

# Impacto da distância entre a residência da paciente e o centro de referência nos indicadores clínicos e de qualidade da assistência à saúde prestada às mulheres com neoplasia trofoblástica gestacional no Estado do Rio de Janeiro

Impact of the distance between the patient's residence and the reference center on clinical and quality indicators of healthcare provided to women with gestational trophoblastic neoplasia in the State of Rio de Janeiro

Antonio Rodrigues Braga Neto<sup>1,2,3,4,5,6\*</sup> , Sergio Luiz Braga França<sup>2,6</sup> 

## RESUMO

**Introdução:** É a neoplasia trofoblástica gestacional doença rara e amplamente curável, mesmo em casos quimiorresistentes e multimetastáticos, em especial, se a paciente for tratada em centros de referência. **Objetivo:** Analisar a distância percorrida da residência da paciente até o centro de referência (CR) de neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) e a ocorrência de desfechos clínicos desfavoráveis. **Métodos:** Estudo retrospectivo de coorte histórica de pacientes com NTG acompanhadas no CR-NTG do Estado do Rio de Janeiro, de 1º de janeiro de 2000 a 31 de dezembro de 2017. **Resultados:** Foram avaliados 462 casos de NTG tratados no CR-NTG do Estado do Rio de Janeiro. A distância mediana percorrida entre a residência da paciente e o CR no Estado do Rio de Janeiro foi de 50 quilômetros (KM). Nessa distância, houve associação significativa com desfechos mais desfavoráveis, incluindo atraso significativo no início da quimioterapia (3 *versus* 2 meses,  $p < 0,01$ ), maior ocorrência de início de tratamento fora do CR (10 *versus* 7%,  $p < 0,01$ ), tratamento em desacordo com os critérios da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) (7 *versus* 2%), ocorrência de doença metastática à apresentação (22 *versus* 7%,  $p < 0,01$ ), escore FIGO 7–12 (23 *versus* 14%,  $p < 0,01$ ) e  $\geq 13$  (5 *versus* 1%,  $p < 0,01$ ), maior ocorrência de abandono do seguimento durante a quimioterapia (6 *versus* 2%,  $p < 0,01$ ), assim como de quimiorresistência (26% *versus* 6%,  $p < 0,01$ ), maior número de pacientes que receberam número incompleto de ciclos de quimioterapia de consolidação (71 *versus* 47%,  $p < 0,01$ ), maior ocorrência de recidiva (5,6 *versus* 0,4%,  $p < 0,01$ ) e óbito por NTG (4,6 *versus* 1,2,  $p < 0,01$ ), em relação aos que residiam  $< 50$  KM do CR-NTG no Estado do Rio de Janeiro, respectivamente. **Conclusão:** A distância entre a residência da paciente e o CR-NTG no Estado do Rio de Janeiro está associada com desfechos desfavoráveis, inclusive óbito por essa doença.

**Palavras-chave:** doença trofoblástica gestacional; tratamento farmacológico; metástase neoplásica.

<sup>1</sup>Universidade Federal do Rio de Janeiro – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

<sup>2</sup>Universidade Federal Fluminense – Niterói (RJ), Brasil.

<sup>3</sup>Universidade de Vassouras – Vassouras (RJ), Brasil.

<sup>4</sup>Universidade Federal de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>5</sup>Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – Botucatu (SP), Brasil.

<sup>6</sup>MBA DGA Gestão de Serviços de Saúde Hospitalar, Laboratório de Tecnologia, Gestão de Negócios e Meio Ambiente, Escola de Engenharia, Universidade Federal Fluminense – Niterói (RJ), Brasil.

\*Autor para correspondência: [antoniorbraga@id.uff.br](mailto:antoniorbraga@id.uff.br), [bragamed@yahoo.com.br](mailto:bragamed@yahoo.com.br)

Conflito de interesses: nada a declarar.

Recebido em: 24/04/2023. Aprovado em: 26/04/2023.

## ABSTRACT

**Introduction:** Gestational trophoblastic neoplasia is a rare and largely curable disease, even in chemoresistant and multimetastatic cases, especially if treated in reference centers. **Objective:** To relate the distance traveled from the patient's residence to the gestational trophoblastic neoplasia (GTN) reference center (RC) and the occurrence of unfavorable clinical outcomes. **Methods:** Retrospective historical cohort study of patients with GTN followed at GTN-RC in the State of Rio de Janeiro, from January 1<sup>st</sup>, 2000, until December 31<sup>st</sup>, 2017. **Results:** A total of 462 cases of GTN treated at the Rio de Janeiro RC were evaluated. The median distance traveled between the GTN patient's home and the RC was 50 km. When the distance between the patient's home and the GTN-RC  $\geq 50$  km, there was a significant association with more unfavorable outcomes, including a significant delay in starting chemotherapy (3 vs. 2 months,  $p < 0.01$ ), a higher occurrence of initiation of treatment outside the RC (10 versus 7%,  $p < 0.01$ ), treatment in disagreement with the criteria of the International Federation of Gynecology and Obstetrics — FIGO (7 vs. 2%), occurrence of metastatic disease at presentation (22 vs. 7%,  $p < 0.01$ ), FIGO score 7–12 (23 vs. 14%,  $p < 0.01$ ) and  $\geq 13$  (5 vs. 1%,  $p < 0.01$ ), higher occurrence of follow-up dropout during chemotherapy (6 vs. 2%,  $p < 0.01$ ), as well as a higher occurrence of chemoresistance (26 vs. 6%,  $p < 0.01$ ), higher number of patients who received an incomplete number of consolidation chemotherapy cycles (71 vs. 47%,  $p < 0.01$ ), higher occurrence of relapse (5.6 vs. 0.4%,  $p < 0.01$ ) and death from GTN (4.6 vs. 1.2,  $p < 0.01$ ), in relation to those residing  $< 50$  km from the GTN-RC in question, respectively. **Conclusions:** The distance between the patient's home and the GTN-RC in the State of Rio de Janeiro is associated with unfavorable outcomes, including death from this disease.

