evidências de metástase e níveis de hCG normais ou em queda sem iniciar imediatamente a quimioterapia. Seria muito útil se outros centros de referência revisassem seus dados relacionados a este problema clínico. Se confirmado, as diretrizes da FIGO podem precisar ser revisadas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sebire NJ, Lindsay I. Current issues in the histopathology of gestational trophoblastic tumors. *Fetal Pediatr Pathol*. 2010;29(1):30-44.
2. Hoffner L, Surti U. The genetics of gestational trophoblastic disease: a rare complication of pregnancy. *Cancer Genet*. 2012;205(3):63-77
3. Mello JB, Ramos Cirilo PD, Michelin OC, Custódio Domingues MA, Cunha Rudge MV, Rogatto SR, Maestá I. Genomic profile in gestational and non-gestational choriocarcinomas. *Placenta*. 2017;50:8-15.
4. Lurain JR. Gestational trophoblastic disease II: classification and management of gestational trophoblastic neoplasia. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(1):11-8.
5. Biscaro A, Braga A, Berkowitz RS. Diagnosis, classification and treatment of gestational trophoblastic neoplasia. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2013;128(1):3-5.
6. Maestá I, Braga A. Challenges of the treatment of patients with gestational trophoblastic disease. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2012;34(4):143-6.
7. Braga A, Uberti E, Fajardo MC, Viggiano M, Sun S, Grillo B, 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.
8. 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.
9. Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique Oncology Committee. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000. *Int J Gynaecol Obstet*. 2002;77(3):285-7.

10. Taylor F, Short D, Harvey R, Winter MC, Tidy J, Hancock BW, et al. Late spontaneous resolution of persistent molar pregnancy. *BJOG*. 2016;123(7):1175-81.
11. Braga A, Torres B, Burlá M, Maestá I, Sun SY, Lin L, et al. Is chemotherapy necessary for patients with molar pregnancy and human chorionic gonadotropin serum levels raised but falling at 6months after uterine evacuation? *Gynecol Oncol*. 2016;143(3):558-64.
12. Bakri Y, Lee JH Jr, Jahshan AE, Lewis GC Jr. Uterine choriocarcinoma with negative specific serum radioimmunoassay for human chorionic gonadotropins, *Gynecol Oncol*. 1982; 14(1):112-8.
13. Lemonnier MC, Glezerman M, Vaulair R, Audet-Lapointe P. Choriocarcinoma associated with undetectable levels of human chorionic gonadotropin. *Gynecol Oncol*. 1986;25(1):48-52.
14. Fukunaga M, Nomura K, Ushigome S. Choriocarcinoma in situ at a first trimester. Report of two cases indicating an origin of trophoblast of a stem villus. *Virchows Arch*. 1996;429(2-3):185-8.
15. Gillespie AM, Lidbury EA, Tidy JA, Hancock BW. The clinical presentation, treatment, and outcome of patients diagnosed with possible ectopic molar gestation. *Int J Gynecol Cancer*. 2004;14(2):366-9.
16. Nakayama M, Namba A, Yasuda M, Hara M, Ishihara O, Itakura A. Gestational choriocarcinoma of Fallopian tube diagnosed with a combination of p57KIP2 immunostaining and short tandem repeat analysis: case report. *J Obstet Gynaecol Res*. 2011;37(10):1493-6.
17. Hassadia A, Kew FM, Tidy JA, Wells M, Hancock BW. Ectopic gestational trophoblastic disease: a case series review. *J Reprod Med*. 2012;57(7-8):297-300.

18. Jiao L., Ghorani E., Sebire N. J., Seckl M. J. Intraplacental choriocarcinoma: systematic review and management guidance. *Gynecol Oncol.* 2016;141(3):624-31.
19. Savage J, Adams E, Veras E, Murphy KM, Ronnett BM. Choriocarcinoma in women: analysis of a case series with genotyping. *Am J Surg Pathol.* 2017. doi: 10.1097/PAS.0000000000000937.
20. Caldas RF, Oliveira P, Rodrigues C, Reis I, Scigliano H, Nogueira R, et al. Intraplacental choriocarcinoma: rare or underdiagnosed? Report of 2 cases diagnosed after an incomplete miscarriage and a preterm spontaneous vaginal delivery. *Case Rep Med.* 2017;2017:7892980.
21. Lurain, J. R. Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010; v.203, n.6, p.531-539.
22. Braga, A. et al. Molar pregnancy in adolescents. *J. Reprod. Med.* 2012; v.57, n.5-6, p.225-230.
23. Rauh-Hain, J. A. et al. Gestational trophoblastic neoplasia in adolescents. *J. Reprod. Med.* 2012; v.57, n.5-6, p.237-242.
24. Ferraz, L. et al. Mola hidatiforme parcial recorrente evoluindo para neoplasia trofoblástica gestacional. *Femina*, 2015; v. 43, p. 45-52.
25. Braga, A. et al. Maternal and perinatal outcomes of first pregnancy after chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasia in Brazilian women. *Gynecol. Oncol.* 2009; v.112, n.3, p.568-571.
26. Ferraz, L.; Burlá, M.; Lopes, P.; Braga, A. Impacto da ingestão dietética e do estresse oxidativo em pacientes com doença trofoblástica gestacional. *Femina*, 2014; v.42, p. 153-159.

27. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin, n.53. Diagnosis and treatment of gestational trophoblastic disease. *Obstet. Gynecol.* 2004; v.103, n.6, p.1365-1377.
28. Belfort, P.; Braga, A.; Freire, N. S. Malformação arteriovenosa uterina após doença trofoblástica gestacional. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2006; v.28, n.2, p.112-121.
29. Ngan, S.; Seckl, M. J. Gestational trophoblastic neoplasia management: an update. *Curr. Opin. Oncol.* 2007; v.19, n.5, p.486-491.
30. Goldstein, D. P.; Berkowitz, R. S. Current management of gestational trophoblastic neoplasia. *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.* 2012; v.26, n.1, p.111-131.
31. Kajii, T.; Ohama, K. Androgenetic origin of hydatidiform mole. *Nature*, 1977; v.268, n.5621, p.633-634.
32. Vassilakos, P.; Riotton, G.; Kajii, T. Hydatidiform mole: two entities. A morphologic and cytogenetic study with some clinical consideration. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1977; v.127, n.2, p.167-170.
33. Szulman, A.; Surti, U. The syndromes of hydatidiform mole. I. Cytogenetic and morphologic correlations. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1978; v.131, n.6, p.665-671.
34. Belfort, P. et al. *Neoplasia trofoblástica gestacional: controvérsias*. Rio de Janeiro: Rubio, 2007.
35. Berkowitz, R. S.; Goldstein, D. P. Current management of gestational trophoblastic diseases. *Gynecol. Oncol.* 2009; v.112, n.3, p.654-662.
36. Garner, E. I. et al. Gestational trophoblastic disease. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2007; v.50, n.1, p.112-122.

