



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”  
FACULDADE DE MEDICINA**

**Rodrigo Takeshi Chihara**

**AVALIAÇÃO DE TAXAS E TEMPO DE RECIDIVA DAS  
DISPLASIAS CERVICAIS EM MULHERES  
APRESENTANDO MARGENS COMPROMETIDAS APÓS  
PROCEDIMENTO EXCISIONAL**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Tocoginecologia.

**Orientador: Prof. Dr. Daniel Spadoto Dias**  
**Coorientadora: Profa. Dra. Flávia Neves Bueloni Dias**

**Botucatu  
2021**

Rodrigo Takeshi Chihara

AVALIAÇÃO DE TAXAS E TEMPO DE RECIDIVA DAS  
DISPLASIAS CERVICAIS EM MULHERES  
APRESENTANDO MARGENS COMPROMETIDAS APÓS  
PROCEDIMENTO EXCISIONAL

Dissertação apresentada à  
Faculdade de Medicina, Universidade  
Estadual Paulista “Júlio de Mesquita  
Filho”, Câmpus de Botucatu, para  
obtenção do título de Mestre em  
Tocoginecologia.

Orientador: Prof. Dr. Daniel Spadoto Dias

Coorientadora: Profa. Dra. Flávia Neves Bueloni Dias

Botucatu  
2021

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Chihara, Rodrigo Takeshi.

Avaliação de taxas e tempo de recidiva das displasias cervicais em mulheres apresentando margens comprometidas após procedimento excisional / Rodrigo Takeshi Chihara. - Botucatu, 2021

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Daniel Spadoto Dias

Coorientador: Flávia Neves Bueloni Dias

Capes: 40101150

1. Displasia do colo do útero. 2. Neoplasia intraepitelial cervical. 3. Conização. 4. Recidiva.

Palavras-chave: Conização; Displasia do colo do útero; Neoplasia intraepitelial cervical; Recidiva; Recorrência.

# Dedicatória

À Deus,

Ele foi o caminho para todas as minhas superações e conquistas, me amparou nas quedas e me deu a sabedoria necessária para superar cada obstáculo.

Aos meus pais Silvia e Jorge,

O meu agradecimento mais sincero por serem presentes em minha vida, por estarem ao meu lado e me ensinarem tanto.

Silvia, por seu amor incondicional, pelas palavras doces até nos momentos mais difíceis e por todo acolhimento. Minha admiração por você aumenta a cada dia.

Jorge, hoje lhe presto homenagem recordando a sua memória e dedicando esta conquista a você que foi meu maior incentivador na realização deste trabalho. Com você aprendi o valor da família, a dar o melhor de mim no trabalho, a ter gratidão, valorizar as amizades e tratar a todos com respeito. Você foi e ainda é meu maior exemplo. Mesmo após sua partida você continua me inspirando a ser alguém melhor. Levo você e seus ensinamentos sempre comigo.

Ao meu filho Gabriel,

desde que você chegou minha vida ganhou um novo significado.

Entendi finalmente o que é amor incondicional.

A minha esposa Josiane,

por sempre estar ao meu lado nos momentos de alegria e tristeza,  
sempre me incentivando a dar o meu melhor. Hoje compartilho mais uma  
conquista com você.

# Homenagem

Daniel,

deixo aqui minha homenagem ao meu professor, orientador e amigo que desde o início da minha formação esteve ao meu lado. Seus conselhos foram de extrema importância para minha formação profissional.

Flávia,

a minha coorientadora pela disponibilidade, paciência e pelo seu incentivo na elaboração deste trabalho.

## **Agradecimento especial**

Às pacientes, a minha gratidão; embora no anonimato, prestaram uma contribuição fundamental para que este estudo fosse possível e para o avanço da investigação científica nesta área de conhecimento.

# **Agradecimentos**

Ao Professor Titular Carlos Roberto Padovani, pela ajuda na análise estatística e auxílio na compreensão dos dados.

Aos Professores do Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia, muito obrigado por todo apoio e conhecimento adquirido na minha formação.

Aos Professores Armando Delmanto, Ângela Favorito Santarém Tonon e Andréia da Rocha Tristão, pela dedicação com as pacientes no ambulatório de colposcopia.

