

Frequência e fatores associados a neoplasia trofoblástica gestacional em pacientes atendidas em um centro de referência da Amazônia Ocidental brasileira

 <https://doi.org/10.56238/sevened2024.007-001>

Raphael Lopes Ferraz

Médico Residente de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Federal do Amazonas (UFAM)/ Hospital universitário Getúlio Vargas (HUGV) – Formado em medicina pela Universidade Nilton Lins (UNL), residente em ginecologia e obstetrícia HUGV / UFAM
E-mail: raphalopesferraz@gmail.com

Camilla Soares Gomes

Aluna de graduação da Universidade do Estado do Amazonas (UEA) Escola superior de ciências da saúde – ESA/UEA
- Aluna do curso de medicina da UEA
E-mail: csg.med18@uea.edu.br

Milena Cecília Barroso Fernandes

Aluna de graduação da Universidade do Estado do Amazonas (UEA) Escola superior de ciências da saúde – ESA/UEA
- Aluna do curso de medicina da UEA
E-mail: mcbf.med19@uea.edu.br

Letícia Soares da Silva

Aluno de graduação da Universidade do Estado do Amazonas (UEA) Escola superior de ciências da saúde – ESA/UEA
- Aluna do curso de medicina da UEA
E-mail: lsds.med21@uea.edu.br

Monica Maria Bandeira de Melo

Médica Ginecologista da Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas (FCECON)
-Graduada em Medicina Humana pela Universidade federal do Amazonas (UFAM - 1982), Título de especialista em ginecologia e obstetrícia (FEBRASGO) Título de especialista em Colposcopia (ABPTGIC - 1986)
E-mail: monicabandeira@ymail.com

Marcio Antônio Couto Ferreira

Professor Doutor da Faculdade de Estudos Sociais (FES) da Universidade Federal do Amazonas (UFAM)
Graduado em Estatística, Pós-graduação em Estatística Industrial, Mestre em Engenharia da produção e Doutorado em Ciências do Ambiente e Sustentabilidade na Amazônia pela Universidade Federal do Amazonas (UFAM).
E-mail: macouto@ufam.edu.br

Bruno Monção Paolino

Doutor pela Universidade Estadual Paulista (Unesp-Botucatu)/ Professor de saúde da mulher da Universidade do Estado do Amazonas (UEA) Escola superior de ciências da saúde – ESA/UEA
Possui graduação em Medicina pela Universidade do Rio de Janeiro (UNIRIO 2005). Residência médica em Ginecologia e Obstetrícia pelo Instituto Fernandes Figueira/Fundação Oswaldo Cruz (IFF- FIOCRUZ 2009). Título de Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia (TEGO:0063/09). Residência Médica Mastologia pela Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas (FCECON 2016). Membro Titular da Sociedade Brasileira de Mastologia (TEMA: 2017) . Professor assistente da Disciplina de Saúde da Mulher da Universidade do Estado do Amazonas (UEA). Mestre em cirurgia pelo Programa de Pós Graduação em Cirurgia (PPGRACI) da Universidade Federal do Amazonas (UFAM) em 2018. Doutor no Programa de Pós Graduação em Tocoginecologia da Universidade Estadual Paulista (Unesp - Botucatu), em 2023.
E-mail: bpaolino@uea.edu.br

Izildinha Maestá

Professora Doutora e livre docente pela Universidade Estadual Paulista (Unesp-Botucatu) / Hospital da Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu
Graduação em Medicina Humana pela Universidade Estadual Paulista (1987), mestrado em Cirurgia [Botucatu] pela Universidade Estadual Paulista (1996) e doutorado em Ginecologia e Obstetrícia [Botucatu] pela Universidade Estadual Paulista (1999). Pos-Doutorado no New England Trophoblastic Disease Center, Harvard Medical School, na posição de Pesquisador Associado (2011, 2013, 2015, 2017, 2019), com produção de artigos científicos em conjunto com professores/pesquisadores da Harvard Medical School e projetos relacionados à doença trofoblástica gestacional. Intercâmbio científico nacional com a Rede Brasileira de Investigação em Doenças Trofoblásticas. Atualmente é Professor Livre Docente, Adjunto III em Regime de Dedicção Integral à Docência e Pesquisa (RDIDP) da Universidade Estadual Paulista e Membro do comitê assessor internacional ISSTD - International Society for Study of the Trophoblastic Diseases Officer for South America. Líder do grupo de pesquisa CNPq Núcleo de Estudos em Doenças Trofoblásticas certificado em 09/12/2014. Bolsista de Produtividade em Pesquisa do CNPq - Nível