**Keywords:** gestational trophoblastic disease; drug therapy; neoplasm metastasis.

## INTRODUÇÃO

É a neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) o espectro maligno da doença trofoblástica gestacional (DTG), que se caracteriza pela proliferação anormal do tecido trofoblástico e acomete cerca de 20 mil novas mulheres por ano em todo o mundo<sup>1</sup>. Ainda que metade dos casos de NTG ocorram depois da gravidez molar, 25% podem advir de situações de abortamento ou gravidez ectópica, e os demais 25% decorrem de gravidez a termo ou pré-termo<sup>2</sup>.

A origem gestacional dessa neoplasia confere duas características únicas a essa doença: a primeira é exibir um biomarcador tumoral sensível, a gonadotrofina coriônica humana (hCG), capaz de atestar o diagnóstico, o prognóstico, a resposta terapêutica, a remissão e a recidiva da NTG. A segunda é o elevado componente genético paterno desses blastomas, o que pode estar associado às excepcionais taxas de cura da NTG, mesmo em casos quimiorresistentes e multimetastáticos<sup>3</sup>.

Ainda assim, é a NTG a causa de mortalidade materna<sup>4</sup>, e no Brasil, esse cenário está associado à demora no diagnóstico e no início do tratamento<sup>5</sup>. A única variável modificável associada à redução da letalidade por essa doença é seu manejo ocorrer em centros de referência (CRs)<sup>5</sup>. São os CRs em NTG serviços especializados capazes de acolher essas mulheres, prover-lhes tratamento apropriado, monitorar sua cura e futuro reprodutivo, o que torna imprescindível esse acompanhamento diferenciado.

Atualmente existem 42 CRs em NTG no Brasil<sup>6</sup>; a unidade do Estado do Rio de Janeiro fundada em 1960, atendeu milhares de pacientes acometidas por essa doença, detendo a terceira maior experiência global no tratamento dessa neoplasia. É considerado o serviço especializado nesse tumor mais antigo em atividade ininterrupta no mundo<sup>6</sup>.

No entanto, a necessidade do seguimento das pacientes com NTG em CR traz inúmeras dificuldades logísticas, dentre as quais impor às pacientes a necessidade de percorrer distâncias consideráveis para receber tratamento adequado, o que tem sido relatado como fator prognóstico adverso em diversas outras doenças<sup>7-12</sup>. Para além das

questões clínicas, a organização centralizada da rede de assistência à saúde das mulheres com NTG no Brasil, estabelecida pela linha de cuidado do Ministério da Saúde, pode favorecer o abandono do seguimento dessas pacientes<sup>13</sup>. Embora o Brasil tenha fomentado uma rede de CR em NTG<sup>14,15</sup>, sua dimensão continental torna ainda mais desafiador não apenas garantir o tratamento dessas pacientes nesses serviços especializados, como também evitar atrasos nos encaminhamentos e abandono do tratamento por dificuldades de acesso ao CR.

O abandono do seguimento e a conseqüente interrupção do tratamento ou da vigilância oncológica depois da remissão estão associados com os piores desfechos clínicos dessa afecção, por isso, a adesão ao seguimento clínico de doenças é uma das variáveis mais importantes quando se analisa a segurança do paciente sob a perspectiva da qualidade da assistência<sup>16</sup>. Dessa forma, fica claro que a avaliação do eventual efeito da distância entre a residência da paciente e o CR deve ser objeto não apenas de atenção clínica, como também da gestão dos serviços de saúde.

Poucos estudos investigaram o impacto da distância percorrida entre a residência da paciente e o CR no prognóstico da NTG, e os resultados foram controversos<sup>17,18</sup>. No Brasil, ainda não existem investigações sobre o tema envolvendo essa doença.

## OBJETIVO

Avaliar a distância percorrida entre a residência das pacientes com NTG até o CR do Estado do Rio de Janeiro e sua potencial associação com desfechos clínicos e gerenciais desfavoráveis, dentre os quais a ocorrência de doença metastática à apresentação, a necessidade de quimioterapia contendo múltiplos agentes para atingir a remissão e o abandono do tratamento antes da remissão.

