

Eficácia de um Dispositivo Intracervical (DIC) na prevenção da estenose cervical após procedimento excisional do tipo III (conização) do colo uterino

Registro:

Versão: 1.3

Financiamento:

O projeto recebeu apoio do Programa de Incentivo à Pesquisa do IFF/Fiocruz por iniciativa do Núcleo de Inovação Tecnológica dessa instituição (NIT-IFF).

Sumário

Participantes e responsabilidades	1
Introdução	2
Objetivos	6
Geral	6
Específicos	6
Método	7
Delineamento	7
Fase exploratória.....	7
Fase confirmatória	7
Fase observacional.....	7
Local do estudo	8
Critérios de elegibilidade.....	8
Critérios de inclusão	9
Critérios de exclusão	9
Intervenções.....	9
Desfechos	11
Linha do tempo para a participante.....	12
Tamanho amostral	12
Parâmetros utilizados para o cálculo do Tamanho amostral	13
Recrutamento.....	14
Alocação	14
Implementação.....	15
Cegamento	17
Coleta de dados	18
Gestão e análise dos dados	19
Monitoramento e auditoria	19
Danos previstos	20
Questões éticas.....	21
Conflitos de interesses.....	23

Cronograma	24
Orçamento	25
Referências	26
Apêndices.....	28
Apêndice 1 – Termos de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).	28
Apêndice 2 – Ficha de alocação e registro do procedimento	34
Apêndice 3 – Controle de inclusão no estudo.....	36
Apêndice 4 – Ficha de avaliação pós-operatória e seguimento.	37

Resumo

A estenose do canal do colo do útero após procedimentos excisionais para prevenção do câncer é uma complicação frequente e com importantes repercussões para a qualidade de vida e fertilidade da mulher. Esse projeto visa verificar a tolerabilidade e eficácia de um dispositivo intracervical (DIC) concebido para prevenir essa complicação (em análise pela GESTEC para patenteabilidade). Será realizado em duas fases: exploratória, para verificar a tolerabilidade, e confirmatória, para verificar sua eficácia. Serão incluídas mulheres com indicação de excisão tipo III (conização) do colo do útero, recebidas rotineiramente no ambulatório de Patologia Cervical do IFF/Fiocruz. Serão excluídas as que tiverem história de procedimento excisional prévio ou estejam gestantes. Para a primeira fase serão recrutadas sequencialmente em grupo de 3 até 9 mulheres terem tolerado o DIC por pelo menos 30 dias. Caso considerado tolerável, passaremos à fase confirmatória, com tamanho amostral calculado em 466 mulheres e *Interim Analysis* quando 233 mulheres tiverem completado 12 meses de seguimento. As mulheres incluídas serão alocadas randomicamente e de forma estratificada pelo *status* menopausal para receberem ou não o DIC. Participantes estarão cegos em relação à alocação em 30 e 90 dias. Avaliadores não estarão cegos, mas farão a avaliação dos desfechos subjetivos sem o conhecimento da avaliação. Serão aferidas a frequência de estenose cervical e de desfechos secundários possivelmente relacionados à presença do DIC: sangramento, leucorreia, odor indesejado, e os tempos até sua retirada quando solicitado. As mulheres incluídas serão avaliadas em quatro oportunidades: 30, 90, 180 e 360 dias e seguidas até a alta do ambulatório.

Participantes e responsabilidades^a

Maria José de Camargo	Pesquisador principal (PI)	Supervisão de procedimentos, coleta e análise de dados, redação de relatórios e artigos	mariaj.camargo59@gmail.com	(21) 99977-7009
Fábio Russomano	Pesquisador colaborador	Recrutamento, supervisão de procedimentos, coleta e análise de dados, redação de relatórios e artigos	fabio.russomano@fiocruz.br	(21) 99418-4651
Paula Moskovics Jordão	Pesquisador colaborador	Recrutamento, supervisão de procedimentos, coleta e análise de dados, redação de relatórios e artigos	paula.jordao@fiocruz.br	(21) 995714701

O projeto recebeu apoio do Programa de Incentivo à Pesquisa (PIP) do IFF/Fiocruz para confecção de um protótipo funcional para testagem, como uma etapa para requerimento de patente por iniciativa do Núcleo de Inovação Tecnológica (NIT) da Coordenação de Pesquisa do IFF/Fiocruz.

Os integrantes do NIT ou do PIP não tem qualquer participação nesse projeto ou na análise dos dados, redação de relatórios ou divulgação de seus resultados.

^a Esse projeto procurou seguir o *check-list* recomendado pelo SPIRIT 2013 statement¹.

Introdução

A estenose (fechamento ou estreitamento) do canal do colo do útero (canal endocervical) é uma situação relativamente frequente após procedimentos cirúrgicos excisionais para diagnóstico e tratamento das lesões precursoras do câncer do colo do útero e com consequências importantes para a vida da mulher²⁻⁴.

Numa metanálise de estudos sobre a estenose cervical, foram encontradas frequências entre 0 a 73,3%³ na dependência do critério utilizado para seu diagnóstico e do procedimento prévio realizado, com uma média de 10,5%. Estudo realizado no Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, da FIOCRUZ (IFF/Fiocruz), no Rio de Janeiro identificou uma incidência bruta de estenose de canal endocervical após tratamento de doença cervical precursora do câncer em 7,66% (IC95% 4,5-10,8) com incidência densidade de 3,3/1.000 pacientes/mês⁵.

Em mulheres em idade fértil e menstruando, a consequência mais frequente da estenose cervical é a retenção dos fluxos menstruais, podendo levar a situações emergenciais, como hematométrio e dismenorrea intensa. Nessa situação podem ser necessários procedimentos cirúrgicos, como a dilatação cervical de emergência ou até a histerectomia.

Também nessas mulheres, a estenose cervical pode dificultar a gravidez e, em todas, pode impedir a detecção de sangramento uterino anormal, impossibilitando o diagnóstico precoce do câncer de endométrio.

O acompanhamento da mulher após tratamento cirúrgico de uma lesão precursora ou câncer inicial inclui a avaliação do canal cervical pela citologia endocervical⁶. Na presença de estenose cervical, um novo tumor ou uma recidiva de lesão precursora pode não ser detectada pela dificuldade de acesso ao canal. Dessa forma, é inviável a manutenção de uma conduta conservadora do útero, já que o seguimento não trará a segurança. Nessa situação pode ser tentada uma dilatação cirúrgica ou, quando impossível, é recomendada uma histerectomia.

Estão descritas na literatura algumas técnicas para prevenção ou correção da estenose cervical, porém nenhuma conseguiu obter aceitação e difusão universal para prevenir ou corrigir essa complicação dos procedimentos excisionais do colo do útero.

Há relatos de casos de uso de DIU (dispositivo intrauterino) para tratar a estenose cervical, com resultados que sugerem eficácia na resolução desse problema.

Grund *et al.* descrevem em 2007 o uso de um *stent* revestido de nitinol após dilatação cirúrgica do colo em uma mulher de 33 anos que desenvolveu estenose cervical recorrente com hematometrio após duas conizações durante a amenorreia de lactação. Relatam que ela voltou a menstruar normalmente e chegou a engravidar novamente após o procedimento⁷.

Nasu e Narahara, em 2010, descrevem a utilização de um DIU (Multiload Cu 250, Multilan AG, Dublin, Ireland), artesanalmente amarrado com três fios de nylon de forma a manter um volume de fios no canal cervical, em quatro pacientes com estenose “severa” após conização do colo uterino. O DIU foi retirado após três episódios menstruais⁸. Relatam sucesso em todos os quatro casos e nenhum caso de recidiva de estenose no seguimento, mas sem explicitar o tempo de seguimento.