2. Especialização em Ginecologia e Obstetrícia, atuando na extensão, ensino e pesquisa.
E-mail: i.maesta@unesp.br

RESUMO

Introdução: A Doença Trofoblástica Gestacional (DTG) é uma complicação rara na gravidez que se divide em dois grupos: a forma benigna Mola hidatiforme (MH) e forma maligna a Neoplasia Trofoblástica Gestacional (NTG). A NTG é dividida em quatro tipos de histopatológicos a saber: mola invasora (MI), coriocarcinoma, tumor de sítio placentário (TTSP) e tumor trofoblástico epitelióide (TTE) **Objetivos:** Identificar a frequência da NTG em pacientes atendidas no centro de referência da Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas (FCECON) de 2011 até 2018, especificando seus dados sociodemográficos, dados clínicos e características da doença e mortalidade. **Metodologia:** Trata-se de um estudo observacional retrospectivo, que incluiu pacientes com diagnóstico e tratamento de NTG na FCECON de 2011 a 2018. Os dados foram obtidos por prontuários, depois tabulados e realizado estatística descritiva. **Resultados:** A frequência da NTG foi de 11 pacientes, com idade de 29,8 anos, em sua maioria pardas (72,7%), o quadro clínico mais frequente foi o sangramento vaginal (45,4%), a MI foi a forma mais comum de NTG (54,5%), a classificação de baixo risco foi a mais frequente (63,6%), o pulmão foi o principal sítio de metástases (54,5%) e a mortalidade foi de 27,3% dos casos. **Conclusão:** Apesar dos avanços no diagnóstico e tratamento descritos nas últimas décadas, a NTG no Amazonas ainda permanece com uma alta mortalidade.

Palavras-chave: Mola completa, Mola parcial, Coriocarcinoma.

1 INTRODUÇÃO

A Doença Trofoblástica Gestacional (DTG) é uma complicação da gravidez que ocorre no Ocidente numa proporção de um caso para 1.000 a 2.000 gestações (DE ANDRADE, 2009). A maioria das gestações molares cursa com a aparência clássica à ultrassonografia desde o primeiro trimestre, representada pela ausência de embrião e múltiplos cistos de dimensões diferentes (RAMOS et al., 2021). A doença trofoblástica gestacional se divide em dois grupos: mola hidatiforme (MH) e neoplasia trofoblástica gestacional (NTG). A MH é a forma benigna da doença e apresenta-se de duas formas clínicas diferentes, com características morfológicas, genéticas e clínicas distintas: mola hidatiforme completa (MHC) e mola hidatiforme parcial (MHP) (SECKL et al., 2013, CARDOSO et al., 2020).

A neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) é dividida em quatro tipos de histopatológicos a saber: mola invasora (MI), coriocarcinoma, tumor de sítio placentário (TTSP) e tumor trofoblástico epitelióide (TTE) (SECKL et al., 2013). A MI e o Coriocarcinoma são altamente responsivos à quimioterapia, enquanto TTSP e TTE requerem intervenção cirúrgica com necessidade de quimioterapia em pacientes selecionadas (NGAN et al., 2018). Aproximadamente 50% de todos os casos de NTG ocorrem após gestações molares, os outros 50% restantes são originários de gestações não molares (25% após abortos ou gestações ectópicas e 25 % após partos) (GOLDSTEIN; BERKOWITZ, 2012).

