

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - USP**  
**FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO - FMRP**  
**PROGRAMA DE MESTRADO PROFISSIONAL EM MEDICINA**

**HAYLA LIMA FERNANDES**

**Desfechos obstétricos em gestações subsequentes ao tratamento excisional  
de lesões pré-neoplásicas do colo uterino**

**Obstetric outcomes in pregnancies after excisional treatment of  
precancerous lesions of the cervix**

**RIBEIRÃO PRETO – SP**

**2023**

**HAYLA LIMA FERNANDES**

**Desfechos obstétricos em gestações subsequentes ao tratamento excisional  
de lesões pré-neoplásicas do colo uterino**

Dissertação apresentada ao Departamento de Pós Graduação da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto como requisito necessário à obtenção do título de Mestre pelo Programa de Mestrado Profissional em Medicina.

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Silvana Maria Quintana

Área de concentração: Ciências da Saúde -  
Medicina.

**Ribeirão Preto**

**2023**

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Fernandes, Hayla Lima

Desfechos obstétricos em gestações subsequentes ao tratamento excisional de lesões pré-neoplásicas do colo uterino. Ribeirão Preto, 2023.

60 p.

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Ciências da Saúde - Medicina.

Orientadora: Quintana, Silvana Maria

1. HPV. 2. Gravidez. 3. Neoplasia intraepithelial cervical.  
4. Conização. 5. Parto pré-termo.

## FOLHA DE APROVAÇÃO

FERNANDES, Hayla Lima

Desfechos obstétricos em gestações subsequentes ao tratamento excisional de lesões pré-neoplásicas do colo uterino

Dissertação apresentada à Faculdade de medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Mestre em Medicina.

Aprovado em:

Banca examinadora:

Prof. Dr.: \_\_\_\_\_

Instituição \_\_\_\_\_

Julgamento \_\_\_\_\_

Prof. Dr.: \_\_\_\_\_

Instituição \_\_\_\_\_

Julgamento \_\_\_\_\_

Prof. Dr.: \_\_\_\_\_

Instituição \_\_\_\_\_

Julgamento \_\_\_\_\_

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente, a Deus, por todas as dádivas concedidas e por iluminar meus caminhos em minha profissão e em meus estudos.

Ao meu marido Pedro, por me incentivar e estar presente comigo em todos os momentos, sendo meu porto seguro nos momentos difíceis e meu melhor companheiro nos momentos felizes.

Aos meus pais Josafá e Vartanus, pelo dom da minha vida e por acreditarem em meu potencial, indubitavelmente.

A minha irmã Isabella, por ser fonte de amor, ternura e companheirismo.

Aos meus amigos e familiares, pelo convívio fraterno e pelo incentivo em realizar meus sonhos.

A minha orientadora Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Silvana Maria Quintana, pela confiança, paciência, disponibilidade em ajudar e por ser uma inspiração para mim no meio profissional e acadêmico.

Aos colegas de profissão, que sempre estiveram dispostos em compartilhar conhecimentos e experiências.

Às pacientes que tiveram participação neste estudo, contribuindo para a construção do conhecimento em favor da ciência.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

## RESUMO

FERNANDES, H. L. **Desfechos obstétricos em gestações subsequentes ao tratamento excisional de lesões pré-neoplásicas do colo uterino.** 2023. Tese de dissertação (Mestrado Profissional em Medicina) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2023.

**Introdução:** As lesões precursoras do câncer de colo uterino são frequentemente diagnosticadas em mulheres durante o menacme. O tratamento destas lesões tem como objetivo evitar a progressão para o carcinoma invasor e a excisão é a principal escolha. Entretanto, este tratamento pode alterar a função do colo uterino durante a gestação, associando-se a abortamento, ruptura prematura das membranas e parto pré-termo.

**Objetivo:** Avaliar a frequência de aborto espontâneo e parto pré-termo (PPT) em pacientes previamente submetidas a tratamento excisional de lesões intraepiteliais de alto grau (LIEAG) por cirurgia de alta frequência (CAF). **Materiais e métodos:** Estudo observacional, de coorte e retrospectivo a partir dos dados dos prontuários de pacientes atendidas no Ambulatório de Moléstias Infectocontagiosas em Ginecologia e Obstetrícia (MIGO) e Ambulatório de Prematuridade (APREM) no período de janeiro de 2002 a janeiro de 2022 com tabulação de dados relacionados a: idade no momento do parto; cor autorreferida; número de anos estudados; situação conjugal; atividade remunerada (com renda ou sem renda); uso de drogas ilícitas; tabagismo; etilismo; cauterização prévia no colo uterino; história pregressa de infecção sexualmente transmissível (IST); comprimento da peça cirúrgica; número de gestações, partos e abortos; idade gestacional da resolução da gravidez em estudo; intervalo em meses entre a data do CAF e do parto. Para verificar quais os fatores estão associados com o aborto espontâneo e o PPT foi utilizado o teste qui-quadrado, considerando nível de significância de  $p \leq 0,05$ . **Resultados:** Não se

observou relação entre o PPT e a idade na gestação, cor de pele, escolaridade, situação conjugal, atividade remunerada, uso de drogas ilícitas, tabagismo, etilismo, número de gestações, aborto prévio, parto vaginal (PV) prévio, parto cesáreo (PC) prévio, via de parto e intervalo entre CAF e parto ( $p > 0,05$ ). A IST concomitante esteve associada ao PPT ( $p = 0,003$ ). O comprimento da peça  $\geq 1,5$  cm esteve associado igualmente ao aborto, PPT ou parto a termo ( $p < 0,001$ ). Não houve relação da idade na gestação, cor de pele, escolaridade, situação conjugal, atividade remunerada, uso de drogas ilícitas, tabagismo, etilismo, IST concomitante, cauterização prévia no colo, número de gestações, aborto prévio, PV prévio, PC prévio, via de parto, comprimento da peça ou intervalo entre CAF e parto com desfechos obstétricos desfavoráveis ( $p > 0,05$ ). **Conclusões:** A frequência de PPT e de aborto em nosso estudo foram ambas de 8,3% e não houve associação entre aborto espontâneo e PPT a tratamento excisional das LIEAG por CAF. Não houve associação do intervalo entre CAF e parto e a idade gestacional de resolução, o que não pode determinar se há influência entre o tempo de realização do tratamento e o desfecho obstétrico. O comprimento da peça  $\geq 1,5$  cm não se correlacionou a maiores taxas de aborto e PPT, não sendo possível afirmar que este seja um fator de risco para maus desfechos obstétricos.

Palavras-Chave: HPV, gravidez, neoplasia intraepitelial cervical, conização, parto pré-termo

## ABSTRACT

FERNANDES, H. L. **Obstetric outcomes in pregnancies after excisional treatment of precancerous lesions of the cervix.** 2023. Tese de dissertação (Mestrado Profissional em Medicina) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2023.

**Introduction:** The precursor lesions of cervical cancer are often diagnosed in women during menacme. The treatment for these lesions aims to avoid progression to invasive carcinoma and the excision of the lesion is the main goal. However, this treatment can alter the function of the cervix during pregnancy and be associated with miscarriages, premature rupture of membranes (PROM) and preterm births (PTB). **Objective:** To evaluate the frequency of miscarriage and preterm births (PTB) in patients previously submitted to excisional treatment of high-grade intraepithelial lesions (LIEAG) by loop electrosurgical excision procedure (LEEP). **Materials and methods:** Observational, cohort and retrospective study based on data from the medical records of patients treated at the Ambulatory of Infectious Diseases in Obstetrics (MIGO) of Hospital das Clinicas of Faculty of Medicine of Ribeirao Preto (HCFMRP) and in Ambulatory of Prematurity (APREM) of HCFMRP from January 2002 to January 2022 with tabulation of data related to: age at delivery; self-reported color; number of years studied; marital status; paid activity (with or without income); illicit drug use; smoking; alcoholism; previous cauterization of the cervix; past history of sexually transmitted infection (STI); length of the surgical piece; number of pregnancies, births and abortions; gestational age at resolution of the pregnancy studied; interval in months between the date of LEEP and delivery. To verify which factors are associated with spontaneous abortion and PTB, the chi-square test was used, considering a significance level of  $p \leq 0.05$ . **Results:** There was no relationship between PTB and age at pregnancy, skin color, education, marital



status, paid activity, use of illicit drugs, smoking, alcoholism, number of pregnancies, previous abortion, previous vaginal delivery (VD), previous cesarean delivery (CD), route of delivery and interval between LEEP and delivery ( $p > 0.05$ ). Concomitant STI was associated with PTB ( $p = 0.003$ ). Length of the surgical piece  $\geq 1.5$  cm was equally associated with miscarriage, PTB or term delivery ( $p < 0.001$ ). There was no relationship between age at pregnancy, skin color, education, marital status, paid activity, use of illicit drugs, smoking, alcoholism, concomitant STI, previous cauterization in the cervix, number of pregnancies, previous abortion, previous VD, previous CD, route of delivery, length of the surgical piece or interval between LEEP and delivery with unfavorable obstetric outcomes ( $p > 0.05$ ). **Conclusions:** The frequency of PTB and miscarriage in our study were both 8.3% and there was no association between miscarriage and PTB and excisional treatment of LIEAG by LEEP. There was no association between the interval between LEEP and delivery to the gestational age at resolution, which cannot determine if there is an influence between the time of completion of the treatment and the obstetric outcome. Surgical piece length  $\geq 1.5$  cm was not correlated with higher rates of miscarriage and PTB, and it is not possible to state that this is a risk factor for adverse obstetric outcomes.