Motegi *et al.*, em 2016, relatam dois casos de mulheres com estenose cervical após procedimento excisional com queixa de dismenorreia severa em que aplicaram um DIU hormonal, um dispositivo planejado para evitar a menstruação, após dilatação cirúrgica⁹. Relatam que ambas as mulheres apresentaram remissão da dismenorreia após o tratamento, sem mencionar o calibre resultante do canal, o que nos impede inferir se a melhora foi devida à dilatação ou à cessação da menstruação, nem o tempo de seguimento após o procedimento. Além dessas limitações, interromper a menstruação nem sempre é o desejo da mulher. Sob nossa avaliação, o tratamento da estenose deve ser direcionado para correção do problema, sem implicações no método contraceptivo que a mulher deseja usar.

Zanine descreve o uso de uma sonda de Foley (uso em trato urinário) inserida no canal cervical para tratamento de estenose cervical - com relato de casos em uma monografia de Azzolini T, F (não publicada), e resultado satisfatório¹⁰.

Um ensaio clínico realizado na China com o objetivo de prevenir a estenose cervical após procedimentos excisionais eletrocirúrgicos testou uma estratégia de dilatação mecânica do canal em 3 sessões durante os 2 primeiros meses após cirurgia, mas apenas em mulheres na pós-menopausa¹¹. Nesse estudo, a estenose cervical ocorreu em 18,5% das mulheres no grupo que se submeteu à dilatação mecânica, *versus* 39,3% no grupo controle (sem intervenção). Essa proteção, porém, foi mais bem demonstrada em mulheres que haviam sido submetidas a procedimentos excisionais ambulatoriais, que usualmente demandam menor remoção do tecido cervical e, em consequência, menor risco de estenose e possivelmente, maior facilidade em preveni-la.

Vieira *et al.* desenharam um dispositivo (DUDA), que necessita de pontos cirúrgicos para fixação. O resultado de um ensaio clínico, realizado no Brasil e publicado em 2021, falhou em demonstrar redução no risco de estenose em mulheres submetidas a procedimentos excisionais do colo do útero para lesões precursoras do câncer do colo do útero¹².

Na metanálise de Li *et al.*, publicada em 2015, sobre a estenose cervical após traquelectomia radical, identificaram 424 mulheres tratadas para estenose cervical, mais frequentemente com o uso de algum tipo de cateter (como a sonda de Foley, por exemplo) e em menor frequência com um DIU. Nas mulheres em que foram colocados ou não instrumentos anti-estenose, as incidências de estenose cervical foram de 4,6% e 12,7%, respectivamente ($p < 0,001$), o que nos permite estimar uma redução absoluta de risco de 8,1%, redução relativa de risco de 64% (RR = 0,36) e NNT de 12. Afirmam que ainda não há uma conduta definida para o problema, recomendando maior atenção ao estudo da prevenção e tratamento dessa complicação³.

Posteriormente, Hashiguchi *et al.* testaram um dispositivo composto por vitrigel de colágeno colocado sobre um segmento de fio de nylon em coelhas. O vitrigel de colágeno é um material de alta densidade que, segundo os autores, “promove a epitelização, inibe a fibrose e suprime a inflamação no tecido em regeneração”. Também segundo os autores, o dispositivo foi capaz de prevenir a estenose cervical após a conização do colo do útero desses animais¹³. Não encontramos estudos clínicos em humanos publicados com esse material após essa publicação.

A grande variabilidade de técnicas descritas na literatura não permite até o presente momento a identificação de uma opção eficaz. Nenhum estudo chegou a conclusões seguras para indicar o uso terapêutico ou profilático de algum dispositivo ou procedimento, permanecendo uma lacuna para a prevenção ou tratamento desse problema. Uma técnica com esse objetivo deve ser, preferencialmente, minimamente invasiva e de fácil aplicação e replicação.

O objetivo desse estudo é verificar a tolerabilidade e a eficácia de um novo dispositivo intracervical (DIC) concebido para prevenir a estenose e, possivelmente, auxiliar no tratamento da estenose já instalada.

Objetivos

Geral

Verificar a eficácia de um Dispositivo Intracervical^b (DIC) na prevenção da estenose cervical após procedimento excisional do tipo III (conização) do colo uterino numa unidade de média complexidade, como parte da linha de cuidado para a prevenção do câncer do colo uterino.

Específicos

1. Verificar a tolerância ao DIC e percentual de permanência de 30 dias (fase exploratória^c)
2. Verificar a eficácia do DIC na prevenção da estenose cervical e efeitos adversos possivelmente relacionados à sua presença em 3, 6 e 12 meses (fase confirmatória^d)
3. Comparar a persistência da permeabilidade do orifício externo do colo durante o seguimento após tratamento e até a alta da unidade de média complexidade

^b O detalhamento do DIC encontra-se em documento de Notificação de Invenção (de 03/01/2019) pelo NIT-IFF à Coordenação de Gestão Tecnológica (Gestec) da Fiocruz e poderá ser apresentado mediante solicitação e assinatura de Termo de Sigilo. Sumariamente, trata-se de dispositivo de polietileno, idêntico ao utilizado em Dispositivos Intrauterinos (DIU) de cobre, largamente utilizados em mulheres sem evidências de toxicidade geral ou efeitos adversos significativos. Sem aditivos químicos ou medicamentosos, possui um formato planejado para ser inserido no canal restante do colo uterino na mulher durante a excisão tipo III (conização) e permanecer in loco até sua retirada ou expulsão espontânea com o intuito de prevenir a estenose cervical pós-operatória.

^c Fase de um estudo clínico que busca explorar o uso de uma droga para uma indicação específica; busca estimar a dosagem para estudos subsequentes; fornece base para o delineamento de um estudo confirmatório, desfechos e métodos¹⁴.

^d Fase que visa demonstrar/confirmar eficácia; estabelecer perfil de segurança; fornecer uma base adequada para avaliar a relação benefício/risco para dar suporte ao licenciamento; estabelecer relação dose-resposta¹⁴.

Método

Delineamento

Esse será um ensaio clínico em duas fases: exploratória e confirmatória, seguida de uma fase observacional, de seguimento até a alta ambulatorial.

Fase exploratória

Na fase inicial (exploratória), serão incluídas consecutivamente pacientes que têm indicação para a excisão tipo III (conização) do colo uterino que aceitarem participar, recebendo o DIC durante o ato cirúrgico. Serão medidos o tempo até a retirada, se necessária ou por solicitação da paciente, antes dos 90 dias, o percentual de permanência por 90 dias, o percentual de expulsão ou perda espontânea e outros possíveis efeitos adversos relatados pelas pacientes (sangramento excessivo, dismenorreia, leucorreia, odor indesejado, desconforto na relação sexual, etc.). Caso seja considerado tolerável, passaremos à fase seguinte.

Fase confirmatória

Na fase seguinte (confirmatória), as pacientes com indicação para a excisão tipo III (conização) do colo uterino que aceitarem participar serão alocadas de forma randômica e paralela para receberem o DIC durante o ato cirúrgico ou não receberem o dispositivo (procedimento padrão – controle) numa razão de 1:1.

Serão medidos, em ambos os grupos a permeabilidade do orifício externo do colo à escova cervical (desfecho principal) em 3, 6 e 12 meses, além do tempo até a retirada a pedido da paciente, o percentual de permanência por 90 dias, o percentual de expulsão ou perda espontânea e outros possíveis efeitos adversos relatados pelas pacientes (sangramento excessivo, dismenorreia, leucorreia, odor indesejado, desconforto na relação sexual, etc.) (desfechos secundários e eventos adversos).

Fase observacional

Todas as pacientes incluídas serão seguidas até a alta da unidade de média complexidade como recomendado pelas Diretrizes Brasileiras⁶ sendo contabilizados os casos de estenose em ambos os grupos após os 12 meses iniciais, numa coorte prospectiva.

Local do estudo

Área de Atenção Clínico-cirúrgica à Saúde da Mulher, do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, da Fiocruz, no Rio de Janeiro, Brasil.