NTG pós-molar é diagnosticada de acordo com critérios da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO), que estabelece a curva em platô ou ascensão. O platô é definido por quatro valores ou mais do hCG, por pelo menos três semanas consecutivas (1^o, 7^o, 14^o e 21^o dias), enquanto o aumento do valor do hCG em 10% ou mais, por pelo menos duas semanas consecutivas (1^o, 7^o e 14^o dias) indica curva em ascensão. Adicionalmente qualquer aumento do hCG detectável por seis meses, após esvaziamento molar; ou resultado de exame histopatológico de coriocarcinoma, TTSP e TTE serão considerados para diagnóstico NTG (NGAN et al., 2015)

O estadiamento da NTG é estabelecido pela FIGO (*FIGO ONCOLOGY COMMITTEE*, 2002) aliado ao sistema de escore prognóstico modificado da Organização Mundial de Saúde (*WHO*, 1983). Estágios FIGO I–III com escore de 0-6 identificam NTG de baixo risco, enquanto que o estágio FIGO IV, ou qualquer estágio acompanhado de um escore ≥ 7 , indicam alto risco de resistência à quimioterapia (QT) com agente único e risco de recidiva. Nesses casos, o tratamento inicial com quimioterapia combinada é recomendado de forma a otimizar os resultados (LITKOUHI; AL KHAN, 2017; NGAN et al., 2015). Quimioterapia com agente único, metotrexato ou actinomicina D, é utilizada em pacientes com NTG de baixo risco, enquanto regimes quimioterápicos com múltiplos agentes, tais como EMA-CO (etoposide, metotrexato, actinomicina D, ciclofosfamida e vincristina) ou EP-EMA (etoposide, metotrexato, actinomicina-D, cisplatina) são indicados naquelas com NTG

de alto risco (LITKOUHI; AL KHAN, 2017; NGAN et al., 2015).

2 OBJETIVO(S)

O objetivo geral da pesquisa foi saber qual a frequência de NTG em pacientes atendidas na Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas (FCECON) de 2011 até 2018. Especificamente, descrever dados sociodemográficos de pacientes com diagnóstico de NTG atendidos no ambulatório de seguimento na FCECON de 2011 até 2018 (idade e raça) e dados clínicos (idade gestacional (IG), quadro clínico e tratamento cirúrgico), Descrever os tipos de NTG; Classificar as NTGs em alto e baixo risco de acordo com critérios FIGO; Descrever formas de tratamento, Descrever principais sítios de metástases e Calcular mortalidade.

3 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de observacional, retrospectiva, descritivo e analítico, que incluiu pacientes com diagnóstico de NTG que tenham realizado seu tratamento no centro de referência da FCECON de 2011 até 2018. Foram incluídas pacientes que possuíram diagnóstico de NTG e realizaram o tratamento na FCECON de Janeiro de 2011 até Dezembro de 2018, e excluídas pacientes com dados incompletos em prontuário.

A amostra da pesquisa foi estimada em 11 pacientes, tendo como base a busca por CID nos prontuários da instituição. O estudo foi realizado na FCECON, um hospital terciário estadual referência no tratamento oncológico na região Norte do Brasil. Neste centro de referência todo atendimento é integrado ao Sistema Único de Saúde (SUS). Os dados foram obtidos por meio de fontes secundárias de dados como prontuários físicos e eletrônicos. As informações foram incluídas em banco de dados em planilha do programa EXCEL e posteriormente transferidos para programa Epi-Info 7 para tabulação e análise estatística descritiva. Trabalho foi aprovado pelo CEP do FCECON, CAAE 32779020.3.0000.0004.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Tabela - 1 Características epidemiológicas de pacientes do CR de Manaus de 2011 até 2018

Variáveis	População do Estudo N = 11 (100%)	
Idade Média	29,8 (23 - 39) anos	
Raça	Branca	0 (0%)
	Indígena	2 (18,2%)
	Negra	1 (9,1%)
	Parda	8(72,7%)
Mediana da Distância ao CR	80 (3,5 – 703) Km	
Paridade	2,4 (1 - 7) gestações	

Fonte: Dados da pesquisa

A frequência de NTG foi de 11 casos. A idade média das pacientes do estudo foi de 29,8 anos (23 – 39 anos), contrastando com a literatura que relata aumento de risco da doença a partir de 35 anos (BRAGA et al., 2018). As mesmas eram usualmente múltíparas com média de 2,4 partos.