Keywords: HPV, pregnancy, cervical intraepithelial neoplasia, conization, preterm delivery

## LISTA DE FIGURAS E TABELAS

- Figura 1.** Fluxograma demonstrando os critérios de inclusão e exclusão do estudo. Ribeirão Preto - SP, Brasil. 2022.....pág.22
- Tabela 1.** Caracterização da amostra de 48 mulheres que engravidaram após o tratamento excisional de LIEAG por CAF. HCFMRP Ribeirão Preto - SP, Brasil. Janeiro de 2002 a janeiro de 2022.....pág.26
- Tabela 2.** Dados da amostra de 48 mulheres que engravidaram após o tratamento excisional de LIEAG por CAF de acordo com o comprimento da peça cirúrgica e os dados da gestação. HCFMRP Ribeirão Preto - SP, Brasil. Janeiro de 2002 a janeiro de 2022.....pág.29
- Tabela 3.** Associação entre as variáveis de interesse e o desfecho “Idade gestacional da resolução da gestação”. HCFMRP Ribeirão Preto - SP, Brasil. Janeiro de 2002 a janeiro de 2022 .....pág. 30
- Tabela 4.** Dados da análise entre as variáveis de interesse e os desfechos obstétricos desfavoráveis (aborto espontâneo e PPT). HCFMRP Ribeirão Preto - SP, Brasil. Janeiro de 2002 a janeiro de 2022.....pág. 33

## LISTA DE SIGLAS

APREM	Ambulatório de Prematuridade
CAAE	Certificado de Apresentação de Apreciação ética
CAF	Cirurgia de Alta Frequência
CD	<i>Cesarean Delivery</i>
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DGO	Departamento de Ginecologia e Obstetrícia
DRS XIII	Direção Regional de Saúde 13
EZT	Excisão da Zona de Transformação
HCFMRP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
HPV	Papilomavírus Humano
HSIL	<i>High Grade Squamous Intraepithelial Lesion</i>
INCA	Instituto Nacional de Câncer
IST	Infecção Sexualmente Transmissível
LEEP	<i>Loop Electrosurgical Excision Procedure</i>
LIEAG	Lesões Intraepiteliais de Alto Grau
LLETZ	<i>Large Loop Excision of the Transformation Zone</i>
MIGO	Ambulatório de Moléstias Infectocontagiosas em Obstetrícia
NIC	Neoplasias Intraepiteliais Cervicais
OMS	Organização Mundial de Saúde
PC	Parto Cesáreo
PPT	Parto Pré-termo
PROM	Premature Rupture of Membranes
PTB	Preterm Birth

PV	Parto Vaginal
RUPREMA	Ruptura Prematura das Membranas
STI	<i>Sexually Transmitted Infection</i>
VD	<i>Vaginal Delivery</i>

## SUMÁRIO

1. Introdução .....	14
2. Justificativa.....	19
3. Objetivos.....	20
3.1. Geral.....	20
3.2. Específicos.....	20
4. Material e métodos.....	21
4.1. Aspectos éticos.....	21
4.2. Desenho do estudo.....	21
4.3. Contexto.....	21
4.4. Participantes.....	21
4.5. Variáveis.....	23
4.6. Fontes de dados e protocolo de coleta.....	24
4.7. Limitação.....	24
4.8. Tamanho do estudo.....	24
4.9. Plano de gestão de dados.....	24
4.10. Análises estatísticas.....	25
4.11. Financiamento.....	25
5. Resultados.....	26
6. Discussão.....	36
7. Conclusões.....	40
8. Referências bibliográficas.....	41
Anexo A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	49
Anexo B - Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.....	53
Anexo C - Carta de Aprovação do DGO FMRP USP.....	57
Apêndice A – Formulário de coleta de dados.....	58

## 1. INTRODUÇÃO

A infecção do trato genital inferior pelo Papilomavírus Humano (HPV) é uma das infecções de transmissão sexual mais frequentes em todo o mundo, sendo fator necessário, mas não suficiente para o desenvolvimento do câncer do colo do útero (Walboomers *et al.*, 1999). É o quarto tipo de câncer mais comum no mundo e o terceiro mais comum em mulheres, excluídos os tumores de pele não melanoma (Sung *et al.*, 2021; INCA, 2016; Ramondetta *et al.*, 2013). O câncer cervical é precedido por lesões precursoras do epitélio estratificado escamoso, denominadas lesões intraepiteliais de alto grau (LIEAG), que correspondem às neoplasias intraepiteliais cervicais (NIC) graus II e III (INCA, 2016).

O tratamento excisional das LIEAG cervicais é realizado através de uma alça diatérmica que permite a excisão da zona de transformação (EZT) com dano tecidual mínimo (Prendiville *et al.*, 1989). A base para as técnicas de eletrocirurgia foi originada a partir da descoberta de Faraday de que a passagem de eletricidade pelo tecido muscular (desde que em uma frequência muito alta, maior que 100 quilohertz) não promove contração do mesmo. Deste modo, este procedimento tem sido utilizado na medicina para tratamentos cirúrgicos que envolvam corte e coagulação, sendo particularmente útil para procedimentos em órgãos vascularizados por seu efeito hemostático (World Health Organization, 2020).

A EZT por cirurgia de alta frequência (CAF) foi desenvolvida em Bristol, Inglaterra, em 1986 usando uma mistura de corrente diatérmica através de uma alça de fio fino, permitindo o corte e a coagulação, sob anestesia local. Este processo, também conhecido como LEEP (Loop Electrosurgical Excision Procedure) ou LLETZ (Large Loop Excision of the Transformation Zone), pode ser realizado em nível ambulatorial e, em geral, tem curta duração (Prendiville *et al.*, 1989; World Health Organization, 2020). O objetivo deste procedimento é evitar a progressão da neoplasia intraepitelial para neoplasia invasora do colo uterino, preservando o útero e a função cervical (Kyrgiou *et al.*, 2006). A EZT é

considerada um método superior aos métodos destrutivos pelo fato de remover toda a zona de transformação e possibilitar avaliação anatomopatológica do fragmento, analisando a integridade da membrana basal e as margens da lesão excisada. Esses parâmetros determinam a conduta subsequente para cada paciente, que poderá ser acompanhada ou submetida a novo tratamento conforme o resultado histológico da peça excisada (Wright *et al.*, 1992; Lima *et al.*, 2011).

Atualmente, o tratamento excisional consiste no procedimento de eleição para as LIEAG e a técnica utilizada pode ser a EZT, preservando o canal endocervical, ou a conização, que remove maior porção de canal endocervical (INCA, 2016). Para realização da excisão, seja EZT ou conização, pode-se utilizar o bisturi a frio, o LASER de CO<sub>2</sub> ou CAF (Mathevet *et al.*, 1994). Embora todas as técnicas tenham o mesmo efeito terapêutico, cada uma tem vantagens, desvantagens e possíveis complicações (Mathevet *et al.*, 1994; Mathevet *et al.*, 2003; Jancar *et al.*, 2006). A técnica com utilização de LASER é onerosa e demanda mais tempo. Já a realização deste procedimento por bisturi a frio fornece um fragmento que possibilita melhor avaliação histológica. A realização da EZT por CAF, entretanto, apresenta menor taxa de sangramento e maior rapidez. No entanto, pode gerar artefatos que dificultam a avaliação das margens da peça pelo patologista. Essa dificuldade pode ser reduzida com treinamento adequado do médico e com o uso de alças mais finas (Mathevet *et al.*, 1994).

Sabe-se que o tecido conjuntivo, o músculo liso, os vasos sanguíneos e as fibras elásticas que fazem parte do colo do útero são essenciais para a competência cervical durante a gravidez. A remoção excessiva de tecido pode resultar em maiores taxas de aborto, parto pré-termo (PPT), ruptura prematura de membranas (RUPREMA) e insuficiência istmo-cervical (Liu *et al.*, 2014; Wiik *et al.*, 2019). Ademais, a realização deste tipo de intervenção cirúrgica no colo pode alterar a microbiota vaginal, tornando-a menos diversa e predispondo a infecções (ZHANG *et al.*; Wiik *et al.*, 2019).

Os mecanismos pelos quais as mudanças no tecido cervical afetam a função reprodutiva ainda não são inteiramente conhecidos, mas as hipóteses incluem a formação de cicatrizes, estenose cervical, redução da tração do colo pela remoção de parte do estroma e alteração do muco pela remoção das glândulas cervicais (Jakobsson *et al.*, 2020).

A revisão da literatura aponta resultados conflitantes em relação aos desfechos obstétricos em mulheres submetidas a tratamento excisional das LIEAG.

Ubaldi *et al.* (2015) demonstrou associação deste tratamento com aumento do risco de aborto espontâneo. Ciavattini *et al.* (2015) também encontrou essa associação, mas em gestações que ocorreram antes de 12 meses do tratamento.

São descritos, também, aumento do risco de RUPREMA antes de 37 semanas de gestação (Sadler *et al.*, 2004) e de PPT (Lee, 1978; Jones *et al.*, 1979; Leiman *et al.*, 1980; Kristensen *et al.*, 1993; El-Bastawissi *et al.*, 1999; Albrechtsen *et al.*, 2008; Armarnik *et al.*, 2011). Entretanto, estes resultados não foram reproduzidos em outros estudos (Spitzer *et al.*, 1995; Acharya *et al.*, 2005;).

Lieb *et al.* (2022), em um estudo de caso-controle, realizado com 240 mulheres, não encontrou aumento de prematuridade ou aborto em pacientes que foram submetidas a EZT por CAF em relação ao grupo controle. No entanto, encontrou risco aumentado para infecções vaginais e RUPREMA em gestações consecutivas à realização do procedimento.

Meta-análise de Zhuang *et al.* (2019) avaliou 27 estudos publicados entre 1982 e 2015 e observou que o tratamento excisional de LIEAG se associou a maiores taxas de PPT, RUPREMA e baixo peso ao nascer. Monti *et al.* (2001), em revisão sistemática que incluiu 32 publicações, encontrou a mesma associação. Lee (1978), em estudo de coorte retrospectivo, encontrou uma maior taxa de aborto espontâneo e recém-nascidos com baixo peso ao nascer em gestações de mulheres previamente submetidas a tratamento excisional.



A comparação entre as técnicas de tratamento excisional foi realizada por Sadler *et al.* (2004), Crane *et al.* (2006) e Mathevet *et al.* (1994). Os estudos de Sadler *et al.* (2004) e Crane *et al.* (2006) apontaram que os métodos CAF e conização a frio aumentam o risco de PPT antes de 37 semanas. Mathevet *et al.* (1994) avaliou os métodos de conização por bisturi a frio, LASER e CAF e não encontrou associação destes a eventos obstétricos desfavoráveis. Armarnik *et al.* (2011) indicou em seu estudo que, em gestações subsequentes à EZT por CAF, existe maior risco de PPT antes de 34 semanas.

Na tentativa de avaliar com melhor nível de evidência os resultados obstétricos em mulheres submetidas a tratamento excisional de LIEAG, foram realizadas revisões sistemáticas que também apontaram resultados controversos. A meta-análise de Kyrgiou *et al.* (2017) para a Cochrane avaliou 69 estudos publicados entre 1979 e 2016, dentre os quais 59 observaram que o tratamento excisional para LIEAG aumenta o risco de PPT em comparação à população geral.

Conner *et al.* (2014), em revisão sistemática e meta-análise, selecionou 19 estudos publicados entre 1993 e 2012. Seu trabalho incluiu apenas estudos com mulheres com história de tratamento excisional por CAF e concluiu que, uma vez que o PPT e a displasia cervical apresentam fatores de risco em comum, não se pode afirmar que o tratamento excisional por CAF é um fator de risco independente para PPT.

Bruinsma *et al.* (2011) analisou 30 estudos publicados entre 1950 e 2009 e encontrou associação do tratamento excisional a maior risco de PPT, mas também ponderou que a presença de LIEAG e o PPT apresentam fatores de risco compartilhados.

Outra revisão, realizada por Arbyn *et al.* (2008), elegeu 20 estudos publicados entre 1960 e novembro de 2007, dos quais oito deles avaliaram os resultados obstétricos após tratamento excisional tipo EZT. Esta revisão não observou aumento significativo no risco de mortalidade perinatal e PPT antes de 32 a 34 semanas em mulheres submetidas a este tratamento. Este autor apontou que a variação entre as taxas relativas de aumento do risco

de alguma consequência obstétrica pode estar associada com as variações do volume de tecido removido, como já fora descrito por Raio *et al.* (1997), que associou a prematuridade com a altura do cone superior a 10 mm. Os estudos de Khalid *et al.* (2012), Frega *et al.* (2013) e Noehr *et al.* (2009), corroboram tal afirmação, visto que seus resultados indicaram que a espessura e o volume total de tecido removido aumentam o risco de PPT.