37. Uberti, E.M. *et al.* Gestational trophoblastic disease: one more risk in adolescent pregnancy. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2002; v.81, n.4, p.356-363.
38. Maestá, I. *et al.* Doença trofoblástica gestacional em um centro de referência terciário: estudo retrospectivo de 10 anos (1991 a 2000). *Acta Oncol. Bras.* 2003; v. 23, n. 2, p. 421-431.
39. Belfort, P.; Braga, A. Mudanças na apresentação clínica da gravidez molar. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2004; v.26, n.6, p.483-488.
40. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists [Internet]. *The management of gestational trophoblastic disease*. London: RCOG; 2010. (Green-top Guideline No. 38) [em 2014 Oct 7]. Available from: <<https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gt38managementgestational0210.pdf>>
41. Seckl MJ, Sebire NJ, Fisher RA, Golfier F, Massuger L, Sessa C, *et al.* Gestational trophoblastic disease: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24 Suppl 6:vi39-50.
42. Agarwal, R. *et al.* Chemotherapy and human chorionic gonadotropin concentrations 6 months after uterine evacuation of molar pregnancy: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2012; v.379, n. 9811, p. 130-135.

APÊNDICE A – ARTIGO PUBLICADO

GYNECOLOGY ONCOLOGY Volume 148

Gynecologic Oncology xxx (2017) xxx–xxx



Contents lists available at ScienceDirect

Gynecologic Oncology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ygyno

Is chemotherapy always necessary for patients with nonmetastatic gestational trophoblastic neoplasia with histopathological diagnosis of choriocarcinoma?

Antonio Braga^{a,b,c,*}, Vanessa Campos^c, Jorge Rezende Filho^c, Lawrence H. Lin^d, Sue Yazaki Sun^e, Christiani Bisinoto de Souza^f, Rita de Cássia Alves Ferreira da Silva^g, Elaine Azevedo Soares Leal^h, Eduardo Silveiraⁱ, Izildinha Maestá^j, José Mauro Madi^k, Elza H. Uberti^l, Maurício Viggiano^m, Kevin M. Eliasⁿ, Neil Horowitzⁿ, Ross S. Berkowitzⁿ

^a Rio de Janeiro Trophoblastic Disease Center (Maternity School of Rio de Janeiro Federal University, Antonio Pedro University Hospital of Fluminense Federal University, Maternity Ward of Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro), Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

^b Postgraduate Program in Medical Sciences, Fluminense Federal University, Niterói, Rio de Janeiro, Brazil

^c Postgraduate Program in Perinatal Health, Faculty of Medicine, Maternity School of Rio de Janeiro Federal University

^d São Paulo Clinical Hospital Trophoblastic Disease Center, University of São Paulo, São Paulo, São Paulo, Brazil

^e São Paulo Hospital Trophoblastic Disease Center, Paulista School of Medicine, São Paulo Federal University, São Paulo, São Paulo, Brazil

^f Ribeirão Preto Trophoblastic Disease Center, Clinics Hospital of Ribeirão Preto, University of São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil

^g Porto Velho Trophoblastic Disease Center, Ary Pinheiro Hospital of Base, Porto Velho, Rondônia, Brazil

^h Rio Branco Trophoblastic Disease Center, Clinics Hospital of Acre, Rio Branco, Acre, Brazil

ⁱ Santos Trophoblastic Disease Center, Guilherme Álvaro Hospital, Santos, São Paulo, Brazil

^j Trophoblastic Diseases Center of the Clinical Hospital of Botucatu Medical School, Department of Gynecology and Obstetrics, São Paulo State University, Botucatu, São Paulo, Brazil

^k Caxias do Sul Trophoblastic Disease Center, General Hospital of Caxias do Sul, School of Medicine, Center for Biological and Health Sciences, Caxias do Sul University, Caxias do Sul, Rio Grande do Sul, Brazil

^l Porto Alegre Trophoblastic Disease Center, Mario Totta Maternity Ward, Irmandade da Santa Casa de Misericórdia Hospital, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

^m Goiás Trophoblastic Disease Center, Clinical Hospital of Goiás, Goiás Federal University, Goiânia, Goiás, Brazil

ⁿ New England Trophoblastic Disease Center, Division of Gynecologic Oncology, Department of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

HIGHLIGHTS

- 90% with nonmetastatic choriocarcinoma and elevated hCG needed chemotherapy.
- 8% with nonmetastatic choriocarcinoma and normal or falling hCG needed chemotherapy.
- All patients treated with immediate or delayed chemotherapy were cured.

ARTICLE INFO

Article history:

Received 29 October 2017

Received in revised form 4 December 2017

Accepted 5 December 2017

Available online xxx

Keywords:

Gestational trophoblastic neoplasia

Choriocarcinoma

Human chorionic gonadotropin

Chemotherapy

ABSTRACT

Objective. To evaluate expectant management versus immediate chemotherapy following pathological diagnosis of gestational choriocarcinoma (GCC) in patients with nonmetastatic disease.

Methods. Multicenter retrospective cohort that included patients with histological diagnosis of GCC with nonmetastatic disease followed at one of thirteen Brazilian referral centers for gestational trophoblastic disease from January 2000 to December 2016.

Results. Among 3191 patients with gestational trophoblastic neoplasia, 199 patients with nonmetastatic GCC were identified. Chemotherapy was initiated immediately in 152 (76.4%) patients per FIGO 2000 guideline, while 47 (23.6%) were managed expectantly. Both groups presented with similar characteristics and outcomes. All patients ($n = 12$) who had normal human chorionic gonadotropin (hCG) in the first 2–3 weeks of expectant management achieved complete sustained remission with no chemotherapy. Only 44.7% (21 patients) of patients who were expectantly managed needed to receive chemotherapy due to plateauing or rising hCG level in the first 2–3 weeks of follow up. The outcome of patients receiving chemotherapy after initial expectant

* Corresponding author at: Gestational Trophoblastic Disease Center of Rio de Janeiro, Maternidade Escola, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rua Laranjeiras, 180, Laranjeiras, Rio de Janeiro CEP: 22240-003, Brazil.

E-mail address: antonio.braga@ufrj.br (A. Braga).

<https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.12.007>

0090-8258/© 2017 Elsevier Inc. All rights reserved.

Please cite this article as: A. Braga, et al., Is chemotherapy always necessary for patients with nonmetastatic gestational trophoblastic neoplasia with histopathological diagnosis, *Gynecol Oncol* (2017), <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.12.007>

APÊNDICE B – PROJETO APLICATIVO



**Programa de Mestrado Profissional
em Saúde Perinatal da Maternidade Escola
da Universidade Federal do Rio de Janeiro**



VANESSA CAMPOS BAPTISTA

**ATUALIZAÇÃO DO PROTOCOLO ASSISTENCIAL DE DOENÇA
TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL DA MATERNIDADE ESCOLA DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO**

Projeto Aplicativo desenvolvido no Programa de Mestrado Profissional em Saúde Perinatal da Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito para obtenção do título de mestre.