Nesse serviço, de média complexidade, mulheres identificadas no rastreamento do câncer do colo do útero na Atenção Primária em Saúde (APS) como possíveis portadoras de lesões precursoras ou do câncer inicial (assintomático) são encaminhadas para diagnóstico e tratamento, o que inclui a excisão tipo III (conização) do colo uterino nos casos indicados e conforme recomendado pelas Diretrizes Brasileiras⁶.

Critérios de elegibilidade

Serão consideradas elegíveis as mulheres com indicação de excisão tipo III (conização) do colo uterino como parte da linha de cuidado para a prevenção do câncer do colo uterino conforme recomendado pelas Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero⁶, a saber:

1. Pacientes com Zona de Transformação (ZT) tipo III (JEC parcialmente visível no canal endocervical ou não visível) e diagnóstico citopatológico de câncer ou de lesão intraepitelial de alto grau (HSIL) não podendo excluir microinvasão sem achados anormais à colposcopia.
2. Pacientes com Zona de Transformação (ZT) tipo III (JEC parcialmente visível no canal endocervical ou não visível) e diagnóstico histopatológico de NIC 2-3 ou carcinoma microinvasor em biópsia do colo do útero.
3. Pacientes com diagnóstico citopatológico de adenocarcinoma *in situ* do colo uterino independentemente da presença de achados anormais ou tipo de ZT à colposcopia.
4. Pacientes com diagnóstico histopatológico adenocarcinoma *in situ* em biópsia do colo do útero independentemente do tipo de ZT.
5. Pacientes com Zona de Transformação (ZT) tipo III (JEC parcialmente visível no canal endocervical ou não visível) e diagnóstico citopatológico HSIL com achados anormais à colposcopia.

Critérios de inclusão

Serão incluídas as mulheres elegíveis, com 25 anos ou mais e que aceitarem participar, comprovado pela assinatura de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido conforme a fase do estudo (Apêndice 1).

Critérios de exclusão

Serão excluídas mulheres com história de procedimento excisional prévio (em qualquer época e de qualquer tipo), as gestantes e as mulheres que engravidem durante os 90 dias após o procedimento excisional.

Intervenções

As pacientes incluídas na fase inicial (exploratória) ou alocadas para receberem o DIC na fase seguinte (confirmatória) serão submetidas aos seguintes procedimentos:

1. Após a retirada do cone do colo do útero pelo cirurgião e hemostasia da ferida operatória, será medida a distância entre o orifício externo do colo e a borda ectocervical da ferida operatória para escolha do DIC de tamanho mais adequado.
2. Escolhido o DIC de tamanho adequado, esse será inserido utilizando o aplicador próprio.
3. Verificado o adequado posicionamento, será revista a hemostasia da ferida operatória e retirado o instrumental. Caso o posicionamento não tenha sido adequado, uma nova inserção poderá ser tentada. Caso seja verificado que o tamanho escolhido não foi o mais adequado, poderá ser tentada a inserção de um DIC de outro tamanho. Caso não seja possível a inserção do DIC por alguma dificuldade técnica, essa tentativa será registrada e considerada na Análise de Intenção de Tratar.

As pacientes alocadas para não receberem o DIC serão operadas como habitualmente, pelos mesmos cirurgiões. Todas as mulheres, independente do grupo ao qual foram alocadas, poderão usar de analgésicos comuns no caso de dor.

Todas as pacientes serão revistas, como habitualmente no IFF/Fiocruz, 30 (trinta) dias após o procedimento, quando será verificada a presença do DIC (naquelas alocadas para recebê-lo) e serão medidos os possíveis eventos adversos relatados pelas pacientes antes do exame físico (sangramento excessivo, dismenorreia, leucorreia, odor indesejado, desconforto na relação sexual, etc.) (desfechos secundários e eventos adversos).

Em 3 meses após o procedimento, todas as mulheres serão reavaliadas, sendo retirado o DIC daquelas alocadas para recebê-lo que não o tenham expulsado ou retirado a pedido, verificada a permeabilidade à escova endocervical e medidos os possíveis eventos adversos relatados pelas pacientes antes do exame físico (sangramento excessivo, dismenorreia, leucorreia, odor indesejado, desconforto na relação sexual, etc.) (desfechos secundários e eventos adversos).

Em 6 e 12 meses após o procedimento, todas as mulheres serão reavaliadas, sendo verificada a permeabilidade à escova endocervical e medidos os possíveis eventos adversos relatados pelas pacientes (sangramento excessivo, dismenorreia, leucorreia, odor indesejado, desconforto na relação sexual, etc.) (desfechos secundários e eventos adversos).

A partir de 12 meses, as mulheres sem critério para alta da unidade de média complexidade permanecerão em seguimento como recomendado pelas Diretrizes Brasileiras⁶, sendo reavaliadas a cada 6 ou 12 meses conforme cada caso.

Como habitualmente, todas as mulheres que apresentam estenose cervical pós-operatória, verificada pela ausência de permeabilidade à escova endocervical, e que aceitarem, são submetidas à tentativa de coleta endocervical sob anestesia local e tração cervical no próprio ambulatório. Nos casos em que esse procedimento não é exitoso e após aceite da mulher, pode ser tentada a dilatação cervical sob narcose em centro cirúrgico. Nesses casos, poderá ser oferecida a inserção do DIC caso tenha se mostrado eficaz na etapa confirmatória.

A data da alta da unidade de média complexidade (por término de seguimento, a pedido da paciente ou abandono do seguimento) ou da dilatação cirúrgica será considerada como término do seguimento (censura).

Desfechos

Desfecho primário

Estenose do orifício externo do colo do útero que impeça a introdução de uma escova de coleta de material citológico da endocérvice em 90, 180 e 360 dias (e a qualquer tempo até a censura).

Justificativa: é a situação que se deseja evitar com a introdução do DIC.

Desfechos secundários

Sangramento excessivo (volume maior do que uma menstruação na avaliação da mulher ou que exija o uso de mais de 10 absorventes higiênicos externos, ou que tenha motivado o retorno ao IFF/Fiocruz e interferência médica – tamponamento, sutura ou cauterização).

Dismenorreia após o procedimento excisional (para quem não a tinha) ou agravamento de dismenorreia previamente existente.

Leucorreia de aspecto patológico após o procedimento excisional que termine espontaneamente após a retirada do DIC.

Odor indesejado após o procedimento excisional que termine espontaneamente após a retirada do DIC.

Desconforto na relação sexual após o procedimento excisional (para quem não o tinha) ou agravamento de desconforto previamente existente.

Expulsão espontânea do DIC e tempo até sua percepção.

Solicitação de retirada do DIC e tempo até sua solicitação.

Redução importante do fluxo menstrual, sem outras causas identificadas

Outros relatados pelas pacientes.

Justificativa: são situações que podem caracterizar eventos adversos pelo uso do DIC.

Linha do tempo para a participante

A Figura 1 demonstra a linha do tempo para a participante com as etapas em que os pesquisadores terão contato ou obterão dados para análise.



Figura 1 – Linha do tempo para a participante do estudo (fase confirmatória)

Tamanho amostral

Para a fase inicial (exploratória), de verificação da tolerância ao DIC, utilizaremos estratégia análoga à sugerida por Friedman¹⁵ para estimar a dose máxima tolerada para medicamentos em estudos de fase 1^o. Dessa forma, pretendemos recrutar inicialmente 3 pacientes. Caso todas tolerem o dispositivo por pelo menos 30 dias, mais 3 serão recrutadas. Caso todas tolerem o dispositivo por pelo menos 30 dias, passaremos à fase seguinte (confirmatória).

^o Nessa estratégia, “o investigador usualmente começa com uma muito baixa dose e vai aumentando até que um nível de toxicidade pré-estipulado seja atingido. Tipicamente, um pequeno número de participantes, usualmente três, são incluídos sequencialmente em uma dose em particular. Se nenhum nível de toxicidade é observado, a próxima maior dose pré-especificada é usada. Se uma toxicidade inaceitável for observada em algum dos participantes, participantes adicionais, usualmente três, são tratados com a mesma dose. Se nenhuma toxicidade é observada, a dose é aumentada para o próximo nível de maior dose. Se uma toxicidade adicional inaceitável é observada, o aumento de doses é interrompido e essa dose, ou talvez, a dose anterior, é declarada como a “dose máxima tolerada” (DMT). Esse desenho em particular considera que DMT ocorre quando aproximadamente um terço dos participantes experimenta uma toxicidade inaceitável (tradução dos autores)¹⁵.