Em estudo de Liverani *et al.* (2016), o maior comprimento, mas não o volume ou diâmetro da peça excisada, foi relacionado a menor idade gestacional ao nascimento.

Em meta-análise realizada por Jin *et al.* (2014), foram selecionados estudos publicados entre 1960 e 2012. Neste trabalho, foi encontrado aumento no risco de PPT em pacientes previamente submetidas a EZT, mas não foi evidenciada associação entre a extração de maiores volumes de tecido com PPT.

Estudo recente de meta-análise realizado por Jakobsson *et al.* (2020), apontou um aumento do risco de PPT em mulheres submetidas a tratamento excisional das LIEAG. Este estudo também indica que o risco é diretamente proporcional à espessura e volume de tecido excisados no tratamento.

## **2. JUSTIFICATIVA**

Visto que mulheres durante o período de vida reprodutiva podem apresentar LIEAG e serem submetidas a tratamentos excisionais, a avaliação dos desfechos obstétricos após estes tratamentos é fundamental. A revisão da literatura aponta controvérsias nos desfechos obstétricos nestas mulheres como por exemplo, aborto, PPT e insuficiência istmo cervical. Entretanto, sabe-se que a prematuridade é multifatorial e outros fatores de risco como prematuridade prévia, tabagismo, baixo nível socioeconômico, doenças crônicas, múltiplos parceiros, infecções vaginais e presença concomitante de infecção sexualmente transmissível (IST) podem afetar os desfechos. Com base nestas premissas, é fundamental que o serviço de obstetrícia conheça os desfechos obstétricos desse grupo de pacientes e, com base nas melhores evidências científicas disponíveis e nos resultados deste estudo, elabore um protocolo de assistência pré-natal para as gestantes previamente submetidas a tratamento excisional de LIEAG.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. Geral**

- Avaliar a frequência de desfechos obstétricos desfavoráveis (aborto espontâneo e PPT) em pacientes previamente submetidas a tratamento excisional de LIEAG por CAF.

#### **3.2. Específicos**

- Avaliar a via de parto nas pacientes previamente submetidas a tratamento excisional do colo uterino.
- Avaliar a frequência de aborto espontâneo e PPT de acordo com o período entre o tratamento excisional e a gestação.
- Correlacionar o comprimento da peça cirúrgica excisada em gestantes previamente submetidas a tratamento excisional de LIEAG no colo uterino com desfechos obstétricos desfavoráveis.

## **4. MATERIAL E MÉTODOS**

### **4.1. Aspectos éticos**

Este estudo teve início após aprovação pela comissão de pesquisa do DGO e pelo CEP do HCFMRP (CAAE 66275417.0.0000.5141). Foram contatadas todas as pacientes do estudo para assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

### **4.2. Desenho do estudo**

Foi realizado um estudo observacional, de coorte e retrospectivo utilizando os dados das pacientes atendidas no Ambulatório de Moléstias Infectocontagiosas em Ginecologia e Obstetrícia (MIGO) e Ambulatório de Prematuridade (APREM) e que estão armazenados no banco de dados destes setores. Os dados obtidos são referentes ao período de janeiro de 2002 a janeiro de 2022.

### **4.3. Contexto**

O Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP) é a referência regional para 26 municípios da Direção Regional de Saúde 13 (DRS XIII) para o tratamento das LIEAG do colo uterino, contemplando um vasto número de pacientes com esta condição. Além disso, oferece o acompanhamento pré-natal, perinatal e puerperal para todas as pacientes após este tratamento, seja no próprio HC, seja em outros serviços de saúde vinculados à FMRPUSP. Por se tratar de hospital universitário, os procedimentos são realizados por médicos residentes em treinamento sob supervisão.

### **4.4. Participantes**

Os critérios de elegibilidade para inclusão no estudo foram: pacientes que foram submetidas ao tratamento excisional das LIEAG utilizando a técnica de CAF, e que tiveram gestação subsequente a este tratamento no período do estudo. Foram excluídas as

mulheres que não tiveram seu parto ou aborto nos hospitais do Complexo HCFMRP.

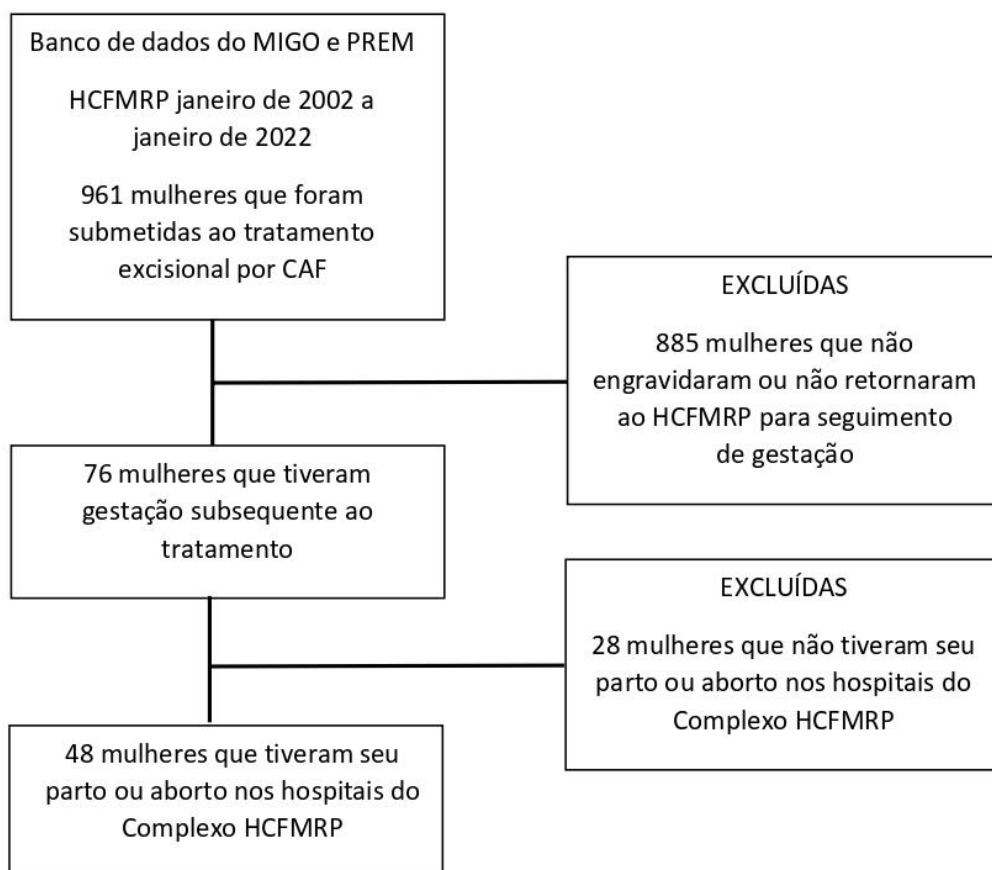
Após seleção da casuística, foram coletadas as informações referentes a cada paciente por meio do banco de dados do MIGO e APREM.

Não foram incluídas pacientes que foram submetidas a conização a frio.

Foram selecionadas 961 mulheres que foram submetidas ao tratamento excisional das LIEAG utilizando a técnica de CAF. Destas, 885 mulheres que não tiveram gestação ou não retornaram ao HCFMRP após o tratamento foram excluídas. Restaram 76 mulheres que tiveram gestação subsequente ao tratamento, das quais, 28 foram excluídas pois não tiveram seu parto ou aborto nos hospitais do Complexo HCFMRP. Assim, foi obtida uma amostra final de 48 mulheres.

**Figura 1.** Fluxograma demonstrando os critérios de inclusão e exclusão do estudo.

Ribeirão Preto - SP, Brasil. 2022.



#### 4.5. Variáveis

As variáveis avaliadas foram obtidas dos dados armazenados no banco de dados do MIGO e APREM e eventualmente dos prontuários.

a) Pessoais:

a1) Idade: no momento do parto

a2) Cor

a3) Escolaridade: número de anos estudados

a4) Situação conjugal

a5) Atividade remunerada: com renda ou sem renda

a6) Uso de drogas ilícitas

a7) Tabagismo

a8) Etilismo

b) Antecedentes Ginecológicos:

b1) Cauterização prévia no colo uterino

b2) História pregressa de IST

b3) Comprimento da peça cirúrgica

c) Antecedentes Obstétricos

c1) Gestações

c2) Partos

c3) Abortos

c4) Idade gestacional da resolução da gravidez em estudo

c5) Intervalo (meses) entre a data do CAF e do parto

Os dados coletados foram armazenados de forma segura e analisados criticamente, com o intuito de obter-se uma interpretação correta dos dados e a verdadeira relação entre o procedimento excisional e possíveis consequências obstétricas.

#### **4.6. Fontes de dados e Protocolo de coleta:**

Foram utilizados como fontes o banco de dados do MIGO e APREM e, eventualmente, prontuários médicos.

Para o método de seleção das participantes, foram usados os dados de mulheres com diagnóstico de LIEAG submetidas a tratamento excisional com CAF.

Os dados disponibilizados foram gerenciados através de planilhas do Excel e exportados para o programa SAS versão 9.4 para análise estatística.

#### **4.7. Limitação**

Por se tratar de um estudo retrospectivo com dados obtidos a partir de registros médicos, não houve possibilidade de checagem de dados faltantes. Nas situações em que houve dados faltantes, foram considerados apenas os dados descritos em prontuário que compreendem os objetivos do estudo (idade gestacional de resolução da gravidez, período entre o tratamento excisional e o parto, comprimento da peça cirúrgica e via de parto).

#### **4.8. Tamanho do estudo**

O tamanho da amostra foi definido pelo número de mulheres que engravidaram após ter realizado tratamento excisional de LIEAG no período de janeiro de 2002 a janeiro de 2022 e que tiveram seu parto ou aborto nos hospitais do Complexo HCFMRP. Utilizando esses critérios, foi atingida uma amostra de 48 indivíduos.

#### **4.9. Plano de gestão de dados**

A partir desta coorte, foram gerados os dados já descritos no item 4.5.

Os dados foram obtidos através do registro da paciente na plataforma ATHOS dos Sistemas HC e, para garantir dados anonimizados, eles foram gerenciados de forma



codificada através de planilhas do Excel, impedindo a identificação e/ou rastreabilidade das participantes.

O armazenamento dos dados foi feito em nuvem, que somente pode ser acessada pela mestrandia autora deste trabalho.

Os dados gerais podem ser acessados apenas pela mestrandia autora deste projeto, bem como a modificação da base de dados. Dados anonimizados podem ser acessados pelos pesquisadores envolvidos.

Os dados brutos estão sendo mantidos no repositório de dados científicos da USP, com acesso restrito a sua comunidade.