Orientadores: Prof. Dr. Antônio Rodrigues Braga Neto

Prof. Dr. Joffre Amim Junior

Prof^a Dr^a. Ana Paula Vieira dos Santos Esteves

RIO DE JANEIRO

2020

MESTRADO PROFISSIONAL EM SAÚDE PERINATAL**VANESSA CAMPOS BAPTISTA****ATUALIZAÇÃO DO PROTOCOLO ASSISTENCIAL DE DOENÇA
TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL DA MATERNIDADE ESCOLA DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO**

Projeto Aplicativo desenvolvido no Programa de Mestrado Profissional em Saúde Perinatal da Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito para obtenção do título de mestre.

Orientadores: Prof. Dr. Antônio Rodrigues Braga Neto

Prof. Dr. Joffre Amim Junior

Prof. Dr. Ana Paula Vieira dos Santos Esteves

RIO DE JANEIRO**2020**

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	49
2	OBJETIVOS	51
2.1	Objetivo Geral	51
2.2	Objetivos Específicos	52
3	REFERENCIAL TEÓRICO	52
3.1	Conceito do Problema: A Doença Trofoblástica Gestacional	52
3.2	Conceito da Estratégia: A rotina do tratamento assistencial	53
3.3	Deteccção precoce do problema: O seguimento no ambulatório	54
4	ANÁLISE DE PROBLEMAS	55
4.1	Conceito: árvore de problemas	56
4.1.1	Árvore de Problemas	56
5	ATORES SOCIAIS	57
5.1	Matriz de Identificação dos atores sociais	58
5.1.1	Análise dos Atores Sociais	58
6	PLANO DE AÇÃO	59
7	CONCLUSÃO	60
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	62
	ANEXO A	67
	ANEXO B	70

1 INTRODUÇÃO

A doença trofoblástica gestacional (DTG) pode ser definida como uma anomalia proliferativa que acomete as células que compõe o tecido trofoblástico placentário, cito e sinciotrofoblasto, ainda que seus diferentes estágios histológicos são diferentes na propensão para regressão, invasão, metástase e recorrência. Merece consideração a existência do enxerto trofoblástico na DTG, com perda dos mecanismos naturais de controle de sua proliferação celular e invasão. Ademais, a falha da vigilância imunológica no organismo materno permite os desvios do desenvolvimento trofoblástico, podendo ocorrer invasão de tecidos e destruição de vasos sanguíneos, causando hemorragias.

Todas as formas de apresentação da DTG são caracterizadas pela presença sérica de um marcador tumoral biológico e específico, o fragmento beta da gonadotrofina coriônica humana (beta-hCG), um hormônio glicoproteico produzido quase que na totalidade pelo sinciotrofoblasto placentário. Do ponto de vista clínico, a dosagem plasmática do beta-hCG poderá colaborar com o diagnóstico da doença, será útil no acompanhamento pós-molar, no diagnóstico da neoplasia trofoblástica gestacional (NTG), assim como no acompanhamento dos tratamentos quimioterápicos e no diagnóstico de recidiva das doenças mais evoluídas do ponto de vista histológico. A patogenia da DTG é única, posto que o tumor tem origem gestacional e não nos tecidos maternos.

A análise histológica minuciosa permite distinguir os diferentes estágios da doença, a saber:

- Mola Hidatiforme Completa (MHC) e Mola Hidatiforme Parcial
- Mola Hidatiforme Invasora (MHI)
- Coriocarcinoma (CCA)
- Tumor Trofoblástico do Sítio Placentário (TTSP)
- Tumor Trofoblástico Epitelióide (TTE)

As molas hidatiformes (MH) não apresentam características de invasibilidade dos tecidos maternos, ao contrário, caracterizam-se por atuarem de forma localizada e benigna, e desenvolvem-se como resultado de uma fertilização anômala, que originará o processo proliferativo. Estas entidades respondem por 90% dos casos de DTG. As outras três categorias apresentam características malignas devido aos seus potenciais para invasão local e metástase. Elas podem originar-se de uma gravidez molar ou de qualquer evento gestacional, a saber: abortamento espontâneo ou provocado, gravidez ectópica ou mesmo de gestações pré-termo e termo. A transformação maligna do tecido trofoblástico relaciona-se provavelmente à ativação de oncogenes e inativação de gens supressores tumorais.

Apesar da tendência atual de referir-se às MH como o espectro benigno da doença trofoblástica gestacional, reserva-se o termo neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) aos casos em que há proliferação maligna, manifestada pela elevação persistente do beta-hCG. Ademais, a Sociedade Internacional para o Estudo das Doenças Trofoblásticas abrange ciência e compreensão sobre ambas, MH e NTG.

De fato, o termo DTG inclui variedades benignas da doença (MH) e formas malignas (NTG). Do grupo de MH participam MHC, MHP e MHI, com resolução espontânea do hormônio gonadotrófico em diferentes porcentagens. Das NTG, participam as portadoras com elevação persistente do beta-hCG após esvaziamento da MH, ou com detecção do beta-hCG após aborto espontâneo ou provocado, ou gravidez normal, ou ainda, com exame anatomopatológico de CCA, TTSP ou TTE. A avaliação das pacientes com NTG deve ser feita com base no estadiamento FIGO 2000, que determina tratamento apropriado de acordo com o estágio e escore de risco.

No Brasil hoje, são estruturados 44 Centros de Referência de Doença Trofoblástica Gestacional (CRBDTG), que adotam o critério estabelecido pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO 2000) para o diagnóstico de NTG pós-molar: aumento (mais de 10%) dos níveis de hCG por três semanas consecutivas ou estabilizado em valor alto (efeito platô) por quatro semanas consecutivas, presença de diagnóstico histopatológico de coriocarcinoma, ou quando os níveis de hCG permanecerem elevados, mesmo em queda, por seis meses ou mais a partir do esvaziamento molar uterino.

O Centro de Referência de Doença Trofoblástica do Rio de Janeiro, está vinculado a Associação Brasileira de Doença Trofoblástica Gestacional, com atendimentos nos Ambulatórios de DTG da Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro (que incorporou o Centro de Doenças Trofoblásticas da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro no ano de 2014) e do Hospital Universitário Antonio Pedro da Universidade Federal Fluminense.

Assim sendo, a Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro (ME/URFJ) se tornou a partir de 2014, Centro de Referência para Doenças Trofoblásticas Gestacional, com o ambulatório institucional de DTG, coordenado pelo Prof Dr Antonio Braga.

Dados colhido em 2018, mostram o volume de atendimento ambulatorial com uma média de 80 mulheres atendidas por semana, o que corresponde a 36% do volume total de atendimento ambulatorial e a 7% do volume de internação. Esses números motivaram a necessidade de atualização do Protocolo Assistencial de Doença Trofoblástica Gestacional, que serão melhor apresentados em dois protocolos com seguimentos distintos para a forma benigna e maligna da doença, em Protocolo Assistencial do Tratamento de Gravidez Molar e Protocolo Assistencial do Tratamento da Neoplasia Trofoblástica Gestacional.