Se pelo menos uma de cada grupo solicitar a retirada do DIC antes de completar 30 dias de sua inserção, mais 3 pacientes serão recrutadas. Se alguma dessas pacientes solicitar a retirada do DIC antes dos 30 dias não realizaremos a fase seguinte do estudo (confirmatória) por considerar que cerca de 30% das pacientes não tolerariam o tempo mínimo que avaliamos como necessário para prevenir a estenose cervical.

Para a fase subsequente (confirmatória), de ensaio randomizado, considerando os parâmetros abaixo, foi calculada como necessária uma amostra de 424 pacientes (EpiInfo v.7.2.6.0 – Statcalc – Figura 2). Estimando uma perda de 10%, pretendemos recrutar 466 pacientes (233 para cada braço do estudo).

Para esse cálculo, consideramos a metanálise de Li *et al.*³, mencionada na Introdução, na qual descrevem as incidências de estenose cervical de, respectivamente 4,6% e 12,7%, em mulheres tratadas com uso de algum dispositivo para manter a permeabilidade do canal para estenose cervical ou não.

Parâmetros utilizados para o cálculo do Tamanho amostral

Poder do estudo: 80%

Erro alfa máximo: 5%

Incidência esperada de estenose no grupo controle: 12,7%

Incidência esperada de estenose no grupo que receberá o DIC: 4,6%

StatCalc - Sample Size and Power

Unmatched Cohort and Cross-Sectional Studies (Exposed and Nonexposed)

Two-sided confidence level: 95%

Power: 80%

Ratio (Unexposed : Exposed): 1

% outcome in unexposed group: 12,7%

Risk ratio: 0,3622

Odds ratio: 0,33145

% outcome in exposed group: 4,6%

	Kelsey	Fleiss	Fleiss w/ CC
Exposed	190	188	212
Unexposed	190	188	212
Total	380	376	424

Figura 2 – Janela de cálculo do Tamanho Amostral no EpiInfo
(v.7.2.6.0 – Statcalc).

Recrutamento

Mulheres recebidas no IFF/Fiocruz para diagnóstico e tratamento de lesões precursoras do câncer do colo do útero com indicação de excisão do tipo III (conização – “elegíveis” – vide acima) serão convidadas a participar do estudo e autorizarão sua inclusão por meio da assinatura de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido conforme a fase do estudo (exploratória ou confirmatória) (TCLE – Apêndice 1), com duas cópias: uma ficará em posse na paciente e outra armazenada no seu prontuário físico.

A unidade envolvida realizou cerca de 130 excisões do tipo III (conizações) entre 01/09/2023 e 31/08/2024, o que projeta a necessidade de recrutamento de mulheres ao longo de 3 anos e 6 meses.

Alocação

Após a fase inicial do estudo (exploratória), verificada a tolerabilidade ao DIC, as mulheres incluídas serão distribuídas aleatoriamente para receberem o DIC ou não (fase confirmatória).

A lista de alocação será gerada antecipadamente utilizando aplicativo próprio para garantir a alocação aleatória em blocos de dois, estratificada por *status* menopausal. Dessa lista serão confeccionados 466 envelopes opacos contendo a alocação e o registro de procedimento (Apêndice 2).

Implementação

Mulheres incluídas serão registradas numa ficha de controle de inclusão, onde constarão seus dados de identificação e número de participante (Apêndice 3). Essas mulheres seguirão a rotina do serviço para realização do procedimento excisional: avaliação pré-operatória e, caso possível ser operada no IFF/Fiocruz, aguardará uma chamada telefônica para agendamento de sua cirurgia.

No dia do procedimento, antes de sua ida para o centro cirúrgico, será visitada por um dos pesquisadores, que confirmará seu interesse em participar do estudo, dirimirá suas dúvidas. Também reforçará os cuidados pós-operatórios relacionados ao procedimento proposto e agendará a visita de retorno de 30 dias para a primeira avaliação pós-operatória e conhecimento do laudo histopatológico do espécime retirado.

No centro cirúrgico, a mulher será submetida à narcose por um anestesista do serviço. A seguir será submetida a uma colposcopia para confirmação da indicação de excisão tipo III. Caso essa indicação não seja confirmada, a mulher será excluída do estudo. Caso confirmada essa indicação, após sua realização e hemostasia da ferida operatória (e obtido um cone do colo do útero com pelo menos 2cm de profundidade em mulheres no menacme ou de pelo menos 1,5cm em mulheres após a menopausa), o cirurgião solicitará a um colaborador no centro cirúrgico a abertura do próximo envelope na sequência numérica considerando o *status* menopausal.

Após a abertura do envelope e a alocação conhecida, o cirurgião realizará a inserção do DIC nos casos em que essa for a alocação ou não o inserirá, nos demais casos.

As avaliações previstas, em 30, 90, 180 e 360 dias (assim como as demais, caso a participante não tenha alta com 12 meses) serão registradas na ficha de avaliação (Apêndice 4).

Os procedimentos estão resumidos na Figura 3.



Figura 3 – Fluxograma de procedimentos.

Cegamento

Em todos os casos será registrado no relato operatório “*ESTUDO DIC – INSERIDO OU NÃO CONFORME LISTA DE ALOCAÇÃO*”. A mulher não tomará conhecimento da inserção ou não do DIC nesse momento, a menos que solicite. Nesse caso, será reforçada a importância do cegamento e, caso mantenha essa solicitação, esse fato deverá ser registrado e ela será excluída da análise de desfechos que possam ser considerados subjetivos e influenciáveis pelo conhecimento da alocação.

A alocação e a inserção ou não do DIC serão registradas na ficha de alocação e registro do procedimento com justificativas caso a alocação não possa ser respeitada (Apêndice 2).

Na avaliação de 30 dias, caso existam queixas possivelmente relacionadas ao DIC (desfechos secundários), o DIC possivelmente presente será retirado e registrado na ficha de avaliação e seguimento do estudo (Apêndice 4). Caso ausente (por não ter sido inserido ou por expulsão espontânea), as queixas também serão registradas na mesma ficha. Caso presente e não retirado, o examinador registrará esse fato na ficha de seguimento. A presença ou ausência do DIC em mulheres assintomáticas não será informada à mulher nesse momento, mas apenas na avaliação de 90 dias, quando os DIC ainda presentes serão retirados. Caso a mulher manifeste interesse em conhecer sua alocação, será reforçada a importância do cegamento e, caso mantenha essa solicitação, esse fato deverá ser registrado e ela será excluída da análise de desfechos que possam ser considerados subjetivos e influenciáveis pelo conhecimento da alocação

Na avaliação de 90 dias a mulher tomará conhecimento de sua alocação, quando os que ainda estiverem *in loco* serão retirados e sua inserção ou não durante o ato cirúrgico, registrada nesse momento no relato operatório ou por meio de “nota” no prontuário eletrônico.

Os médicos responsáveis pelas avaliações e coleta de dados de 30, 90, 180 e 360 dias registrarão os desfechos subjetivos (queixas da paciente) antes do exame físico e não estarão envolvidos na análise de dados. Os pesquisadores apenas

poderão relacionar a alocação aos desfechos após o recebimento das fichas de avaliação e seguimento de 90 dias em diante.

A lista de alocação ficará em posse da pesquisadora principal, que poderá ser contatada durante o seguimento para o caso de ser necessário o conhecimento da alocação por motivos médicos.

Coleta de dados

Os dados do estudo serão coletados em fichas próprias, preenchidas pelos profissionais envolvidos em cada etapa do estudo:

Ficha de alocação e registro do procedimento (Apêndice 2).

