

Desafios do tratamento da doença trofoblástica gestacional no Brasil

Antonio Braga^{1,2}, Sue Yazaki Sun³, Eduardo Silveira⁴, Elza Uberti⁵, Izildinha Maestá⁶, José Mauro Madi⁷, Maurício Viggiano⁸, Bruno Grillo⁹

Há 35 anos, o Brasil sediava o III Congresso Mundial de Doença Trofoblástica Gestacional, no Rio de Janeiro. Sob a presidência do professor Paulo Belfort, o nome tutelar dessa doença em nosso país, o evento entremostrava o potencial brasileiro para o estudo dessa moléstia invulgar da gestação.

Embora não seja recente a história da doença trofoblástica gestacional (DTG) no Brasil, lá se vão mais de 60 anos. Vale registrar que seus primórdios foram sistematicamente estabelecidos na 33ª Enfermaria (Maternidade) da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro – Serviço do professor Jorge de Rezende. Dali emanou grande parte dos médicos responsáveis pelos serviços brasileiros especializados no tratamento da DTG, que, somados a outros colegas abnegados, fundaram a Associação Brasileira de Doença Trofoblástica Gestacional (ABDTG), em 1993.⁽¹⁾

Embalados pelo Congresso Mundial de Doença Trofoblástica Gestacional de 1986, organizados sob a égide de uma associação a partir de 1993, congregando médicos influentes e professores renomados, o estudo da DTG viveria nos anos seguintes, paradoxalmente, inúmeras dificuldades. Além de nunca ter tido apoio das instâncias governamentais, que alegavam ser bissexta essa afecção, a DTG teve sua Comissão Nacional Especializada (CNE) dissolvida em um determinado momento; seus poucos Centros de Referência (CRs) eram incapazes de atender ao enorme contingente de mulheres brasileiras com esse trofoblastoma; e, ao mesmo tempo, os interessados nessa moléstia escasseavam ou eram guilhotinados pela estultícia, gerando um círculo vicioso que culminaria, invariavelmente, na morte dessa sociedade (como já vimos acontecer com tantas outras associações regidas pelo pecado de Salomão), no desfazimento dos CRs em DTG e na desassistência qualificada de nossas mulheres.

Uma mudança invulgar no rumo dessa história se deu em 2013, quando a Associação Brasileira de DTG transmutou-se e passou a ser um grande exemplo de associativismo médico e científico. Para tal, suas fileiras foram renovadas, reinando o espírito colaborativo e agregador, tendo tido a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo) um papel importante nesse processo, legitimando as iniciativas de divulgação da doença e promovendo sua importância nos eventos da especialidade, para além de reativar a CNE de DTG. Nunca se falou tanto de “mola” nos congressos!!! E nunca se aprendeu tanto sobre DTG.

Não tardaria para que os CRs em DTG produzissem o primeiro trabalho colaborativo nacional sobre o tema, trazendo, pela primeira vez, em 2014, a experiência epidemiológica da DTG no Brasil.⁽²⁾ Esse trabalho, que congregou uma casuística de apenas 10 CRs ativos na época, consignou mais de 5 mil pacientes acompanhadas com essa doença, mostrando ainda uma elevada taxa de mortalidade nos casos de neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) de alto risco.

1. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
2. Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ, Brasil.
3. Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.
4. Hospital Guilherme Álvaro, Santos, SP, Brasil.
5. Irmandade da Santa Casa da Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.
6. Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP, Brasil.
7. Faculdade de Medicina, Universidade de Caxias do Sul, Caxias do Sul, RS, Brasil.
8. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, GO, Brasil.
9. Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

Conflito de interesses:

Nada a declarar.

Autor correspondente:

Antonio Braga
Rua das Laranjeiras, 180, Laranjeiras,
22240-000, Rio de Janeiro, RJ, Brasil
antonio.braga@ufrj.br

Como citar:

Braga A, Sun SY, Silveira E, Uberti E, Maestá I, Madi JM, et al. Desafios do tratamento da doença trofoblástica gestacional no Brasil. *Femina*. 2021;49(8):470-2.

Daí em diante, avolumaram-se as investigações que modificaram o tratamento da DTG no Brasil, reluzindo no *jet set* internacional a importância dos estudos trofoblásticos brasileiros.

Apresentamos as primeiras imagens da mola hidatiforme ainda dentro do ovo intrauterino mediante visão histeroscópica.⁽³⁾ Demonstramos a segurança da aspiração manual intrauterina para tratamento da gravidez molar, em locais onde a aspiração elétrica não está disponível.⁽⁴⁾ Descrevemos o passo a passo desse procedimento, guiado por ultrassonografia e revisado por histeroscopia, auxiliando os noviços dessa empreitada.⁽⁵⁾

Enquanto a Europa refutava o uso de contracepção hormonal durante o seguimento pós-molar, demonstramos sua segurança e a ausência de impacto na agressividade nos casos de NTG pós-molar.^(6,7)