A elaboração dos protocolos com a rotina assistencial definida em cada apresentação da doença, permitirá: a padronização no atendimento e seguimento das pacientes com DTG, otimização do atendimento, rastreo adequado da NTG, a divulgação do Centro de Referência em DTG da ME/UFRJ, facilitando o acesso dos casos suspeitos e diagnosticados fora do CRDTG.

Sendo assim, como assegurar que as pacientes acompanhadas no ambulatório de Doença Trofoblástica Gestacional da Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro (ME/UFRJ), sejam avaliadas adequadamente e diagnosticadas precocemente quanto a evolução para a forma maligna da doença?

2 OBJETIVOS:

2.1 Objetivo Geral

Estruturar linha de cuidado assistencial para pacientes com Doença Trofoblástica Gestacional, em sua forma benigna (Mola Hidatiforme) e maligna

(Neoplasia Trofoblástica Gestacional) do Centro de Referência de DTG do Rio de Janeiro, no ambulatório da Maternidade Escola da UFRJ

2.2 Objetivo Específico

- Construir, validar e implementar o Protocolo com a Rotina de Assistência a Gravidez Molar
- Construir, validar e implementar o Protocolo com a Rotina de Assistência a Neoplasia Trofoblástica Gestacional
- Divulgar os protocolos internamente na ME/UFRJ
- Divulgar os protocolos para o público externo, no site da instituição, com as orientações de encaminhamento de pacientes para o Centro de Referência de Doença Trofoblástica Gestacional

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Conceito do Problema: A Doença Trofoblástica Gestacional

A DTG tem um espectro de tumores relacionados à gestação e originários do tecido trofoblástico, apresentando diferentes graus de remissão, invasão e malignização. Trata-se de contrafação reprodutiva em cujo epíteto está uma fecundação anômala resultando no desenvolvimento aberrante das vilosidades coriais. É característica conspícua à DTG exibir um marcador biológico, hormonal e tumoral, representado pela gonadotrofina coriônica humana (hCG), de relevância no diagnóstico e no segmento das pacientes acometidas por esse trofoblastoma. Estão arrolados como fatores de risco para a ocorrência dessa contrafação reprodutiva a idade materna – em seus extremos reprodutivos, história obstétrica de gravidez molar, etnia – asiáticos, aspectos genéticos – mutações específicas como aquela encontrada no gene NALP-7 e estado nutricional – deficiência de vitamina A.

Sob o ponto de vista histopatológico, a DTG agrupa em seu bojo formas benignas, conhecidas como mola hidatiforme completa (MHC) e parcial (MHP) e formas malignas, apeladas Neoplasia Trofoblástica Gestacional, caracterizadas pela mola invasora, coriocarcinoma, tumor trofoblástico do sítio placentário e tumor

trofoblástico epitelióide. A mola hidatiforme é caracterizada aumento exuberante das vilosidades coriais, acompanhadas de proliferação trofoblástica, exibindo hiperplasia variável e focal do citotrofoblasto e do sinciciotrofoblasto (MHP).

Apesar da etiologia da gravidez molar ser desconhecida, sua origem parece repousar na gametogênese imperfeita, determinando fertilização anômala, gerando um trofoblasto aberrante com propriedades para transformação maligna e, não raro, implantes neoplásicos à distância. Em cerca de 90% das vezes, a origem citogenética da MHC repousa na fertilização de um ócito sem material nuclear genético por um espermatozoide haploide (23X ou 23Y) que duplica seus cromossomos, resultando em diploidia; os outros 10% advém de dispermia. Portanto, a mola completa tem origem genética exclusivamente paterna (androgenética). Já a MHP ocorre quando um ócito haploide (23X) é fertilizado por dois espermatozoides haploides ou por apenas um diploide, resultando em um zigoto com 69 cromossomos (triploidia diândrica). O feto apresenta desenvolvimento anormal com múltiplas malformações e restrição de crescimento intrauterino, cuja regra é o decesso.

O diagnóstico precoce da gravidez molar, antes de 10–12 semanas de gravidez, é fundamental para evitar-se a ocorrência de complicações clínicas, como pré-eclâmpsia precoce, hipertireoidismo, anemia, hiperêmese e síndrome do desconforto respiratório, que podem inclusive determinar near-miss obstétrico. Sabe-se que as complicações clínicas e evolução maligna são mais frequentes nas pacientes com MHC do que naquelas com MHP. Isto é explicado pela natureza androgenética da mola completa. A superexpressão de genes paternos é associada com hiperplasia trofoblástica que aumenta o risco para NTG pós-molar e aparecimento de metástases.

3.2 Conceito da Estratégia: A rotina do tratamento assistencial

O tratamento das pacientes com gravidez molar consiste em duas fases: o esvaziamento uterino imediato do tecido molar e o seguimento pós-molar. A técnica de escolha para o esvaziamento uterino é a vácuo-aspiração, porque apresenta menor incidência de complicações como hemorragia e perfuração uterina.

3.3 Detecção precoce do problema: O seguimento no ambulatório

O seguimento após o esvaziamento uterino é a fase mais importante do tratamento das mulheres com gravidez molar e tem como objetivo avaliar a evolução clínica da doença, seja para remissão espontânea ou para a transformação maligna em NTG. Sua eventual progressão para as formas malignas e por vezes metastáticas ocorre 12 em torno de 18 a 28% as pacientes dos Estados Unidos da América e de 7 a 25% no Brasil. O maior estudo epidemiológico realizado no Brasil sobre DTG foi observado que a taxa de transformação maligna da gravidez molar foi de 24,6% das pacientes com MHC e de 7,6% paciente com MHP.

A fim de manter a confiabilidade da vigilância hormonal, contracepção é fundamental durante o seguimento pós-molar uma vez que nova gestação dificultaria a interpretação dos valores do hCG após o esvaziamento uterino. A NTG é o termo utilizado para descrever lesões malignas, que inclui diferentes entidades clínicas, cada uma com diferentes níveis de proliferação, invasão e disseminação. Conquanto a mola invasora seja a forma clínica mais comum de NTG, é o coriocarcinoma sua forma mais grave – dentre as formas clínicas mais diagnosticadas de NTG. Embora também graves, o tumor trofoblástico do sítio placentário e o tumor trofoblástico epitelióide, que, pelo geral são precedidos de gestação e abortos não molares, são formas clínicas muito raras, ainda que com grande letalidade. A apresentação clínica de NTG é variável e depende de qual tipo de evento gestacional que a precedeu, assim como seu diagnóstico histopatológico.

É sugestivo de NTG a ocorrência de hemorragia genital, presença de útero aumentado de tamanho, persistência dos cistos tecaluteínicos e evidência de metástases, notadamente na pelve e nos pulmões, em mulher com história gestacional recente.