Controle de inclusão no estudo (Apêndice 3).

Ficha de avaliação pós-operatória e seguimento (Apêndice 4).

As fichas de alocação e registro do procedimento preenchidas serão armazenadas em pasta própria no centro cirúrgico e retiradas semanalmente por um dos pesquisadores para verificação de preenchimento e possíveis correções.

O controle de inclusão no estudo permanecerá em pasta própria do estudo no Ambulatório de Patologia Cervical.

As fichas de avaliação e seguimento poderão ser usadas nas avaliações de 30, 90, 180 e 360 dias (e durante o seguimento posterior naquelas que não receberem alta) e ficarão armazenadas em pasta própria no ambulatório de Patologia Cervical. Também serão retiradas semanalmente para verificação do preenchimento e possíveis correções.

Apesar de estimada uma perda de 10%, todos os esforços serão implementados para o caso de não comparecimento às avaliações pós-operatórias. Como rotineiramente, sendo imprescindível o seguimento pós-operatório de mulheres submetidas a tratamento conservador de lesões precursoras do câncer do colo do útero⁶, mulheres que não comparecem a alguma consulta são contactadas por carta, telefone ou e-mail, sendo oferecida uma data para a nova consulta. No caso

de contatos infrutíferos, a regulação da Área Programática do Rio de Janeiro ou outro município referidor será contatada com solicitação de busca ativa. Mulheres que não compareçam apesar de todos esses esforços, serão consideradas como tendo abandonado o seguimento, tratadas como perdas no estudo e censuradas na última consulta registrada.

Mulheres que retirem seu consentimento após sua alocação serão excluídas do estudo, seus dados não serão utilizados na análise, e relatados os motivos para tal, se conhecidos.

Gestão e análise dos dados

Todas as fichas retiradas serão armazenadas pelo primeiro pesquisador colaborador (FR) que fará a digitação em banco de dados próprio do estudo.

Os dados serão analisados pelos pesquisadores utilizando o Epi-Info (v.7.2.6.0) gerando tabelas 2x2 estratificadas por *status* menopausal.

Mulheres alocadas para receberem o DIC e que, por algum motivo, não o recebam e vice-e-versa, serão consideradas como integrantes ao grupo para o qual foram alocadas originalmente (análise de Intenção de Tratar).

Características basais serão expressas em medidas de tendência central e de dispersão (na dependência da sua distribuição) e em proporções e seus IC95%. Medidas de associação entre as variáveis categóricas (incluído o desfecho principal) serão expressas em RR e IC95%, com sua significância estatística verificada pelo teste do Qui-quadrado ou de Fisher. Associações entre variáveis contínuas e desfechos categóricos serão analisadas pelo teste T de Student ou de Kruskal-Wallis (na dependência da distribuição da variável contínua). Serão consideradas verdadeiras associações com erro alfa menor ou igual a 5% ($p \leq 0,05$).

Monitoramento e auditoria

Será realizada uma *Interim Analysis* quando atingida metade do tamanho amostral calculado, que pode ter sido superestimado devido à grande variação de incidência de estenose observada na literatura.

Caso essa análise mostre eficácia, o estudo será interrompido. Caso negativo, será feito um novo cálculo de tamanho amostral com base na frequência de estenose observada em ambos os grupos entre as mulheres que completaram 12 meses de seguimento.

Danos previstos

Os danos em decorrência do estudo são relacionados entre os desfechos secundários e, caso ocorram, poderão ser rapidamente corrigidos pela retirada do DIC (nos casos em que foi inserido).

Será garantido à participante o atendimento a qualquer momento no caso de intercorrências, inclusive com retirada do DIC (caso presente) em qualquer dia da semana e em qualquer horário, por integrantes do Área de Atenção Clínico-cirúrgica à Mulher do IFF/Fiocruz sob supervisão de um dos pesquisadores envolvidos.

Questões éticas

O estudo será submetido ao CEP-IFF e implementado apenas após seu parecer favorável.

As mulheres elegíveis e convidadas a participar do estudo deverão assinar um TCLE (Apêndice 1), oferecido por um dos pesquisadores, onde todos os objetivos, procedimentos, riscos e benefícios de participação estão descritos de forma clara e compreensível para uma mulher com qualquer nível de instrução. O TCLE será oferecido na indicação do procedimento excisional durante a consulta médica no Ambulatório de Patologia Cervical e as dúvidas poderão ser esclarecidas a qualquer momento antes da sua realização. Após o procedimento, a mulher poderá retirar seu consentimento sem qualquer prejuízo ao seu atendimento no IFF/Fiocruz.

Todas as mulheres incluídas terão acesso ao telefone pessoal dos pesquisadores para esclarecimentos de dúvidas relacionadas ao estudo e orientações necessárias.

Como a avaliação de 90 dias é exclusiva de interesse do estudo, ou seja, não faz parte das recomendações habituais de seguimento, as mulheres serão ressarcidas dos custos de transporte até o IFF/Fiocruz e para seu regresso apenas nessa ocasião.

As mulheres submetidas à inserção do DIC terão se beneficiado, caso esse se mostre eficaz, com a redução do risco de estenose cervical. Àquelas que apresentem estenose cervical, a qualquer momento de seu seguimento, mesmo após a alta, será oferecida a dilatação sob narcose e, no caso de o DIC ter se mostrado eficaz e for o desejo da paciente, este poderá ser inserido (ou reinserido) na tentativa de evitar uma nova estenose cervical.

Será garantido o anonimato das participantes. Todas as fichas preenchidas serão numeradas sequencialmente, para que os dados possam ser relacionados por essa chave primária, e serão armazenadas em local seguro pela Pesquisadora Principal (MJC) após digitação em banco de dados. Não serão registradas no banco de dados próprio do estudo informações que permitam a identificação da participante. Apenas o controle de inclusão conterá dados de identificação para o

caso de ser necessário recuperar alguma informação posteriormente. Esses dados não serão registrados em banco de dados e não haverá dados relacionados a sua doença nesse controle, que permanecerá em papel, guardado em armário trancado por cadeado com segredo de conhecimento apenas dos pesquisadores.

O banco de dados sem as informações de identificação será disponibilizado no repositório ARCA, da Fiocruz, atendendo à Política de Acesso Aberto dessa instituição.

Os resultados do estudo, independentemente de sua direção (eficácia confirmada ou não) serão submetidos a publicação e farão parte dos relatórios para acompanhamento do CEP-IFF.

Conflitos de interesses

Os pesquisadores não têm conflitos de interesse para a realização do estudo. A fonte de financiamento não participará de qualquer etapa do estudo e não terá qualquer influência sobre a publicação de seus resultados.

Cronograma

	Ano 0 - 2024	Ano 1 - 2025	Ano 2 - 2026	Ano 3 - 2026	Ano 4 - 2027
Submissão ao Conectado	Novembro				
Submissão ao CEP-IFF	Dezembro				
Recrutamento de mulheres					
<i>Interim Analysis</i> e relatório parcial para o CEP-IFF					
Recrutamento de mulheres (se necessário após etapa anterior)					
Análise de dados					
Relatório final para o CEP-IFF					
Submissão de artigo para publicação					

Orçamento

Itens	Quantidade	Valor unitário em R\$	Valor total em R\$
Investimentos			
Desenvolvimento do DIC^f			
Modelagem 3D de protótipo DIC – arquivo eletrônico	1	500,00	500,00
Desenvolvimento de protótipo DIC por Impressão 3D em Resina alta resolução (sem possibilidade de aplicação)	3	296,70	890,00
Modelagem 3D de protótipo DIC – arquivo após ajustes	1	500,00	500,00
Desenvolvimento de protótipo DIC por Impressão 3D em resina biocompatível	(depende do rendimento da matéria prima)	(a calcular em função do rendimento da matéria prima)	4.200,00
Subtotal investimentos			6.090,00
Custeio^g			
Custeio de transporte de pacientes para a avaliação de 90 dias (ida e volta ao IFF/Fiocruz)	466	20,00	9.320,00
Resma de papel para impressão – 500 folhas	04	40,00	160,00
Impressão de fichas para registro de dados	2.000	0,50	1.000,00
Publicação de artigo em periódico internacional Qualis A (cerca de US\$ 1,5 mil com desconto) ^h	01	7.500,00	7.500,00
Horas de 01 pesquisador (terceirizado do IFF/Fiocruz) ⁱ	624	150,00	93.600,00
Subtotal custeio			111.580,00
Total			117.670,00

^f Serão utilizados recursos já alocados (PIP-IFF).

^g Para esses itens, será solicitado o remanejamento de itens já submetidos ao Programa Inova 2024 e, caso não possíveis ou não contemplados, serão arcados pelos pesquisadores.

^h Será solicitado à Coordenação de Pesquisa, no âmbito do PIP-IFF à época.

ⁱ Dois pesquisadores trabalharão como voluntários. Calculado 3h por semana de um pesquisador com vínculo terceirizado durante todo o estudo. Como já está incluído no trabalho remunerado do IFF/Fiocruz, não necessita de financiamento.

Referências

1. Chan AW, Tetzlaff JM, Altman DG, Laupacis A, Gøtzsche PC, Krleža-Jerić K, et al. SPIRIT 2013 statement: defining standard protocol items for clinical trials. *Ann Intern Med*. 2013;158:200–7.
2. Kyrgiou M, Athanasiou A, Paraskevaïdi M, Mitra A, Kalliala I, Martin-Hirsch P, et al. Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;354:i3633.
3. Li X, Li J, Wu X. Incidence, risk factors and treatment of cervical stenosis after radical trachelectomy: A systematic review. *Eur J Cancer*. 2015;51:1751–9.
4. J Lin, Meng Y, Li Z, Xu Y, Wu D. Efficacy of hysteroscopic cervical resection for cervical stenosis. *Sci Rep [Internet]*. 2020 [cited 2024 Oct 21];10(1):8512. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24183274/>
5. Monteiro ACS, Russomano FB, Camargo MJ de, Silva KS da, Veiga FR, Oliveira RG. Cervical stenosis following electrosurgical conization. *Sao Paulo Med J [Internet]*. 2008 [cited 2021 Sep 18];126:209–14. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-31802008000400002&lng=en&tlng=en
6. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero - 2a edição, revista, ampliada e atualizada [Internet]. INCA - Instituto Nacional de Câncer. 2016. Available from: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/diretrizes-brasileiras-para-o-rastreamento-do-cancer-do-colo-do-utero>
7. Grund D, Köhler C, Krauel H, Schneider A. A new approach to preserve fertility by using a coated nitinol stent in a patient with recurrent cervical stenosis. *Fertil Steril*. 2007;87:1212.e13-16.
8. Nasu K, Narahara H. Management of severe cervical stenosis after conization by detention of nylon threads tied up to intrauterine contraceptive device. *Arch Gynecol Obstet [Internet]*. 2010 [cited 2024 Oct 21];281(5):887–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19672609/>
9. Motegi E, Hasegawa K, Kawai S, Kiuchi K, Kosaka N, Mochizuki Y, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system placement for severe uterine cervical stenosis after conization: two case reports. *Med Case Rep [Internet]*. 2016 [cited 2024 Oct 21];10:56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26960298/>
10. Zanine RM. Doenças do Trato Genital Inferior e Colposcopia [Internet]. 1st ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2020 [cited 2024 Oct 21]. Available from: <https://www.livrariaflorence.com.br/produto/livro-doencas-do-trato-genital-inferior-e-colposcopia-zanine-rita-maira-216161>

11. Lin J, Meng Y, Chen Y, Li Z, Xu Y, Wu D. A new approach to prevent cervical stenosis in postmenopausal women after loop electrosurgical excision procedure: a randomized controlled trial. *Sci Rep* [Internet]. 2020 [cited 2024 Oct 21];22:8512. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32444670/>
12. Vieira MDA, De Araújo RLC, Da Cunha Andrade CEM, Schmidt RL, Filho AL, Reis RD. A randomized clinical trial of a new anti-cervical stenosis device after conization by loop electrosurgical excision. *PLoS ONE* [Internet]. 2021 [cited 2024 Jul 12];16:e0242067. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0242067>
13. Hashiguchi M, Takezawa T, Nagase K, Tayama-Abe M, Matsuhisa F, Kitajima S, et al. Collagen Vitrigel Membrane-Coated Nylon Line Prevents Stenosis After Conization of the Cervix Uteri. *Tissue Eng Part A* [Internet]. 2021 [cited 2024 Oct 21];23–24:1480–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33813837/>
14. ICH E8 General considerations for clinical studies - Scientific guideline | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2022 [cited 2024 Oct 21]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e8-general-considerations-clinical-studies-scientific-guideline>
15. Friedman L, Furberg C, DeMets D, Reboussin D, Granger C. *Fundamentals of Clinical Trials* [Internet]. 5th ed. Switzerland: Springer International Publishing; 2015 [cited 2024 Oct 20]. Available from: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-319-18539-2>

Apêndices

Apêndice 1 – Termos de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Eficácia de um Dispositivo Intracervical (DIC) na prevenção da estenose cervical após procedimento excisional do tipo III (conização) do colo uterino – Fase exploratória

Estamos convidando a Sra para participar de um estudo que procura verificar se um novo produto é tolerável por mulheres que tem risco de apresentar uma complicação da cirurgia que a Sra deverá ser submetida: a conização do colo do útero. Essa cirurgia será realizada independentemente desse estudo e visa confirmar a presença de uma lesão que aparece antes do câncer e impedir que ela evolua até o câncer. Depois dessa cirurgia a Sra precisará ficar em acompanhamento no IFF/Fiocruz por pelo menos um ano, com novas consultas em 30 dias e a cada 6 meses após a cirurgia. Os riscos e benefícios da cirurgia estão explicados em outro termo de consentimento, específico para a cirurgia, mas, caso ainda tenha alguma dúvida, podemos esclarecer a qualquer momento.

Uma das complicações importantes dessa cirurgia é o estreitamento ou até o fechamento total do canal do colo do útero, por onde sai (ou saía, no caso de já estar na menopausa) a menstruação.

Essa situação é chamada de estenose do colo e pode acontecer em mais de 1 de cada 10 mulheres que fazem a conização do colo do útero. Quando acontece, pode causar cólica intensa em quem ainda menstrua, pode dificultar a gestação de quem a deseja e dificultar ou até impedir a coleta completa do preventivo após a cirurgia. Essa coleta é necessária para garantir que não sobrou alguma lesão após a cirurgia ou detectar alguma nova lesão que ocorra após seu tratamento.

Quando acontece a estenose a ponto de causar esses problemas, somos obrigados a tentar dilatar o colo sob anestesia local, no ambulatório. Se não conseguirmos, podemos ter que tentar fazer isso com a Sra internada sob anestesia geral e, se nada disso resolver o problema, ou seja, reabrir o canal do colo do útero, poderá ser necessária a retirada do útero.

Assim, um dispositivo (um aparelhinho de plástico semelhante a um DIU) a ser inserido no colo do útero (por isso chamado de dispositivo intracervical – DIC) durante a sua cirurgia, com a Sra ainda anestesiada, poderá prevenir a estenose e suas consequências.

Nessa fase do estudo estamos verificando apenas a tolerância ao dispositivo, ou seja, se as mulheres que aceitarem participar conseguem ficar com ele por 90 (noventa) dias.

O que acontecerá com a Sra?

Caso aceite participar, a Sra será internada e realizará a conização igual seria se não participasse do estudo. Participando, ao final da cirurgia, o cirurgião fará a aplicação do dispositivo de forma parecida com a inserção de um DIU. Mas, atenção: esse dispositivo não impede a gravidez. Assim, caso esteja em idade fértil e não deseje engravidar nos 90 dias após a cirurgia (o que não é recomendado pelo risco à gestação), a Sra deve manter o uso do método anticoncepcional que esteja utilizando.

Quando a Sra acordar, lhe informaremos se conseguimos fazer a colocação do dispositivo e agendaremos uma consulta para revisão em 30 e em 90 dias. Na consulta de 90 dias faremos a retirada do dispositivo simplesmente puxando ele pela vagina, parecido a quando retiramos o DIU. Nesse momento, poderá sentir alguma cólica e, caso deseje, poderemos medicá-la com analgésicos. Como precisamos que a Sra compareça a essa consulta apenas devido à sua participação no estudo, poderemos reembolsá-la dos valores gastos para vir e voltar do IFF/Fiocruz.

O que poderá acontecer?

Após a inserção do dispositivo a Sra poderá sentir cólicas semelhantes às da menstruação, poderá apresentar alguma secreção tipo pus saindo pela vagina, ou, ainda, ter algum sangramento excessivo. Mas atenção: depois da conização a Sra poderá sentir cólicas que melhoram com analgésicos comuns e sempre fica saindo uma água suja de sangue com mal cheiro. Isso é normal e melhora sozinho sem necessidade de tratamento. Em 7 a 10 dias haverá algum sangramento saindo pela vagina. Se for parecido com uma menstruação ou menos intenso, não se preocupe, pois tende a parar sem tratamento. Caso o sangramento seja mais forte do que uma menstruação ou tenha qualquer sintoma que esteja lhe incomodando, a Sra poderá entrar em contato com um dos pesquisadores a qualquer dia e hora – nossos telefones pessoais estão no início desse documento). Nesse contato poderemos orientá-la a procurar o ambulatório de ginecologia para podermos examiná-la e, se necessário ou se for o seu desejo, retirar o dispositivo. A qualquer momento e por qualquer motivo a Sra poderá pedir que o dispositivo seja retirado, caso tenha sido aplicado.

O que a Sra ganha em participar do estudo?

Caso o dispositivo consiga impedir a estenose, a Sra terá se beneficiado disso, com menor risco dessa complicação e suas consequências.

A Sra terá direito a indenização por qualquer tipo de dano resultante da sua participação na pesquisa.

A Sra receberá uma via deste termo, rubricada em todas as páginas pela Sra e pelo pesquisador, onde constam os telefones pessoais e e-mails dos pesquisadores envolvidos com quem a Sra poderá tirar suas dúvidas sobre a pesquisa e sua participação agora ou a qualquer momento.

Suas informações estarão em seu prontuário e nas fichas próprias do estudo, a que apenas profissionais de saúde estão autorizados consultar. Além do prontuário, suas informações serão armazenadas em banco de dados guardado em computador do IFF/Fiocruz com acesso exclusivo por meio de senha pessoal dos pesquisadores.

Os resultados da pesquisa serão encaminhados para a Sra por e-mail ou pelo correio no endereço de sua conveniência tão logo tenhamos concluído essa fase do estudo num formato de fácil compreensão.

Permaneceremos à sua disposição para fornecer todas as informações e esclarecimentos que ainda deseje sobre o estudo e a qualquer momento, antes, durante ou depois da sua participação. Também é garantido a Sra, caso seja da sua vontade, abandonar ou retirar-se do estudo a qualquer momento, sem que isto cause qualquer prejuízo no tratamento ou acompanhamento.

Caso deseje mais informações ou deixar de participar do estudo, pedimos que faça contato com um dos pesquisadores mencionados ao início.

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF/Fiocruz) encontra-se à disposição para eventuais esclarecimentos éticos e outras providências que se façam necessárias e-mail: cepiff@iff.fiocruz.br; Telefone: (21) 2554-1730; Fax: (21) 2552-8491.

Autorizações e Assinaturas:

Eu, _____,
autorizo, voluntariamente, a minha participação nesta pesquisa e que meus dados sejam utilizados em projetos futuros de forma anônima. Declaro que li e entendi todo o conteúdo deste documento.

Eficácia de um Dispositivo Intracervical (DIC) na prevenção da estenose cervical após procedimento excisional do tipo III (conização) do colo uterino – Fase confirmatória

Estamos convidando a Sra para participar de um estudo que procura verificar se um novo produto é capaz de evitar uma complicação da cirurgia que a Sra deverá ser submetida: a conização do colo do útero. Essa cirurgia será realizada independentemente desse estudo e visa confirmar a presença de uma lesão que aparece antes do câncer e impedir que ela evolua até o câncer. Depois dessa cirurgia a Sra precisará ficar em acompanhamento no IFF/Fiocruz por pelo menos um ano, com novas consultas em 30 dias e a cada 6 meses após a cirurgia. Os riscos e benefícios da cirurgia estão explicados em outro termo de consentimento, específico para a cirurgia, mas, caso ainda tenha alguma dúvida, podemos esclarecer a qualquer momento.

Uma das complicações importantes dessa cirurgia é o estreitamento ou até o fechamento total do canal do colo do útero, por onde sai (ou saía, no caso de já estar na menopausa) a menstruação.

Essa situação é chamada de estenose do colo e pode acontecer em mais de 1 de cada 10 mulheres que fazem a conização do colo do útero. Quando acontece, pode causar cólica intensa em quem ainda menstrua, pode dificultar a gestação de quem a deseja e dificultar ou até impedir a coleta completa do preventivo após a cirurgia. Essa coleta é necessária para garantir que não sobrou alguma lesão após a cirurgia ou detectar alguma nova lesão que ocorra após seu tratamento.

Quando acontece a estenose a ponto de causar esses problemas, somos obrigados a tentar dilatar o colo sob anestesia local, no ambulatório. Se não conseguirmos, podemos ter que tentar fazer isso com a Sra internada sob anestesia geral e, se nada disso resolver o problema, ou seja, reabrir o canal do colo do útero, poderá ser necessária a retirada do útero.

Assim, um dispositivo (um aparelhinho de plástico semelhante a um DIU) a ser inserido no colo do útero (por isso chamado de dispositivo intracervical – DIC) durante a sua cirurgia, com a Sra ainda anestesiada, poderá prevenir a estenose e suas consequências.

Nessa fase do estudo estamos verificando apenas a tolerância ao dispositivo, ou seja, se as mulheres que aceitarem participar conseguem ficar com ele por 90 (noventa) dias.

O que acontecerá com a Sra?

Caso aceite participar, a Sra será internada e realizará a conização igual seria se não participasse do estudo. Participando, ao final da cirurgia, o cirurgião abrirá um envelope no qual está definido se a Sra deverá receber ou não esse dispositivo. Isso terá sido definido por sorteio, pois não sabemos, ainda, se ele será eficaz e se possíveis consequências do seu uso são leves a ponto de podermos usá-lo em mais mulheres no futuro.

Caso a Sra tenha sido sorteada para receber o dispositivo, o cirurgião fará a aplicação do dispositivo de forma parecida com a inserção de um DIU no final da cirurgia. Mas, atenção: esse dispositivo não impede a gravidez. Assim, caso esteja em idade fértil e não deseje engravidar nos 90 dias após a cirurgia (o que não é recomendado pelo risco à gestação), a Sra deve manter o uso do método anticoncepcional que esteja utilizando.

Quando a Sra acordar, não lhe informaremos se fizemos a colocação do dispositivo nesse dia. Isso é importante para que a Sra não fique sugestionada por saber que o dispositivo foi colocado e, por isso, tenha algum sintoma exclusivamente por achar que o dispositivo foi colocado.

Faremos o agendamento de uma consulta para revisão em 30, 90 dias, em 6 e 12 meses após a cirurgia. Na consulta de 90 dias faremos a retirada do dispositivo, caso tenha sido aplicado, simplesmente puxando ele pela vagina, parecido a quando retiramos o DIU. Nesse momento, poderá sentir alguma cólica e, caso deseje, poderemos medicá-la com analgésicos. Como precisamos que a Sra compareça a essa consulta apenas devido à sua participação no estudo, poderemos reembolsá-la dos valores gastos para vir e voltar do IFF/Fiocruz.