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo unicêntrico, com revisão de prontuários médicos de pacientes com NTG tratadas no CR do Estado

do Rio de Janeiro, que funciona na Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro (ME-UFRJ), no período de 01/01/2000 a 31/12/2017. Essa investigação faz parte de um projeto de avaliação nacional que estimou o impacto da distância da residência da paciente com NTG e o CR. Contudo, a avaliação pormenorizada desse cenário no Estado poderá fornecer aos profissionais dessa região informações que podem ser localmente mais relevantes para a adoção de políticas públicas de gestão em saúde específicas para sua população.

As participantes deste estudo foram tratadas de acordo com os critérios da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO)<sup>19</sup>, todas foram acompanhadas, ao menos, por dois anos depois da remissão a fim de detectar recidiva. Portanto, as últimas pacientes foram incluídas em dezembro de 2017, acompanhadas, ao menos, até dezembro de 2019. Em decorrência da pandemia de Covid-19 e das dificuldades adicionais no fluxo de atendimento de pacientes com NTG, impostas pela quarentena, decidimos não incluir neste estudo<sup>20</sup> pacientes atendidas a partir de 2020.

Foram critérios de exclusão deste estudo a mudança de endereço das pacientes durante o tratamento, gravidez ocorrida <12 meses depois da remissão, pacientes oriundas de outros países ou que tiveram pelo menos parte do acompanhamento feito por telemedicina, aquelas com diagnóstico histopatológico de tumor trofoblástico de sítio placentário e tumor trofoblástico epitelióide, bem como os casos com dados incompletos no prontuário médico.

Foram considerados desfechos primários do estudo a ocorrência de doença metastática, a necessidade de poliquimioterapia para atingir a remissão e o abandono do tratamento antes da remissão (durante a quimioterapia). Os desfechos secundários analisados foram a ocorrência de quimiorresistência (definida como níveis de hCG em platô ou aumento depois de dois ciclos de quimioterapia consecutivos),

recidiva de NTG (definida como a ocorrência de reelevação dos níveis de hCG quatro semanas depois da remissão) e morte por NTG.

As seguintes variáveis demográficas foram estudadas: idade (em anos), número de gestações e paridade, etnia (branca ou não branca, obtida por autodeclaração, conforme definido pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística) e estado civil (com ou sem parceria, obtida por autodeclaração). A distância entre a residência da paciente e o CR em NTG (em quilômetros) foi obtida por meio do *software* Google Maps<sup>®21</sup>.

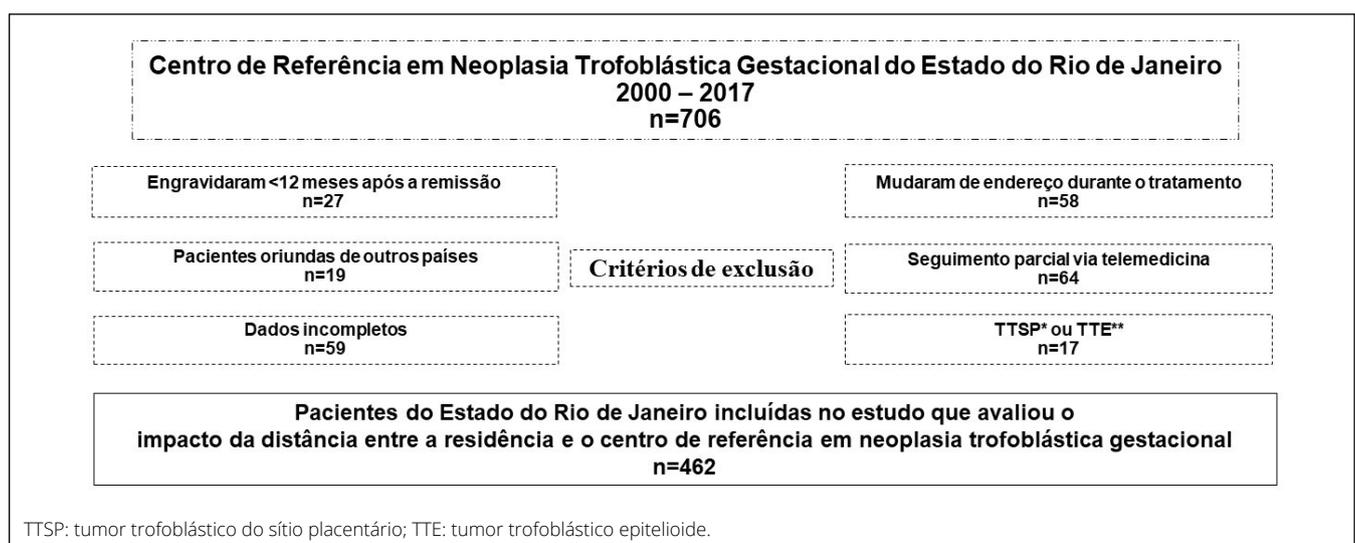
Com relação ao tratamento, foram avaliadas as seguintes variáveis: tempo entre o final da gravidez e o início da quimioterapia (em meses), nível de hCG pré-tratamento (expresso em unidade internacional por litro [UI/L]), início da quimioterapia fora do CR, escolha da quimioterapia em desacordo com os critérios da FIGO, tipo de quimioterapia (regime de agente único *versus* poliquimioterapia), tempo para remissão (definido como o tempo desde o início da quimioterapia até o terceiro nível de hCG <5 UI/L, em meses), número de ciclos de quimioterapia até a remissão e número de ciclos de consolidação da quimioterapia (definidos como quimioterapia administrada depois da remissão da NTG).