Ultrapassada a dificuldade diagnóstica, não se deve postergar o início do tratamento das pacientes com NTG, vez que se trata de neoplasia de origem gestacional, com elevada fração de crescimento. Hoje nosso ambulatório trabalha em parceria com o serviço de Oncologia do INCA. Sabe-se, há mais de meia centúria que os antitumorais são efetivos para o tratamento da NTG, sendo o tratamento de escolha, pois permite cura dessas mulheres em mais de 90%,

enquanto cirurgia e/ou radioterapia são tratamentos adjuvantes para pacientes selecionadas.

As recomendações exaradas pela FIGO 2000 para o tratamento de mulheres com NTG apontam para quimioterapia com agente único ou múltiplos agentes, de acordo com o estadiamento anatômico da neoplasia conjugado aos fatores de risco para quimiorresistência do tratamento para NTG feito por agente único. Pacientes com NTG de baixo risco (escore 0–6) são tratadas com metotrexate com resgate do ácido folínico ou actinomicina-D, enquanto aquelas com NTG de alto risco (≥ 7) recebem múltiplos agentes como etoposide, metotrexate, actinomicina-D, ciclosfosfamida e vincristina (EMA/CO) ou etoposide, cisplatina, metotrexate e actinomicina-D (EP/EMA).

Vale salientar que pacientes com NTG de alto risco apresentam piora do prognóstico quando tratadas com quimioterapia por agente único. Não há dúvida que a razão mais comum para o diagnóstico de NTG pós-molar é o início de quimioterapia é a estabilização em valor alto ou aumento dos níveis de hCG. Contudo, alguns relatos de casos indicam que seria seguro manter monitoramento hormonal em pacientes com diagnóstico histopatológico de coriocarcinoma gestacional cujos níveis de hCG estão elevados, mas em declínio ou mesmo normais, quando a paciente chega ao CRBDTG.

Esta temática é de extrema relevância para o meio assistencial e gerencial, reestruturar fluxos e estabelecer rotinas e protocolos assistenciais, torna-se favorável para a logística do setor e gerenciamento da qualidade assistencial, visto que é uma instituição escola a rotatividade de profissionais/alunos e pela grande demanda de pacientes, por ser Centro de Referência para DTG, justifica-se a temática com o intuito de melhorar a assistência e minimizar os erros para o acompanhamento para essas pacientes.

4 ANÁLISE DE PROBLEMAS:

O objetivo da análise de problemas é o de estabelecer uma visão geral da situação problemática. É importante lembrar que “problemas não existem independentemente das pessoas que os têm – eles existem quando elas os sentem.” (Helming e Göbel, 1998). Isso significa que, ao se proceder à análise de

problemas, deve ficar claro que atores sociais estão enfocando a realidade. Uma situação pode ser considerada problema para um grupo e solução para outro. Existem diversos instrumentos para se efetuar essa análise. Sua escolha dependerá do método de planejamento que se adote. Trabalharemos a árvore de problemas.

4.1 Conceito: árvore de problemas

A árvore de problemas é um instrumento que possibilita uma adequada análise dos problemas existentes, com a compreensão de suas inter-relações causais. Nela são estabelecidas as ligações mais importantes, transformando a realidade, que é complexa, numa concepção simplificada a fim de tornar possível uma ação.

Para iniciar a construção da árvore é necessário que se determine claramente qual o corte a ser dado na realidade a ser trabalhada. A determinação do foco de análise (ou problema central, ou problema inicial), delimita o subconjunto da realidade a ser analisada, possibilitando clareza sobre a situação problemática e sua abrangência. Estabelecido o foco, passa-se ao levantamento e à ordenação dos problemas, considerando a relação de causalidade entre eles, dentro do princípio de que problemas geram problemas. A importância de um problema não é dimensionada por sua posição na árvore. O raciocínio, ao se trabalhar com esse instrumento, é analítico-causal e não hierárquico (FERRAMENTAS. 2007).

A análise de problemas é, portanto, um conjunto de técnicas para: definir o foco de análise de uma determinada situação; identificar os principais problemas dessa situação; e analisar os problemas estabelecendo suas relações de causalidade.

4.1.1 Árvore de Problemas da Linha de Cuidado para Pacientes com Doença Trofoblástica Gestacional

A árvore de problema apresentada abaixo foi construída com o intuito de analisar a elaboração de protocolos nas Linhas de Cuidado Assistencial para Paciente com Doença Trofoblástica Gestacional. (ANEXO A e ANEXO B)



A partir da análise da árvore, conclui-se que a ausência de Protocolos Atualizados para Rotina Assistencial para Tratamento da Doença Trofoblástica Gestacional, seja em sua forma benigna (Gestação Molar) e maligna (Neoplasia Trofoblástica Gestacional), dentro do Centro de Referência de DTG do Rio de Janeiro, na Maternidade Escola da UFRJ, somado ao número de alunos e profissionais em formação que frequentam o serviço, não otimiza o atendimento das mulheres portadoras da doença, resultando em perda de qualidade no atendimento.

5 ATORES SOCIAIS

Ator social é definido como um grupo organizado de pessoas, ou até mesmo uma única personalidade, que agindo em determinada realidade, é capaz de transforma-la (MATUS, 1993), para tanto é necessário que esse ator tenha: o controle sobre os recursos relevantes; uma organização minimamente estável; um projeto para intervir nessa realidade.

5.1 Matriz de Identificação e relevância dos atores sociais

ATOR SOCIAL	VALOR	INTERESSE
Ministro da Saúde	Alto	0
Secretário Estadual de Saúde	Alto	0
Secretário Municipal de Saúde	Alto	0
Diretor da Maternidade Escola	Alto	+
Referências Técnicas com Vínculo Estatutário	Alto	+
Médicos Residentes e Pós Graduandos em formação	Alto	+
Vanessa Campos Baptista (mestranda)	Alto	+

5.1.1 Análise de Atores Sociais:

As Rotinas Assistenciais para Pacientes com Doença Trofoblástica Gestacional, estarão inseridas na estrutura organizacional da pactuação entre a Maternidade Escola da UFRJ, a Secretaria de Saúde do Estado e do Município, a Associação Brasileira de DTG e os demais Centros de Referência no Brasil, por isso, hierarquicamente está submetido ao Ministério da Saúde e as centrais de Regulação de vagas Estaduais e Municipais, sendo assim, ficam vinculadas as Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde. Todos estes atores são de alto valor, possuem grande poder de influência e governabilidade. No entanto, não apresentam interesse sobre o problema em questão.

As referências técnicas da Maternidade Escola são responsáveis pela execução dos projetos na unidade, principalmente os servidores com vínculo empregatício. Os primeiros em sua maioria são profissionais com formação universitária e desempenham funções que para o problema em questão apresentam maior valor e interesse favorável. Os médicos em formação (residentes, pós graduandos, mestrandos, doutorandos), apresentam também alto valor e interesse positivo ao analisar o contexto de incertezas acerca da permanência dos mesmos na unidade.