#### **4.10. Análises estatísticas**

Inicialmente, foi realizada uma análise exploratória de dados através de medidas de posição central e de dispersão. As variáveis qualitativas foram resumidas considerando as frequências absolutas e relativas.

Para verificar quais os fatores estão associados com o aborto, o PPT e a via de parto da gestação estudada, foram elaboradas tabelas de contingências e testes qui-quadrado. Como medidas de tamanho de efeito, foi estimado o risco relativo através do modelo de regressão log-binomial.

O teste qui-quadrado e o risco relativo foram aplicados para verificar se o comprimento da peça cirúrgica (maior ou menor do que 1,5 cm) se associa com aborto espontâneo ou PPT.

O programa SAS versão 9.4 foi utilizado nas análises estatísticas.

#### **4.11. Financiamento**

Todos os custos do presente estudo foram financiados através de recursos próprios do pesquisador.

## 5. RESULTADOS

Na tabela 1 observam-se os dados de caracterização da amostra. Em relação à idade materna, notou-se que a faixa etária entre 30 e 34 anos foi a mais frequente (52,1%). A cor de pele branca foi referida por 62,5% das gestantes; o número de anos de estudo foi de 9 a 11 anos em 48,8%; a maioria das gestantes referiu situação conjugal estável (68,1%); 52,1% das gestantes negaram ter algum tipo de renda. Em relação ao uso de drogas ilícitas, 14,3% das mulheres referiram seu uso. 25,5% referiram tabagismo e 16,7% referiam etilismo. As IST concomitantes foram identificadas em 16,7% da amostra e a cauterização prévia no colo em 2,1%. Quanto à paridade, primigestas e multigestas foram as mais prevalentes, representando 31,3% e 31,2%, respectivamente. A maioria das pacientes não teve aborto prévio (70,8%), 52,4% já tinham tido um PV prévio e 33,3% já tinham tido PC prévio.

**Tabela 1.** Caracterização da amostra de 48 mulheres que engravidaram após o tratamento excisional de LIEAG por CAF. HCFMRP Ribeirão Preto - SP, Brasil. Janeiro de 2002 a janeiro de 2022.

VARIÁVEL DE INTERESSE	N (%)
<b>Idade ao diagnóstico da gestação (anos)</b>	
≤ 24	6 (12,5%)
25 a 29	7 (14,6%)
30 a 34	25 (52,1%)
≥ 35	10 (20,8%)
<b>Cor de pele autorreferida</b>	
Não branca	18 (37,5%)
Branca	30 (62,5%)
<b>Escolaridade (anos de estudo)*</b>	

0 a 4	6 (14,6%)
5 a 8	11 (26,8%)
9 a 11	20 (48,8%)
≥ 12	4 (9,8%)
<b>Situação conjugal*</b>	
Sem companheiro	15 (31,9%)
Com companheiro	32 (68,1%)
<b>Atividade remunerada</b>	
Sem renda	25 (52,1%)
Com renda	23 (47,9%)
<b>Uso de drogas ilícitas*</b>	
Não	30 (85,7%)
Sim	5 (14,3%)
<b>Tabagismo*</b>	
Não	35 (74,5%)
Sim	12 (25,5%)
<b>Etilismo*</b>	
Não	30 (83,3%)
Sim	6 (16,7%)
<b>IST concomitante</b>	
Não	40 (83,3%)
Sim	8 (16,7%)
<b>Cauterização prévia no colo</b>	
Não	47 (97,9%)
Sim	1 (2,1%)

<b>Gestação</b>	
Primigesta	15 (31,3%)
Secundigesta	8 (16,7%)
Tercigesta	10 (20,8%)
Multigesta	15 (31,2%)
<b>Aborto prévio</b>	
Não	34 (70,8%)
Sim	14 (29,2%)
<b>PV prévio</b>	
Não	22 (45,8%)
Sim	26 (54,2%)
<b>PC prévio</b>	
Não	32 (66,7%)
Sim	16 (33,3%)

\* As variáveis “escolaridade”, “situação conjugal”, “uso de drogas ilícitas”, “tabagismo” e “etilismo” não somam 48 de tamanho amostral pois nem todos os prontuários tinham os registros de tais dados.

Na tabela 2, observam-se os dados relacionados ao comprimento da peça excisada, intervalo entre o CAF e o parto, idade gestacional de resolução da gestação, a via de parto realizada e o peso do recém-nascido ao nascimento. O comprimento da peça  $\geq 1,5$  cm foi o mais prevalente (75%). O intervalo entre CAF e parto  $\geq 12$  meses foi o mais prevalente (84,1%). A resolução da gestação foi, em sua maioria, por parto a termo, representando 83,3%. A via de parto foi vaginal em 52,4% dos casos e o peso do recém-nascido foi  $\geq 2.500$  gramas em 81,58% dos casos.

**Tabela 2.** Dados da amostra de 48 mulheres que engravidaram após o tratamento excisional de LIEAG por CAF de acordo com o comprimento da peça cirúrgica e os dados da gestação. HCFMRP Ribeirão Preto - SP, Brasil. Janeiro de 2002 a janeiro de 2022.

<b>VARIÁVEL DE INTERESSE</b>	<b>N (%)</b>
<b>Comprimento da peça</b>	
< 1,5 cm	12 (25,0%)
≥ 1,5 cm	36 (75,0%)
<b>Intervalo entre CAF e parto*</b>	
6 a 12 meses incompletos	7 (15,9%)
≥ 12 meses	37 (84,1%)
<b>Resolução da gestação*</b>	
PPT	4 (8,3%)
Parto a termo	40 (83,3%)
<b>Via de parto da gestação estudada **</b>	
PV	22 (52,4%)
PC	20 (47,6%)
<b>Peso do recém-nascido (gramas)</b>	
< 2.500	7 (18,4%)
≥ 2.500	31 (81,6%)

\* As variáveis “intervalo entre CAF e parto”, “resolução da gestação” e “peso do recém-nascido” não somam 48 de tamanho amostral pois nem todos os prontuários tinham os registros de tais dados.

\*\*A variável “Via de parto da gestação estudada” não apresenta tamanho amostral de 48 pois, desta, foram excluídos os abortos.

De acordo com a análise dos dados da tabela 3, não se observou relação entre o PPT e a idade na gestação, cor de pele, escolaridade, situação conjugal, atividade

remunerada, uso de drogas ilícitas, tabagismo, etilismo, número de gestações, aborto prévio, PV prévio, PC prévio, via de parto e intervalo entre CAF e parto ( $p > 0,05$ ).

A IST concomitante esteve associada ao PPT ( $p = 0,003$ ).

O comprimento da peça  $\geq 1,5$  cm esteve associado igualmente ao aborto, PPT ou parto a termo ( $p < 0,001$ ).

**Tabela 3.** Associação entre as variáveis de interesse e o desfecho “Idade gestacional da resolução da gestação”. HCFMRP Ribeirão Preto - SP, Brasil. Janeiro de 2002 a janeiro de 2022.

VARIÁVEIS	IG RESOLUÇÃO			p
	Aborto n (%)	PPT n (%)	Parto a termo n (%)	
<b>Idade ao diagnóstico da gestação</b>				
≤ 24	0	1 (25,0)	5 (12,5)	0,922
25 a 29	1 (25,0)	0	6 (15,0)	
30 a 34	2 (50,0)	2 (50,0)	21 (52,5)	
≥ 35	1 (25,0)	1 (25,0)	8 (20,0)	
<b>Cor de pele autorreferida</b>				
Não branca	3 (75,0)	1 (25,0)	14 (35,0)	0,249
Branca	1 (25,0)	3 (75,0)	26 (65,0)	
<b>Escolaridade (anos de estudo)*</b>				
0 a 4	1 (25,0)	0	5 (14,7)	0,934
5 a 8	1 (25,0)	1 (33,3)	9 (26,5)	
9 a 11	2 (50,0)	2 (66,7)	16 (47,1)	
≥ 12	0	0	4 (11,8)	
<b>Situação conjugal*</b>				
Sem companheiro	1 (25,0)	1 (25,0)	13 (33,3)	0,899

Com companheiro	3 (75,0)	3 (75,0)	26 (66,7)	
<b>Atividade remunerada</b>				
Sem renda	3 (75,0)	4 (100,0)	18 (45,0)	0,069
Com renda	1 (25,0)	0	22 (55,0)	
<b>Uso de drogas ilícitas*</b>				
Não	2 (100,0)	2 (66,7)	26 (86,7)	0,536
Sim	0	1 (33,3)	4 (13,3)	
<b>Tabagismo*</b>				
Não	2 (66,7)	4 (100,0)	29 (72,5)	0,460
Sim	1 (33,3)	0	11 (27,5)	
<b>Etilismo*</b>				
Não	2 (100,0)	3 (100,0)	25 (80,6)	0,559
Sim	0	0	6 (19,3)	
<b>IST concomitante</b>				
Não	4 (100,0)	1 (25,0)	35 (87,5)	<b>0,003</b>
Sim	0	3 (75,0)	5 (12,5)	
<b>Cauterização previa no colo</b>				
Não	4 (100,0)	3 (75,0)	40 (100,0)	<b>0,003</b>
Sim	0	1 (25,0)	0	
<b>Gestação</b>				
Primigesta	1 (25,0)	1 (25,00)	13 (32,5)	0,730

Secundigesta	1 (25,0)	1 (25,00)	6 (15,0)	
Tercigesta	0	0	10 (25,0)	
Multigesta	2 (50,0)	2 (50,0)	11 (27,5)	
<b>Aborto prévio</b>				
Não	3 (75,0)	3 (75,0)	28 (70,0)	0,993
Sim	1 (25,0)	1 (25,0)	12 (30,0)	
<b>PV prévio</b>				
Não	2 (50,0)	1 (25,0)	19 (47,5)	0,679
Sim	2 (50,0)	3 (75,0)	21 (52,5)	
<b>PC prévio</b>				
Não	3 (75,0)	2 (50,0)	27 (67,5)	0,727
Sim	1 (25,0)	2 (50,0)	13 (32,5)	
<b>Via de parto da gestação estudada **</b>				
PV	0 (0,0)	1 (33,3)	21 (53,8)	0,493
PC	0 (0,0)	2 (66,7)	18 (46,2)	
<b>Comprimento peça</b>				
< 1,5 cm	1 (25,0)	1 (25,0)	10 (25,0)	<0,001
≥ 1,5 cm	3 (75,0)	3 (75,0)	30 (75,0)	
<b>Intervalo entre CAF e parto*</b>				
6-12 meses incompletos	0	2 (50,0)	5 (12,5)	0,050
≥ 12 meses	0	2 (50,0)	35 (87,5)	

\* As variáveis “escolaridade”, “situação conjugal”, “uso de drogas ilícitas”, “tabagismo”, “etilismo” e “intervalo entre CAF e parto” não somam 48 de tamanho amostral pois nem todos os prontuários tinham os registros de tais dados.

\*\*A variável “Via de parto da gestação estudada” não apresenta tamanho amostral de 48 pois, desta, foram excluídos os abortos.