A análise descritiva foi utilizada para caracterizar a população do estudo. As variáveis categóricas foram descritas no texto e nas tabelas como frequências absolutas (N) e relativas (%), enquanto as variáveis contínuas aparecem como medianas e intervalos interquartis (IQR).

O teste  $\chi^2$  e o teste U de Mann-Whitney foram usados para comparar proporções e variáveis contínuas, respectivamente. Para as análises estatísticas, usou-se o SAS, versão 9.4.

## RESULTADOS

A Figura 1 é um diagrama de fluxo que resume a derivação da população de estudo. Das 706 pacientes atendidas entre 2000 e 2017 no CR do Estado do Rio de Janeiro, foram incluídos neste estudo 462 casos de NTG.



**Figura 1.** Diagrama sumarizando a derivação da população do estudo.

Na Tabela 1, consta a apresentação demográfica e clínica, bem como os resultados terapêuticos das pacientes com NTG tratadas no CR do Estado do Rio de Janeiro, no período de estudo. Trata-se de população formada por mulheres jovens (mediana de 31 anos), em sua maioria autodeclaradas não brancas (64,3%) e com parceria constituída (63,8%).

**Tabela 1.** Características demográficas, clínicas e terapêuticas das pacientes com NTG tratadas no CR do Estado do Rio de Janeiro, entre os anos 2000 e 2017.

Variáveis	Estado do Rio de Janeiro (n=462)
Idade em anos*	31 (24–35)
Número de gestações*	2 (1–3)
Paridade*	1 (0–1)
Origem étnica (autodeclarado) (n/%)	
branca	165 (35,7)
não branca	297 (64,3)
Estado marital (autodeclarado) (n/%)	
com parceria	295 (63,8)
sem parceria	167 (36,2)
Distância entre a residência e o CR (em quilômetros)	50 (29–76)
Tempo <sup>‡</sup> para iniciar a quimioterapia (QT) em meses*	2 (1–4)
Nível de hCG <sup>®</sup> pré-tratamento (UI/L) <sup>1</sup>	20.000 (5.000–86.000)
QT iniciada fora do CR	61 (13,2)
QT iniciada em desacordo com os critérios da FIGO <sup>®</sup>	34 (7,2)
Estadio da FIGO <sup>®</sup>	
I (doença limitada ao útero)	395 (85,5)
II (metástase na pelve)	10 (2,2)
III (metástase pulmonar)	43 (9,3)
IV (metástase nos demais órgãos)	14 (3)
Escore da FIGO <sup>®</sup>	4 (3–7)
≤6	338 (73,2)
7–12	118 (25,5)
≥13	6 (1,3)
Doença metastática à apresentação	67 (14,5)
QT empregada para remissão	
agente único	335 (72,5)
poliquimioterapia	127 (27,5)
Tempo para remissão em meses*	2 (1–3)
Abandono do tratamento durante a QT	20 (4,3)
Abandono do seguimento <12 meses depois da remissão	40 (8,7)
Quimioterapia de consolidação	
≥3 ciclos	317 (68,6)
≤2 ciclos	145 (31,4)
Quimiorresistência	94 (20,3)
Recidiva	19 (4,1)
Morte por NTG	13 (2,8)

\*Mediana e intervalo interquartil; <sup>‡</sup>tempo entre o final da gestação e o início da quimioterapia; <sup>®</sup>hCG — gonadotrofina coriônica humana; FIGO: Federação Internacional de Ginecologia e Obstetria; CR: centro de referência; QT: quimioterapia; NTG: neoplasia trofoblástica gestacional.

Essas mulheres demoraram em média dois meses para iniciar a quimioterapia a fim de tratar-se da NTG depois do término da gravidez e apresentaram mediana de hCG pré-tratamento de 20.000 UI/L.

Foram poucos os casos de NTG que iniciaram quimioterapia fora do CR (13,2%) ou receberam quimioterapia em desacordo com os critérios da FIGO (7,2%). Embora a maioria dos casos de NTG tenha sido de baixo risco (73,2%), sem doença metastática à apresentação (85,5%), a poliquimioterapia foi necessária em 27,5% das pacientes para alcançar a remissão. O tempo mediano para remissão foi de dois meses, com apenas 4,3% de abandono do tratamento durante a QT e 8,7% de abandono do acompanhamento <12 meses depois da remissão.

A quimioterapia de consolidação, com administração de, ao menos, três ciclos, ocorreu em 68,6% das pacientes. Foram registrados 20,3% de quimiorresistência, 4,1% de recidiva e 2,8% de óbito por NTG. A mediana da distância percorrida entre a residência da paciente com NTG e o CR do Estado do Rio de Janeiro foi de 50 KM.