*“Àqueles que involuntariamente omitimos e que nos auxiliaram de alguma forma – a certeza de que este fato não diminui a nossa gratidão”*

# SUMÁRIO

<b>1. LISTA DE ABREVIATURAS</b>	<b>2</b>
<b>2. RESUMO</b>	<b>3</b>
<b>3. ABSTRACT</b>	<b>4</b>
<b>4. INTRODUÇÃO</b>	<b>5</b>
<b>5. OBJETIVOS</b>	<b>10</b>
<b>6. MATERIAIS E MÉTODOS</b>	<b>11</b>
<b>7. PUBLICAÇÃO</b>	<b>15</b>
<b>8. CONCLUSÃO</b>	<b>38</b>
<b>9. REFERÊNCIAS</b>	<b>39</b>
<b>11. ANEXO</b>	<b>42</b>

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

ASC-H: Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado não podendo excluir Lesão Intraepitelial de Alto Grau

ASC-US: Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado

CAF: Cirurgia de alta frequência

CEP: Comitê de Ética em Pesquisa

FMB: Faculdade de Medicina de Botucatu

GLOBOCAN: Global Cancer Observatory

HPV: Papilomavírus Humano

IMC: Índice de Massa Corpórea

INCA: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva

LIEBG: Lesão Intraepitelial de Baixo Grau

LIEAG: Lesão Intraepitelial de Alto Grau

NIC: Neoplasia Intraepitelial Cervical

OMS: Organização Mundial da Saúde

PTGI: Patologia do Trato Genital Inferior

UBS: Unidade Básica de Saúde

UNESP: Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

ZT: Zona de Transformação

## RESUMO

---

**Objetivo:** Verificar a taxa, o tempo livre de doença e os fatores de risco para persistência/recorrência da displasia cervical em pacientes submetidas ao procedimento de Cirurgia de Alta Frequência (CAF) que apresentaram margens cirúrgicas comprometidas.

**Método:** Estudo transversal descritivo e retrospectivo. Foi realizada análise comparativa de pacientes com diagnóstico de displasia cervical, que apresentaram ou não margens comprometidas após realização de tratamento com CAF no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – HC-FMB/Unesp no período de janeiro de 2014 a dezembro de 2019.

**Resultado:** Foram incluídas um total de 640 pacientes com média de idade de 37 anos. O tempo médio de acompanhamento foi de 16 meses. Noventa e cinco pacientes (14,8%) apresentaram recidiva no período de estudo, sendo que 92,6% dos casos ocorreram nos primeiros 2 anos de seguimento. A taxa de descontinuidade do tratamento foi de 6,7%. A análise das variáveis quantitativas mostrou um aumento do risco de persistência/recorrência em relação ao número de gestações e à paridade. Pacientes com citologia oncótica apresentando LIEAG ou carcinoma invasor, com histologia pós-CAF apresentando lesão de alto grau ou margem comprometida, também apresentaram risco aumentado para persistência/recorrência da displasia cervical.

**Conclusão:** A taxa de recidiva em nosso estudo foi de 14,8%, sendo que 47,4% das mulheres com recidiva apresentaram margens comprometidas. A média de tempo livre de doença foi de 11,4 meses. Variáveis como número de gestações, paridade, citologia oncótica inicial de alto grau, histologia de NIC2/3 após CAF e margens comprometidas foram fatores de risco para recidiva.

---

**Palavras-chave:** Neoplasia Intraepitelial Cervical, Displasia do Colo do Útero, Conização, Recidiva, Tempo de recorrência, Neoplasias do Colo do Útero

## ABSTRACT

---

**Objective:** To verify the rate, disease-free time and risk factors for persistence/recurrence of cervical dysplasia in patients undergoing Loop Electrosurgical Excision Procedure (LEEP) who had compromised surgical margins.

**Method:** Descriptive and retrospective cross-sectional study. A comparative analysis of patients diagnosed with cervical dysplasia, with or without compromised margins after LEEP, was performed at the Clinics Hospital of the Botucatu Medical School – HC-FMB/Unesp from January 2014 to December of 2019.

**Result:** A total of 640 patients with a mean age of 37 years were included. Mean follow-up time was 16 months. Ninety-five patients (14.8%) relapsed during the study period, with 92.6% of the cases occurring within the first 2 years of follow-up. The follow-up discontinuity rate was 6.7%. The analysis of quantitative variables showed an increased risk of persistence/recurrence in relation to the number of pregnancies and parity. Patients with cervical cytology presenting HSIL or invasive carcinoma, with post-LEEP histology presenting a high-grade lesion or compromised margin, were also at increased risk for persistence/recurrence of cervical dysplasia.

**Conclusion:** The recurrence rate in our study was 14.8%, with 47.4% of women presenting compromised margins. Mean disease-free time was 11.4 months. Variables such as the number of pregnancies, parity, high-grade in early cervical cytology, CIN2/3 histology after LEEP, and compromised margins were risk factors for recurrence.

---

**Keywords:** Cervical Intraepithelial Neoplasia, Uterine Cervical Dysplasia, Conization, Recurrence, Return Period, Uterine Cervical Neoplasms

## INTRODUÇÃO

O câncer de colo do útero é a principal neoplasia do trato genital feminino em países subdesenvolvidos e o quarto mais comum em mulheres no mundo, correspondendo a 10% das neoplasias malignas femininas. Estima-se que haja mais de 250.000 mortes a cada ano, sendo 85% dos casos em países em desenvolvimento<sup>(1)</sup>. Em 2020, o Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) estimou que ocorreram cerca de 604.000 novos casos de câncer de colo de útero, com 342.000 mortes em todo o mundo<sup>(2)</sup>.