Teste qui-quadrado de Pearson. Nível de significância = 5%.



Conforme os dados da tabela 4, não houve relação da idade na gestação, cor de pele, escolaridade, situação conjugal, atividade remunerada, uso de drogas ilícitas, tabagismo, etilismo, IST concomitante, cauterização prévia no colo, número de gestações, aborto prévio, PV prévio, PC prévio, via de parto, comprimento da peça ou intervalo entre CAF e parto com desfechos obstétricos desfavoráveis ( $p > 0,05$ ).

**Tabela 4.** Dados da análise entre as variáveis de interesse e os desfechos obstétricos desfavoráveis (aborto espontâneo e PPT). HCFMRP Ribeirão Preto - SP, Brasil. Janeiro de 2002 a janeiro de 2022.

VARIÁVEIS	DESFECHO DESFAVORÁVEL		p
	Não n (%)	Sim n (%)	
<b>Idade ao diagnóstico da gestação</b>			
≤ 24	5 (12,5)	1 (12,5)	0,989
25 a 29	6 (15,0)	1 (12,5)	
30 a 34	21 (52,5)	4 (50,0)	
≥ 35	8 (20,0)	2 (25,0)	
<b>Cor de pele autorreferida</b>			
Não branca	14 (35,0)	4 (50,0)	0,423
Branca	26 (65,0)	4 (50,0)	
<b>Escolaridade (anos de estudo)*</b>			
0 a 4	5 (14,7)	1 (14,2)	0,812
5 a 8	9 (26,4)	2 (28,5)	
9 a 11	16 (47,0)	4 (57,1)	
≥ 12	4 (11,7)	0	
<b>Situação conjugal*</b>			
Sem companheiro	13 (33,3)	2 (25,0)	0,645
Com companheiro	26 (66,6)	6 (75,0)	

<b>Atividade remunerada</b>			
Sem renda	18 (45,0)	7 (87,5)	0,028
Com renda	22 (55,0)	1 (12,5)	
<b>Uso de drogas ilícitas*</b>			
Não	26 (86,6)	4 (80,0)	0,693
Sim	4 (13,3)	1 (20,0)	
<b>Tabagismo*</b>			
Não	29 (72,5)	6 (85,7)	0,459
Sim	11 (27,5)	1 (14,2)	
<b>Etilismo*</b>			
Não	25 (80,6)	5 (100,0)	0,281
Sim	6 (19,3)	0	
<b>IST concomitante</b>			
Não	35 (87,5)	5 (62,5)	0,083
Sim	5 (12,5)	3 (37,5)	
<b>Cauterização previa no colo</b>			
Não	40 (100)	7 (87,5)	0,023
Sim	0	1 (12,5)	
<b>Gestação</b>			
Primigesta	13 (32,5)	2 (25,0)	0,308
Secundigesta	6 (15,0)	2 (25,0)	
Tercigesta	10 (25,0)	0	
Múltipara	11 (27,5)	4 (50,0)	
<b>Aborto prévio</b>			
Não	28 (70,0)	6 (75,0)	0,887

Sim	12 (30,0)	2 (25,0)	
<b>PV prévio</b>			
Não	19 (47,5)	3 (37,5)	0,604
Sim	21 (52,5)	5 (62,5)	
<b>PC prévio</b>			
Não	27 (67,5)	5 (62,5)	0,784
Sim	13 (32,5)	3 (37,5)	
<b>Via de parto da gestação estudada**</b>			
PV	21 (53,8)	1 (33,3)	0,493
PC	18 (46,1)	2 (66,6)	
<b>Comprimento da peça</b>			
< 1,5 cm	10 (25,0)	2 (25,0)	1,000
≥ 1,5 cm	30 (75,0)	6 (75,0)	
<b>Intervalo entre CAF e parto*</b>			
6 a 12 meses incompletos	5 (12,5)	2 (50,0)	0,050
≥ 12 meses	35 (87,5)	2 (50,0)	

\* As variáveis “escolaridade”, “situação conjugal”, “uso de drogas ilícitas”, “tabagismo”, “etilismo” e “intervalo entre CAF e parto” não somam 48 de tamanho amostral pois nem todos os prontuários tinham os registros de tais dados.

\*\*A variável “Via de parto da gestação estudada” não apresenta tamanho amostral de 48 pois, desta, foram excluídos os abortos.

Teste qui-quadrado de Pearson. Nível de significância = 5%.

## 6. DISCUSSÃO

A remoção de tecido cervical através da excisão da zona de transformação por CAF é o método mais eficiente e conservador disponível para o tratamento de lesões precursoras do câncer de colo uterino. Como esse procedimento é frequentemente realizado em mulheres no menacme, supõe-se que pode haver alteração das condições ótimas para a gestação. Assim, manifestou-se a necessidade de estudar qual seria a sua relação com desfechos obstétricos desfavoráveis.

A revisão da literatura mantém controvérsia com relação aos resultados obstétricos em mulheres previamente submetidas a tratamento excisional.

Poucos estudos avaliam a relação entre o tratamento excisional prévio ao aborto espontâneo. Ubaldi *et al.* (2015), em revisão sistemática da literatura, encontrou associação do tratamento excisional prévio a maiores taxas de aborto espontâneo, mas pondera que a maioria dos estudos publicados são retrospectivos, com foco em PPT, baixo peso ao nascer e RUPREMA, com poucas referências ao risco de aborto espontâneo.

Ciavattini *et al.* (2015) realizou estudo multicêntrico, retrospectivo e de coorte com dados de 640 mulheres que foram submetidas à excisão da zona de transformação por CAF entre janeiro de 2000 e dezembro de 2011 e que tiveram gestação subsequente. Foi identificada associação entre o tratamento excisional prévio e maiores taxas de aborto em mulheres com intervalo menor do que 12 meses entre o procedimento e a gestação, comparado a mulheres com intervalo maior ou igual a 12 meses ( $p < 0,001$ ).

Em estudo prospectivo randomizado, Mathevet *et al.* (2003), comparando três técnicas de conização (a bisturi frio, por laser e LEEP) ao longo de três anos de acompanhamento de 86 pacientes, não foram observados casos de aborto.

Leiman *et al.* (1980), Kristensen *et al.* (1993), El-Bastawissi *et al.* (1999), Albrechtsen *et al.* (2008) e Armarnik *et al.* (2011), em estudos retrospectivos do tipo coorte, encontraram associação do tratamento excisional prévio a maiores taxas de PPT, mas não a taxas de

aborto espontâneo. Jin *et al.* (2014), em meta-análise e Jakobsson *et al.* (2020), em revisão sistemática, encontraram a mesma associação. Meta-análises de Kyrgiou *et al.* (2017), Zhuang *et al.* (2019) e Monti *et al.* (2001) também encontraram essa associação, mas Kyrgiou *et al.* (2017) considera que a maioria dos estudos revisados eram de desenho heterogêneo, retrospectivos em sua maioria e com alto risco de viés.

Em nosso estudo, a taxa de abortamentos foi de 8,3% e não apresentou associação com a realização prévia de tratamento excisional.

Bruinsma *et al.* (2011) encontrou associação do tratamento excisional a maior risco de PPT em revisão de 30 estudos (entre ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais) publicados entre 1950 e 2009. Já Conner *et al.* (2014), em revisão de 19 estudos concluiu que não se pode afirmar que o tratamento excisional por CAF é um fator de risco independente para PPT. Ademais, ambos apresentaram análise complementar semelhante em seus trabalhos, ponderando que o PPT e a displasia cervical apresentam fatores de risco associados.

Jones *et al.* (1979), em estudo do tipo caso-controle, encontrou maior taxa de PPT em pacientes previamente submetidas a tratamento excisional do colo uterino ( $p < 0,01$ ).

Contudo, alguns estudos retrospectivos não encontraram associação entre a realização prévia de CAF e o PPT.

Spitzer *et al.* (1995) analisou os dados de 433 mulheres em estudo de caso-controle retrospectivo, no qual dividiu as mulheres em dois grupos (um grupo exposto ao tratamento excisional e outro grupo não exposto ao mesmo) e concluiu que não houve diferença nas taxas de abortos espontâneos ou PPT ( $p < 0,003$ ) entre as pacientes dos dois grupos.

Acharya *et al.* (2005), em estudo de coorte, com 79 mulheres participantes, excluídos os abortos, não encontrou associação entre a realização de tratamento excisional prévio e PPT ( $p = 0,006$ ).

Lieb *et al.* (2022), em estudo retrospectivo, com dados de 240 mulheres que se submeteram ao tratamento excisional previamente à gestação, não encontrou associação entre realização prévia de CAF e PPT ( $p < 0,11$ ), mas encontrou maiores taxas de RUPREMA ( $p < 0,009$ ) e infecções vaginais ( $p < 0,06$ ).

Arbyn *et al.* (2008) realizou meta-análise a partir de 20 estudos (sendo 1 de coorte prospectivo e 19 retrospectivos) e concluiu que a realização prévia de CAF não aumenta o risco de sérios desfechos obstétricos adversos, mas pondera que não é completamente isenta de riscos.

Da mesma forma, nosso estudo não demonstrou associação entre a realização de CAF e o aumento do risco de PPT.

A Organização Mundial da Saúde (OMS), estima que a taxa de PPT no mundo seja de 10,6% do total dos nascimentos. No Brasil, essa taxa é estimada em 10,87% dos nascidos vivos (MARTINELLI *et al.*, 2021). Já a taxa de abortos espontâneos é de aproximadamente de 15 a 20% de todas as gestações diagnosticadas (POOROLAJAL *et al.*, 2014). Como já fora comentado, em nosso estudo, a taxa de aborto foi de 8,3%, assim como a taxa de PPT. Considerando que o PPT e o aborto são desfechos desfavoráveis na gestação, em nosso estudo houve 8 desfechos desfavoráveis numa amostra de 48 indivíduos, o que representa 16,7%.

Em nosso trabalho, a presença de IST concomitante esteve associada ao desfecho PPT. A IST é um fator de risco independente para o PPT (GOLDENBERG, 2002) e, associada a outros fatores avaliados, além do tratamento excisional prévio do colo uterino, pode ser um fator causal associado ao PPT em nosso estudo.

Os estudos de Khalid *et al.* (2012), Frega *et al.* (2013), Noehr *et al.* (2009) e Jakobsson *et al.* (2020) indicaram que a espessura e o volume total de tecido removido aumentam o risco de PPT. Já o estudo de Jin *et al.* (2014) não encontrou essa mesma associação. Liverani *et al.* (2016) avaliou o comprimento da peça, mas não o seu volume ou diâmetro,

e concluiu que este relaciona-se a menor idade gestacional ao nascimento. No presente estudo, o comprimento da peça  $\geq 1,5$  cm relacionou-se igualmente ao aborto, PPT ou parto a termo, demonstrando que não houve associação entre o maior comprimento da peça e maus desfechos obstétricos.