Apesar de não haver relato na literatura da relação entre NTG e raça, foi observado maior número de pacientes que se declaram pardas (72,7%), seguidas de indígenas (18,2%). A distância mediana entre a residência das pacientes e a FCECON foi de 80 km, tal fato se torna relevante visto estar documentado na literatura que distâncias maiores que 80 km entre a residência e o centro de tratamento ser um fator de risco para o tratamento e acompanhamento destes pacientes com relatos de desfechos desfavoráveis. (CLARK et al., 2016). Este dado se torna muito significativo por ser o Amazonas o maior estado brasileiro e possuir uma pequena rede de comunicação terrestre entre seus municípios.

Tabela - 2 - Características clínicas e terapêuticas das NTGs do CR de Manaus de 2011 até 2018

Variáveis	População do Estudo N= 11(100%)	
Quadro clínico	Sangramento vaginal	5 (45,4%)
	Sem sintomas	4 (36,4%)
	Hemoperitônio	1 (9,1%)
	IRA	1 (9,1%)
Idade Gestacional ao Diagnóstico	Conhecida (13 sem)	1 (9,1%)
	Desconhecida	10 (90,1%)
Tratamento cirúrgico	1curetagem	4 (36,4%)
	2 ou mais curetagens	2 (18,2%)
	Histerectomia	4 (36,4%)
	Não realizou	1 (9%)

Fonte: Dados da pesquisa

Na Tabela 2 observa-se que a idade gestacional (IG) foi identificada em apenas uma paciente, sendo assim em 91% dos casos esta informação básica e de importância vital não estava disponível no início do tratamento das mesmas. O sangramento vaginal foi o quadro clínico mais comum em 5 pacientes (45,4%) o que confere com a literatura (DE ANDRADE, 2009). Importante reflexão neste tópico se faz com o diagnóstico diferencial de hemorragias de primeiro trimestre, sendo fundamental a investigação histopatológica de curetagens de abortamentos para que não haja um subdiagnóstico da DTG.

Sobre o tratamento cirúrgico, observa-se que 36,4% das pacientes realizaram apenas uma curetagem, sendo que 36,4% das mesmas foram submetidas a histerectomia. A discussão sobre o alto número de histerectomias é importante para reflexão deste procedimento na vida reprodutiva das pacientes, assim como a padronização de tratamento de acordo com recomendado pela FIGO.

Na Tabela 3, observa-se que a origem da NTG foi principalmente da MIs em seis casos (54,5%) seguido pelo Coriocarcinoma com dois casos (18,2%), o que confere com a literatura que cita que até 50% de todos os casos de NTG ocorrem após gestações molares (GOLDSTEIN; BERKOWITZ, 2012).

O subtipo histológico mais comum que originou os 6 casos de MI foi o de MHC com quatro (66,6%) casos, seguido de mola indefinida em dois (33,4%) casos o que também confere com a literatura (GOLDSTEIN; BERKOWITZ, 2012)

Tabela - 3 - Características clínicas e terapêuticas das NTGs do CR de Manaus de 2011 até 2018

Variáveis	População do Estudo	
	N= 11 (100%)	
Evolução de mola para NTG	Mola Invasora	6 (54,5%)
	Coriocarcinoma	2 (18,2%)
	NTG Metastática	3 (27,3%)
Classificação de tumores pelo Escore da FIGO	Alto risco	4 (36,4%)
	Baixo Risco	7 (63,6%)
Metástase	Pulmonar	6 (54,5%)
	Mesossalpinge	1 (9,1%)
	Sem metástase	4 (36,4%)
Níveis médianos hCG pré Quimioterapia (QT)	12656 (6,9 – 457.000) mUL/ml	
Número de ciclos de QT	5,4 (1-10)	
Tipos de QT	Agente único	6 (54,5%)
	Multi agente	5 (45,5%)
Evolução	Cura	8 (72,7%)
	Óbito	3(27,3%)

Fonte: Dados da pesquisa

Foram descritos 63,6% de tumores classificados como baixo risco pelo Escore da FIGO e 36,4% como alto risco. O tratamento com agente único de quimioterapia foi realizado em 54,5% dos pacientes enquanto 45,5% realizaram quimioterapia com múltiplos agentes. O nível mediano de hCG pré quimioterapia foi de 12656 mUL/ml e a média de QT foi de 5,4 ciclos.