Publicamos a efetividade de apenas acompanhar as pacientes no seguimento pós-molar com dosagens de gonadotrofina coriônica humana (hCG) em queda, mas que ainda não estavam normalizadas, após seis meses do esvaziamento uterino,⁽⁸⁾ levando a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO), em 2018, a retirar esse critério para se iniciar quimioterapia para tratamento de NTG.⁽⁹⁾

Sinalizamos a possibilidade de encurtar a duração do seguimento pós-molar ao demonstrarmos que a ocorrência de NTG após a normalização dos níveis de hCG no seguimento de mola parcial era negligível. Da mesma forma, eram excepcionais os casos de NTG após três meses da remissão, quando essa ocorria com menos de 56 dias do esvaziamento uterino.⁽¹⁰⁾ Essas proposições são de especial consideração neste período de pandemia pela COVID-19, quando se impõe a necessidade de isolamento social.⁽¹¹⁾

Desde 2012, com o desabastecimento periódico de actinomicina-D no Brasil (que dura até hoje, é bem verdade), estudamos a carboplatina como alternativa que evitava a exposição ao etoposídeo ou mesmo à quimioterapia contendo múltiplos agentes.⁽¹²⁾ Embora com resultados inferiores àqueles publicados pelo grupo inglês,⁽¹³⁾ cerca de 50% das pacientes brasileiras logravam remissão com esse regime terapêutico.⁽¹²⁾

Em junho de 2021, publicamos na prestigiosa revista *Lancet Oncology* estudo original que mostrava a segurança de tratar com metotrexato as mulheres com NTG de baixo risco e escore da FIGO 5 ou 6, que, muitas vezes, estavam recebendo poliquimioterapia de forma desnecessária, sofrendo, com isso, os efeitos adversos imediatos e tardios desse tratamento mais agressivo.⁽¹⁴⁾

No mais, atestamos a segurança da gravidez após DTG, salientando-se o maior risco de mola de repetição do que na população em geral (10 vezes maior) ou de abortamento nos casos em que a gravidez ocorreu com menos de seis meses da última sessão de quimioterapia (14 vezes maior).⁽¹⁵⁾

Em todo esse processo de organização da rede trofoblástica brasileira, duas foram as grandes ferramen-

tas de sustentação técnico-científica que gostaríamos de salientar. A primeira delas foi a criação de uma comunidade *on-line*, estabelecida em uma rede social (Facebook®: Associação Brasileira de Doença Trofoblástica Gestacional), que aproximou as mulheres do Brasil (e do mundo), agregando mais de 10 mil membros entre pacientes, familiares e profissionais de saúde interessados em DTG. Essa rede conectou pacientes a médicos, em uma teia de solidariedade e comprometimento, vencendo as barreiras impostas pelos sistemas de regulação estaduais (que muitas vezes mais dificultam que ajudam) e garantindo atendimento imediato a quem precisava.⁽¹⁶⁾ A outra ferramenta foi estabelecer o CR em DTG como *locus* estratégico de tratamento das mulheres com NTG, com um atendimento coordenado pela Associação Brasileira de DTG e descentralizado nas capitais brasileiras.⁽¹⁷⁾ Concluíamos, com investigação seminal, que a única variável modificável capaz de evitar a morte de mulheres com NTG no Brasil era seu tratamento realizado, desde o início, em um CR em DTG.⁽¹⁸⁾

Augura-se futuro venturoso para a Associação Brasileira de DTG e os estudos trofoblásticos brasileiros. Iniciativas de bancada,⁽¹⁹⁾ estudos translacionais⁽²⁰⁾ e a realização do primeiro ensaio clínico randomizado em DTG no Brasil⁽²¹⁾ mostram como está assegurada a qualidade da ciência trofoblástica em nosso país. Para avançar, estamos criando, a pedido do Ministério da Saúde do Brasil, a linha de cuidado às mulheres brasileiras com DTG, com a qual pretendemos disseminar as boas práticas do tratamento da DTG em toda a capilaridade da Rede Cegonha de nosso Sistema Único de Saúde e, com isso, evitar que mulheres jovens ainda morram por essa doença essencialmente ligada à gravidez, mas, muitas vezes, ignorada até mesmo pelos indicadores de mortalidade materna.