Sadler *et al.* (2004), Zhuang *et al.* (2019) e Lieb *et al.* (2022) encontraram associação de tratamento excisional prévio a RUPREMA. Neste estudo, a associação do tratamento excisional prévio no colo com RUPREMA não foi avaliada devido à falta de registros sobre esse dado.

Devemos ponderar que os resultados encontrados devem ser interpretados com parcimônia pois tratam-se de dados de um único centro, de um estudo retrospectivo, com pequeno número de casos (apesar do longo tempo de revisão) e sem a possibilidade de checagem de dados faltantes. Entretanto, os dados analisados correspondem a pacientes acompanhadas durante todo o ciclo gravídico em serviço de referência, o que, associado aos resultados encontrados, permitem a avaliação considerável dos desfechos obstétricos que podem ocorrer em gestações subsequentes ao tratamento excisional de lesões pré-neoplásicas do colo uterino.

## **7. CONCLUSÕES**

A frequência de PPT e de aborto em nosso estudo foi de 8,3% e não houve associação entre aborto espontâneo e PPT a tratamento excisional das LIEAG por CAF.

O parto por via vaginal foi o mais frequente dentre as gestantes submetidas previamente ao tratamento excisional do colo uterino.

O intervalo entre CAF e parto mais prevalente foi  $\geq 12$  meses e o menos prevalente foi de 6 a 12 meses incompletos. Não houve associação entre esse período e a idade gestacional de resolução, o que não pode determinar se há influência entre o tempo de realização do tratamento e o desfecho obstétrico.

Por fim, o comprimento da peça  $\geq 1,5$  cm não se correlacionou a maiores taxas de aborto e PPT, não sendo possível afirmar que este seja um fator de risco para maus desfechos obstétricos.



## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACHARYA, G; KJELDBERG, I; HANSEN, SM; SORHEIM, N; JACOBSEN, BK; MALTAU, JM. Pregnancy outcome after loop electrosurgical excision procedure for the management of cervical intraepithelial neoplasia. *Arch GynecolObstet*, 272:109–112, 2005.

ALBRECHTSEN, S; RASMUSSEN, S; THORESEN, S; IRGENS, LM; IVERSEN, OE. Pregnancy outcome in women before and after cervical conisation: population based cohort study, *BMJ*, 337:a1343, 2008.

ALTHUISIUS, SM; SCHORNAGEL, IJ; DEKKER, GA; VAN GEIJN, HP; HUMMEL, P. Loop electrosurgical excision procedure of the cervix and time of delivery in subsequent pregnancy. *Int J GynecolObstet*, 72:31–34, 2001.

ARBYN, M; KYRGIU, M; SIMOENS, C; RAIFU, AO; KOLIOPOULOS, G; MARTINHIRSCH, P; PRENDIVILLE, W; PARASKEVAIDIS, E. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ*, 337:a1284, 2008.

ARMARNIK, S; SHEINER, E; PIURA, B; MEIROVITZ, M; ZLOTNIK, AI; LEVY, A. Obstetric outcome following cervical conization. *GynecolObstet*, 283:765–769, 2011.

BLOMFIELD, PI; BUXTON, J; DUNN, J; LUESLEY, MD. Pregnancy outcome after large loop excision of the cervical transformation zone. *American Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 169, 620 ± 625, 1993.

BRUINSMA, FJ; QUINN, MA. The risk of preterm birth following treatment for precancerous changes in the cervix: a systematic review and meta-analysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 118(9):1031-1041, 2011.

CHAWANPAIBOON, S; VOGEL, JP; MOLLER, A; LUMBIGANON, P; PETZOLD, M; HOGAN, D; LANDOULSI, NJ; KONGWATTANAKUL, K; LAOPAIBOON, M; LEWIS, C; RATTANAKANOKCHAI, S; TENG, DN; THINKHAMROP, J; WATANANIRUN, K; Zhang, J; ZHOU, W; GÜLMEZOGLU, AM. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *The Lancet Global Health*, v. 7, n. 1, p. e37-e46, 2019.

CIAVATTINI, A; CLEMENTE, N; CARPINI, GD; GENTILI, C; GIUSEPPE, JD; BARBADORO, P; PROSPERO, E; LIVERANI, CA. Loop electrosurgical excision procedure and risk of miscarriage. *Fertility and sterility*, v. 103, n. 4, p. 1043-1048, 2015.

CONNER, SN; FREY, HA; CAHILL, AG; MACONES, GA; COLDITZ, GA; TUULI, MG. Loop Electrosurgical Excision Procedure and Risk of Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstetrics and gynecology*, 123(4):752, 2014.

CRANE, JMG; DELANEY, T; HUTCHENS, D. Transvaginal ultrasonography in the prediction of preterm birth after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *ObstetGynecol*, 107:37–44, 2006.

EL-BASTAWISSI, AY; BECKER, TM; DALING JR. Effect of cervical carcinoma in situ and its management on pregnancy outcome. *ObstetGynecol*, 93(2):207-12, 1999.

FREGA, A; SESTI, F; DE SANCTIS, L; PACCHIAROTTI, A; VOTANO, S; BIAMONTI, A; SOPRACORDEVOLE, F; SCIRPA, P; CATALANO, A; CASERTA, D; GENTILE, M; SCHIMBERNI, M; MOSCARINI, M. Pregnancy outcome after loop electrosurgical excision procedure for cervical intraepithelial neoplasia. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 122:145–149, 2013.

GOLDENBERG, RL. The management of preterm labor. *Obstetrics & Gynecology*, v. 100, n. 5, p. 1020-1037, 2002.

Instituto nacional de câncer (Brasil). Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero. Instituto nacional de câncer. 2ª ed. Rio de Janeiro:Inca, 2016.

JAKOBSSON, M; NORWITZ, ER; GOFF, B; BERGHELLA, V; CHAKRABARTI, A. Reproductive effects of cervical excisional and ablative procedures. UpToDate, 2020.

JANCAR, N; RAKAR, S; POLJAK, M; FUJS, K; KOCJAN, BJ; VRTACNIK-BOKAL, E. Efficiency of three surgical procedures in eliminating high-risk human papillomavirus infection in women with precancerous cervical lesions. *Eur J GynecolOncol*, 27:239–242, 2006.

JIN, G; LANLAN Z; LI, C; DAN, Z. Pregnancy outcome following loop electrosurgical excision procedure (LEEP) a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*, 289:85-98, 2014.

JONES, JM; SWEETNAM, P; HIBBARD, BM. The outcome of pregnancy after cone biopsy of the cervix: A case-control study. *Br J ObstetGynaecol*, 86:913-6, 1979.

KHALID, S; DIMITRIOU, E; CONROY, R; PARASKEVAIDIS, E; KYRGIU, M; HARRITY, C; ARBYN, M; PRENDIVILLE, W. The thickness and volume of LLETZ specimens can predict the relative risk of pregnancy-related morbidity. *BJOG*, 119(6), 685-691, 2012.

KRISTENSEN, J; LANGHOFF-ROOS, J; KRISTENSEN, FB. Increased risk of preterm birth in women with cervical conization. *ObstetGynecol*, 81:1005-8, 1993.

KRISTENSEN, J; LANGHOFF-ROOS, J; WITTRUP, M; BOCK, JE. Cervical conization and preterm delivery/low birth weight. A systematic review of the literature. *ActaObstetGynecolScand*, 72:640-4, 1993.

KYRGIU, M; KOLIOPOULOS, G; MARTIN-HIRSCH, P; ARBYN, M; PRENDIVILLE, W; PARASKEVAIDIS, E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systemic review and meta-analysis. *Lancet*, 367:489–498, 2006.

KYRGIU, M; ATHANASIOU, A; KALLIALA, IEJ; PARASKEVAIDI, M; MITRA, A; MARTIN-HIRSCH, PPL; ARBYN, M; BENNETT, P; PARASKEVAIDIS, E. Obstetric outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial lesions and early invasive disease (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017.

LEE, NH. The effect of cone biopsy on subsequent pregnancy outcome. *GynecolOncol*, 6:1-6, 1978.

LEIMAN, G; HARRISON, NA; RUBIN, A. Pregnancy following conization of the cervix: Complications related to cone size. *Am J ObstetGynecol*, 136:14-8, 1980.

LIEB, JA; MONDAL, A; LIEB, L; FEHM, TN; HAMPL, M. Pregnancy outcome and risk of recurrence after tissue-preserving loop electrosurgical excision procedure (LEEP). *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 1-7, 2022.

LIMA, MIM; LODI, CTC; LIMA, SA; LUCENA, AAS; GUIMARÃES, MVMB; MEIRA, HRC; MELO, VH. Conização com cirurgia de alta frequência na neoplasia intraepitelial cervical: quando usar a alça de canal? *FEMINA*, 39(4):183-88, 2011.

LIU, Y; QIU, H; TANG, Y; CHEN, J; JIEQIANG, L. Pregnancy Outcome after the Treatment of Loop Electrosurgical Excision Procedure or Cold-Knife Conization for Cervical Intraepithelial Neoplasia. *GynecolObstet Invest*, 77:240–244, 2014.

MARTINELLI, KG; DIAS, BAS; LEAL, ML; BELOTTI, L; GARCIA, EM; NETO, ETS. Prematuridade no Brasil entre 2012 e 2019: dados do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos. *Revista Brasileira de Estudos de População*, v. 38, 2021.

MATHEVET, P; DARGENT, D; ROY, M; BEAU, G. A randomized prospective study comparing three techniques of conization: cold knife, laser and LEEP. *GynecolOncol*, 54:175–179, 1994.

MATHEVET, P; CHEMALI, E; ROY, M; DARGENT, D. Long term outcome of a randomized study comparing techniques of conization: cold knife, laser and LEEP. *Eur J ObstetGynecolReprodBiol*, 106:214–218, 2003.

MONTI, M; D'ANIELLO, D; SCOPELLITI, A; TIBALDI, V; SANTANGELO, G; COLAGIOVANNI, V; GIANNINI, A; DI DONATO, V; PALAIA, I; PERNIOLA, G; GIANCOTTI, A; MUZII, L; PANICI, PB. Relationship between cervical excisional treatment for cervical intraepithelial neoplasia and obstetrical outcome. *Minerva ObstetGynecol*,73(2):233-246, 2021.

NOEHR, B; JENSEN, A; FREDERIKSEN, K; TABOR, A; KJAER, SK. Depth of Cervical Cone Removed by Loop Electrosurgical Excision Procedure and Subsequent Risk of Spontaneous Preterm Delivery. *Obstetrics and Gynecology*, 114(6):1232-1238, 2009.

POOROLAJAL, J; CHERAGHI, P; CHERAGHI, Z; GHAHRAMANI, M; IRANI, AD. Predictors of miscarriage: a matched case-control study. *Epidemiology and health*, v. 36, 2014.

PRENDIVILLE, W; CULLIMORE, J; NORMAN, S. Large loop excision of the transformation zone (LLETZ). A new method of management for women with cervical intraepithelial neoplasia. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 1054-1060, 1989.