A Tabela 2 mostra que a distância entre a residência da paciente e o CR em NTG ≥50 KM esteve significativamente associada a desfechos mais desfavoráveis, dentre os quais atraso significativo para iniciar a quimioterapia (3 versus 2 meses, p<0,01), maior ocorrência de início do tratamento fora do CR (10 versus 7%, p<0,01), tratamento em desacordo com os critérios da FIGO (7 versus 2%), ocorrência de doença metastática à apresentação (22 versus 7%, p<0,01), escore FIGO 7–12 (23 versus 14%, p<0,01) e ≥13 (5 versus 1%, p<0,01), maior ocorrência de abandono do seguimento, quer durante a quimioterapia (6 versus 2%, p<0,01), quer com <12 meses depois da remissão (14 versus 6%, p<0,01), assim como maior ocorrência de quimiorresistência (26% versus 6%, p<0,01), maior número de pacientes que receberam número incompleto (≤2 ciclos) de ciclos de quimioterapia de consolidação (71 versus 47%, p<0,01), maior ocorrência de recidiva (5,6 versus 0,4%, p<0,01) e óbito por NTG (4,6 versus 1,2, p<0,01) em relação às que residiam a menos de 50 KM do CR de NTG do Estado do Rio de Janeiro, respectivamente.

## DISCUSSÃO

Este estudo mostrou que, quando a distância da residência da paciente com NTG do Estado do Rio de Janeiro e o CR foi ≥50 KM, houve maior ocorrência de doença metastática à apresentação, necessidade de poliquimioterapia para atingir a remissão e abandono do seguimento durante a quimioterapia, bem como quimiorresistência, recidiva e morte por NTG.

A maioria das diretrizes nacionais e internacionais recomenda que pacientes com NTG sejam tratadas em CR<sup>1,13,15,22-24</sup>, no entanto, poucos estudos avaliaram a influência dessa recomendação quanto à distância percorrida entre a residência da paciente e o CR, em especial as possíveis dificuldades de acesso em decorrência dessa distância e o potencial impacto no prognóstico da doença<sup>17,18,25</sup>.

Nossos resultados são semelhantes ao trabalho de Feltmate et al.<sup>25</sup>, os quais relataram que, para pacientes submetidas à vigilância pós-molar de hCG na Nova Inglaterra, se a distância da residência da paciente até o CR fosse >32 KM, havia probabilidade significativamente maior de as pacientes abandonarem a vigilância hormonal dos níveis de hCG<sup>25</sup>.

Identificamos apenas dois estudos que avaliaram especificamente o impacto da distância entre a residência da paciente com NTG e o CR, os quais apresentaram resultados divergentes<sup>17,18</sup>. Makhathini et al.<sup>18</sup> avaliaram 33 pacientes com NTG tratadas em Pietermaritzburg (África do Sul) e não encontraram associação estatisticamente significativa entre a

distância da residência das pacientes e o estágio da NTG, escore de risco da FIGO, o tempo para iniciar a quimioterapia ou ocorrência de óbito por NTG, mostrando que a distância ≥80 KM entre a residência da paciente e o CR esteve associada apenas ao abandono do seguimento (27%)<sup>18</sup>. No entanto, os autores não avaliaram se esse abandono ocorreu durante o tratamento ou <12 meses depois da remissão. Já Clark et al.<sup>17</sup> avaliaram 60 pacientes com NTG tratadas em Chapel Hill (Estados Unidos) e encontraram associação da distância entre a residência da paciente com NTG e o CR ≥80 KM com a ocorrência de NTG de alto risco e a necessidade de poliquimioterapia<sup>17</sup>.

**Tabela 2.** Correlação entre a distância da residência da paciente e o CR de NTG do Estado do Rio de Janeiro e variáveis demográficas, clínicas e terapêuticas.