REFERÊNCIAS

1. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Comissão Nacional Especializada em Doença Trofoblástica Gestacional. Doença trofoblástica gestacional: uma história para ser contada [Internet]. 2017 [cited 2021 Jul 11]. Available from: <https://www.febrasgo.org.br/pt/noticias/item/204-doenca-trofoblastica-gestacional-uma-historia-para-ser-contada>
2. Braga A, Uberti EM, Fajardo MC, Viggiano M, Sun SY, Grillo BM, et al. Epidemiological report on the treatment of patients with gestational trophoblastic disease in 10 Brazilian referral centers: results after 12 years since International FIGO 2000 Consensus. *J Reprod Med*. 2014;59(5-6):241-7.
3. Braga A, Padrón L, Balen JL, Elias KM, Horowitz NS, Berkowitz RS. Video hysteroscopy in the diagnosis of molar pregnancy in two challenging situations: complete mole with normal hCG and partial mole with early gestational age. *J Minim Invasive Gynecol*. 2021 Feb 6. doi: 10.1016/j.jmig.2021.02.001. [ahead of print].
4. Padrón L, Rezende Filho J, Amim Junior J, Sun SY, Charry RC, Maestá I, et al. Manual compared with electric vacuum aspiration for treatment of molar pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2018;131(4):652-9. doi: 10.1097/AOG.0000000000002522
5. Braga A, Padrón L, Rezende-Filho J, Elias K, Horowitz NS, Berkowitz RS. Treatment of hydatidiform mole using manual vacuum aspiration: technical and tactical aspects. *Int J Gynecol Cancer*. 2021 May 28. doi: 10.1136/ijgc-2021-002631. [ahead of print].

6. Braga A, Maestá I, Short D, Savage P, Harvey R, Seckl MJ. Hormonal contraceptive use before hCG remission does not increase the risk of gestational trophoblastic neoplasia following complete hydatidiform mole: a historical database review. *BJOG*. 2016;123(8):1330-5. doi: 10.1111/1471-0528.13617
7. Dantas PR, Maestá I, Rezende-Filho J, Amim-Junior J, Elias KM, Horowitz NS, et al. Does hormonal contraception during molar pregnancy follow-up influence the risk and clinical aggressiveness of gestational trophoblastic neoplasia after controlling for risk factors? *Gynecol Oncol*. 2017;147(2):364-70. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.09.007
8. 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 6 months after uterine evacuation? *Gynecol Oncol*. 2016;143(3):558-64. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.09.012
9. Ngan HY, Seckl MJ, Berkowitz RS, Xiang Y, Golfier F, Sekharan PK, et al. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018;143 Suppl 2:79-85. doi: 10.1002/ijgo.12615
10. Braga A, Maestá I, Matos M, Elias KM, Rizzo J, Viggiano MG. Gestational trophoblastic neoplasia after spontaneous human chorionic gonadotropin normalization following molar pregnancy evacuation. *Gynecol Oncol*. 2015;139(2):283-7. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.09.012
11. Braga A, Elias KM, Horowitz NS, Berkowitz RS. How to optimize the management of gestational trophoblastic disease during the coronavirus disease era? *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(4):604-5. doi: 10.1016/j.ajog.2020.05.042
12. Mora PA, Sun SY, Velarde GC, Rezende-Filho J, Amim-Junior J, Uberti EH, et al. Can carboplatin or etoposide replace actinomycin-d for second-line treatment of methotrexate resistant low-risk gestational trophoblastic neoplasia? *Gynecol Oncol*. 2019;153(2):277-85. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.03.005
13. Winter MC, Tidy JA, Hills A, Ireson J, Gillett S, Singh K, et al. Risk adapted single-agent dactinomycin or carboplatin for second-line treatment of methotrexate resistant low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol*. 2016;143(3):565-70. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.10.001
14. Braga A, Paiva G, Ghorani E, Freitas F, Velarde LG, Kaur B, et al. Predictors for single-agent resistance in FIGO score 5 or 6 gestational trophoblastic neoplasia: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol*. 2021 Jun 25. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00262-X. [ahead of print].
15. Braga A, Maestá I, Michelin OC, Delmanto LR, Consonni M, Rudge MV, et al. Maternal and perinatal outcomes of first pregnancy after chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasia in Brazilian women. *Gynecol Oncol*. 2009;112(3):568-71. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.10.027
16. Diniz MV, Sun SY, Barsottini C, Viggiano M, Signorini Filho RC, Pimenta BO, et al. Experience with the use of an online community on Facebook for Brazilian patients with gestational trophoblastic disease: netnography study. *J Med Internet Res*. 2018;20(9):e10897. doi: 10.2196/10897
17. Braga A, Burlá A, 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.
18. Freitas F, Braga A, Viggiano M, Velarde LG, Maestá I, Uberti E, et al. Gestational trophoblastic neoplasia lethality among Brazilian women: a retrospective national cohort study. *Gynecol Oncol*. 2020;158(2):452-9. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.04.704
19. Braga A, Maestá I, Soares RR, Elias KM, Domingues MA, Barbisan LF, et al. Apoptotic index for prediction of postmolar gestational trophoblastic neoplasia. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(3):336.e1-12. doi: 10.1016/j.ajog.2016.04.010
20. Lin LH, Maestá I, St Laurent JD, Hasselblatt KT, Horowitz NS, Goldstein DP, et al. Distinct microRNA profiles for complete hydatidiform moles at risk of malignant progression. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;224(4):372.e1-30. doi: 10.1016/j.ajog.2020.09.048
21. Barcellos M, Braga A, Elias KM. Second uterine evacuation for low-risk gestational trophoblastic neoplasia (ReCure) [Internet]. 2021 [cited 2021 Jul 11]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04756713?recrs=a&cond=gestation-al+trophoblastic+disea se&draw=2&rank=3>