RAIO, L; GHEZZI, F; DINARO, E; GOMEZ, R; LÜSCHER, KP. Duration of Pregnancy After Carbon Dioxide Laser Conization of the Cervix: Influence of Cone Height. *ObstetGynecol*, 90(6):978-82, 1997.

RAMONDETTA, L. What is the appropriate approach to treating women with incurable cervical cancer? *J Natl ComprCancNetw*, 11:348–355, 2013.

SADLER, L; SAFTLAS, A; WANG, W; EXETER, M; WHITTAKER, J; MCCOWAN, L. Treatment for cervical intraepithelial neoplasia and risk of preterm delivery. JAMA, 291:2100–2106, 2004.

SPITZER, M; HERMAN, J; KRUMHOLZ, BA; LESSER, M. The fertility of women after cervical laser surgery. ObstetGynecol, 86:504-8, 1995.

SUNG, H; FERLAY, J; SIEGEL, RL; LAVERSANNE, M; SOERJOMATARAM, I; JEMAL, A; BRAY, F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries CA Cancer J Clin, 71:209–249, 2021.

UBALDI, FM; VAIARELLI, A; RIENZI, L. Loop electrosurgical excision procedure: a risk for spontaneous abortion? Fertility and Sterility, 103(4), 904-905, 2015.

WALBOOMERS, JMM; JACOBS, MV; MANOS, MM; BOSCH, FX; KUMMER, JA; SHAH, KV; SNIJDERS, PJF; PETO, J; MEIJER, CJLM; MUÑOZ, N. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol, 189:12-19, 1999.

WIJK, J; SENGPIEL, V; KYRGIU, M; NILSSON, S; MITRA, A; TANBO, T; JONASSEN, CM; TANNÆS, TM; SJØBORG, K. Cervical microbiota in women with cervical intra-epithelial neoplasia, prior to and after local excisional treatment, a Norwegian cohort study. BMC women's health, v. 19, n. 1, p. 1-9, 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO technical guidance and specifications of medical devices for screening and treatment of precancerous lesions in the prevention of cervical cancer. 2020.

WRIGHT JR, TC; GAGNON, S; RICHART, RM; FERENCZY, A. Treatment of cervical intraepithelial neoplasia using the loop electrosurgical excision procedure. *Obstetrics and gynecology*, 79(2):173-178, 1992.

ZHANG, H; LU, J; LU, Y; CAI, Q; LIU, H; XU, C. Cervical microbiome is altered in cervical intraepithelial neoplasia after loop electrosurgical excision procedure in china. *Scientific Reports*, v. 8, n. 1, p. 4923, 2018.

ZHUANG, H; HONG S; ZHENG, L; ZHANG, L; ZHUANG, X; WEI, H; YANG, Y. Effects of cervical conisation on pregnancy outcome: a meta-analysis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 39(1), 74-81, 2019.



# ANEXO A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Desfechos obstétricos em gestações subsequentes ao tratamento excisional de lesões pré-neoplásicas do colo uterino



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO  
DEPARTAMENTO DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA



## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do estudo: “Desfechos obstétricos em gestações subsequentes ao tratamento excisional de lesões pré-neoplásicas do colo uterino”

Pesquisadora Responsável: Hayla Lima Fernandes (CRM-SP: 219.349)

Orientadora: Profª. Dra. Silvana Maria Quintana (CRM-SP: 67.715)

### Esclarecimentos ao sujeito de pesquisa

As lesões precursoras do câncer de colo uterino são frequentemente diagnosticadas em mulheres durante o período reprodutivo. O tratamento para estas lesões tem como objetivo evitar a progressão para o câncer de colo de útero. A retirada completa da lesão precursora (excisão da zona de transformação por cirurgia de alta frequência) é o principal tratamento. Entretanto, este tratamento pode alterar a função do colo uterino durante a gestação, associando-se a abortamento, ruptura prematura das membranas e parto pré-termo. O principal objetivo deste estudo é avaliar os resultados obstétricos de mulheres submetidas ao tratamento das lesões intraepiteliais precursoras de câncer de colo de útero e que tiveram seguimento no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto no período de janeiro de 2007 a novembro de 2021. Para cumprir este objetivo, será realizado um estudo a partir do banco de dados do hospital.

Apesar de existirem vários estudos publicados sobre este tema, ainda há dúvidas a respeito do real impacto deste tratamento na gestação e no futuro reprodutivo da mulher. Portanto, este estudo tem o objetivo de auxiliar na elaboração de um protocolo de assistência durante o pré-natal que possa minimizar ao máximo os riscos de uma gestação em mulheres que já foram tratadas.

Os dados serão colhidos de informações escritas no prontuário eletrônico da instituição, e todos os dados que forem pessoais (ex: nome, data de nascimento, cor, grau de escolaridade) serão transformados em códigos numéricos conhecidos apenas pelo pesquisador responsável, visando garantir ao máximo o sigilo dessas informações.

### **Declaração de concordância de participação**

Se você recebeu este documento, você (ou a menor pela qual você é responsável) foi atendida no Ambulatório de Moléstias Infectocontagiosas em Ginecologia e Obstetrícia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP (MIGO - HCFMRPUSP).

Nós gostaríamos de extrair os dados médicos contidos em seu prontuário. O mínimo risco de participação no estudo é a possível perda de sigilo dos dados. Contudo, apenas o pesquisador responsável terá acesso direto aos dados de identificação, que estarão sob a forma de códigos, e os dados serão inicialmente armazenados em um programa da Internet, cujo acesso é restrito apenas aos pesquisadores envolvidos no projeto (e depois serão salvos somente no computador do pesquisador responsável).

Você (ou a menor pela qual é responsável) não precisará vir ao HCRP para participar da pesquisa e nem serão realizados exames ou consultas adicionais em decorrência dessa participação; ressalta-se que os resultados desse projeto não vão alterar as condutas médicas que foram tomadas, logo, não estão previstos benefícios diretos da sua participação e, sim, o benefício potencial indireto de ajudar a melhorar o atendimento deste serviço a futuras mulheres que realizaram ou realizarão a excisão da zona de transformação por cirurgia de alta frequência. Em caso de algum dano decorrente da participação no estudo, pode ser requisitada indenização. Se houver dúvidas sobre o projeto, você (ou a menor pela qual você é responsável) poderá contatar o pesquisador responsável por email (hlfernandes@hcrp.usp.br) quando quiser, para esclarecer quaisquer dúvidas que surjam. Além disso, ressalta-se que a participação no estudo é voluntária e, portanto, você (ou a menor pela qual você é responsável) poderá desistir de participar a qualquer momento enquanto o estudo não estiver concluído (basta entrar em contato com o pesquisador), com a garantia de que não haverá nenhum prejuízo ao atendimento ou seguimento nesse hospital em caso de desistência.

Finalmente, esse projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da nossa Instituição. Um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) é composto por um grupo de pessoas que são responsáveis por supervisionarem pesquisas em seres humanos que estão sendo feitas na instituição e tem a função de proteger e garantir os direitos, a segurança e o bem-estar de todos os participantes de pesquisa que se voluntariam a participar da mesma.

Caso você quiser falar com alguém não diretamente envolvido neste estudo sobre os seus direitos, preocupações, danos relacionados à pesquisa, você pode se comunicar com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo no Campus Universitário, S/N, Monte Alegre, Prédio Central, Subsolo - 14048-900 - Ribeirão Preto/SP, em (16) 3602-2228 com horário de funcionamento de Segunda a Sexta-feira das 08h00min às 17h00min.

Para manifestar que você compreendeu as informações aqui apresentadas e que concorda ou não em participar do estudo, basta assinalar a opção que desejar a seguir:

( ) Concordo em participar

( ) Não concordo em participar.

### **TERMO DE ASSENTIMENTO DA MENOR**

Você está sendo convidada para participar da pesquisa “Desfechos obstétricos em gestações subsequentes ao tratamento excisional de lesões pré-neoplásicas do colo uterino”, sob responsabilidade da pesquisadora responsável Hayla Lima Fernandes (CRM-SP 219.349), orientada pela professora Dra. Silvana Maria Quintana (CRM-SP 67.715), porque foi submetida a retirada completa de lesão precursora do câncer de colo de útero (excisão da zona de transformação por cirurgia de alta frequência) e, posteriormente, engravidou uma ou mais vezes e foi atendida em nossa Instituição, o Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCRP-USP). O (a) responsável legal por você concordou com sua participação do estudo, porém só prosseguiremos com sua inclusão na pesquisa se você também concordar em participar.

O principal objetivo deste estudo é avaliar os resultados obstétricos de mulheres submetidas ao tratamento das lesões intraepiteliais precursoras de câncer de colo de útero e que tiveram seguimento no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto no período de janeiro de 2007 a novembro de 2021. Para cumprir este objetivo, será realizado um estudo a partir do banco de dados do hospital.

Apesar de existirem vários estudos publicados sobre este tema, ainda há dúvidas a respeito do real impacto deste tratamento na gestação e no futuro reprodutivo da mulher. Portanto, este estudo tem o objetivo de auxiliar na elaboração de um protocolo de assistência durante o pré-natal que possa minimizar ao máximo os riscos de uma gestação em mulheres que já foram tratadas.

Os dados serão colhidos de informações escritas no prontuário eletrônico da instituição, e todos os dados que forem pessoais (ex: nome, data de nascimento, cor, grau de escolaridade) serão transformados em códigos numéricos conhecidos apenas pelo pesquisador responsável, visando garantir ao máximo o sigilo dessas informações.

Nós gostaríamos de extrair os dados médicos contidos em seu prontuário. O mínimo risco de participação no estudo é a possível perda de sigilo dos dados. Contudo, apenas o pesquisador responsável terá acesso direto aos dados de identificação, que estarão sob a forma de códigos, e os

dados serão inicialmente armazenados em um programa da Internet, cujo acesso é restrito apenas aos pesquisadores envolvidos no projeto (e depois serão salvos somente no computador do pesquisador responsável).

Você não precisará vir ao HCRP para participar da pesquisa e nem serão realizados exames ou consultas adicionais em decorrência dessa participação; ressalta-se que os resultados desse projeto não vão alterar as condutas médicas que foram tomadas, logo, não estão previstos benefícios diretos da sua participação e, sim, o benefício potencial indireto de ajudar a melhorar o atendimento deste serviço a futuras mulheres que realizaram ou realizarão a excisão da zona de transformação por cirurgia de alta frequência. Em caso de algum dano decorrente da participação no estudo, pode ser requisitada indenização. Se houver dúvidas sobre o projeto, você poderá contatar o pesquisador responsável por email (hlfernandes@hcrp.usp.br) quando quiser, para esclarecer quaisquer dúvidas que surjam. Além disso, ressalta-se que a participação no estudo é voluntária e, portanto, você poderá desistir de participar a qualquer momento enquanto o estudo não estiver concluído (basta entrar em contato com o pesquisador), com a garantia de que não haverá nenhum prejuízo ao atendimento ou seguimento nesse hospital em caso de desistência.