6 PLANO DE AÇÃO/PROPOSTA DE INTERVENÇÃO:

O plano de ação é uma ferramenta para acompanhamento de atividades amplamente utilizada no mundo inteiro. Auxilia na coordenação das equipes, pois explicita quem é responsável por cada atividade, as datas de entrega e anotações /comentários sobre o progresso. Com um Plano de Ação em mãos é possível apresentar fácil e rapidamente o andamento de atividades, as táticas utilizadas, quem executou, quando, enfim, todo o histórico das ações executadas ou previstas no âmbito aplicado (RODRIGUES, 2014).

PLANO DE AÇÃO

1ª AÇÃO ESTRATÉGICA: Elaboração dos protocolos da Doença Troblástica Gestacional, com seguimentos distintos para a forma benigna e maligna da doença

Operações	Dificuldades	Facilidades	Recurso				Cronograma	Responsável	Avaliação	Monitoramento
1- Construir o Protocolo Assitencial do Tratamento da Gestação Molar	Demanda de tempo para elaboração e revisão do protocolo institucional por parte da equipe do CRDTG da ME/UFRJ	Apoio da Direção com a divulgação dos Protocolos no Site da ME/UFRJ	Financeiros	Organizativo	Poder	Materiais	Junho a dezembro/ 2018	Mestranda Vanessa Campos Baptista , com a colaboração da equipe de atendimento do CRDTG e supervisão do Coordenador do Serviço, DrAntonio Braga	Protocolo será Avaliado pela Dr Antonio Braga, pela Associação Brasileira de Doença Trofoblástica e Comissão da Febrasgo de DTG	Monitoramento Seguimento temporário da conclusão do fluxograma Autorização e inserção dos Protocolos Assitenciais da ME/UFRJ
2- Construir o Protocolo Assitencial do Tratamento da Neoplasia Trofoblástica Gestacional	Treinamento da equipe da unidade, devido a rotatividade do grupo envolvido com o atendimento das pacientes com DTG	Motivação por parte da equipe do ambulatório do DTG	Próprios	Reunir os atores internos e externos envolvidos no fluxo do atendimento as pacientes de DTG (direção ME, coordenação CRDTG, direção INCA)	Direção da Maternidade Escola da UFRJ	Canetas, papel, scanner, pen-drive				
3- Incluir os protocolos na Rotinas Assitenciais da ME/UFRJ					Coordenação do CRDTG na ME/UFRJ	Estrutura existente no serviço				
4- Implementar os protocolos										

7 CONCLUSÃO

A atualização das rotinas no atendimento da doença trofoblástica gestacional, proporcionará a padronização no atendimento, facilitando o treinamento dos alunos e profissionais que frequentam o ambulatório de DTG na Maternidade Escola de URFJ, permitindo também atingir o público externo com informações que auxiliem o direcionamento das pacientes para atendimento em centro de referência da doença com orientações sobre a condução inicial dessas pacientes.

Divulgará o serviço na Maternidade Escola da UFRJ como Centro de Referência Brasileiro em Doença Trofoblástica Gestacional.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

Sebire NJ, Lindsay I. Current issues in the histopathology of gestational trophoblastic tumors. *Fetal Pediatr Pathol*. 2010;29(1):30-44.

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

Mello JB, Ramos Cirilo PD, Michelin OC, Custódio Domingues MA, Cunha Rudge MV, Rogatto SR, Maestá I. Genomic profile in gestational and non-gestational choriocarcinomas. *Placenta*. 2017;50:8-15.

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

Biscaro A, Braga A, Berkowitz RS. Diagnosis, classification and treatment of gestational trophoblastic neoplasia. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2013;128(1):3-5.

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

Braga A, Uberti E, Fajardo MC, Viggiano M, Sun S, Grillo B, 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.

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.

Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique Oncology Committee. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000. *Int J Gynaecol Obstet*. 2002;77(3):285-7. 26

Taylor F, Short D, Harvey R, Winter MC, Tidy J, Hancock BW, et al. Late spontaneous resolution of persistent molar pregnancy. *BJOG*. 2016;123(7):1175-81.

Braga A, Torres B, Burlá M, Maestá I, Sun SY, Lin L, et al. Is chemotherapy necessary for patients with molar pregnancy and human chorionic gonadotropin serum levels raised but falling at 6months after uterine evacuation? *Gynecol Oncol*. 2016;143(3):558-64.

Bakri Y, Lee JH Jr, Jahshan AE, Lewis GC Jr. Uterine choriocarcinoma with negative specific serum radioimmunoassay for human chorionic gonadotropins, *Gynecol Oncol*. 1982; 14(1):112-8.

Lemonnier MC, Glezerman M, Vaulair R, Audet-Lapointe P. Choriocarcinoma associated with undetectable levels of human chorionic gonadotropin. *Gynecol Oncol*. 1986;25(1):48-52.

Fukunaga M, Nomura K, Ushigome S. Choriocarcinoma in situ at a first trimester. Report of two cases indicating an origin of trophoblast of a stem villus. *Virchows Arch*. 1996;429(2-3):185-8.

Gillespie AM, Lidbury EA, Tidy JA, Hancock BW. The clinical presentation, treatment, and outcome of patients diagnosed with possible ectopic molar gestation. *Int J Gynecol Cancer*. 2004;14(2):366-9.

Nakayama M, Namba A, Yasuda M, Hara M, Ishihara O, Itakura A. Gestational choriocarcinoma of Fallopian tube diagnosed with a combination of p57KIP2 immunostaining and short tandem repeat analysis: case report. *J Obstet Gynaecol Res*. 2011;37(10):1493-6.

Hassadia A, Kew FM, Tidy JA, Wells M, Hancock BW. Ectopic gestational trophoblastic disease: a case series review. *J Reprod Med*. 2012;57(7-8):297-300.

Jiao L., Ghorani E., Sebire N. J., Seckl M. J. Intraplacental choriocarcinoma: systematic review and management guidance. *Gynecol Oncol*. 2016;141(3):624-31.

Savage J, Adams E, Veras E, Murphy KM, Ronnett BM. Choriocarcinoma in women: analysis of a case series with genotyping. *Am J Surg Pathol*. 2017. doi: 10.1097/PAS.0000000000000937.

Caldas RF, Oliveira P, Rodrigues C, Reis I, Scigliano H, Nogueira R, et al. Intraplental choriocarcinoma: rare or underdiagnosed? Report of 2 cases diagnosed after an incomplete miscarriage and a preterm spontaneous vaginal delivery. *Case Rep Med.* 2017;2017:7892980.

Lurain, J. R. Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010; v.203, n.6, p.531-539.

Braga, A. et al. Molar pregnancy in adolescents. *J. Reprod. Med.* 2012; v.57, n.5-6, p.225-230.

Rauh-Hain, J. A. et al. Gestational trophoblastic neoplasia in adolescents. *J. Reprod. Med.* 2012; v.57, n.5-6, p.237-242.