Variáveis	Distância entre a residência da paciente com NTG e o CR do Estado do Rio de Janeiro (n=462)		
	<50 KM (n=248)	≥50 KM (n=214)	Valor p
Idade em anos*	29 (23–35)	28 (22–34)	0,04
Número de gestações*	2 (1–2)	2 (1–3)	0,17
Paridade*	1 (0–1)	1 (0–2)	0,45
Origem étnica (autodeclarada) (n/%)			0,31
<i>branca</i>	119 (48)	113 (53)	
<i>não branca</i>	129 (52)	101 (47)	
Estado marital (autodeclarado) (n/%)			0,17
<i>com parceria</i>	171 (69)	156 (73)	
<i>sem parceria</i>	77 (31)	58 (27)	
Tempo <sup>§</sup> para iniciar a QT em meses*	2 (1–3)	3 (2–5)	<0,01
Nível de hCG <sup>®</sup> pré-tratamento (UI/L)*	14.000 (4.000–45.000)	29.122 (5.570–123.450)	<0,01
QT iniciada fora do CR	17 (7)	21 (10)	<0,01
QT iniciada em desacordo com os critérios da FIGO <sup>®</sup>	5 (2)	15 (7)	<0,01
Estadio da FIGO <sup>®</sup>			<0,01
I ( <i>doença limitada ao útero</i> )	230 (93)	164 (77)	
II ( <i>metástase na pelve</i> )	5 (2)	6 (3)	
III ( <i>metástase pulmonar</i> )	10 (4)	32 (15)	
IV ( <i>metástase nos demais órgãos</i> )	3 (1)	12 (5)	
Escore da FIGO <sup>®</sup>	3 (2–4)	3 (2–7)	<0,01
≤6	210 (85)	154 (72)	
7–12	34 (14)	49 (23)	
≥13	4 (1)	11 (5)	
Doença metastática à apresentação	17 (7)	47 (22)	<0,01
QT empregada para remissão			<0,01
<i>agente único</i>	193 (78)	149 (70)	
<i>poliquimioterapia</i>	55 (22)	65 (30)	
Tempo para remissão em meses*	2 (1–3)	3 (2–4)	<0,01
Abandono do tratamento durante a QT	5 (2)	12 (6)	<0,01
Abandono do seguimento <12 meses depois da remissão	14 (6)	29 (14)	<0,01
Quimioterapia de consolidação			
≥3 ciclos	131 (53)	62 (29)	<0,01
≤2 ciclos	117 (47)	152 (71)	
Quimiorresistência	64 (26)	12 (6)	<0,01
Recidiva	1 (0,4)	12 (5,6)	<0,01
Morte por NTG	3 (1,2)	10 (4,6)	<0,01

\*Mediana e intervalo interquartil; §tempo entre o final da gestação e o início da quimioterapia; ®hCG — gonadotrofina coriônica humana; FIGO: Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia; CR: centro de referência; QT: quimioterapia; NTG: neoplasia trofoblástica gestacional.

Ambos os estudos, contudo, envolveram poucas pacientes e utilizaram o ponto de corte de 80 KM para estimar o potencial efeito da distância no desfecho da NTG baseado em estudos da literatura relacionados a outros tumores<sup>7-12</sup>, o que pode ter influenciado os resultados.

O sistema público de saúde brasileiro, à semelhança do que se fez no Reino Unido<sup>24</sup>, organizou o atendimento de pacientes com NTG em CR<sup>13</sup>, contudo, e a despeito de serem inegáveis os efeitos benéficos desses serviços especializados no tratamento contra a NTG, inclusive na redução de sua letalidade<sup>5</sup>, este estudo mostrou associação desse modelo de gestão clínica centrado em CR e alguns desfechos desfavoráveis em mulheres que moram longe desses serviços especializados. Essa associação ominosa esteve presente não apenas na ocorrência de maior agressividade clínica (como a ocorrência de doença metastática à apresentação), como também na maior necessidade de poliquimioterapia para remissão, regimes de tratamento sabidamente mais caros e tóxicos.

A distância entre a residência da paciente com NTG do Estado do Rio de Janeiro e o CR também esteve associada com a maior ocorrência de abandono do tratamento durante a quimioterapia, além de estar associada a protocolos quimioterápicos de consolidação incompletos. Estudos demonstraram maior ocorrência de recidiva da NTG quando as pacientes receberam  $\leq 2$  ciclos de quimioterapia de consolidação em comparação com as pacientes que receberam  $\geq 3$  ciclos<sup>26,27</sup>. Isso pode ter contribuído para maior ocorrência de recidiva em pacientes que moravam mais longe dos CRs de NTG.

Dada a baixa ocorrência de NTG e a complexidade de um CR, este estudo aponta para a necessidade de que os serviços especializados ofereçam suporte aos profissionais de saúde da atenção primária, bem como orientação às pacientes. Nesse sentido, três experiências gerenciais em saúde exitosas podem ser aplicadas onde há longas distâncias entre a residência da paciente e o CR em NTG. A primeira está relacionada às informações clínicas disponibilizadas aos profissionais de saúde e pacientes por meio de redes sociais, capazes de compartilhar informações gerais sobre NTG de forma rápida e simples<sup>28,29</sup>. A segunda é a possibilidade de manter a vigilância clínica de pacientes com NTG por meio da telemedicina, seja por meio de consultas ponta a ponta com médicos (um especialista em NTG atende remotamente as pacientes com essa doença ao lado do seu médico de atenção primária e do oncologista local), ou por meio de consultas remotas intercaladas com

atendimento presencial<sup>30-32</sup>. Por fim, o desenvolvimento e o uso de aplicativos digitais, principalmente os que utilizam inteligência artificial, podem permitir o automonitoramento de resultados, como o hCG e, assim, otimizar as visitas ao CR em NTG<sup>33</sup>.

## Limitação

Este estudo teve várias limitações que devem ser sinalizadas. A natureza retrospectiva da análise dos dados obtida por consulta a prontuários precisa ser destacada como viés no desenho do estudo. Outras variáveis confundidoras, que podem estar associadas a alguns desfechos avaliados, como a idade influenciando o prognóstico da NTG ou ainda a presença de atividade ocupacional formal influenciando o abandono do tratamento, não tiveram seu impacto estimado.