O principal sítio de metástase foi o pulmão em 54,5% dos casos, concordando com dados encontrados na literatura. (FREITAS et al., 2020)

A mortalidade encontrada foi de 27,3% das pacientes, considerada muito alta em comparação com a média brasileira de 4% (FREITAS et al., 2020) e dos centros privados na cidade de Manaus onde não foram observados óbitos (CABRAL et al., 2022). Apesar da queda na morbidade e mortalidade da NTG no Brasil nas últimas décadas devido principalmente aos avanços no diagnóstico, tratamento e da organização e padronização de condutas em centros de referência, o mesmo não ocorreu em usuárias do sistema público de saúde no Amazonas. Ressalta-se que apesar de pouco comum, a mortalidade por esta doença altamente curável é um marcador sentinela da qualidade da assistência obstétrica prestada pelo sistema de saúde.

5 CONCLUSÃO

A frequência de NTG na FCECON no período de 2011 a 2018 foi de 11 casos e a despeito da queda na mortalidade desta doença no Brasil nas últimas décadas, no Amazonas, não foi observado esta redução no serviço público de saúde. Trata-se de um dos primeiros estudos sobre o assunto em



pacientes usuárias do SUS no estado do Amazonas, local onde esta doença ainda é pouco conhecida. Sugere-se novos estudos prospectivos para melhor avaliação e a padronização de condutas na assistência as pacientes conforme orientações da FIGO.



REFERÊNCIAS

- BRAGA, A. et al. Doença trofoblástica gestacional. *Rev. Femina*, n. 4, 2018.
- CABRAL, A. F. et al. Perfil das pacientes com doença Trofoblástica Gestacional atendidas em centros de saúde suplementar da Amazônia. *Brazilian Journal of Health Review*, 5(4), 14515–14522, 2022
- CARDOSO J. L. R. et al. Principais condutas acerca da gestação normal com doença trofoblástica: uma revisão integrativa de literatura. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 12(3), e3087, 2020 <https://doi.org/10.25248/reas.e3087.2020>
- CLARK, L. H. et al. The effect of distance traveled on disease outcomes in gestational trophoblastic neoplasia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2016.
- DE ANDRADE, J. M. Mola hidatiforme e doença trofoblástica gestacional. Hydatidiform mole and gestational trophoblastic disease. *Rev Bras Ginecol Obstet*, v. 31, p. 94–101, 2009.
- FIGO ONCOLOGY COMMITTEE. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, v. 77, n. 3, p. 285–287, 2002.
- FREITAS, F. et al. Gynecologic Oncology Gestational trophoblastic neoplasia lethality among Brazilian women : A retrospective national cohort study. *Gynecologic Oncology*, n. xxxx, 2020.
- GOLDSTEIN, D. P.; BERKOWITZ, R. S. Current management of gestational trophoblastic neoplasia. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, v. 26, n. 1, p. 111–131, 2012.
- LITKOUHI, B.; AL-KHAN, A. Gestational trophoblastic disease. *Operative Obstetrics*, Fourth Edition, v. 376, n. 9742, p. 523–533, 2017.
- NGAN, H. Y. S. et al. FIGO Cancer Report 2015: Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, v. 131, p. S123–S126, 2015.
- NGAN, H. Y. S. et al. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, v. 143, p. 79–85, 2018.
- RAMOS, B. V. et al. Mola hidatiforme: manifestações clínicas e critérios diagnósticos por imagem, *Brazilian Journal of Health Review*, 4(1), 3607–3616, 2021.
- SECKL, M. J. et al. Gestational trophoblastic disease: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, v. 24, n. SUPPL.6, 2013.
- WHO bulletin. Gestational trophoblastic diseases. WHO Technical report Sens 692 1983. WHO Scientific Group on Gestational Trophoblastic Diseases. World Health Organization. Gestational trophoblastic diseases : report of a WHO scientific group [Internet]. Geneva: World Health Organization;1983 [cited 2018 Sept 17]. Available from: <http://www.who.int/iris/handle/10665/39169>