Ferraz, L. et al. Mola hidatiforme parcial recorrente evoluindo para neoplasia trofoblástica gestacional. *Femina*, 2015; v. 43, p. 45-52.

Braga, A. et al. Maternal and perinatal outcomes of first pregnancy after chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasia in Brazilian women. *Gynecol. Oncol.* 2009; v.112, n.3, p.568-571.

Ferraz, L.; Burlá, M.; Lopes, P.; Braga, A. Impacto da ingestão dietética e do estresse oxidativo em pacientes com doença trofoblástica gestacional. *Femina*, 2014; v.42, p. 153-159.

American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin, n.53. Diagnosis and treatment of gestational trophoblastic disease. *Obstet. Gynecol.* 2004; v.103, n.6, p.1365-1377.

Belfort, P.; Braga, A.; Freire, N. S. Malformação arteriovenosa uterina após doença trofoblástica gestacional. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2006; v.28, n.2, p.112-121. 29. Ngan, S.; Seckl, M. J. Gestational trophoblastic neoplasia management: an update. *Curr. Opin. Oncol.* 2007; v.19, n.5, p.486-491.

Goldstein, D. P.; Berkowitz, R. S. Current management of gestational trophoblastic neoplasia. *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.* 2012; v.26, n.1, p.111-131.

Kajii, T.; Ohama, K. Androgenetic origin of hydatidiform mole. *Nature*, 1977; v.268, n.5621, p.633-634.

Vassilakos, P.; Riotton, G.; Kajii, T. Hydatidiform mole: two entities. A morphologic and cytogenetic study with some clinical consideration. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1977; v.127, n.2, p.167-170.

Szulman, A.; Surti, U. The syndromes of hydatidiform mole. I. Cytogenetic and morphologic correlations. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1978; v.131, n.6, p.665-671.

Belfort, P. et al. Neoplasia trofoblástica gestacional: controvérsias. Rio de Janeiro: Rubio, 2007.

Berkowitz, R. S.; Goldstein, D. P. Current management of gestational trophoblastic diseases. *Gynecol. Oncol.* 2009; v.112, n.3, p.654-662.

Garner, E. I. et al. Gestational trophoblastic disease. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2007; v.50, n.1, p.112-122.

Uberti, E.M. et al. Gestational trophoblastic disease: one more risk in adolescent pregnancy. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2002; v.81, n.4, p.356-363.

Maestá, I. et al. Doença trofoblástica gestacional em um centro de referência terciário: estudo retrospectivo de 10 anos (1991 a 2000). *Acta Oncol. Bras.* 2003; v. 23, n. 2, p. 421-431.

Belfort, P.; Braga, A. Mudanças na apresentação clínica da gravidez molar. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2004; v.26, n.6, p.483-488. 29

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists [Internet]. The management of gestational trophoblastic disease. London: RCOG; 2010. (Green-top Guideline No. 38) [em 2014 Oct 7].

Seckl MJ, Sebire NJ, Fisher RA, Golfier F, Massuger L, Sessa C, et al. Gestational trophoblastic disease: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24 Suppl 6:vi39-50.

Agarwal, R. et al. Chemotherapy and human chorionic gonadotropin concentrations 6 months after uterine evacuation of molar pregnancy: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2012; v.379, n. 9811, p. 130-135.

ANEXO A



GRAVIDEZ MOLAR

Rotina Assistencial da Maternidade - Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro

É a Gravidez Molar a forma clínica benigna da Doença Trofoblástica Gestacional, anomalia placentária caracterizada pelo aumento anormal das vilosidades coriônicas. Ela é caracterizada por duas síndromes clínicas e morfológicas distintas. A Mola Hidatiforme Completa e a Parcial, distintas sob o ponto de vista histopatológico e citogenético.

Sinais e Sintomas

A intensidade dos sintomas pode variar de acordo com a idade gestacional e os níveis de hCG, podendo ocorrer:

- Sangramento transvaginal
- Aumento do volume uterino para idade gestacional (quando o fundo do útero encontra-se acima de 04 cm do esperado para a idade gestacional)
- Hiperêmese
- Presença de cistos tecaluteínicos (ovários com maior diâmetro maior que 6 centímetros)
- Pré eclampsia precoce
- Hipertireoidismo
- Síndrome da angústia respiratória aguda

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico antes de 10 semanas de gravidez, é fundamental para evitar a ocorrência de complicações clínicas.

A ultrassonografia é importante no diagnóstico no primeiro trimestre.

Sinais e Sintomas MHC e MHP

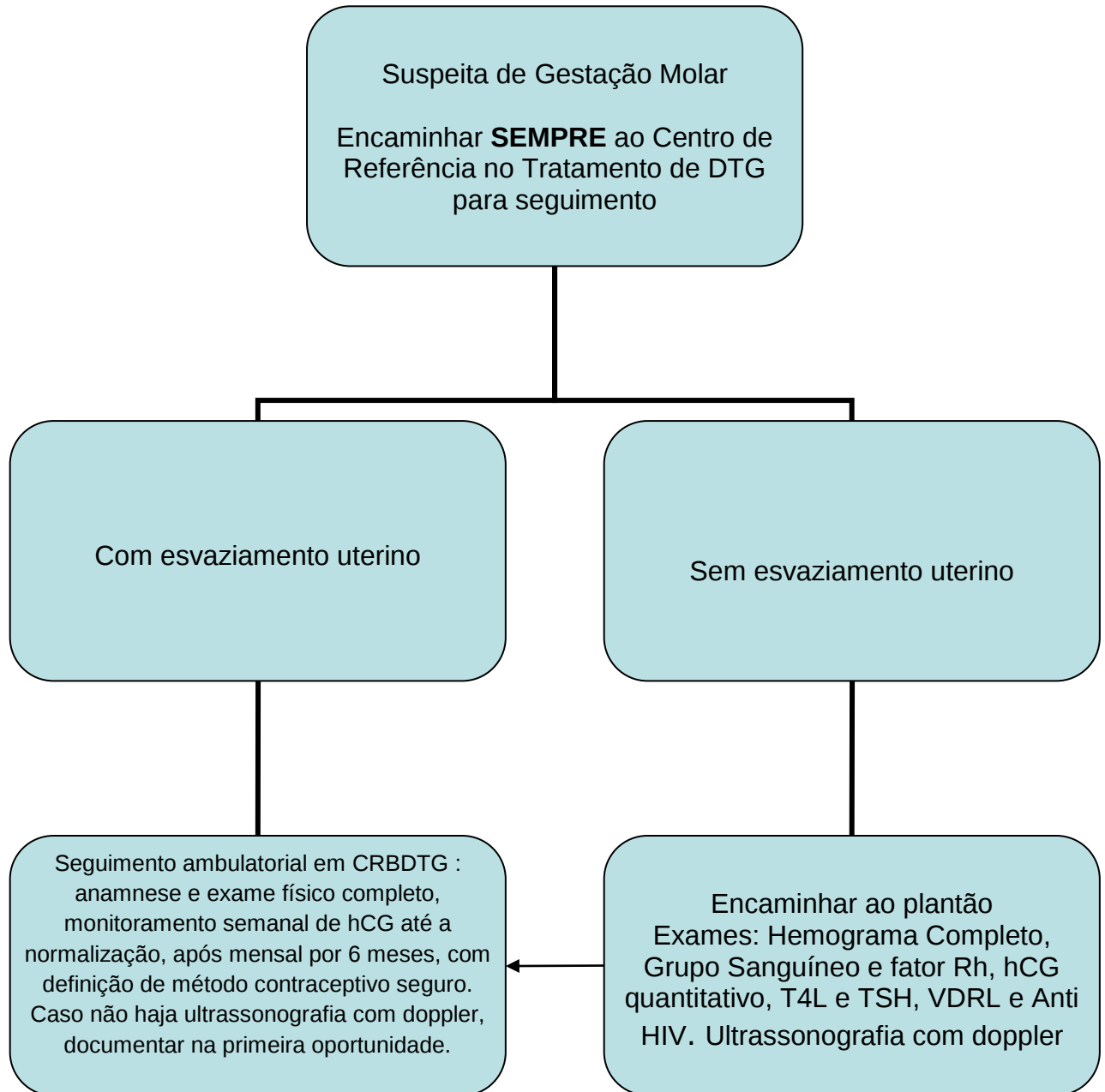
CARACTERÍSTICAS		MH PARCIAL	MH COMPLETA
Cariótipo		Mais comum 69 XXX ou 69 XXY	Mais comum 46 XX ou 46 XY
Patologia	Feto	Frequente	Ausente
	Âmnio, hemácias	Em geral presente	Ausente
	Vilosidades fetais hidrópicas	Variável, focal	Difusa
	Proliferação Trofoblástica	Focal, leve a moderada	Difusa, leve a acentuada
Clínica	Diagnóstico	Aborto retido	Gestação molar
	Tamanho Uterino	Pequeno para idade gestacional	50% grande para a idade gestacional
	Cistos Tecaluteínicos	Raros	15-25%
	Complicações Médicas	Raras	<25%
	Sequelas malignas pós molares	<5%	20%