## Fortaleza

Até onde sabemos, este é o primeiro estudo a obter, por meio de maior amostra de casos de NTG (462 pacientes), associação da distância da residência da paciente com o CR em NTG com múltiplos desfechos clínicos adversos.

## CONCLUSÃO

Como a distância da residência da paciente com NTG do Estado do Rio de Janeiro e o CR está associada com desfechos desfavoráveis, é fundamental essas pacientes receberem cuidados especiais de suporte clínico e psicossocial. Os profissionais da atenção primária devem estar preparados para o diagnóstico precoce e encaminhamento rápido desses casos para o CR em NTG. Os especialistas nessa doença também devem usar recursos gerenciais, como suporte para viagens, a fim de garantir o acesso rápido e a manutenção dos cuidados em saúde nesses serviços especializados para maximizar a oportunidade de cura dessas mulheres.

## AGRADECIMENTOS

Antonio Braga agradece ao CNPq (Bolsa de Produtividade em Pesquisa — 311862/2020-9) e à FAPERJ (Bolsa de Pesquisador do Nosso Estado — e-26/201.166/2022). As agências de fomento não tiveram relação direta com a origem dos dados e a confecção do artigo.

Os autores agradecem à Dra. Renata Lopes o auxílio na coleta dos dados e às estatísticas Luana Giongo Pedrotti e Marina Bessel a análise estatística.

## REFERENCIAS

1. Seckl MJ, Sebire NJ, Fisher RA, Golfier F, Massuger L, Sessa C; ESMO Guidelines Working Group. Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24(Supl. 6):vi39-50. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt345>
2. Soper JT. Gestational Trophoblastic Disease: Current Evaluation and Management. *Obstet Gynecol*. 2021;137(2):355-70. <https://doi.org/10.1097/aog.0000000000004240>
3. Braga A, Paiva G, Cattai CJ, Elias KM, Horowitz NS, Berkowitz RS. Current chemotherapeutic options for the treatment of gestational trophoblastic disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2023;24(2):245-58. <https://doi.org/10.1080/14656566.2022.2150075>
4. Hoekstra AV, Lurain JR, Rademaker AW, Schink JC. Gestational trophoblastic neoplasia: treatment outcomes. *Obstet Gynecol*. 2008;112(2 Pt 1):251-8. <https://doi.org/10.1097/aog.0b013e31817f58ae>