Finalmente, esse projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da nossa Instituição. Um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) é composto por um grupo de pessoas que são responsáveis por supervisionarem pesquisas em seres humanos que estão sendo feitas na instituição e tem a função de proteger e garantir os direitos, a segurança e o bem-estar de todos os participantes de pesquisa que se voluntariam a participar da mesma.

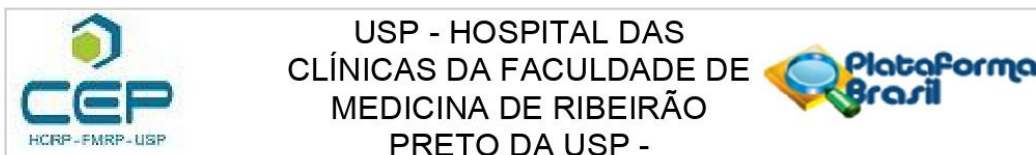
Caso você quiser falar com alguém não diretamente envolvido neste estudo sobre os seus direitos, preocupações, danos relacionados à pesquisa, você pode se comunicar com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo no Campus Universitário, S/N, Monte Alegre, Prédio Central, Subsolo - 14048-900 - Ribeirão Preto/SP, em (16) 3602-2228 com horário de funcionamento de Segunda a Sexta-feira das 08h00min às 17h00min.

Para manifestar que você compreendeu as informações aqui apresentadas e que concorda ou não em participar do estudo, basta assinalar a opção que desejar a seguir:

Concordo em participar

Não concordo em participar.

## ANEXO B - Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Desfechos obstétricos em gestações subsequentes ao tratamento excisional de lesões pré-neoplásicas do colo uterino

**Pesquisador:** HAYLA LIMA FERNANDES

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 55662321.8.0000.5440

**Instituição Proponente:** Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP -

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 5.328.666

#### Apresentação do Projeto:

As lesões precursoras do câncer de colo uterino são frequentemente diagnosticadas em mulheres durante o menacme. O tratamento para estas lesões tem como objetivo evitar a progressão para o carcinoma invasor e a excisão completa da lesão é a principal escolha. Entretanto, este tratamento pode alterar a função do colo uterino durante a gestação, associando-se a abortamento, ruptura prematura das membranas e parto pré- termo. O principal objetivo deste estudo é avaliar os resultados obstétricos de mulheres submetidas ao tratamento excisional das lesões intraepiteliais de alto grau (HSIL) que tiveram seguimento no Ambulatório de Moléstias Infectocontagiosas em Obstetrícia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP (MIGO - HCFMRPUSP) no período de janeiro de 2007 a novembro de 2021. Para cumprir este objetivo, será realizado um estudo observacional e retrospectivo a partir do banco de dados deste setor, incluindo as pacientes submetidas a tratamento excisional e que tiveram uma ou mais gestações subsequentes a este procedimento.

#### Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário

Avaliar os desfechos obstétricos em gestantes previamente submetidas a tratamento excisional de lesões intraepiteliais no colo uterino.

**Endereço:** CAMPUS UNIVERSITÁRIO  
**Bairro:** MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900  
**UF:** SP **Município:** RIBEIRAO PRETO  
**Telefone:** (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br



USP - HOSPITAL DAS  
CLÍNICAS DA FACULDADE DE  
MEDICINA DE RIBEIRÃO  
PRETO DA USP -



Continuação do Parecer: 5.328.666

**Objetivo Secundário**

Avaliar a associação de RUPREMA, aborto espontâneo e parto pré-termo em pacientes previamente submetidas a tratamento excisional por HSIL. Avaliar o período de tempo entre o tratamento excisional e a gravidez.

Correlacionar a profundidade, extensão e volume da peça cirúrgica de mulheres que engravidaram após EZT com desfechos obstétricos.

Avaliar a via na qual ocorreu o parto das pacientes estudadas.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos**

Apesar de ser estudo retrospectivo, com baixa probabilidade de riscos, existe risco de exposição de dados e perda de anonimato dos dados nele contidos, sendo nosso compromisso, ter o máximo de cuidado para que isso não ocorra.

**Benefícios**

Avaliar os desfechos obstétricos em gestantes previamente submetidas a tratamento excisional de lesões intraepiteliais no colo uterino. Contribuir para a elaboração de um protocolo de assistência pré-natal para gestantes previamente submetidas a tratamento excisional de lesões intraepiteliais do colo uterino, auxiliando a definir a conduta terapêutica mais adequada para as mulheres em idade reprodutiva.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de projeto de pesquisa da UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO do DEPARTAMENTO DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA - PROGRAMA DE Mestrado Profissional em Medicina.

**TÍTULO**

Desfechos obstétricos em gestações subsequentes ao tratamento excisional de lesões pré-neoplásicas do colo uterino

**LINHA DE PESQUISA**

Aspectos epidemiológicos, diagnósticos, preventivos e terapêuticos e transmissão vertical das infecções viróticas, bacterianas e parasitárias na mulher

**Endereço:** CAMPUS UNIVERSITÁRIO

**Bairro:** MONTE ALEGRE

**CEP:** 14.048-900

**UF:** SP

**Município:** RIBEIRÃO PRETO

**Telefone:** (16)3602-2228

**Fax:** (16)3633-1144

**E-mail:** cep@hcrp.usp.br



USP - HOSPITAL DAS  
CLÍNICAS DA FACULDADE DE  
MEDICINA DE RIBEIRÃO  
PRETO DA USP -



Continuação do Parecer: 5.328.666

**NUCLEO DE PESQUISA OU SETOR**

Setor de Moléstias Infectocontagiosas em Ginecologia e Obstetrícia

**LOCAL DE EXECUÇÃO**

Ambulatório de Moléstias Infectocontagiosas em Ginecologia e Obstetrícia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP (MIGO - HCFMRPUSP)

**PESQUISADOR RESPONSÁVEL**

Profª Drª Silvana Maria Quintana

**PESQUISADORES ENVOLVIDOS**

Hayla Lima Fernandes

Prof Dr Geraldo Duarte

Drª Patricia Pereira dos Santos Melli

Drª Marília Bijos

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Trata-se de resposta de pendência ao Parecer Consubstanciado do CEP n.5.276.733 emitido em 07 de Março de 2022.

**Recomendações:**

Não há.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Diante do exposto e à luz da Resolução CNS 466/2012, o Projeto de pesquisa versão 2 de 31/03/2022, assim como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão 1 - 24/11/2021, deve ser enquadrados na categoria APROVADO.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Projeto Aprovado: Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP em nova versão, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

**Endereço:** CAMPUS UNIVERSITÁRIO  
**Bairro:** MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900  
**UF:** SP **Município:** RIBEIRAO PRETO  
**Telefone:** (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br



USP - HOSPITAL DAS  
CLÍNICAS DA FACULDADE DE  
MEDICINA DE RIBEIRÃO  
PRETO DA USP -



Continuação do Parecer: 5.328.666

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1859432.pdf	31/03/2022 14:41:11		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoMestradoHayla310322.docx	31/03/2022 14:14:44	HAYLA LIMA FERNANDES	Aceito
Outros	CartaderespostaoCEP.docx	31/03/2022 14:14:06	HAYLA LIMA FERNANDES	Aceito
Outros	Aprovacaodgo.docx	07/02/2022 18:48:19	HAYLA LIMA FERNANDES	Aceito
Declaração de concordância	cartadeaprovacao1.pdf	18/01/2022 19:10:41	HAYLA LIMA FERNANDES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	24/11/2021 19:08:29	HAYLA LIMA FERNANDES	Aceito
Folha de Rosto	folhaderostoassinada.pdf	22/11/2021 21:45:03	HAYLA LIMA FERNANDES	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

RIBEIRAO PRETO, 04 de Abril de 2022

---

**Assinado por:**  
**MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA**  
(Coordenador(a))

**Endereço:** CAMPUS UNIVERSITÁRIO  
**Bairro:** MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900  
**UF:** SP **Município:** RIBEIRAO PRETO  
**Telefone:** (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br



## ANEXO C - Carta de Aprovação do DGO FMRP USP



### FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO-USP DEPARTAMENTO DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA

Av. Bandeirantes, 3900 - 8º andar - Ribeirão Preto-SP - CEP 14049- 900  
Fone (016) 3602-2583 - Fax (016) 3602-1524

Ribeirão Preto, 5 de novembro de 2021.

Ilma. Sra. Profa. Dra.

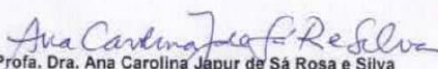
Silvana Maria Quintana

Prezada Professora,

O projeto intitulado “**Desfechos obstétricos em gestações subsequentes ao tratamento excisional de lesões pré-neoplásicas do colo uterino**”, protocolado sob nº 754 de sua autoria foi analisado pela Comissão de Pesquisa do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia.

Informamos que o projeto foi **APROVADO** para ser desenvolvido em nosso Departamento, devendo ser enviado à Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto para análise, antes do início da coleta de dados.

Atenciosamente,

  
Prof.ª. Dra. Ana Carolina Japur de Sá Rosa e Silva  
Presidente da Comissão de Pesquisa do DGO/FMRP-USP

## APÊNDICE A - Formulário de coleta de dados

### Formulário de coleta de dados

Universidade de São Paulo - USP

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - FMRP

Programa de Mestrado Profissional em Medicina

Título: Desfechos obstétricos em gestações subsequentes ao tratamento excisional de lesões pré-neoplásicas do colo uterino

**Orientadora:** Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Silvana Maria Quintana

Nome:	<hr/>			
Registro HC:	<hr/>			
Idade (anos)	<input type="checkbox"/> ≤ 24	<input type="checkbox"/> 25 a 29	<input type="checkbox"/> 30 a 34	<input type="checkbox"/> ≥ 35
Cor de pele autorreferida:	<input type="checkbox"/> Não branca		<input type="checkbox"/> Branca	
Escolaridade (anos de estudo):	<input type="checkbox"/> 0 a 4	<input type="checkbox"/> 5 a 8	<input type="checkbox"/> 9 a 11	<input type="checkbox"/> ≥ 12

Situação conjugal:	<input type="checkbox"/> Sem companheiro	<input type="checkbox"/> Com companheiro		
Atividade remunerada:	<input type="checkbox"/> Sem renda	<input type="checkbox"/> Com renda		
Uso de drogas ilícitas:	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim		
Tabagismo:	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim		
Etilismo:	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim		
Cauterização prévia no colo uterino:	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim		
História prévia de IST:	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim		
Comprimento da peça cirúrgica (cm):	<input type="checkbox"/> < 1,5	<input type="checkbox"/> ≥ 1,5		
Gestações:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Primigesta	Secundigesta	Tercigesta	Multigesta
Via de parto de gestação estudada:	<input type="checkbox"/> PV	<input type="checkbox"/> PC		

PV prévio:            ( ) Não            ( ) Sim

Aborto prévio:        ( ) Não            ( ) Sim

Idade gestacional da    ( ) Pré-termo                            ( ) A termo  
resolução da  
gestação:

Intervalo (meses)        ( ) 6 a 12 meses incompletos        ( )  $\geq$  12 meses  
entre CAF e parto: