

**ENSAIO CLÍNICO FASE II DE NÃO-INFERIORIDADE,
RANDOMIZADO E CONTROLADO, PARA AVALIAÇÃO
DA HISTERECTOMIA EXTRAFASCIAL NO
TRATAMENTO DO CÂNCER DE COLO UTERINO EM
ESTÁGIO IA2 – IB1 ≤ 2CM**

VANDRÉ CABRAL GOMES CARNEIRO

**Tese apresentado ao Programa de Pós-
Graduação em Oncologia da Fundação
Antônio Prudente em Parceria com Hospital
de Câncer de Pernambuco para a obtenção do
título de Doutor em Ciências**

Área de Concentração: Oncologia

Orientador: Dr. Glauco Baiocchi Neto

Co-Orientador: Dr. Artur Lício Rocha Bezerra

São Paulo

2019

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Carneiro, Vandré Cabral Gomes

Ensaio clínico fase II de não inferioridade, randomizado e controlado, para avaliação da histerectomia extrafascial no tratamento do câncer de colo uterino em estágio Ia2-Ib1 1 | n / Vandré Cabral Gomes Carneiro - São Paulo, 2019.

50p.

Tese (Doutorado)-Programa de Pós-Graduação Interinstitucional em Oncologia da Fundação Antônio Prudente em parceria com o Hospital de Câncer de Pernambuco

Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Glauco Baiocchi Neto

Descritores: 1. Neoplasias do Colo do Útero/cirurgia/Uterine Cervical Neoplasms/surgery. 2. Histerectomia/Hysterectomy. 3. Qualidade de Vida/Quality of Life. 4. Estudos Prospectivos/Prospective Studies. 5. Estadiamento de Neoplasias/Neoplasm Staging

À minha esposa, **Nathalia**, pela paciência e apoio, sem ela nada disso seria possível;

Aos meus filhos, **Igor e Malu**, que me fazem enxergar o principal motivo da minha existência;

Aos meus pais, **Carlos e Ana**, por tudo que me proporcionaram e pela formação que me foi dada, alicerce que permitiu que eu lutasse pelos meus sonhos;

Aos meus irmão e irmãs, **Aia, Carlinha e Lissa**, sempre presentes para me apoiar em tudo;

A minha cunhada e meus cunhados, **Viví, Heli e Daniel**, assim como, todos os meus sobrinhos, **Guel, Vitorino, Theo e Caique**, que me mostram cada vez mais a importância de uma família;

A **Natanel, Sandra, Sabrina e Renato** por todo o apoio que sempre me foi dado;

Aos meus **avôs e avós** e a todos os **tios, tias, primos e primas**, por tudo;

A todos meus **amigos e amigas**, pois amizade é o que temos de mais importante nas nossas vidas.

AGRADECIMENTOS

À **Dra. Leuridan Torres**, por toda a dedicação ao ensino, paciência e à coordenação deste projeto cooperativo de pós-graduação;

Ao **Dr. Glauco Baiocchi Neto**, por todo ensinamento durante a minha formação como cirurgião oncológico e pela orientação nesse projeto;

Ao **Dr. Artur Lício**, pela orientação e por todas as oportunidades profissionais, assim como, ao total acolhimento a mim e a minha família, e à uma amizade que só me faz crescer;

A **Direção Geral do HCP**, em especial aos **Dr. Iran Costa e Dr. Hélio Fonseca**, pelo apoio a realização do projeto;

À **Diretoria de Pesquisa do HCP**, pela oportunidade de participar deste programa cooperativo de pós-graduação;

Aos **Residentes de Ginecologia, Cirurgia Geral, Aparelho Digestivo e Cirurgia Oncológica do IMIP e HCP**, pela dedicação aos pacientes do estudo e disponibilidade para resolução de todos os problemas enfrentados com muita serenidade;

Aos **Anestesistas envolvidos no projeto**, em especial à **Michele, Luciana, Leleca, Juliana e Thomas**, por tornar possível esse projeto;

Aos **Colegas, e também amigos, Cirurgiões do Serviço de Cirurgia Geral e Ginecologia do IMIP**, pelo excelente apoio e pela condução clínica dos casos;

Aos **Colegas, e também amigos, Cirurgiões do Departamento de Oncoginecologia do HCP**, pelo auxílio à condução clínica dos casos e rastreamento de novos casos para o estudo;

Aos **Colegas dos Serviços de Oncologia Clínica e de Radioterapia do IMIP e HCP** pela excelente condução clínica e seguimento das pacientes envolvidos no estudo;

Aos **funcionários do Bloco Cirúrgico, enfermagem e ambulatório do IMIP e HCP**, em especial à **Aninha, Viví, Cássia e Elisa** pela ajuda na coleta de dados das pacientes;

Às **Instrumentadoras**, em especial, **Karine, Nilda e Nani** pelo auxílio aos procedimentos cirúrgicos;

Aos **Amigos Thales, Mano, Diogenes, Márcia, Aldo, Tyrone e Luciana**, pela participação ativa no projeto e em especial a **Thales**, o principal idealizador e estatístico desse ensaio clínico;

Aos **Colegas Pós-Graduandos deste Programa Cooperativo de Pós-Graduação**, pelo incentivo e sugestões, mas principalmente, pela amizade que vou levar para o resto da minha vida;

Aos pacientes, que contribuem de forma insubstituível para a busca pelo conhecimento científico e que generosamente participaram desse estudo;

Mais uma vez à **Nathalia Ramalho**, pela ajuda na revisão do texto, tabelas e gráficos e principalmente por transformar esse sonho em realidade.

RESUMO

Carneiro CGV. **Ensaio clínico fase II de não inferioridade, randomizado e controlado, para avaliação da histerectomia extrafascial no tratamento do câncer de colo uterino em estágio Ia2-Ib1 \leq 2cm.** São Paulo; 2019. [Tese de Doutorado-Programa de Pós-Graduação em Oncologia da Fundação Antônio Prudente em Parceria com Hospital de Câncer de Pernambuco].

Introdução: O tratamento cirúrgico do câncer do colo do uterino consiste numa ressecção radical com necessidade de parametrectomia, acrescentando assim morbidade ao tratamento, talvez, não necessária em pacientes com doença inicial. **Objetivo:** Avaliar a não-inferioridade da histerectomia extrafascial em comparação à histerectomia radical modificada, ambas com linfadenectomia pélvica bilateral, em termos de eficácia e segurança para tratamento dos tumores de colo uterino em estágio IA2 – IB1 \leq 2cm. **Casuística e métodos:** Quarenta e duas mulheres portadoras de câncer do colo uterino em estadios clínicos IA2 a IB1 com tumores \leq 2cm, candidatas a tratamento cirúrgico eletivo com intenção curativo foram randomizadas 1:1 para realização de histerectomia extrafascial ou histerectomia radical modificada no período entre maio de 2015 a abril de 2018, 40 foram avaliadas. Características clínicas e patológicas foram coletadas de forma prospectiva. Os dados de qualidade de vida foram coletados com o uso do questionário EORTC QLQ-30. **Resultados:** Ambos os grupos apresentaram, tanto as características clínicas (Idade, Performance Status, ASA, Estadiamento clínico e tamanho da lesão no exame físico no pré-operatório), quanto as características tumorais no anatomo patológicas (subtipo, Grau de diferenciação, tamanho maior que 2 cm, invasão angiolifática, número de linfonodos dissecados, presença de linfonodo metastático e invasão estromal) similares. O tempo cirúrgico mediano foi maior (199,5 minutos) no grupo de histerectomia radical modificada, com uma diferença de 49,5 minutos ($p=0,003$), assim como o

tempo de sondagem vesical no pós-operatório também foi maior em pacientes submetidas a histerectomia radical modificada ($p=0,043$). Não houve mortalidade pós-operatória (nos primeiros 30 dias) e a taxa de complicações pós-operatórias foi similar, com 15% e 20% ($p=1,000$), assim como a necessidade de adjuvância com 30% e 20% ($p=0,480$), para os braços de histerectomia extrafascial e radical modificada, respectivamente. Houve similaridade nas escalas de funcionalidade física ou sintomas entre ambos os braços do estudo antes e 6 meses após o procedimento cirúrgico, exceto a função emocional que melhorou no grupo de histerectomia radical modificada após 6 meses, quando comparado com o mesmo grupo de pacientes antes da cirurgia. O seguimento mediano foi de 16,2 meses e a sobrevida livre de doença em 2 anos (análise interina) foi de 95% e 100% nos braços histerectomia fascial e radical modificada, respectivamente ($p=0,405$). Uma paciente faleceu após 25 meses de seguimento, no grupo da histerectomia extrafascial, devido a progressão de doença regional.

Conclusão: A histerectomia extrafascial apresentou uma baixa morbidade e mostrou-se segura no tratamento das pacientes com câncer de colo uterino inicial e não parece ser inferior à histerectomia radical modificada nesse contexto, e a parametrectomia talvez seja desnecessária nesse subgrupo populacional. As análises dos dados do desfecho primário, após um maior seguimento, são esperadas antes da realização da conclusão final.

Descritores: Neoplasias do Colo do Útero-cirurgia. Histerectomia. Qualidade de Vida. Estudos Prospectivos. Estadiamento de Neoplasias.

SUMMARY

Carneiro CGV. **[LESSs surgical radicality for early stage cervical cancer (LESSER)]**. São Paulo; 2019. [Tese de Doutorado-Programa de Pós-Graduação em Oncologia da Fundação Antônio Prudente em Parceria com Hospital de Câncer de Pernambuco].

Introduction: Surgical treatment of cervical cancer consists of a radical resection requiring parametrectomy, thus adding morbidity to the treatment, perhaps not necessary in patients with initial disease. **Objective:** To evaluate non-inferiority of simple hysterectomy in comparison to radical modified hysterectomy, both including bilateral pelvic lymphadenectomy, in terms of efficacy and safety for treatment of uterine cervical tumors in stage IA2 - IB1 \leq 2cm. **Methods:** Forty-two women with uterine cervical cancer in clinical stages IA2 to IB1 with tumors \leq 2 cm, candidates for elective surgical treatment with curative intent were randomized 1: 1 to perform simple hysterectomy or modified radical hysterectomy in the period from May 2015 to April 2018, 40 were evaluated. Clinical and pathological characteristics were collected prospectively. Health-related quality of life was assessed with the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30). **Results:** Clinical characteristics (age, Performance Status, ASA, clinical staging and lesion size in the preoperative physical examination), as well as tumor characteristics in anatomical pathology (subtype, degree of differentiation, size greater than 2 cm, angiolipathic invasion, dissected node's number, nodal metastasis and stromal invasion) were well balanced between the treatment groups. The median surgical time was greater (195 minutes) in the modified radical hysterectomy group, with a difference of 49,5 minutes ($p = 0.003$), such as, postoperative bladder catheterization days was also higher in patients submitted to modified radical hysterectomy ($p = 0.043$). There was no postoperative mortality (in the first 30 days) among all patients and the

rate of postoperative complications was similar, with 15% and 20% ($p = 1,000$), as well as the need for adjuvante treatment with 30% and 20% ($p = 0.480$) for the arms of simple and modified radical hysterectomy, respectively. Global health or quality of life and physical functioning scores were similar between groups, before and 6 months after the surgeries, except for the emotional function, that improved in the group of modified radical hysterectomy after 6 months when compared with the same group of patients prior to surgery. The median follow-up was 16.2 months and the 2-year disease free survival (interim analysis) was 95% and 100% in the simple hysterectomy's and modified radical's arms, respectively ($p = 0.405$). Only one patient died after 25 months of follow-up in the simple hysterectomy group due to regional disease progression. **Conclusion:** Simple hysterectomy presented low morbidity and it was safe in the treatment of patients with early stage cervical cancer and does not appear to be inferior to modified radical hysterectomy in this context, and parametrectomy may be not necessary in this population subgroup. We wait the final analysis of the primary endpoint.

Key-words: Uterine Cervical Neoplasms-surgery. Hysterectomy. Quality of Life. Prospective Studies. Neoplasm Staging

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Subtipos Histológicos	31
Figura 2	Características da neoplasia por tipo de cirurgia	31
Figura 3	Estadiamento Clínico por tipo de cirurgia	32
Figura 4	Curva de Sobrevida livre de doença – Kaplan-Meier	32

LISTA DE QUADRO E TABELAS

Quadro 1	Estadiamento clínico do câncer de colo uterino (FIGO 2018).....	3
Tabela 1	Características clínicas pré-operatória das 40 pacientes incluídas no estudo e estratificadas pelo tipo de cirurgia.....	23
Tabela 2	Características anatomopatológicas das 40 pacientes incluídas no estudo e estratificadas pelo tipo de cirurgia	24
Tabela 3	Variáveis clínicas relacionadas aos procedimentos cirúrgicos das 40 pacientes incluídas no estudo e estratificadas pelo tipo de cirurgia	26
Tabela 4	Descrição da realização de tratamento adjuvante e morbidade dos procedimentos cirúrgicos (Clavien – Dindo) das 40 pacientes incluídas no estudo e estratificadas pelo tipo de cirurgia	27
Tabela 5	Descrição dos escores de qualidade de vida ao longo do tempo de acordo com a cirurgia realizada (EORTC QLQ-30)	29

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ASA	American Society of Anesthesiology
CBC	Colégio Brasileiro de Cirurgiões
CEP	Comitê de Ética e Pesquisa
CONEP	Comitê Nacional de Ética e Pesquisa
Ec	Estadiamento Clínico
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FIGO	Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia
GOG	Gynecologic Oncology Group
HCP	Hospital de Câncer de Pernambuco
IIQ	Intervalo interquartil
IMIP	Instituto de Medicina Integrada Prof. Fernando Figueira
INCA	Instituto Nacional do Câncer
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Group
SBCO	Sociedade Brasileira de Cirurgia Oncológica
SCMM	Santa casa de Misericórdia de Maceió – AL
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UTI	Unidade de terapia Intensiva

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVOS	8
2.1	Objetivo Geral.....	8
2.2	Objetivos Específicos	8
3	CASUÍSTICA E MÉTODOS	9
3.1	Protocolos de Tratamento	14
3.1.1	Tratamento Cirúrgico	15
3.1.2	Tratamento Adjuvante	15
3.2	Intercâmbio Científico	16
3.3	Proservação	17
3.4	Considerações Éticas	17
4	RESULTADO	21
4.1	Variáveis Clínicas e Anatomopatológicas.....	22
4.2	Variáveis Clínicas Relacionadas ao Procedimento Cirúrgico	25
4.3	Morbidade Cirúrgica e Necessidade de Tratamento Adjuvante.....	26
4.4	Qualidade de Vida	28
4.5	Sobrevida Livre de Doença e Sobrevida Global	30
5	DISCUSSÃO	33
6	CONCLUSÃO	41
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42

ANEXOS

Anexo 1 Questionários QLQ-C30/EORTC, versão 3.0

Anexo 2 Fluxograma

APÊNDICE

Apêndice 1 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido-TCLE

1 INTRODUÇÃO

O câncer de colo uterino tem uma estimativa de aproximadamente 526.000 novos casos e é responsável por cerca de 239.000 mortes a cada ano em todo o mundo, onde são estimados que 1 a cada 24 mulheres em países em desenvolvimento e 1 a cada 115 em países desenvolvidos venham a apresentar esta doença (Global Burden of Disease Cancer Collaboration et al. 2017). Em países em desenvolvimento, o câncer de colo uterino ocupa a terceira posição entre as causas mais comuns de morte por câncer na população feminina (TORRE et al. 2016). No Brasil, estimativas governamentais do Instituto Nacional do Câncer apontam para que tenha sido a terceira neoplasia maligna, excluindo-se o câncer de pele não melanoma, mais frequente em 2018, sendo ainda mais frequentes em estados do Norte e Nordeste, onde representa a primeira e segunda causa mais frequente de câncer em mulheres, respectivamente (Ministério da Saúde 2018).

O principal fator prognóstico em pacientes com este tipo de neoplasia maligna é a extensão da disseminação tumoral, avaliado pelo próprio estadiamento da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO), essencialmente clínico, e que leva em consideração além do tamanho tumoral, a extensão da lesão para fora do colo uterino, com infiltração para paramétrios e vagina, assim como, a presença ou não de

metástase a distância, como por exemplo para linfonodos supra claviculares ou inguinais.

O tratamento está baseado no estadiamento clínico (Quadro 1), sendo assim, lesões com metástase a distância (EC IVb) são tratadas com quimioterapia, associada ou não à radioterapia; tumores localmente avançados (EC IIA/IIB/IIIB/IVA) são tratados preferencialmente com radioterapia e quimioterapia de formas definitivas; e pacientes com tumores limitados ao colo uterino, consideradas em estádios precoces (EC I) são habitualmente tratadas com procedimentos cirúrgicos, quando muito iniciais (EC Ia1), com cirurgias menores como a conização ou a histerectomia extrafascial, e quando maiores (EC Ia2 ou IB), cirurgias seguidas ou não de radioterapia ou quimioradioterapia, a depender da ocorrência de outros fatores prognósticos (BENEDET et al. 2000; EDGE et al. 2010; PECORELLI et al. 2010).

Quadro 1 – Estadiamento clínico do câncer de colo uterino (FIGO 2018)

Estadio	Descrição
I	O carcinoma é estritamente confinado ao colo uterino (extensão ao corpo uterino deve ser desconsiderada)
IA	Carcinoma invasivo que pode ser diagnosticado apenas por microscopia, com profundidade máxima de invasão <5 mm
IA1	Medida da invasão estromal <3 mm em profundidade
IA2	Medida da invasão estromal ≥3 mm e <5 mm em profundidade
IB	Carcinoma invasivo com medida da maior invasão ≥5 mm (maior que estadio IA), lesão limitada ao colo uterino
IB1	Carcinoma invasivo ≥5 mm de profundidade de invasão estromal, e <2 cm na maior dimensão
IB2	Carcinoma invasivo ≥2 cm e <4cm na maior dimensão
IB3	Carcinoma invasivo ≥4 cm na maior dimensão
II	O carcinoma invade além do útero, mas não se estende para o terço inferior da vagina ou para parede pélvica
IIA	Envolvimento limitado aos dois terços superiores da vagina sem envolvimento parametrial
IIA1	Carcinoma invasivo <4 cm em maior dimensão
IIA2	Carcinoma invasivo ≥4 cm em maior dimensão
IIB	Com envolvimento parametrial mas não até parede pélvica
III	O carcinoma envolve o terço inferior da vagina e/ou estende-se até a parede pélvica e/ou causa hidronefrose ou não funcionamento renal e/ou envolve linfonodos pélvicos e/ou para-aórticos
IIIA	O carcinoma envolve o terço inferior da vagina, sem extensão para a parede pélvica
IIIB	Extensão para a parede pélvica e/ou hidronefrose ou rim não funcionante (a menos que seja por outra causa conhecida)
IIIC	Envolvimento dos linfonodos pélvicos e/ou para-aórticos, independente do tamanho e extensão do tumor
IIIC1	Metástase para linfonodos pélvicos apenas
IIIC2	Metástase para linfonodos para-aórticos
IV	O carcinoma estende-se para além da pélvis verdadeira ou envolve (comprovadamente por biópsia) a mucosa da bexiga ou do reto. (Um edema bolhoso, como tal, não permite que um caso seja atribuído ao Estadio IV)
IVA	Metástase para órgãos pélvicos adjacentes
IVB	Metástase à distância

Em alguns centros, como na escola alemã de Leipzig, mesmo para pacientes com EC Ia2 e IB, advoga-se um tratamento cirúrgico muito radical como na técnica descrita como ressecção total do mesometro (HÖCKEL et al. 2003; KIMMIG et al. 2013; CHIANTERA et al. 2015), porém

classicamente, estas pacientes eram tratadas com procedimentos cirúrgicos radicais de remoção uterina, tipicamente a histerectomia tipo III segundo PIVER et al. (1974), todavia, esta abordagem cirúrgica acabou sendo gradativamente substituída por procedimentos menos radicais, como a histerectomia radical modificada, i.e.: tipo II de PIVER et al. (1974), após a constatação de menor morbidade e semelhante eficiência em favor deste procedimento radical modificado (MAGRINA et al. 1995; LANDONI et al. 2001; MICHALAS et al. 2012) ao passo que aqueles tumores maiores de quatro centímetros (FIGO estadiamento IB2) também passaram a ser preferencialmente tratados por quimiorradioterapia (CIBULA et al. 2018).

Tanto no IMIP, quanto no HCP, por exemplo, este procedimento radical modificado tem sido preferido para tratamento dos tumores clinicamente limitados ao colo uterino, confirmando-se as baixas taxas de morbidade cirúrgica e semelhantes taxas de cura da doença (BEZERRA et al. 2011; BATISTA et al. 2013), o que também tem sido constatado por diversos outros serviços ao redor do mundo (MAGRINA et al. 1995; MICHALAS et al. 2012; XIONG et al. 2013). Da mesma forma, procedimentos ainda menos radicais como a histerectomia extrafascial, também denominada tipo I de PIVER et al. (1974) ou classe A de QUERLEU et al. (2008), atualizada posteriormente (CIBULA e ABU-RUSTUM 2010; CIBULA et al. 2011; QUERLEU et al. 2017), têm sido considerados tratamentos potencialmente menos mórbidos e igualmente eficientes para o tratamento cirúrgico do câncer de colo uterino em estadios clínicos localizados, em especial para subgrupos de pacientes com melhor

prognóstico (LANDONI et al. 2012). Sobretudo em decorrência das atuais recomendações para o uso de tratamentos adjuvantes (SEDLIS et al. 1999; PETERS et al. 2000; MONK et al. 2005; ROTMAN et al. 2006), majoritariamente baseadas em fatores prognósticos relacionados à biologia tumoral e independentes do tratamento cirúrgico empregado, estes dados demonstram a necessidade de direcionar cada tipo de tratamento cirúrgico às diferentes apresentações clínicas da doença (MAGRINA et al. 1995; LANDONI et al. 2001, 2012; MICHALAS et al. 2012), visando, principalmente, à redução das taxas de morbimortalidade operatórias e ao incremento da qualidade de vida após o tratamento curativo,

Em linha com a utilização de tratamentos menos radicais para pacientes com menor risco para a recorrência neoplásica (SCHMELER et al. 2011; RAMIREZ et al. 2014), aquelas com tumores até dois centímetros têm sido apontados como as principais candidatas a esta conduta (SCHMELER et al. 2011; PARK et al. 2011; XIONG et al. 2013; RAMIREZ et al. 2014). Este limite de diâmetro tumoral tem sido observado também entre os diversos escores de estratificação de risco utilizados para identificar pacientes com menor probabilidade de recorrência (RAMIREZ et al. 2014; SCHMELER et al. 2011), assim como, menor possibilidade de acometimento parametrial pela neoplasia (KINNEY et al. 1995; COVENS et al. 2002; STEGEMAN et al. 2007; WRIGHT et al. 2007; STRNAD et al. 2008; SMITH et al. 2010; KAMIMORI et al. 2011; AL-KALBANI et al. 2012; GEMER et al. 2013; KATO et al. 2015; VRANES et al. 2016).

Revisão envolvendo mais de 1400 casos de câncer do colo uterino, aponta que apenas 2,8% das pacientes apresentavam envolvimento parametrial, o que confirma que grande parte destas pacientes poderiam se beneficiar de menores taxas de morbidade relacionada à procedimentos menos radicais de remoção uterina, como a histerectomia extrafascial. Entre as 638 pacientes com tumores menores que 2 cm a sobrevida global e livre de doença em 5 anos foi de 97% e 95% respectivamente (PARK et al. 2011). Outra revisão, essa com dados nacionais, numa casuística que incluiu 345 mulheres com câncer de colo uterino inicial, foi evidenciado que no contexto de pacientes com tumores menores que 2 cm e ausência de comprometimento linfonodal, nenhuma paciente apresentou comprometimento parametrial (BAIOCCHI et al. 2017). A ressecção radical com necessidade de parametrectomia acrescentaria assim morbidade ao tratamento, e talvez não seja necessária em pacientes com doença inicial. Portanto, uma cirurgia mais simples poderia ser indicada nesse subgrupo populacional.

Comprometimento parametrial também não foi evidenciado na casuística do M.D. Anderson Cancer Center (FRUMOVITZ et al. 2009), na qual foram avaliadas 125 pacientes com tumores menores que 2 cm e sem invasão vasculo linfática.

Tanto no contexto de preservação de fertilidade, com a preservação de parte do útero (PLANTE et al. 2017), como com a retirada de todo o útero (PLUTA et al. 2009; BILIATIS et al. 2012), a não realização da ressecção

dos parâmetros parece não piorar os desfechos oncológicos em pacientes com câncer de colo uterino inicial (PAREJA et al. 2018; FOKOM et al. 2019).

Apesar das recomendações atuais do National Comprehensive Cancer Network-NCCN (2019), no qual as opções de tratamento com pacientes com câncer de colo uterino EC IA2 ou IB1, é a realização da histerectomia radical com linfadenectomia pélvica bilateral ou radioterapia, talvez, a parametrectomia seja desnecessária, e uma cirurgia menos radical como a histerectomia extrafascial traga resultados oncológicos semelhantes, com menor morbidade cirúrgica. Dados da literatura relatam taxas de recorrência pélvica de 2,5% (XIONG et al. 2013) e de recorrências geral de 6% (KINNEY et al. 1995; BEZERRA et al. 2011; XIONG et al. 2013) para esse subgrupo de pacientes.

Esta dissertação tem como propósito a apresentação de resultados preliminares de um estudo que ainda necessita de um seguimento maior para uma conclusão definitiva.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a não-inferioridade da histerectomia extrafascial em comparação à histerectomia radical modificada em termos de eficácia e a segurança para tratamento dos tumores de colo uterino em estágio IA2 – IB1 \leq 2cm.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1 Avaliar a sobrevida livre de doença em três anos alcançados com a histerectomia extrafascial e histerectomia radical modificada;
- 2 Avaliar a morbimortalidade relacionada aos procedimentos, incluindo a qualidade de vida, e a necessidade de tratamento adjuvante;

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

A presente investigação resultou em um ensaio clínico fase II de não inferioridade, randomizado, controlado, paralelo e aberto, realizado nos Serviço de Cirurgia Pélvica do Hospital de Câncer de Pernambuco – HCP, no Instituto de Medicina Integrada Prof. Fernando Figueira - IMIP e no Hospital Santa Casa de Misericórdia em Macéio - SCMM, entre maio de 2015 e abril de 2018.

A população/amostra em estudo envolveu mulheres portadoras de câncer do colo uterino em estadios clínicos IA2 a IB1 com tumores ≤ 2 cm ao exame físico de estadiamento, sem o auxílio do uso de exames de imagem, candidatas a tratamento cirúrgico eletivo com intenção curativo. Para seu cálculo amostral, considerou-se o desenho de estudo “proof of concept” para ensaios clínicos fase 2 de não-inferioridade (NEUENSCHWANDER et al. 2011). Atendendo a esta metodologia, a histerectomia extrafascial foi considerada de segurança e eficácia não-inferior à histerectomia radical modificada para tratamento dos tumores invasivos do colo uterino ≤ 2 cm, se a probabilidade a posteriori (Bayesian) for de pelo menos 50% para atender ao pressuposto de que a “diferença entre a sobrevivência livre de doença (3 anos) dos grupos de tratamento é menor que o limite de não-inferioridade de 5%”. Desta maneira, planejou-se a análise total de 40 casos para o estudo, 20 casos em cada braço de tratamento, o que proporciona uma chance de 72% de satisfazer os pressupostos acima, considerando-se a sobrevivência

mínima de 90% para ambos os tratamentos (BEZERRA et al. 2011; PARK et al. 2011; XIONG et al. 2013; TSENG et al. 2018). A randomização das pacientes segundo o tipo de histerectomia (i.e.: extrafascial vs. radical modificada) foi realizada pelo método de randomização em blocos (4 blocos), utilizando-se o aplicativo Randomizer for Clinical Trial Lite® (Medsharing, France) versão para *tablets* e *smartphones*, de forma centralizada, não separada por instituições. Para este trabalho, foram adotados os seguintes critérios de inclusão: 1. idade entre 18 e 70 anos; 2. índice de desempenho de 0 a 1 (Eastern Cooperative Oncology Group-ECOG); 3. diagnóstico histológico pré-operatório de carcinoma do colo uterino, dos subtipos espinocelular, adenocarcinoma ou adenoescamoso; 4. estágios clínicos IA2 ou IB1 e tumores $\leq 2\text{cm}$; 5. boas reservas cardíorrespiratória, hepática, renal e hematológica; e 6. assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido-TCLE (Apêndice 1). Foram considerados critérios de exclusão: 1. obesidade limitante para a cirurgia ($\text{IMC} > 50 \text{ kg/m}^2$); 2. infecções aparentes ou confirmadas não controladas; 3. comorbidades sistêmicas limitantes; 4. outras neoplasias malignas (sincrônicas ou metacrônicas), excluindo-se câncer de pele não melanoma, em atividade; 5. antecedentes de tratamento radioterápicos ou quimioterápicos, 6. de cirurgia pélvica de maior porte, ou 7. de alergias medicamentosas; 8. distúrbios neuropsiquiátricos; 9. gravidez, lactação ou puerpério; e 10. suspeita de envolvimento parametrial ou linfonodal ao exame intra-abdominal transoperatório.

A coleta de dados das pacientes envolvidas no estudo e os resultados dos procedimentos foram realizadas por meio de planilha eletrônica Excel® durante sua admissão hospitalar para tratamento cirúrgico e no curso de sua preservação ambulatorial (durante as consultas de retorno/controle). Foram consideradas para estudo variáveis relacionadas aos pacientes (número de registro hospitalar, idade, presença de comorbidades não limitantes, ECOG status, classificação ASA e estadiamento clínico), à neoplasia em estudo (subtipo e grau histológico, estadiamento patológico, tamanho do tumor, presença de invasão angio-linfática, profundidade de invasão estromal e número de linfonodos dissecados e metastático ao exame anatomopatológico), aos procedimentos cirúrgicos (tipo de histerectomia, duração da cirurgia, tempo de internamento, de permanência em UTI e de sondagem vesical, quantidade e tipo de transfusões de hemocomponentes/hemoderivados), as suas complicações (mortalidade e morbidade cirúrgica, e qualidade de vida relacionada ao procedimento), ao tratamento complementar à cirurgia (taxa de utilização de radioterapia ou quimioradioterapia) e à ocorrência de recidivas neoplásicas ou óbito dos pacientes.

O desfecho primário a ser estudado, ainda não alcançado devido ao seguimento curto das pacientes, será a sobrevida livre de doença em três anos, a contar desde a data do procedimento cirúrgico. Os desfechos secundários foram a morbidade e mortalidade dos procedimentos cirúrgicos, assim como a taxa de utilização de tratamentos adjuvantes. Para padronização descritiva das variáveis e dos procedimentos do estudo, a

qualidade de vida das pacientes foi mensurada por meio do questionário QLQ-C30 (versão 3.0, validada para a língua portuguesa brasileira) da *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* EORTC, (Anexo 1) aplicados imediatamente antes do início do tratamento (durante a admissão para o procedimento cirúrgico), e após cerca de seis meses de sua realização (durante a consulta ambulatorial de retorno/controle). A histerectomia extrafascial, também denominada tipo I de PIVER et al. (1974) ou classe A de QUERLEU et al. (2008), atualizada posteriormente, (CIBULA e ABU-RUSTUM 2010; CIBULA et al. 2011; QUERLEU et al. 2017), consistiu na remoção de todo o útero sem dissecação do ureter. Como habitualmente ocorre neste tipo de procedimento, o paracervice é seccionado medialmente ao ureter e lateralmente ao colo (ponto médio), enquanto a posição do ureter é determinada por sua palpação ou pela dissecação no paramétrio, mas sem soltá-lo de seu leito. Desta maneira, os pilares vesical e retal são seccionados junto ao útero. Noutro extremo, a histerectomia radical modificada, descrita como tipo II por PIVER et al. (1974), consistiu no procedimento de radicalidade moderada, no qual se remove o tecido paracervical medialmente ao ureter sem desvascularização de seu 1/3 distal, mantendo-o preso ao ligamento pubocervical. Neste tipo de procedimento, remove-se o 1/3 superior da vagina e a artéria uterina é ligada medialmente ao ureter, enquanto os ligamentos uterosacrais são ligados a meia distância entre sua inserção na parede pélvica e o útero. Em associação a ambos os procedimentos, foi realizado a linfadenectomia do nível 1, representada pela dissecação linfonodal ílaco-obturatória (i.e.:

linfadenectomia ílfaco-obturatória até a bifurcação dos vasos ílfacos em externos e hipogástricos) CIBULA e ABU-RUSTUM (2000). As complicações cirúrgicas relacionadas a estes procedimentos foram registradas segundo a classificação de DINDO et al. (2004), ao passo que os registros de recorrência tumoral seguiram os parâmetros clínicos habituais, baseados principalmente em achados do exame físico pélvico, da citologia oncótica e dos exames de imagem realizados, conforme as rotinas vigentes e os conceitos radiológicos do *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Group-RECIST* (EISENHAUER et al. 2009).

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o Sistema de Software de Análise de Dados STATISTICA, Versão 8.0 (Statsoft, Inc., Tulsa, OK, EUA), e todas as análises consideraram um valor de p bicaudal de 0,05 como estatisticamente significativo. A distribuição normal não foi comprovada para as variáveis clínicas disponíveis (teste de Kolmogorov-Smirnov, $p < 0,05$); Em seguida, testes não paramétricos foram aplicados a todas as análises de dados. Para análises descritivas, resumimos as variáveis contínuas usando medianas (intervalo interquartilico) e variáveis categóricas como proporções.

Comparações entre os grupos de histerectomia extrafascial e de histerectomia radical modificada foram realizadas usando o teste U de Mann-Whitney para variáveis contínuas e testes qui-quadrado para variáveis categóricas, incluindo correção de Yates ou teste exato de Fischer, conforme apropriado.

Para padronização descritiva das variáveis e dos procedimentos do

estudo, a qualidade de vida das pacientes foi mensurada por meio do questionário QLQ-C30 (versão 3.0, validada para a língua portuguesa brasileira) da *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*-EORTC, (Anexo 1) aplicados imediatamente antes do início do tratamento (durante a admissão para o procedimento cirúrgico), e após cerca de seis meses de sua realização (durante a consulta ambulatorial de retorno/controle) (AARONSON et al. 1993). Para o cálculo da diferença na escala de qualidade de vida em relação ao tempo, dos dois grupos de tratamento, assim como, a diferença entre ambos os grupos, foi utilizado o manual de escores da EORTC QLQ-30 (FAYERS et al. 2001) e utilizado os testes de U de Mann-Whitney e Wilcoxon.

Para o desenho das curvas de sobrevida livre de doença e sobrevida global, considerando a data da realização do procedimento cirúrgico como o dado inicial para a análise estatística de ambas e a documentação da recidiva da doença ou a morte, como os desfechos, respectivamente, foi usado o método de Kaplan Meier comparado com log-rank test.

3.1 PROTOCOLOS DE TRATAMENTO

O recrutamento das pacientes para participação neste estudo foi realizado durante sua triagem ambulatorial para tratamento cirúrgico. Exceto pelo protocolo de randomização para o tratamento cirúrgico, (Anexo 2) o manejo destas pacientes seguiu as rotinas de atendimento habitualmente empregadas nas instituições em que o projeto foi desenvolvido.

3.1.1 Tratamento Cirúrgico

A decisão para se proceder à cirurgia foi tomada pelo médico assistente, com base em evidências clínicas de doença potencialmente ressecável e em preceitos clínicos habituais de aptidão para cirurgia. O princípio de radicalidade cirúrgica se baseou na realização de histerectomias extrafascial ou radical modificada, associadas ou não à ooforectomia, observando-se a randomização para cada procedimento cirúrgico. Em ambos os casos, contudo, também foi mantida a realização de linfadenectomia pélvica, conforme rotinas vigentes. Ademais, os procedimentos anestésicos, operatórios e pós-operatório também respeitaram as demais rotinas da equipe médica assistente, com uso de antibiótico profilaxia com Cefazolina 2g endovenosa no momento da indução anestésica, assim como sondagem vesical de demora de forma rotineira antes do início da abertura da cavidade abdominal em todas as pacientes do estudo. A via de acesso nas cirurgias foi feita de forma minimamente invasiva com videolaparoscopia em apenas três casos, com a laparotomia sendo o acesso nas demais 37 cirurgias.

3.1.2 Tratamento Adjuvante

Esta dissertação não propôs qualquer modificação dos protocolos de tratamento adjuvante habitualmente empregados, os quais contemplam a utilização de radioterapia ou quimioradioterapia, conforme recomendações vigentes (CIBULA et al. 2018), baseadas nos protocolos GOG#92 (SEDLIS et al. 1999, ROTMAN et al. 2006) e GOG#109 (PETERS et al. 2000, MONK

et al. 2005), respectivamente. Neste contexto, o manejo adjuvante seguiu as rotinas do serviço de oncologia clínica e radioterapia, considerando-se os riscos e benefícios do tratamento individualmente, a condição clínica e desejo dos pacientes em serem tratados, e a experiência dos profissionais envolvidos na equipe multidisciplinar. Os critérios utilizados para a indicação da adjuvância com radioterapia foram baseados no resultado do laudo anátomo patológico, sendo necessárias a presença de duas destas características: presença de invasão vaso linfática, subtipo histológico indiferenciado, invasão estromal profunda ou tumor maior que 4 cm. O tratamento quimioterápico foi acrescentado ao radioterápico quando detectada, também no laudo anátomo patológico, a presença de margens comprometidas, paramétrio infiltrado ou linfonodos metastáticos.

3.2 INTERCÂMBIO CIENTÍFICO

Com o intuito de aprimorar os conhecimentos científicos sobre o tema em estudo e fortalecer as relações científicas interinstitucionais brasileiras, houve a participação de outras instituições de saúde neste projeto de pesquisa, observando-se, contudo, a coordenação dos trabalhos pelo HCP, houve a aprovação deste protocolo de tratamento por seus respectivos Comitês de Ética em Pesquisa e órgãos dirigentes, o que ocasionou o aprimoramento dos cuidados aos pacientes envolvidos no projeto, pela incorporação da experiência de diversos centros nacionais, e o incremento da taxa de recrutamento de pacientes para o projeto.

3.3 PROSERVAÇÃO

Em conformidade com as rotinas adotadas na instituição envolvida, após tratamento cirúrgico, seguida ou não de tratamento adjuvante, as pacientes receberam e continuam recebendo proservação (seguimento) mensal durante os primeiros três meses, seguindo-se de avaliações clínicas trimestrais nos primeiros dois anos, a cada seis meses até completados cinco anos, e anualmente, após este período. Exames complementares de imagem foram solicitados conforme julgamento clínico em torno da suspeita de recorrências neoplásicas. Exames de citologia oncótica vaginal e exame físico pélvico foram e continuam sendo realizados periodicamente a cada 3-6 meses, de acordo com as rotinas atualmente vigentes. As informações referentes ao seguimento das pacientes foram e serão registradas em planilha eletrônica, atentando-se para as informações em análise neste estudo.

3.4 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Não há, por parte dos autores, vantagens materiais relacionadas ao projeto; não existindo, portanto, “conflitos de interesses” para sua realização (resolução do CFM nº 1595/2000). Este estudo foi previamente cadastrado na Plataforma Brasil (Sistema CEP/CONEP) e teve o parecer aprovado (CAAE: 42981715.7.0000.5205). Seguindo-se de sua aprovação, também foi

cadastrado em bancos de registro de ensaios clínicos ClinicalTrial.gov sob o protocolo NCT02613286.

Todos os pacientes/voluntários envolvidos na pesquisa receberam informações verbais e escritas sobre os procedimentos adotados, os quais foram realizados em conformidade com as diretrizes da Resolução CNS 466/2012, para pesquisa envolvendo seres humanos. Todos preencheram o TCLE preparado para este projeto (Anexo 3), preenchido e assinado em duas vias, sendo uma delas retida com os pesquisadores responsáveis e outra com os participantes da pesquisa ou seus representantes legais, em conformidade com a citada Resolução.

Quanto aos riscos relacionados ao tratamento experimental proposto, foi considerada a possibilidade, teórica e remota, de que seja menos eficaz para o controle local da doença nas pacientes candidatas ao estudo, ou seja, com tumores invasivos do colo uterino $\leq 2\text{cm}$ (estadio clínico IA2 – IB1). Neste contexto, foram esperadas taxas de recorrência pélvica de até 2,5% (XIONG et al. 2013) e de recorrências geral de até 6% (KINNEY et al. 1995; BEZERRA et al. 2011; XIONG et al. 2013) com a utilização do tratamento controle (i.e.: histerectomia radical modificada) empregado neste estudo, segundo estimativas da literatura (XIONG et al. 2013) e experiência prévia do serviço (BEZERRA et al. 2011). Estes percentuais, portanto, foram utilizados como os limites de segurança para as taxas de recorrência no braço experimental deste protocolo de estudo, a partir das quais poderia ser recomendado seu encerramento a qualquer tempo. Importante citar, contudo, que muito embora haja a possibilidade teórica de que um

tratamento menos radical seja igualmente menos eficaz, esta premissa possivelmente não é verdadeira para o subgrupo de pacientes de melhor prognóstico envolvidas neste estudo, uma vez que a recorrência tumoral nestes casos, provavelmente está mais relacionada a fatores adversos de biologia tumoral (fatores prognósticos) do que ao tratamento cirúrgico empregado (BEZERRA et al. 2011; PARK et al. 2011; XIONG et al. 2013). A fim de acompanhar estes pressupostos de segurança e eficácia para o procedimento em análise (histerectomia extrafascial), foi formado um Comitê de Monitoramento Externo para avaliar a necessidade de suspensão ou modificações deste protocolo de pesquisa. Este comitê foi formado pelos médicos oncologistas clínicos, Dr. Rodrigo Tancredi e Dr. Felipe da Silva Marinho, ambos assistentes do departamento de oncologia clínica da instituição envolvida e realizado também um relatório parcial entregue ao programa de pós-graduação no momento da metade do estudo.

Como referido anteriormente, os benefícios deste tipo de tratamento se concentrariam na possibilidade de redução da morbidade cirúrgica, e conseqüente menor impacto do tratamento sobre a qualidade de vida das pacientes tratadas, tudo isso, sem qualquer prejuízo em termos de sobrevivência para as pacientes envolvidas. Além disso, não existiram riscos diretamente relacionados ao protocolo de estudo para os pesquisadores e profissionais de saúde envolvidos na execução deste projeto. Fácil perceber, também, que a histerectomia extrafascial é um procedimento já amplamente utilizado e que o projeto apenas tentou melhor ajustar cada opção de tratamento cirúrgico aos diferentes contextos clínicos de apresentação da

doença, conforme tendência mundialmente observada nos diversos ramos da oncologia e, não diferentemente, na área dos tumores ginecológicos. Em resumo, o procedimento dito “experimental” ao longo deste projeto, em verdade, não configurou uma nova modalidade de terapêutica propriamente dita para o tratamento do câncer de colo uterino.

Por fim, imperioso enfatizar que, exceto pela adoção do processo de randomização para a realização de histerectomias mais ou menos radicais, seguiu-se a rotina de avaliação, tratamento adjuvante e acompanhamento dos pacientes portadores de câncer de colo uterino tratados pelo Serviço Público de Saúde – SUS, de modo que sua realização não acarretou aumento direto dos gastos públicos com o tratamento deste câncer.

4 RESULTADOS

Planejou-se inicialmente a análise total de 40 casos para o estudo, 20 casos em cada braço de tratamento. 42 mulheres foram randomizadas e duas pacientes foram excluídas do estudo devido à progressão de doença. Um caso com doença macroscópica linfonodal nos achados intra operatórios e outro caso com progressão de doença local com invasão tumoral vaginal por contiguidade (critério de exclusão definido no estudo previamente) antes da realização do procedimento cirúrgico.

Entre as 40 avaliadas, cinco pacientes foram operadas no Hospital Santa casa de Misericórdia de Maceió – AL (SCMM), 10 pacientes foram submetidas à cirurgia no IMIP e as 25 restantes no HCP. Vinte pacientes foram randomizadas para realização da histerectomia extrafascial e as outras 20 para histerectomia radical modificada.

As coletas de dados foram documentadas em planilha eletrônica Excel® conforme programação inicial, sendo realizadas na admissão hospitalar e seguimento ambulatorial (durante as consultas de retorno/controlado) das pacientes.

Na comparação entre as variáveis clínicas, patológicas, relacionadas ao procedimento cirúrgico, tratamento adjuvante ou morbi-mortalidade pós operatória não houve diferença com significância estatística entre os 2 grupos.

4.1 VARIÁVEIS CLÍNICAS E ANÁTOMO PATOLÓGICAS

As variáveis relacionadas às pacientes (Idade, ECOG status, classificação ASA, estadiamento clínico e tamanho da lesão no colo uterino no exame físico pré-operatório) estão descritas na Tabela 1. As características relacionadas à neoplasia (sub-tipo e grau histológico, tamanho do tumor na peça cirúrgica maior ou menor que 2 cm, presença de invasão angio-linfática, número de linfonodos dissecados, doença linfonodal metastática e Invasão estromal ao exame anatomopatológico) estão descritas na Tabela 2.

A maioria das pacientes não tinha comorbidades e apresentaram o ASA de 1, e a hipertensão arterial sistêmica foi a comorbidade mais incidente. Em relação as características da neoplasia, o carcinoma escamocelular foi o subtipo histológico mais comum (Figura 1). Trinta e três das quarenta pacientes foram estadiadas clinicamente como IB1 (Figura 2) e os grupos foram similares em relação à presença de IVL, com 6 e 3 pacientes ($p=0,802$) e de metástase linfonodal, com 1 e 2 pacientes ($p=1,000$), nos grupos de histerectomia extrafascial e radical modificada respectivamente.

Apenas uma paciente, alocada no braço de histerectomia radical modificada, teve comprometimento patológico parametrial, caracterizado pela presença de êmbolo linfático como achado patológico. Todas as margens cirúrgicas foram livres de neoplasia na avaliação anátomo patológico. O número mínimo de linfonodos dissecados foi de 4 e 6, e o

máximo de 25 e 22, com uma mediana de 16,5 e 13,5 nos grupos de histerectomia extrafascial e radical modificada respectivamente. Três pacientes apresentaram linfonodos patologicamente comprometidos, uma no braço de tratamento da histerectomia extrafascial e duas no braço da histerectomia radical modificada (Figura 3).

Tabela 1 - Características clínicas pré-operatória das 40 pacientes incluídas no estudo e estratificadas pelo tipo de cirurgia.

Variáveis	Mediana (IIQ) ou n (%)			p*
	Total	Histerectomia extrafascial	Histerect. rad. mod.	
Idade (anos)	37 (34-46)	37 (34-50,5)	37,5 (34-44)	p=0,724
Performance Status (ECOG)				
0	25 (62,5)	13 (65)	12 (60)	p=1,000
1	15 (37,5)	7 (35)	8 (40)	
Classificação ASA				
I	32 (80)	18 (90)	14 (70)	p=0,235
II	8 (20)	2 (10)	6 (30)	
Estadiamento clínico				
IA2	7 (17,5)	3 (15)	4 (20)	p=1,000
IBI	33 (82,5)	17 (85)	16 (80)	
Tamanho tumoral pré op.				
Microscópico	12 (30)	6 (30)	6 (30)	p=0,948
Macroscópico ≤ 1cm	4 (10)	3 (15)	1 (5)	
Macroscópico > 1cm e ≤ 2 cm	24 (60)	11(55)	13 (65)	

*Teste de Mann Whitney ou teste Chi quadrado com as correções para Yates ou teste exato de Fisher quando apropriado

Tabela 2 - Características anatomopatológicas das 40 pacientes incluídas no estudo e estratificadas pelo tipo de cirurgia.

<i>Variáveis</i>	<i>Mediana (IIQ) ou n (%)</i>			<i>p*</i>
	<i>Total</i>	<i>Histerectomia extrafascial</i>	<i>Histerectomia rad. mod.</i>	
<i>Subtipo histológico</i>				
Carcinoma escamocelular	32 (80)	17 (85)	15 (75)	p=0,694
Adenocarcinoma	8 (20)	3 (15)	5 (25)	
<i>Grau histológico</i>				
Grau I	13 (32,5)	7 (35)	6 (30)	p=0,992
Grau II/III	20 (50)	10 (50)	10 (50)	
Indefinido	7 (17,5)	3 (15)	4 (20)	
<i>Tamanho tumoral</i>				
≤ 2 cm	32 (80)	14 (70)	18 (90)	p=0,235
> 2 cm	8 (20)	6 (30)	2 (10)	
<i>Invasão vásculo linfática</i>				
Presente	9 (22,5)	6 (30)	3 (15)	p=0,802
Ausente	27 (67,5)	13 (65)	14 (70)	
Indefinido	4 (10)	1 (5)	3 (15)	
Linfonodos dissecados	14 (10,5-17)	16,5 (11-18)	13,5 (9,5-15)	p=0,107
<i>Linfonodos metastáticos</i>				
Presentes	3 (7,5)	1 (5)	2 (10)	p=1,000
Ausentes	37 (92,5)	19 (95)	18 (90)	
<i>Invasão estromal</i>				
< 1 cm	17 (42,5)	8 (40)	4 (20)	p=0,652
> 1 cm	12 (30)	10 (50)	7 (35)	
Indefinido	11 (27,5)	2 (10)	9 (45)	

*Teste de Mann Whitney ou teste Chi quadrado com as correções para Yates ou teste exato de Fisher quando apropriado

4.2 VARIÁVEIS CLÍNICAS RELACIONADAS AO PROCEDIMENTO CIRÚRGICO

Os dados relacionados aos procedimentos cirúrgicos (tipo de histerectomia, duração da cirurgia, tempo de internamento, necessidade de permanência em UTI e tempo de sondagem vesical no pós-operatório), na Tabela 3.

A duração máxima da cirurgia foi de 310 minutos, e mínima de 110 minutos, com a mediana de 150 e 199,5 minutos para o braço de histerectomia extrafascial e radical modificada respectivamente. A mediana dos dias de internamento foi de 2 dias em ambos os braços. Nenhuma das pacientes necessitou de hemotransfusão e cinco pacientes necessitaram de internamento em UTI no pós-operatório, das quais, 1 paciente submetido à histerectomia extrafascial e 4 pacientes submetidos à histerectomia radical modificada. Houve diferença na necessidade de tempo prolongado do uso da sondagem vesical de demora no pós-operatório, cuja mediana foi de 1 em ambos os grupos, porém com uma diferença entre o IIQ, de 1-1 x 1-2, maior no braço da histerectomia radical modificada ($p=0,043$).

Tabela 3 - Variáveis clínicas relacionadas aos procedimentos cirúrgicos das 40 pacientes incluídas no estudo e estratificadas pelo tipo de cirurgia.

<i>Variáveis</i>	<i>Mediana (IIQ) ou n (%)</i>			<i>p*</i>
	<i>Total</i>	<i>Histerectomia extrafascial</i>	<i>Histerectomia rad. mod.</i>	
Duração da cirurgia (minutos)	176 (143-210)	150 (137,5-180)	199,5 (140-230)	p=0,003
Tempo de internamento (dias)	2 (1-5)	2 (1-5)	2 (2-4)	p=0,513
Necessidade de UTI				
Não	35 (87,5)	19 (95)	16 (80)	p=0,339
Sim	5 (12,5)	1 (5)	4 (20)	
Tempo de sondagem Vesical (dias)	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-2)	p=0,043

*Teste de Mann Whitney ou teste Chi quadrado com as correções para Yates ou teste exato de Fisher quando apropriado

4.3 MORBIDADE CIRÚRGICA E NECESSIDADE DE TRATAMENTO ADJUVANTE

A necessidade de tratamento complementar à cirurgia (taxa de utilização de adjuvância) e a morbidade associada aos procedimentos cirúrgicos estão descritos na Tabela 4.

Dez pacientes realizaram adjuvância com radioterapia, das quais 5 necessitaram do uso de tratamento sistêmico com quimioterapia de forma concomitante (Tabela 4).

Em relação a morbidade e mortalidade dos procedimentos cirúrgicos, padronizadas pela classificação de Clavien-Dindo (DINDO et al. 2004), não houve mortalidade pós-operatória em nenhum dos braços de tratamento, as

complicações pós operatórias foram similares ($p=0,100$) e caracterizadas por 6 pacientes que apresentaram complicações grau I, 2 do grupo da histerectomia extrafascial, ambas com infecção de ferida operatória, e 4 do braço da histerectomia radical modificada, uma com íleo paralítico autolimitado e as demais com infecção de ferida operatória (Tabela 4). Uma paciente, do braço da histerectomia extrafascial, apresentou uma infecção de ferida operatória mais grave e com manifestações sistêmicas, necessitando de reinternamento e antibioticoterapia, caracterizando-se como uma complicação grau II.

Tabela 4 - Descrição da realização de tratamento adjuvante e morbidade dos procedimentos cirúrgicos (Clavien – Dindo) das 40 pacientes incluídas no estudo e estratificadas pelo tipo de cirurgia.

<i>Variáveis</i>	<i>Mediana (IIQ) ou n (%)</i>			<i>p*</i>
	<i>Total</i>	<i>Histerectomia extrafascial</i>	<i>Histerectomia rad. mod.</i>	
Tratamento Adjuvante				
Não	30 (75)	14 (70)	16 (80)	p=0,480
Sim	10 (25)	6 (30)	4 (20)	
Complicações cirúrgicas				
Não	33 (82,5)	17 (85)	16 (80)	p=1,000
Sim	7 (17,5)	3 (15)	4 (20)	

*Teste de Mann Whitney ou teste Chi quadrado com as correções para Yates ou teste exato de Fisher quando apropriado

4.4 QUALIDADE DE VIDA

Nos resultados relacionados a qualidade de vida, houve similariedade nas escalas de funcionalidade física ou sintomas entre ambos os braços do estudo antes e 6 meses após o procedimento cirúrgico, assim como, na comparação entre o mesmo braço ao longo do tempo, exceto a função emocional, que melhorou no grupo de histerectomia radical modificada após 6 meses, quando comparado com o mesmo grupo de pacientes antes da cirurgia. (Tabela 5).

Tabela 5 - Descrição dos escores de qualidade de vida ao longo do tempo de acordo com a cirurgia realizada (EORTC QLQ-30).

EORTC Escala funcional	CIR	ANTES			DEPOIS			p**
		MED	MIN	MAX	MED	MIN	MA	
Física	RAD MOD	93,33	33,33	100	86,67	26,67	93,3	0,07
	EXTRA	93,33	53,33	100	93,33	73,33	100	0,44
	p*=	0,767			0,100			
Papel da Função	RAD MOD	75,00	0,00	100	66,67	16,67	100	0,78
	EXTRA	100	0,00	100	100	50,00	100	0,10
	p*=	0,386			0,052			
Emocional	RAD MOD	50,00	0,00	100	83,33	66,67	91,6	0,02
	EXTRA	58,33	16,67	100	83,33	25,00	100	0,61
	p*=	0,561			0,961			
Cognitiva	RAD MOD	91,67	66,67	100	100	66,67	100,	1,00
	EXTRA	83,33	50,00	100	100	50,00	100	0,46
	p*=	0,561			0,360			
Social	RAD MOD	100	50,00	100	100	66,67	100	1,00
	EXTRA	100	50,00	100	100	50,00	100	1,00
	p*=	0,897			0,720			
Global	RAD MOD	54,17	25,00	100	79,17	58,33	91,6	0,23
	EXTRA	83,33	41,67	100	83,33	50,00	100	0,55
	p*=	0,378			0,406			
EORTC Escala de sintomas								
Fadiga	RAD MOD	22,22	0,00	77,7	16,67	0,00	66,6	0,34
	EXTRA	19,44	0,00	88,8	0,00	0,00	44,4	0,34
	p*=	0,421			0,341			
Náuseas e vômitos	RAD MOD	0,00	0,00	83,3	0,00	0,00	33,3	0,28
	EXTRA	9,72	0,00	100	0,00	0,00	50,0	0,10
	p*=	0,957			0,550			
Dor	RAD MOD	25,00	0,00	100	16,67	0,00	100,	0,40
	EXTRA	0,00	0,00	100	0,00	0,00	50,0	0,07
	p*=	1,000			0,198			
Dispnéia	RAD MOD	0,00	0,00	66,6	0,00	0,00	100,	0,10
	EXTRA	4,86	0,00	66,6	0,00	0,00	33,3	0,10
	p*=	0,230			0,369			
Insônia	RAD MOD	0,00	0,00	100	0,00	0,00	33,3	0,10
	EXTRA	20,83	0,00	66,6	0,00	0,00	100	1,00
	p*=	0,142			0,664			
Perda de apetite	RAD MOD	0,00	0,00	66,6	0,00	0,00	33,3	1,00
	EXTRA	0,00	0,00	100	0,00	0,00	66,6	0,10
	p*=	0,365			0,562			
Constip.	RAD MOD	0,00	0,00	33,3	33,33	0,00	66,6	0,06
	EXTRA	0,00	0,00	100	33,33	0,00	66,6	0,24
	p*=	0,258			1,000			
Diarréia	RAD MOD	0,00	0,00	33,3	0,00	0,00	33,3	0,68
	EXTRA	2,43	0,00	33,3	0,00	0,00	66,6	0,59
	p*=	0,715			0,299			
Dific. financeira	RAD MOD	33,33	0,00	100	33,33	0,00	100	0,46
	EXTRA	0,00	0,00	100	33,33	0,00	100	0,58
	p*=	0,480			0,512			

*Teste de Mann Whitney e **Wilcoxon; MED – mediana, MIN – mínima, MAX – máxima, Constip.- constipação, Dific – dificuldade, CIR – cirurgia, RAD MOD – radical modificada, EXTRA – extrafascial.

4.5 SOBREVIDA LIVRE DE DOENÇA E SOBREVIDA GLOBAL

O desfecho primário, avaliado de forma preliminar, devido ao curto seguimento, cuja mediana é de 16,2 meses, será a sobrevida livre de doença em três anos, e na análise interina de 2 anos, foi de 95% e 100% nos braços histerectomia extrafascial e radical modificada, respectivamente ($p=0,405$) (Figura 4). Apenas uma paciente faleceu após 25 meses de seguimento, no grupo da histerectomia extrafascial, devido a progressão de doença regional. Essa foi a única paciente que apresentou recidiva da doença, iniciada cerca de 11 meses após o procedimento cirúrgico para o tratamento do câncer de colo uterino, e caracterizada inicialmente pela presença de uma tumoração inguinal (bulk linfonodal) e um linfedema homolateral, corroborada por um achado cirúrgico sugestivo de “linfangite carcinomatosa” na região pélvica, após uma laparotomia exploradora por um quadro de obstrução intestinal 14 meses após evidenciado o linfedema. O exame anatomo patológico inicial da paciente após a histerectomia extrafascial não evidenciou doença metastática em nenhum dos 18 linfonodos pélvicos dissecados na peça cirúrgica e só tinha como critério de mau prognóstico a invasão estromal profunda. Portanto, essa paciente não foi submetida à tratamento adjuvante.

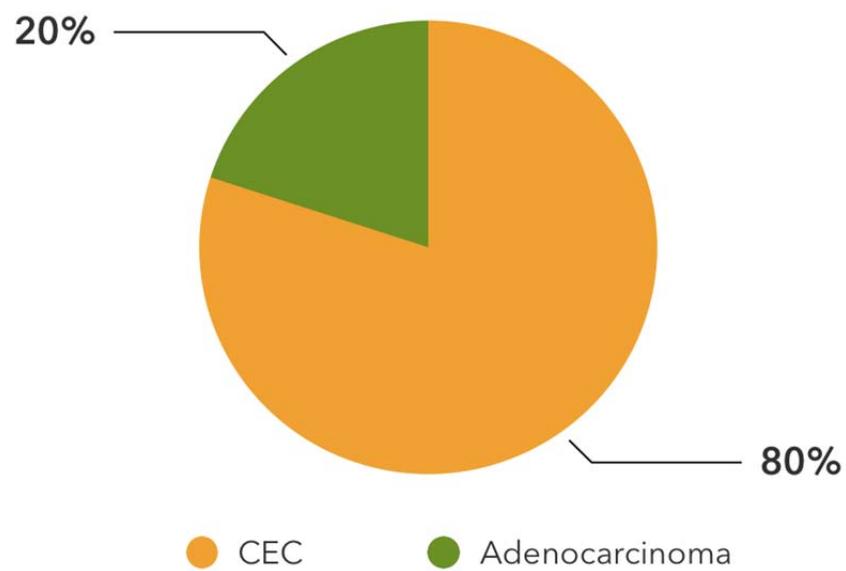
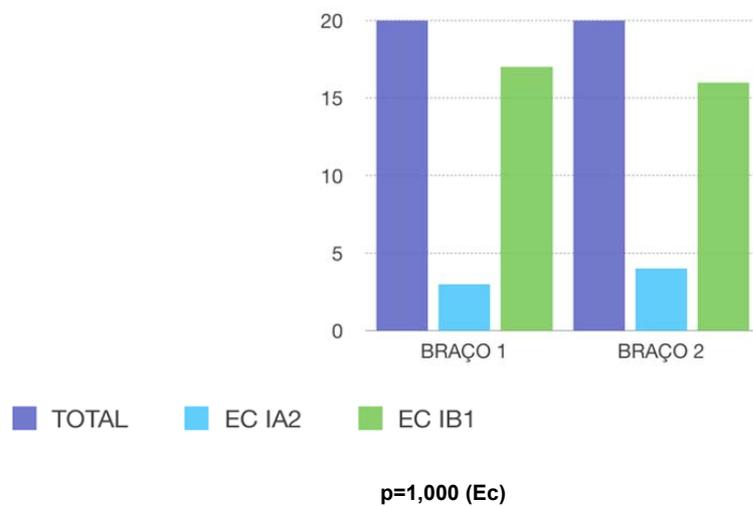


Figura 1 - Subtipos Histológicos.

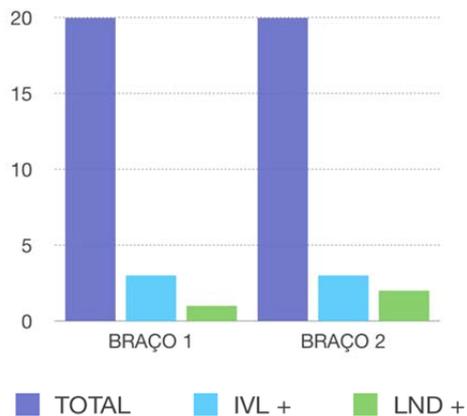


Braço 1 = Histerectomia extrafascial

Braço 2 = Histerectomia radical modificada

EC: estadiamento clínico.

Figura 2 - Estadiamento clínico por tipo de cirurgia



$p=0,802$ (IVL +)

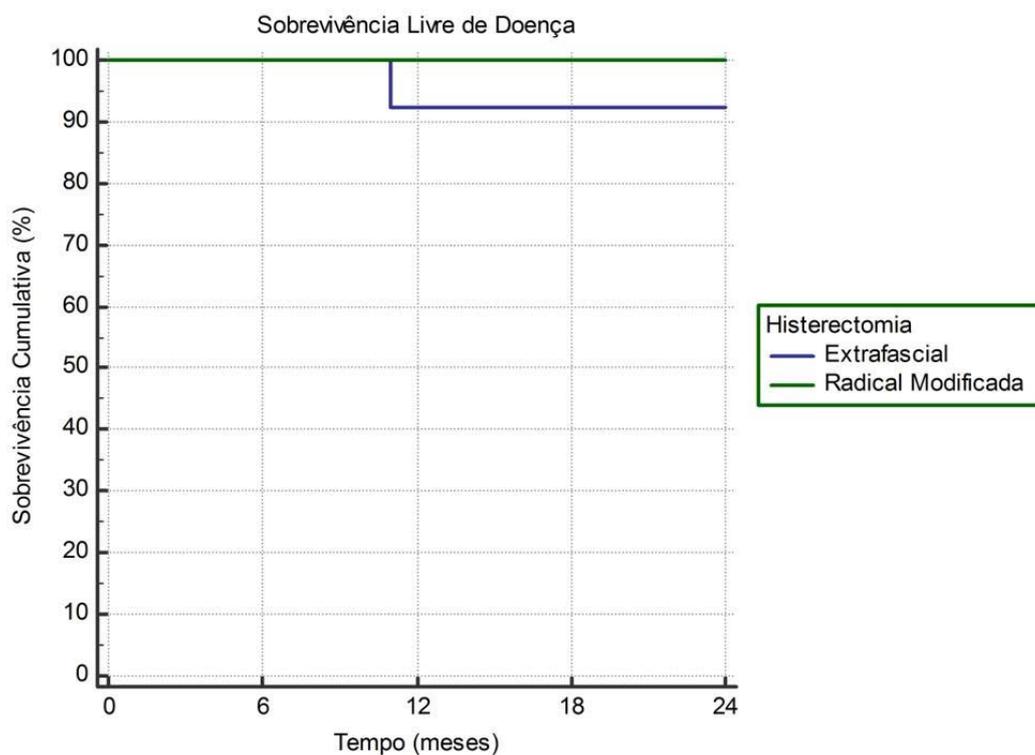
$p=1,000$ (LND +)

Braço 1 = Histerectomia extrafascial

Braço 2 = Histerectomia radical modificada

IVL: invasão vâsculo-linfática; LND: linfonodo

Figura 3 - Características da neoplasia por tipo de cirurgia



$(p=0,405)$

Figura 4 - Curva de sobrevida livre de doença – Kaplan-Meier

5 DISCUSSÃO

Três estudos internacionais, multi institucionais, prospectivos e ainda sem apresentação de resultados, estão avaliando o tratamento cirúrgico menos radical em pacientes com câncer de colo uterino inicial e de baixo risco (NCT01048853, NCT01658930 e NCT01649089). Todos incluem pacientes com características oncológicas parecidas com as de nosso estudo.

Todas as características descritivas, pré e pós-operatória (clínicas e anatomo patológicas) das pacientes de ambos os braços do estudo foram similares. Quando comparado a uma casuística nacional de pacientes com câncer de colo uterino inicial (BAIOCCHI et al. 2017), as características anatomo patológica do nosso estudo apresentaram algumas diferenças como uma prevalência maior do subtipo carcinoma escamo celular (CEC), presente em 80% dos casos contra 63 % das pacientes do A.C.Camargo Cancer Center. Em ambas as casuísticas o grau de diferenciação mais comum foi o G2. Invasão vasculo linfática, metástase parametrial e linfonodal foram menos frequentes na nossa casuística também muito provavelmente por se tratar de um perfil de pacientes em estadiamentos clínicos mais precoces, com 17,5 %, comparados com 3,8 % das pacientes com EC Ia2 e sem incluir o estadiamento clinico Ib2, incluído na casuística do A.C.Camargo Cancer Center (BAIOCCHI et al. 2017).

As pacientes do estudo foram estadiadas de forma habitual, como o preconizado pela FIGO, e factível nos serviços que participaram do projeto, com a realização do exame físico geral e ginecológico, sem o uso de exames de imagem, tais como Tomografia computadorizada ou Ressonância Magnética, o que pode ter corroborado com o achado de tumores maiores que 2 cm no estadiamento patológico (HRICAK et al. 2007; MOORE et al. 2008; KAMIMORI et al. 2011; SIEGEL et al. 2012), presentes em 8 casos, com tamanhos entre 2,3 cm até 4,1 cm, seis no grupo de histerectomia extrafascial e 2 no outro braço do estudo ($p=0,235$).

As dificuldades relacionadas ao grande número de pacientes com indicação de tratamentos cirúrgicos e centralização de procedimentos de alta complexidade em um número pequeno de hospitais terciários na nossa região contirbuíram também para um atraso entre a indicação da cirurgia e a realização da mesma, o que pode ter também influenciado nesse número de pacientes com tumores maiores que 2 cm evidenciados no resultado final do anatomo patológico, o que passa a ser um dado interessante pois reflete a realidade do tratamento das pacientes com câncer de colo uterino na região e nos serviços envolvidos. Porém, como não houve significância estatística na diferença entre os braços do estudo, no que diz respeito a presença de pacientes com tumores maiores que 2 cm, e por ser um estudo randomizado, com grupos homogêneos, esse dado não deve interferir nos resultados.

A mediana do tempo cirúrgico no estudo foi de 150 e 199,5 minutos para o grupo de Histerectomia extrafascial e histerectomia radical modificada

respectivamente, mais longo que o tempo descrito na literatura, como na casuística europeia (LANDONI et al. 2001), que foi de 135 e 180 minutos para histerectomias classe II e III. Na nossa casuística, o tempo cirúrgico foi maior no grupo de pacientes submetidas à Histerectomia radical modificada, com uma diferença de 49,5 minutos na mediana entre ambos os procedimentos ($p=0,003$), o que já era esperado devido à maior complexidade cirúrgica da mesma, quando comparada a histerectomia extrafascial, assim como o tempo de sondagem vesical, justificável provavelmente por uma medida de precaução geralmente mais rigorosa em procedimentos mais complexos, e cuja mediana foi de 1 em ambos os grupos, porém com uma diferença entre o IIQ, de 1-1 x 1-2 ($p=0,043$) para histerectomia extrafascial e radical modificada, respectivamente. A necessidade de pós-operatório em UTI (Unidade de terapia intensiva), cuja indicação ficou a cargo dos médicos assistentes (cirurgião e anestesista), sem que houvesse mudança da rotina de cada serviço, também foi maior no grupo controle, porém sem significância estatística ($p=0,339$). O tempo de internamento foi similar entre os grupos, com uma mediana de 2 dias em ambos ($p=0,513$).

A histerectomia extrafascial por ser caracterizada por uma cirurgia mais simples, com necessidade de ressecção menos radical dos tecidos peri uterinos, em teoria, apresenta menor possibilidade de complicações nervosa, urinárias e retais, tais como lesões do plexo autonômico, atonia ou incontinência urinária, fistulas urinarias ou retais, e ureterohidronefrose, por

exemplo. Porém, as complicações pós-operatórias foram similares entre os dois grupos de tratamento.

A taxa de pacientes esperadas para a realização de tratamento adjuvante era de 14% dos casos (PARK et al. 2011), contudo, o fato de algumas das pacientes apresentarem o tumor maior que 2 cm no anatomo patológico, também sem diferença significativa entre os grupos ($p=0,235$), caracterizou o perfil de pacientes com neoplasias mais agressivas, assim como, a falta de padronização devido a heterogenidade dos profissionais envolvidos, e também, a decisão da realização ou não de um tratamento complementar ter sido feito também em outras cidades e centros que não fizeram parte do estudo fez com que houvesse um aumento na realização de adjuvância em relação ao esperado, para 30% no grupo de histerectomia extrafascial e 20 % no grupo de histerectomia radical modificada ($p=0,480$), nas quais, 15% e 10% entre todas as pacientes do estudo fizeram além da radioterapia, quimioterapia, nos grupos de histerectomia extrafascial e radical modificada respectivamente. Outro fator que pode justificar a realização de adjuvância maior do que o habitual segundo a literatura internacional (PARK et al. 2011) é a falta de informações importantes nos laudos de anatomo patológico na rotina das instituições envolvidas, já descritos em casuísticas anteriores (BATISTA et al. 2013), que relatam tratamento adjuvante em cerca de 62% das pacientes com câncer de colo uterino operadas. Realidade essa inclusive, que após esse projeto, deve apresentar uma padronização mais efetiva após esses resultados

apresentados, vislumbrando uma diminuição na indicação desses tratamentos complementares para esse subgrupo populacional.

Apenas uma paciente teve comprometimento parametrial, e além do mesmo, na peça cirúrgica foram evidenciados outros fatores de mal prognóstico como tamanho maior que 2 cm (2,5 cm), invasão estromal de mais de 1 cm (1,5 cm), presença de invasão vasculo linfática e metástase para 6 dos 16 linfonodos dissecados. Ela foi submetida a adjuvância com radioquimioterapia.

Todas as pacientes do estudo apresentaram as margens livres na peça cirúrgica, fato nem sempre relatado em outras casuísticas (TWU et al. 2016), o que pode ser questionado (CARNEIRO 2016), afinal, consiste numa informação muito importante e considerado como um fator importante não só para indicação de tratamento adjuvante (PETERS et al. 2000; MONK et al. 2005), mas também como um dado relacionado à diminuição de sobrevida em estudo clássico (BARBER et al. 1968). Ainda em relação às margens cirúrgicas, apesar de poderem não estar associados com recidiva em análises multivariadas, quando encontra-se exígua, correspondem a um fator de risco para recorrência quando comprometidas (MCCANN et al. 2013).

A imensa maioria das pacientes não apresentaram entendimento suficiente para o preenchimento do questionário de qualidade de vida QLQ-C30 (versão 3.0, validada para a língua portuguesa brasileira) da *European Organisation for Research and Treatment of Cancer-EORTC*, (Anexo 1), preenchidos com entendimento adequado por 8 pacientes do braço de

histerectomia radical modificada e 9 do grupo de histerectomia extrafascial, no total de 17 das 40 pacientes do estudo. Apesar do estudo não avaliar o nível de escolaridade das pacientes, dados na literatura com pacientes com câncer de colo uterino tratados em nossa região evidenciaram um nível de escolaridade muito baixo, com apenas 14% das pacientes com mais de 8 anos frequentando a escola (DE AZEVEDO et al. 2017).

Um dos problemas relacionados com uma conduta de cirurgias mais simples em detrimento de procedimentos mais radicais já consagrados no tratamento do câncer está na aceitação da mudança, que mesmo com a possibilidade de melhora de qualidade de vida nos casos das pacientes, como com a diminuição das morbidades cirúrgicas para os cirurgiões, o receio da piora nos resultados oncológicos pode prevalecer (GUNGORDUK et al. 2018).

Portadoras de câncer do colo uterino de baixo risco apresentam melhor prognóstico e podem ser curadas com cirurgias menos radicais, beneficiando-se de menor morbidade cirúrgica sem aparente comprometimento dos resultados do tratamento empregado (TSENG et al. 2018).

É importante frisar que estudos de superioridade podem falhar em relação à definição de não inferioridade, e que a partir do momento que existe a falta de evidência de superioridade não necessariamente significa a evidência da não inferioridade e nem equivalência entre os tratamentos avaliados.

Para um procedimento cirúrgico menos agressivo como o proposto, a presença de não inferioridade já pode justificar a mudança de conduta, visto que um tratamento menos mórbido não inferior a um outro que acrescenta uma área de ressecção e manipulação cirúrgica, deve ser priorizado vislumbrando uma melhor assistência a essa população específica estudada no projeto.

Assim, em atenção às prioridades estratégicas apontadas pelo Ministério da Saúde e órgãos estaduais de saúde para as pesquisas clínicas em saúde, especialmente no que tange a atenção às pessoas com câncer, este estudo se justificou pela possibilidade de aprimoramento da indicação de diferentes técnicas cirúrgicas empregadas no tratamento do câncer de colo uterino, contribuindo para melhorar as estratégias terapêuticas em nossa população, na qual são observadas altas prevalências desta neoplasia.

O protocolo em estudo foi factível, o recrutamento do estudo foi encerrado em abril de 2018 e o resultado com os dados preliminares aqui apresentados. O estudo foi iniciado num único hospital (HCP), porém, outras instituições participantes foram agregadas: o IMIP, a SCMM e o A.C. Camargo Cancer Center, incrementando assim a taxa de recrutamento. Quatro instituições oncológicas fizeram parte do projeto, que envolveu 3 estados nacionais (Pernambuco, Alagoas e São Paulo), o que possibilitou um intercâmbio científico que somente acrescentou conhecimentos e possibilitou um aperfeiçoamento no tratamento oncológico de nossas pacientes.

Desta maneira, esta tese esteve focada em somar conhecimentos científicos prévios sobre o tratamento da referida neoplasia, de modo a incrementar os resultados de seu tratamento cirúrgico por meio da avaliação de um procedimento cirúrgico que agregue baixa morbimortalidade pós-operatória sem, no entanto, comprometer o potencial de cura do tratamento cirúrgico.

6 CONCLUSÃO

Este ensaio clínico foi pioneiro no nosso país. A histerectomia extrafascial apresentou uma baixa morbidade e mostrou-se segura no tratamento das pacientes com câncer de colo uterino inicial e não parece ser inferior à histerectomia radical modificada nesse contexto, e a parametrectomia talvez seja desnecessária nesse subgrupo populacional;

A avaliação interina sugere não haver diferença entre os grupos na sobrevida livre de doença;

Não houve diferença na morbidade cirúrgica, as custas de um tempo cirúrgico e necessidade de sondagem vesical maiores no grupo de pacientes submetidos à histerectomia radical modificada;

Não houve diferença na qualidade de vida ou na realização de tratamento adjuvante relacionado ao tipo de cirurgia;

A análise final do desfecho primário é esperada antes da realização da conclusão final.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organisation for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. **J Natl Cancer Institute** 1993; 85:365-76.

Al-Kalbani M, McVeigh G, Nagar H, McCluggage WG. Do FIGO stage IA and small (≤ 2 cm) IB1 cervical adenocarcinomas have a good prognosis and warrant less radical surgery? **Int J Gynecol Cancer** 2012; 22:291-5.

Baiocchi G, de Brot L, Faloppa CC, et al. Is parametrectomy always necessary in early-stage cervical cancer? **Gynecol Oncol** 2017; 146:16-9.

Barber H R, Pece G, Brunschwig A. Operative management of patients previously operated upon for a benign lesion with cervical cancer as a surprise finding. **Am J Obstet Gynecol** 1968; 101:959-65.

Batista TP, Bezerra AL, Martins MR, Carneiro VC. How important is the number of pelvic lymph node retrieved to locoregional staging of cervix cancer? **Einstein Sao Paulo** 2013; 11:451-5.

Benedet JL, Bender H, Jones H 3rd, Ngan HY, Pecorelli S. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. **Int J Gynaecol Obstet** 2000; 70:209-62.

Bezerra AL, Martins MR, Bezerra SM, Figueiroa JN, Batista TP. Class II radical hysterectomy for stage I-IIA cervix cancer: prognostic factors associated to recurrence and survival in a Northeast Brazil experience. **J Surg Oncol** 2011; 104:255-9.

Biliatis I, Kucukmetin A, Patel A, et al. Small volume stage 1B1 cervical cancer: is radical surgery still necessary? **Gynecol Oncol** 2012; 126:73-7.

Carneiro VCG. Comments: prognostic factors and impact of adjuvant therapy on survival in early-stage cervical adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma after primary radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: a Taiwanese Gynecologic Oncology Group (TGOG) Study. **Surg Oncol** 2016; 25:467.

Chiantera V, Vizzielli G, Lucidi A, Gallotta V, et al. Laparoscopic radical hysterectomy in cervical cancer as total mesometrial resection (L-TMMR): a multicentric experience. **Gynecol Oncol** 2015; 139:47-51.

Cibula D, Abu-Rustum NR. Pelvic lymphadenectomy in cervical cancer: surgical anatomy and proposal for a new classification system. **Gynecol Oncol** 2010; 118:93-4.

Cibula D, Abu-Rustum NR, Benedetti-Panici P, et al. New classification system of radical hysterectomy: Emphasis on a three-dimensional anatomic template for parametrial resection. **Gynecol Oncol** 2011; 122:264-8.

Cibula D, Pötter R, Planchamp F, et al. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients with Cervical Cancer. **Radiother Oncol** 2018; 127:404-16.

Covens A, Rosen B, Murphy J, et al. How important is removal of the parametrium at surgery for carcinoma of the cervix? **Gynecol Oncol** 2002; 84:145-9.

de Azevedo CRAS, Thuler LCS, de Mello MJG, et al. Phase II trial of neoadjuvant chemotherapy followed by chemoradiation in locally advanced cervical cancer. **Gynecol Oncol** 2017; 146:560-5.

Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. **Ann Surg** 2004; 240:205-13.

Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. **AJCC cancer staging manual**. 7th ed. New York: Springer; 2010. Cervix uteri; p.473-79.

Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). **Eur J Cancer** 2009; 45:228-47.

Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. **The EORTC QLQ-C30 scoring manual**. 3rd ed. Brussels: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Brussels; 2001.

Fokom Domgue J, Schmeler KM. Conservative management of cervical cancer: Current status and obstetrical implications. **Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol** 2019; 55:79-92.

Frumovitz M, Sun CC, Schmeler KM, Deavers MT, Dos Reis R, Levenback CF. Parametrial involvement in radical hysterectomy specimens for women with early-stage cervical cancer. **Obstet Gynecol** 2009; 11:493-99.

Gemer O, Eitan R, Gdalevich M, et al. Can parametrectomy be avoided in early cervical cancer? An algorithm for the identification of patients at low risk for parametrial involvement. **Eur J Surg Oncol** 2013; 39:76-80.

Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Allen C, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015. **JAMA Oncol** 2017; 3:524-48.

Gungorduk K, Kocian R, Basaran D, Turan T, Ozdemir A, Cibula D. Are patients and physicians willing to accept less-radical procedures for cervical cancer? **J Gynecol Oncol** 2018; 29:50.

Höckel M, Horn LC, Hentschel B, Höckel S, Naumann G. Total mesometrial resection: high resolution nerve-sparing radical hysterectomy based on developmentally defined surgical anatomy. **Int J Gynecol Cancer** 2003, 13:791-803.

Hricak H, Gatsonis C, Coakley FV, et al. Early invasive cervical cancer: CT and MR imaging in preoperative evaluation - ACRIN/GOG comparative study of diagnostic performance and interobserver variability. **Radiology** 2007; 245:491-8.

Kamimori T, Sakamoto K, Fujiwara K, et al. Parametrial involvement in FIGO stage IB1 cervical carcinoma diagnostic impact of tumor diameter in preoperative magnetic resonance imaging. **Int J Gynecol Cancer** 2011; 21:349-54.

Kato T, Takashima A, Kasamatsu T, et al. Clinical tumor diameter and prognosis of patients with FIGO stage IB1 cervical cancer (JCOG0806-A). **Gynecol Oncol** 2015; 137:34-9.

Kimmig R, Wimberger P, Buderath P, Aktas B, Iannaccone A, Heubne M. Definition of compartment-based radical surgery in uterine cancer: radical hysterectomy in cervical cancer as 'total mesometrial resection (TMMR)' by M Höckel translated to robotic surgery (rTMMR). **World J Surg Oncol** 2013; 11:211.

Kinney WK, Hodge DO, Egorshin EV, Ballard DJ, Podratz KC. Identification of a low-risk subset of patients with stage IB invasive squamous cancer of the cervix possibly suited to less radical surgical treatment. **Gynecol Oncol** 1995; 57:3-6.

Landoni F, Maneo A, Cormio G, Perego P, Milani R, Caruso O, Mangioni C. Class II versus class III radical hysterectomy in stage IB/IIA cervical cancer: a prospective randomized study. **Gynecol Oncol** 2001; 80:3-12.

Landoni F, Maneo A, Zupardiel I, Zanagnolo V, Mangioni C. Class I versus class III radical hysterectomy in stage IB1-IIA cervical cancer: a prospective randomized study. **Eur J Surg Oncol** 2012; 38:203-9.

Magrina JF, Goodrich MA, Weaver AL, et al. Modified radical hysterectomy: morbidity and mortality. **Gynecol Oncol** 1995; 59:277-82.

McCann GA, Taege SK, Boutsicaris CE, et al. The impact of close surgical margins after radical hysterectomy for early-stage cervical cancer. **Gynecol Oncol** 2013; 128:44-8.

Michalas S, Rodolakis A, Voulgaris Z, et al. Management of early-stage cervical carcinoma by modified (type II) radical hysterectomy. **Gynecol Oncol** 2002; 85: 415-22.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. **Estimativa/2018 Incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA; 2018.

Monk BJ, Wang J, Im S, Stock RJ, et al. Rethinking the use of radiation and chemotherapy after radical hysterectomy: a clinical-pathologic analysis of a Gynecologic Oncology Group/Southwest Oncology Group/Radiation Therapy Oncology Group trial. **Gynecol Oncol** 2005; 96:721-8.

Moore DH. Surgical staging and cervical cancer: after 30 years, have we reached a conclusion? **Cancer** 2008; 112:1874-6.

[NCCN] Clinical Practice Guidelines in Oncology. **Cervical cancer**. 2018. Available from: <URL:<http://www.nccn.org>> [2019 jan 12]

Neuenschwander B, Rouyrre N, Hollaender N, Zuber E, Branson M. A proof of concept phase II non-inferiority criterion. **Stat Med** 2011; 30:1618-27.

Pareja R, Echeverri L, Rendon G, et al. Radical parametrectomy after 'cut-through' hysterectomy in low-risk early-stage cervical cancer: time to consider this procedure obsolete. **Gynecol Oncol** 2018; 149:520-4.

Park JY, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim YT, Nam JH. Outcomes after radical hysterectomy according to tumor size divided by 2-cm interval in patients with early cervical cancer. **Ann Oncol** 2011; 22:59-67.

Pecorelli S, Zigliani L, Odicino F. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. **Int J Gynaecol Obstet** 2010; 108:176.

Peters WA 3rd, Liu PY, Barrett RJ 2nd, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. **J Clin Oncol** 2000; 18:1606-13.

Piver MS, Rutledge F, Smith JP. Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. **Obstet Gynecol** 1974; 44:265-72.

Plante M, Renaud MC, Sebastianelli A, Gregoire J. Simple vaginal trachelectomy: a valuable fertility-preserving option in early-stage cervical cancer. **Int J Gynecol Cancer** 2017; 27:1021-7.

Pluta M, Rob L, Charvat M, et al. Less radical surgery than radical hysterectomy in early stage cervical cancer: a pilot study. **Gynecol Oncol** 2009; 113:181-4.

Querleu D, Morrow CP. Classification of radical hysterectomy. **Lancet Oncol** 2008; 9:297-303.

Querleu D, Cibula D, Abu-Rustum NR. Update on the querleu-morrow classification of radical hysterectomy. **Ann Surg Oncol** 2017; 24:3406-12.

Ramirez PT, Pareja R, Rendón GJ, Millan C, Frumovitz M, Schmeler KM. Management of low-risk early-stage cervical cancer: should conization, simple trachelectomy, or simple hysterectomy replace radical surgery as the new standard of care? **Gynecol Oncol** 2014; 132:254-9.

Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, et al. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2006; 65:169-76.

Schmeler KM, Frumovitz M, Ramirez PT. Conservative management of early stage cervical cancer: Is there a role for less radical surgery? **Gynecol Oncol** 2011; 120:321-5.

Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, Lentz SS, Muderspach LI, Zaino RJ. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: a Gynecologic Oncology Group Study. **Gynecol Oncol** 1999; 73:177-83.

Siegel CL, Andreotti RF, Cardenes HR, et al. ACR Appropriateness Criteria(R) pretreatment planning of invasive cancer of the cervix. **J Am Coll Radiol** 2012; 9:395-402.

Smith AL, Frumovitz M, Schmeler KM, et al. Conservative surgery in early-stage cervical cancer: what percentage of patients may be eligible for conization and lymphadenectomy? **Gynecol Oncol** 2010; 119:183-6.

Stegeman M, Louwen M, van der Velden J, et al. The incidence of parametrial tumor involvement in select patients with early cervix cancer is too low to justify parametrectomy. **Gynecol Oncol** 2007; 105:475-80.

Strnad P, Robova H, Skapa P, et al. A prospective study of sentinel lymph node status and parametrial involvement in patients with small tumour volume cervical cancer. **Gynecol Oncol** 2008; 109:280-4.

Torre L, Siegel R, Ward E, Jemal A. Global cancer incidence and mortality rates and trends--an update. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev** 2016; 25:16-27.

Tseng JH, Aloisi A, Sonoda Y, et al. Less versus more radical surgery in stage IB1 cervical cancer: a population-based study of long-term survival. **Gynecol Oncol** 2018; 150:44-9.

Twu NF, Ou YC, Liao CI, et al. Prognostic factors and impact of adjuvant therapy on survival in early-stage cervical adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma after primary radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: a Taiwanese Gynecologic Oncology Group (TGOG) Study. **Surg Oncol** 2016; 25:229-35.

Vranes B, Milenkovic S, Radojevic M, Soldatovic I, Kesic V. Risk of parametrial spread in small stage I cervical carcinoma: pathology review of 223 cases with a tumor diameter of 20 mm or less. **Int J Gynecol Cancer** 2016; 26:416-21.

Wright JD, Grigsby PW, Brooks R, et al. Utility of parametrectomy for early stage cervical cancer treated with radical hysterectomy. **Cancer** 2007; 110:1281-6.

Xiong Y, Liu JH, Zheng M, Cao LP, Liang LZ. Use of preoperative clinicopathologic characteristics to identify patients with low-risk cervical cancer suitable for Piver class II radical hysterectomy. **Int J Gynaecol Obstet** 2013; 122:52-6.

Anexo 1 - Questionários QLQ-C30 EORTC, versão 3.0.

PORTUGUESE (BRAZIL)



EORTC QLQ-C30 (versão 3.0.)

Nós estamos interessados em alguns dados sobre você e sua saúde. Responda, por favor, a todas as perguntas fazendo um círculo no número que melhor se aplica a você. Não há respostas certas ou erradas. As informações que você fornecer permanecerão estritamente confidenciais.

Por favor, preencha suas iniciais:

Sua data de nascimento (dia, mês, ano):

Data de hoje (dia, mês, ano):

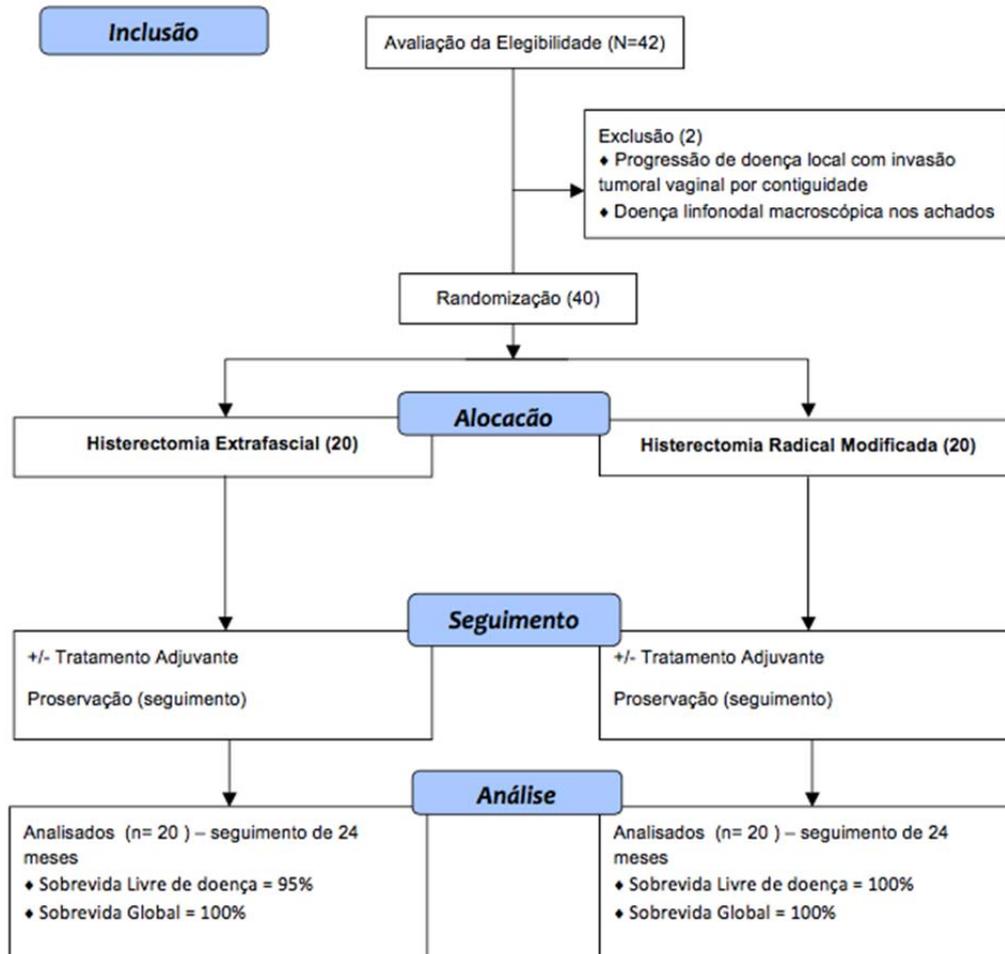
31

	Não	Pouco	Modera- damente	Muito
1. Você tem alguma dificuldade quando faz grandes esforços, por exemplo carregar uma bolsa de compras pesada ou uma mala?	1	2	3	4
2. Você tem alguma dificuldade quando faz uma longa caminhada?	1	2	3	4
3. Você tem alguma dificuldade quando faz uma curta caminhada fora de casa?	1	2	3	4
4. Você tem que ficar numa cama ou na cadeira durante o dia?	1	2	3	4
5. Você precisa de ajuda para se alimentar, se vestir, se lavar ou usar o banheiro?	1	2	3	4
Durante a última semana:				
6. Tem sido difícil trabalhar ou realizar suas atividades diárias?	1	2	3	4
7. Tem sido difícil praticar seu hobby ou participar de atividades de lazer?	1	2	3	4
8. Você teve falta de ar?	1	2	3	4
9. Você tem tido dor?	1	2	3	4
10. Você precisou repousar?	1	2	3	4
11. Você tem tido problemas para dormir?	1	2	3	4
12. Você tem se sentido fraco/a?	1	2	3	4
13. Você tem tido falta de apetite?	1	2	3	4
14. Você tem se sentido enjoado/a?	1	2	3	4
15. Você tem vomitado?	1	2	3	4
16. Você tem tido prisão de ventre?	1	2	3	4

Por favor, passe à página seguinte

Anexo 2 - Fluxograma do estudo

Fluxograma do Estudo (CONSORT*)



* CONSORT – *Consolidated Standards of Reporting Trials*. Fluxograma de estudo segundo o CONSORT 2010. Detalhes em www.consort-statement.org.

Apêndice 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido-TCLE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

“ENSAIO CLÍNICO FASE II DE NÃO-INFERIORIDADE, RANDOMIZADO E CONTROLADO, PARA AVALIAÇÃO DA HISTERECTOMIA EXTRAFASCIAL NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE COLO UTERINO EM ESTÁDIO IA2-IB1 ≤2cm”

Pesquisadores responsáveis: Dr. Vandrê Cabral Gomes Carneiro, Dr. Thales Paulo Batista e Dr. Manoel Rodrigues de Andrade Neto.

Instituição a que pertencem os pesquisadores: HCP / IMIP

Telefones para contato: (81) 2122-4100, ramal 5688.

A senhora está sendo convidada a participar do projeto de pesquisa: “**ENSAIO CLÍNICO FASE II DE NÃO-INFERIORIDADE, RANDOMIZADO E CONTROLADO, PARA AVALIAÇÃO DA HISTERECTOMIA EXTRAFASCIAL NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE COLO UTERINO EM ESTÁDIO PRECOCE**”, de responsabilidade dos pesquisadores Dr. Vandrê Cabral Gome Carneiro e Dr. Thales Paulo Batista. Para que a senhora/senhorita possa decidir se quer participar ou não, precisa conhecer os benefícios, os riscos e as consequências pela sua participação. Este documento é chamado de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e tem esse nome porque a senhora/senhorita só deve aceitar participar desta pesquisa depois de ter lido e entendido este documento. Leia as informações com atenção e converse com o pesquisador responsável e com a equipe da pesquisa sobre quaisquer dúvidas que a senhora/senhorita tenha. Caso haja alguma palavra ou frase que a senhora/senhorita não entenda, converse com a pessoa responsável por obter este consentimento, para maiores esclarecimentos. Caso prefira, converse com os seus familiares, amigos e com a equipe médica antes de tomar uma decisão. Se tiver dúvidas depois de ler estas informações, entre em contato com o pesquisador responsável.

O útero é um órgão do corpo humano que se localiza no abdome (barriga) e se divide em corpo, local onde os bebês são gerados, e o colo uterino, canal por onde sai o produto da menstruação para se exteriorizar na vagina. O colo uterino tem função meramente estrutural e de sustentação do útero na cavidade

abdominal. Porém existem doenças que são mais frequentes neste local do útero, uma delas é o câncer de colo uterino. As formas de tratamento para este tipo de tumor são a conização (retirada de parte do colo uterino em forma de cone), traquelectomia (retirada ampliada, mas apenas do colo uterino), histerectomia (retirada total do útero: corpo e colo), radioterapia e quimioterapia, dentre outros menos comuns.

Este trabalho quer avaliar o tratamento das mulheres que possuem o câncer de colo uterino em estágio (fase) inicial com **cirurgia histerectomia simples (retirada do útero) ou histerectomia radical (retirada do útero e tecidos próximos ao útero)**, sorteando as pacientes/participantes para receber um ou outro tipo de tratamento. Ele está sendo desenvolvido sob a coordenação do HCP – Hospital de Câncer de Pernambuco, e envolve a participação de outros hospitais brasileiros, como o IMIP – Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (Recife – PE), a SCMM – Santa Casa de Misericórdia de Maceió (Maceió – AL) e o A.C.Camargo Cancer Center (São Paulo – SP), além de outros que também possam vir a participar no futuro.

Seu objetivo é avaliar se a histerectomia simples pode ser usada com segurança e ter capacidade de controle da doença iguais à cirurgia radical para os pacientes com tumores de colo uterino em estágios iniciais, reduzindo os incômodos relacionados a cirurgia radical, o que melhoraria sua qualidade de vida, sem que se alterasse os benefícios da mesma na cura ou melhora da sobrevida das pacientes.

Aqui, lembramos que a qualidade de vida das pacientes será avaliada por meio dos questionários QLQ-C30 v.3, que representa a versão para a língua portuguesa brasileira de um questionário mundialmente utilizado para a avaliação da qualidade de vida de pacientes com câncer ginecológico e do colo uterino. Este questionário será aplicado imediatamente antes do início do tratamento (durante a admissão para o procedimento cirúrgico) e cerca de seis meses após sua realização, mas as participantes que se sentirem desconfortáveis com suas perguntas, não serão obrigadas a responder o que lhes causar constrangimento e/ou desconforto. No mais, acreditamos que a realização deste estudo se justifique pelo benefício às pacientes no tocante aos incômodos relacionados à cirurgia que prejudicam o bem estar das pacientes. Desta maneira, também poderá promover a aquisição de conhecimentos que

servirão para o melhorar o tratamento das pacientes com câncer do colo uterino. Assim, os autores acreditam que a realização de cirurgias menos radicais poderiam minimizar os incômodos e complicações associadas ao tratamento do câncer de colo uterino, de modo que o benefícios deste tipo de tratamento menos radical se concentrariam na possibilidade de controle da doença, com reduzidas taxas de complicações, ao passo que os riscos envolveriam a possibilidade remota de menor controle local da doença. Por outro lado, os dados da literatura não têm demonstrado este fato e apontam para a segurança na utilização destes procedimentos. A fim de confirmar essa premissa, programou-se uma análise interina da morbimortalidade do procedimento (ou seja, revisão periódica dos resultados do estudo), após coletados metade dos casos propostos para análise. Nela, serão adotadas as taxas de complicação encontradas na literatura como limites de segurança para a continuidade deste protocolo de estudo. Aqui, importante esclarecer que toda a equipe médica envolvida com o projeto, com o apoio permanente dos demais profissionais de saúde do IMIP, estarão atentos ao diagnóstico e tratamento de qualquer uma das complicações que possam vir a ocorrer.

A participação neste estudo é voluntária, não oferecerá nenhum benefício financeiro e aqueles que concordarem em participar poderão desistir a qualquer momento, sendo retirado seu consentimento e não havendo nenhum prejuízo para seu atendimento no serviço em que vem sendo atendida. Os participantes não serão identificados em nenhum momento da pesquisa, mantendo-se o sigilo, inclusive, na publicação dos resultados obtidos. Para tanto, os pesquisadores responsáveis se comprometem a manter sob sua guarda e sigilo os termos de consentimento com as informações pessoais dos participantes do estudo, ao passo que as planilhas de dados utilizadas para as análise do estudo não apresentarão identificação direta dos participantes. Ressalta-se que os participantes da pesquisa que vierem a sofrer qualquer tipo de dano previsto ou não no termo de consentimento, e resultante de sua participação no estudo, terão direito à assistência integral gratuita e pelo tempo que for necessária, conforme Resolução CNS 466/2012.

Os pesquisadores responsáveis pelo projeto no IMIP, Dr. Vandrê Cabral Gomes Carneiro e Dr. Thales P. Batista dos Serviços de Cirurgia/Oncologia e Ginecologia, respectivamente; poderão ser contatados pelo telefone (81) 2122-

4100, ramal 5688, para esclarecimentos ou para responder a qualquer questionamento e/ou outras informações solicitadas. Aqui, cabe mencionar que este projeto de estudo foi avaliado e aprovado pelos Comitê de Ética em Pesquisa do IMIP e demais centros participantes, os quais representam órgãos colegiados, composto por profissionais de diferentes áreas do conhecimento e por representantes da comunidade, responsáveis pela avaliação ética e metodológica dos projetos de pesquisa que envolvam seres humanos. Em caso de eventuais dúvidas ou solicitação de esclarecimentos, o Comitê de Ética em Pesquisa do IMIP poderá ser consultado através dos telefones (81) 2122-4756, e-mail comitedeetica@imip.org.br, ou pessoalmente, no horário das 7h às 11h30 e das 13h30 às 16h. Este comitê funciona em dias úteis, nas dependências do IMIP, situado à Rua dos Coelhos, no 300, Boa Vista, Diretoria de Pesquisa do IMIP, Prédio Administrativo Orlando Onofre, 1o Andar. Uma cópia deste projeto também foi submetido aos CEPs do IMIP e demais centros participantes para o consentimento destas instituições, as quais podem ser contatados pelos correspondentes e-mails e telefones: 1. HCP, cep@hcp.org.br, (81) 3217-8005; 2. A.C.Camargo, cep_hcancer@accamargo.org.br, (11) 2189-5020, 3. SCMM, cep@hcp.org.br, (81) 3217-8005 (O CEP responsável pela SCMM é o mesmo CEP do HCP).

Atendendo às recomendações éticas vigentes, este termo de consentimento será elaborado em duas vias, rubricadas em todas as suas páginas e assinadas, ao seu término, pelo convidado a participar da pesquisa, ou por seu representante legal, assim como pelo pesquisador responsável, ou pela (s) pessoa (s) por ele delegada (s). Uma das vias será retida com os pesquisadores responsáveis e a outra será entregue à participante da pesquisa ou seus representantes legais. Além disso, todos aqueles que participarem da pesquisa, e/ou seus responsáveis legais, terão direito a informações quanto ao andamento do seu tratamento, assim como, o acesso aos resultados do estudo e de exames realizados.

CONSENTIMENTO

Li as informações acima e entendi o propósito do estudo. Ficaram claros para mim quais são procedimentos a serem realizados, riscos, benefícios e a garantia de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que a minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso aos dados e

de esclarecer minhas dúvidas a qualquer tempo. Entendo que meu nome não será publicado e toda tentativa será feita para assegurar o meu anonimato. Concordo voluntariamente em participar desta pesquisa e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidade ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido. Eu, por intermédio deste, dou livremente meu consentimento para participar nesta pesquisa.

_____ Data: _____

(Nome e Assinatura do Participante)

_____ Data: _____

(Nome e Assinatura do Responsável Legal/Testemunha Imparcial) [quando pertinente]

Eu, abaixo assinado, expliquei completamente os detalhes relevantes desta pesquisa ao paciente indicado acima e/ou pessoa autorizada para consentir pelo mesmo. Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente para a participação desta pesquisa.

_____ Data: _____

(Nome e Assinatura do Responsável pela Obtenção do Termo)