5. Freitas F, Braga A, Viggiano M, Velarde LGC, Maesta I, Uberti E, et al. Gestational trophoblastic neoplasia lethality among Brazilian women: A retrospective national cohort study. *Gynecol Oncol.* 2020;158(2):452-9. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.04.704>
6. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Comissão Nacional Especializada em Doença Trofoblástica Gestacional. Doença Trofoblástica Gestacional: Uma história para ser contada [Internet]. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia [acessado em 20 abr. 2023]. Disponível em: <https://www.febrasgo.org.br/pt/noticias/item/204-doenca-trofoblastica-gestacional-uma-historia-para-ser-contada#:~:text=Constam%20na%20Hist%C3%B3ria%20da%20DTG,sob%20a%20presid%C3%Aancia%20do%20Dr>
7. Massarweh NN, Chiang YJ, Xing Y, Chang GJ, Haynes AB, You YN, et al. Association between travel distance and metastatic disease at diagnosis among patients with colon cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32(9):942-8. <https://doi.org/10.1200/jco.2013.52.3845>
8. Lin CC, Bruinooge SS, Kirkwood MK, Olsen C, Jemal A, Bajorin D, et al. Association between geographic access to cancer care, insurance, and receipt of chemotherapy: geographic distribution of oncologists and travel distance. *J Clin Oncol.* 2015;33(28):3177-85. <https://doi.org/10.1200/jco.2015.61.1558>
9. Shalowitz DI, Vinograd AM, Giuntoli RL 2nd. Geographic access to gynecologic cancer care in the United States. *Gynecol Oncol.* 2015;138(1):115-20. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.04.025>
10. Temkin SM, Fleming SA, Amrane S, Schluterman N, Terplan M. Geographic disparities amongst patients with gynecologic malignancies at an urban NCI-designated cancer center. *Gynecol Oncol.* 2015;137(3):497-502. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.03.010>
11. Segel JE, Lengerich EJ. Rural-urban differences in the association between individual, facility, and clinical characteristics and travel time for cancer treatment. *BMC Public Health.* 2020;20(1):196. <https://doi.org/10.1186/s12889-020-8282-z>
12. Baldomero AK, Kunisaki KM, Wendt CH, Bangerter A, Diem SJ, Ensrud KE, et al. Drive time and receipt of guideline-recommended screening, diagnosis, and treatment. *JAMA Netw Open.* 2022;5(11):e2240290. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.40290>
13. Brasil. Ministério da Saúde. Linha de cuidados para doenças trofoblástica gestacional [Internet]. Brasil: Ministério da Saúde [acessado em 20 abr. 2023]. Disponível em: [http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/publicacoes/linha\\_cuidado\\_trofoblasticas.pdf](http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/publicacoes/linha_cuidado_trofoblasticas.pdf)
14. 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.
15. Braga A, Burlá M, Freitas F, Uberti E, Viggiano M, Sun SY, Brazilian Network for Gestational Trophoblastic Disease Study Group. 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.
16. Organização Pan-Americana da Saúde. Organização Mundial da Saúde. Indicadores de saúde: elementos conceituais e práticos [Internet]. Organização Pan-Americana da Saúde [acessado em 20 abr. 2023]. Disponível em: [https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&view=download&category\\_slug=health-analysis-metrics-evidence-9907&alias=45251-indicadores-saude-elementos-conceituais-e-praticos-251&Itemid=270&lang=pt](https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=health-analysis-metrics-evidence-9907&alias=45251-indicadores-saude-elementos-conceituais-e-praticos-251&Itemid=270&lang=pt)
17. Clark LH, Staley SA, Barber EL, Wysham WZ, Kim KH, Soper JT. The effect of distance traveled on disease outcomes in gestational trophoblastic neoplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(2):217.e1-5. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.02.008>
18. Makhathini BS, Dreyer G, Buchmann EJ. Gestational trophoblastic disease managed at Grey's Tertiary Hospital: a five-year descriptive study. *South Afr J Gynaecol Oncol.* 2019;11(2):15-9. <https://doi.org/10.1080/20742835.2019.1667627>
19. FIGO Oncology Committee. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000. FIGO Oncology Committee. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002;77(3):285-7. [https://doi.org/10.1016/s0020-7292\(02\)00063-2](https://doi.org/10.1016/s0020-7292(02)00063-2)
20. Campos V, Paiva G, Padron L, Freitas F, Pedrotti LG, Sun SY, et al. Influence of COVID-19 pandemic on molar pregnancy and postmolar gestational trophoblastic neoplasia: An observational study. *BJOG.* 2023;130(3):292-302. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.17313>
21. Google Maps [Internet]. 2023 [acessado em 10 jan. 2023]. Disponível em: <https://www.google.com.br/maps>
22. Ngan HYS, Seckl MJ, Berkowitz RS, Xiang Y, Golfier F, Sekharan PK, et al. Diagnosis and management of gestational trophoblastic disease: 2021 update. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021;155 Suppl. 1(Suppl. 1):86-93. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13877>
23. Coulter J, van Trommel N, Lok C. Ten steps to establish a national centre for gestational trophoblastic disease. *Curr Opin Oncol.* 2021;33(5):435-41. <https://doi.org/10.1097/cco.0000000000000756>
24. Management of Gestational Trophoblastic Disease: Green-top Guideline No. 38 - June 2020. *BJOG.* 2021;128(3):e1-e27. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16266>
25. Feltmate CM, Batorfi J, Fulop V, Goldstein DP, Doszpod J, Berkowitz RS. Human chorionic gonadotropin follow-up in patients with molar pregnancy: a time for reevaluation. *Obstet Gynecol.* 2003;101(4):732-6. [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(03\)00009-7](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(03)00009-7)
26. Yang J, Xiang Y, Wan X, Yang X. Recurrent gestational trophoblastic tumor: management and risk factors for recurrence. *Gynecol Oncol.* 2006;103(2):587-90. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2006.04.007>
27. Lybol C, Sweep FC, Harvey R, Mitchell H, Short D, Thomas CM, et al. Relapse rates after two versus three consolidation courses of methotrexate in the treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol.* 2012;125(3):576-9. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.03.003>
28. Victoria Diniz M, Sun SY, Barsottini C, Viggiano M, Signorini Filho RC, Sanches Ozane Pimenta B, 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. <https://doi.org/10.2196/10897>
29. Chambers LM, Chalif J, Vargas R. Analysis of patient experiences with gestational trophoblastic neoplasia reported on Instagram social media. *Gynecol Oncol.* 2022;165(3):603-9. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2022.03.029>
30. Dalsgaard Jensen T, Penninga L. Gestational trophoblastic disease in a Greenlandic Inuit: diagnosis and treatment in a remote area. *BMJ Case Rep.* 2016;2016:bcr2016215145. <https://doi.org/10.1136/bcr-2016-215145>
31. Nitecki R, Berkowitz RS, Elias KM, Goldstein DP, Horowitz NS. Gestational trophoblastic disease electronic consults: what do patients and physicians want to know? *Int J Gynecol Cancer.* 2018;28(4):824-8. <https://doi.org/10.1097/igc.0000000000001192>
32. Assis RT, de Moraes LR, Simões de Freitas ACF, Signorini Filho RC, de Carvalho LRB, Parreira BE, et al. Telemedicine in post-molar follow-up: is it a useful tool? *Int J Gynecol Cancer.* 2022;32(5):633-8. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2021-003260>
33. Martins J, Bandiera-Paiva P, Braga A, de Carvalho LRB, Padri-Andrade L, Machado VT, et al. Development and validation of a health information system for assistance and research in gestational trophoblast disease. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2022;22(1):173. <https://doi.org/10.1186/s12911-022-01916-4>