O que poderá acontecer?

Após a inserção do dispositivo a Sra poderá sentir cólicas semelhantes às da menstruação, poderá apresentar alguma secreção tipo pus saindo pela vagina, ou, ainda, ter algum sangramento excessivo. Mas atenção: depois da conização a Sra poderá sentir cólicas que melhoram com analgésicos comuns e sempre fica saindo uma água suja de sangue com mal cheiro. Isso é normal e melhora sozinho sem necessidade de tratamento. Em 7 a 10 dias haverá algum sangramento saindo pela vagina. Se for parecido com uma menstruação ou menos intenso, não se preocupe, pois tende a parar sem tratamento. Caso o sangramento seja mais forte do que uma menstruação ou tenha qualquer sintoma que esteja lhe incomodando, a Sra poderá entrar em contato com um dos pesquisadores a qualquer dia e hora – nossos telefones pessoais estão no início desse documento). Nesse contato poderemos orientá-la a procurar o ambulatório de ginecologia para podermos examiná-la e, se necessário ou se for o seu desejo, retirar o dispositivo, caso tenha sido aplicado. A qualquer momento e por qualquer motivo a Sra poderá pedir que o dispositivo seja retirado, caso tenha sido aplicado.

O que a Sra ganha em participar do estudo?

Caso o dispositivo consiga impedir a estenose e a Sra o tenha recebido, terá se beneficiado disso, com menor risco dessa complicação e suas consequências. Caso não o tenha recebido na conização e aconteça a estenose, poderemos tentar colocá-lo a qualquer momento do seu acompanhamento se for do seu desejo.

A Sra terá direito a indenização por qualquer tipo de dano resultante da sua participação na pesquisa.

A Sra receberá uma via deste termo, rubricada em todas as páginas pela Sra e pelo pesquisador, onde constam os telefones pessoais e e-mails dos pesquisadores envolvidos com quem a Sra poderá tirar suas dúvidas sobre a pesquisa e sua participação agora ou a qualquer momento.

Suas informações estarão em seu prontuário e nas fichas próprias do estudo, a que apenas profissionais de saúde estão autorizados consultar. Além do prontuário, suas informações serão armazenadas em banco de dados guardado em computador do IFF/Fiocruz com acesso exclusivo por meio de senha pessoal dos pesquisadores.

Os resultados da pesquisa serão encaminhados para a Sra por e-mail ou pelo correio no endereço de sua conveniência tão logo tenhamos concluído essa fase do estudo num formato de fácil compreensão.

Permaneceremos à sua disposição para fornecer todas as informações e esclarecimentos que ainda deseje sobre o estudo e a qualquer momento, antes, durante ou depois da sua participação. Também é garantido a Sra, caso seja da sua vontade, abandonar ou retirar-se do estudo a qualquer momento, sem que isto cause qualquer prejuízo no tratamento ou acompanhamento.

Caso deseje mais informações ou deixar de participar do estudo, pedimos que faça contato com um dos pesquisadores mencionados ao início.

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF/Fiocruz) encontra-se à disposição para eventuais esclarecimentos éticos e outras providências que se façam necessárias e-mail: cepiff@iff.fiocruz.br; Telefone: (21) 2554-1730; Fax: (21) 2552-8491.

Autorizações e Assinaturas:

Eu, _____,
autorizo, voluntariamente, a minha participação nesta pesquisa e que meus dados sejam utilizados em projetos futuros de forma anônima. Declaro que li e entendi todo o conteúdo deste documento.

Apêndice 2 – Ficha de alocação e registro do procedimento

(fora do envelope)

Eficácia de um Dispositivo Intracervical (DIC) na prevenção da estenose cervical após procedimento excisional do tipo III (conização) do colo uterino

DIC – Alocação menacme nº _____

DIC – Alocação pós-menopausa nº _____

Participante confirmou participação e TCLE está assinado e anexado ao prontuário?

Realizada a EZT III com pelo menos 2,0cm nas mulheres no menacme ou 1,5cm nas após a menopausa?

Esse envelope coincide com o *status* menopausal numerado acima?

- ☐ Se respondeu afirmativamente às 3 questões – prossiga com a abertura desse envelope
- ☐ Se respondeu negativamente a pelo menos uma das 3 questões – não abra esse envelope e o recoloque na ordem de alocação – em caso de dúvida contate um dos pesquisadores envolvidos:

Maria José de Camargo	Pesquisador principal (PI)	mariaj.camargo59@gmail.com	(21) 99977-7009
Fábio Russomano	Pesquisador colaborador	fabio.russomano@fiocruz.br	(21) 99418-4651
Paula Moskovics Jordão	Pesquisador colaborador	paula.jordao@fiocruz.br	(21) 995714701

ATENÇÃO:

O Conteúdo desse envelope é sigiloso e só deve ser conhecido pelo cirurgião após sua solicitação e confirmadas respostas afirmativas às questões cima.

Depois de preenchido, o conteúdo deverá ser recolocado no envelope e armazenado em pasta própria do estudo no centro cirúrgico.

(conteúdo do envelope)

Eficácia de um Dispositivo Intracervical (DIC) na prevenção da estenose cervical após procedimento excisional do tipo III (conização) do colo uterino

Ficha de alocação e registro do procedimento

DIC – Alocação: ☐ INSERIR DIC ☐ NÃO INSERIR DIC

Número de participante	
Data	
EZT III – houve alguma dificuldade no procedimento	
Altura do cone	☐ 2 cm ou mais ☐ entre 1,5 e 2cm ☐ < 1cm
DIC inserido	☐ Sim: tamanho: ☐ Não
Houve alguma dificuldade na inserção do DIC	☐ Sim: ☐ Não ☐ Não inserido
Outras informações relevantes	

ATENÇÃO: NA DESCRIÇÃO DO ATO OPERATÓRIO REGISTRAR:

“ESTUDO DIC – INSERIDO OU NÃO CONFORME LISTA DE ALOCAÇÃO”

Apêndice 3 – Controle de inclusão no estudo.

Eficácia de um Dispositivo Intracervical (DIC) na prevenção da estenose cervical após procedimento excisional do tipo III (conização) do colo uterino

Controle de Inclusão

A mulher a ser incluída tem 25 anos ou mais e indicação de EZT III, não tem procedimento excisional prévio, não está gestante e assinou TCLE? Incluir, colocar o número de participante no TCLE (anexar ao prontuário), preencher ficha de inclusão (guardar na pasta própria do estudo).

Número de participante	Número de prontuário	Nome completo
1.		
2.		
3.		
4.		
5.		
6.		
7.		
8.		
9.		
10.		
11.		
12.		
13.		
14.		
15.		

Obs.: continua até o número 466.

Apêndice 4 – Ficha de avaliação pós-operatória e seguimento.

Eficácia de um Dispositivo Intracervical (DIC) na prevenção da estenose cervical após procedimento excisional do tipo III (conização) do colo uterino

Avaliação pós-operatória

Utilize essa ficha em qualquer das avaliações após a EZT

Número de participante	
Data	
Data da EZT III	
Avaliação	☐ 30 dias ☐ 90 dias ☐ 6 meses ☐ 1 ano ☐ (>1 ano):
Idade	
Queixas	☐ Dismenorreia ☐ Redução importante (> 50%) do fluxo menstrual ☐ Sangramento maior do que a menstruação ☐ Desconforto na relação sexual ☐ Leucorreia ☐ Odor indesejado
Outras queixas relatadas pela participante	
	☐ Expulsou espontaneamente o DIC ☐ Solicita a retirada do DIC
Exame físico	
DIC presente	☐ Sim ☐ 30 dias (não informar a mulher) ☐ 90 dias (retirar e registrar no Relato Operatório) ☐ Não
Canal endocervical permeável à escova endocervical	☐ Sim ☐ Não
Conteúdo vaginal patológico	☐ Não ☐ Lâmina à fresco ☐ <i>Whiff-test</i>
Outras informações relevantes	