Fonte: Braga, 2013

TRATAMENTO

Consiste em duas fases: esvaziamento oportuno do tecido molar intrauterino e o seguimento pós molar, sendo a fase mais importante com o objetivo diagnosticar precocemente os casos que evoluem para neoplasia trofoblástica gestacional pós molar. A dosagem de hCG seriada semanal, é estratégia mais sensível em se antever a evolução clínica da MH, seja para a remissão espontânea ou evolução para NTG. Os títulos de hCG são mensurados periodicamente até a normalização por três dosagens consecutivas semanais, a partir do qual devem continuar sendo

avaliados mensalmente durante seis meses. A contracepção, preferencialmente hormonal, é imprescindível durante o tempo de seguimento, para não dificultar a interpretação da avaliação do hCG pós-molar.



ANEXO B



NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL

Rotina Assistencial da Maternidade - Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro

Neoplasia Trofoblástica Gestacional (NTG) é a forma maligna da Doença Trofoblástica Gestacional, caracterizada pela persistência de tecido trofoblástico ativo na parede uterina ou em órgãos à distância. A forma de apresentação da NTG varia de acordo com a doença inicial, sua extensão e diagnóstico histopatológico.

NTG descreve o conjunto de anomalias da placenta, incluindo:

- Mola Invasora
- Coriocarcinoma
- Tumor Trofoblástico do Sítio Placentário
- Tumor Trofoblástico Epitelióide

A detecção precoce dessa forma maligna e o tratamento adequado além de promover a cura pode preservar a capacidade reprodutiva.

Podem ser indicativos de NTG: útero aumentado, sangramento transvaginal e cistos tecaluteínicos ovarianos.

O diagnóstico é realizado pela curva de hCG na maioria das vezes.

Tanto a mola invasora quanto o coriocarcinoma respondem bem a quimioterapia, com taxas superiores a 90% de cura.

O maior estudo epidemiológico realizado no Brasil observou evolução para NTG em 24,6% das pacientes com mola hidatiforme completa e em 7,6% após mola hidatiforme parcial

Diagnóstico

O diagnóstico de NTG é feito de acordo com os critérios da FIGO 2000, atualizado em 2018, que estabelece:

- curva de hCG em platô (4 semanas com oscilação menor que 10%)
- curva de hCG em ascensão por pelo menos três semanas consecutivas
- resultado de exame histopatológico de coriocarcinoma

Tratamento

Fundamental estar em contato com um Centro de referência para tratamento de DTG onde deve ser feito:

- Estadiamento seguindo o escore de risco da FIGO 2000
- Acompanhamento de hCG entre os ciclos de quimioterapia
- Para casos de NTG de baixo risco a primeira linha de tratamento é quimioterapia de agente único, pelo geral Metotrexate com resgate de ácido folínico ou Actinomicina. Na falta de Actinomicina-D, esquemas alternativos com Carboplatina ou Etoposide podem ser utilizados.

Nos casos de NTG de alto risco, as pacientes devem ser tratadas com quimioterapia de múltiplos agentes, onde o regime usualmente escolhido é o EMA-CO que combina Etoposide, Metotrexate, Actonimicina-D, Ciclosfosfamida e Vincristina.

ESTADIAMENTO DE NTG FIGO 2000

ESTADIAMENTO				
Estádio I	Doença restrita ao corpo do útero			
Estádio II	NTG em pelve, vagina, anexos, ligamento largo			
Estádio III	NTG com extensão para os pulmões, com ou sem envolvimento genital			
Estádio 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 anterior e NTG	< 4	4 – 6	7 – 12	> 12
Beta-hCG (UI/L) pré-tratamento e NTG	< 10 ³	10 ³ - 10 ⁴	> 10 ⁴ - 10 ⁵	> 10 ⁵
Maior tumor (cm), incluindo útero	-	3 -4 cm	≥ 5 cm	-
Sítio de metástases	-	Baço, rim	Gastrointestinal	Cérebro, fígado
Nº. de metástases	-	1 – 4	5 – 8	>8
Falha da QT	-		Agente único	2 ou mais agentes

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

Acompanhamento intercalando as semanas, com o local de tratamento da quimioterapia e o centro de referência em DTG.

Após a normalização do hCG completar o tratamento quimioterápico com mais 03 ciclos de consolidação.

O seguimento permanece mensal após um ano do término da quimioterapia, quando a paciente poderá ser liberada para nova gravidez.

As pacientes com NTG de baixo risco podem receber alta da vigilância hormonal após 12 meses de hCG normal. Já aquelas com NTG de alto risco, devem continuar monitorando semestralmente os níveis de hCG até 5 anos após o término da quimioterapia.