O reconhecimento da lesão intraepitelial cervical como lesão precursora do câncer de colo do útero, levou ao desenvolvimento de testes de rastreio para sua prevenção<sup>(3)</sup>. Atualmente, dispomos de vários métodos para rastreamento das lesões precursoras do câncer de colo do útero, desde testes moleculares para detecção do DNA HPV a métodos de citologia convencional, citologia em meio líquido e coloração dupla para identificação imunohistoquímica do p16 e ki-67<sup>(4-6)</sup>. Apesar das diferentes especificidades de cada técnica, a citologia convencional, também conhecida como exame de Papanicolaou, continua ainda sendo o método de maior acesso nos países em desenvolvimento<sup>(6)</sup>.

Em 2012 a American Cancer Society, a American Society for Colposcopy and Cervical Pathology e a American Society for Clinical Pathology publicaram novas recomendações para o rastreamento do câncer

de colo de útero, incorporando o teste para detecção do Papilomavírus Humano (HPV) em associação à citologia cervical (*cotesting*) para rastreamento das citologias de alto grau<sup>(7)</sup>. Recentemente, em 2021, a Organização Mundial de Saúde (OMS) também publicou novas diretrizes para o rastreamento e tratamento das lesões precursoras, recomendando igualmente o uso do DNA HPV como teste de triagem primária<sup>(8)</sup>. Entretanto, no Brasil, assim como na maioria dos países em desenvolvimento, esta prática ainda não foi amplamente incorporada devido ao seu alto custo e limitações no acesso à tecnologia.

Segundo a OMS, com uma cobertura da população alvo de no mínimo 80% e garantindo que as alterações diagnosticadas pelo método de citologia convencional sejam tratadas adequadamente, estima-se uma redução de 60 a 90% na prevalência do câncer invasor de colo do útero<sup>(1)</sup>. Entretanto, apesar do teste de Papanicolaou ser um exame rápido, de baixo custo e efetivo para detecção precoce de neoplasias cervicais, seu resultado depende de variantes como método de coleta, preparo das lâminas e interpretação dos achados, fatores que podem comprometer a eficácia diagnóstica do método.

Os países que adotaram programas eficientes de rastreio para o câncer de colo do útero, conseguiram uma redução importante na incidência do mesmo<sup>(9)</sup>. Contudo, apesar da eficiência de muitos programas estabelecidos, o número de novos casos de lesões invasivas ainda é significativo. Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), em 2020 foram detectados 16.710

novos casos no Brasil. Só em 2019 foram 6.596 mortes decorrentes ao câncer de colo do útero, correspondendo a 6% da mortalidade de pacientes oncológicas<sup>(10)</sup>. Como o câncer de colo do útero é uma doença evitável, estas estimativas indicam uma falha no programa de rastreio e tratamento precoce<sup>(11)</sup>.

Com o objetivo de revisar e uniformizar a terminologia diagnóstica das lesões epiteliais escamosas associadas ao HPV do trato anogenital inferior, o College of American Pathologists e a American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, em colaboração com outras 35 organizações interessadas, publicaram novas recomendações para classificação das displasias cervicais. A terminologia recomendada foi definida de maneira resumida como lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LIEBG) e lesão intraepitelial escamosa de alto grau (LIEAG). Contudo, a fim de realizar uma correlação direta com a terminologia diagnóstica universalmente utilizada de neoplasia intraepitelial cervical (NIC), inclui-se entre parênteses o termo NIC1 nos casos de LIEBG e os termos NIC2/3 ou NIC3 nos casos de LIEAG<sup>(12)</sup>.

A história natural do câncer de colo do útero começa com a infecção pelo HPV e continua com a persistência e/ou a progressão para uma lesão precursora (lesão intraepitelial cervical de alto grau [NIC] 2/3) e, finalmente, o desenvolvimento do câncer invasivo<sup>(1)</sup>. O papel do HPV na patogênese do câncer cervical está bem estabelecido. Aproximadamente 85% dos casos de

NIC1 são causados por HPV de alto risco, assim como quase 100% dos casos de NIC2/3 e de carcinoma invasor<sup>(13)</sup>. Segundo Ostör *et al.*, após uma análise de estudos publicados entre 1950 e 1993, o risco de progressão para NIC3 é de 10% nos casos de NIC1 e de 20% nos casos de NIC2; sendo que o risco de progressão para doença invasiva é de 1% para NIC1, 5% para NIC2 e superior a 12% para NIC3<sup>(14)</sup>. Apesar do estudo incluir trabalhos entre 1950 e 1993, tais dados são similares aos achados de uma revisão sistemática e metanálise recentemente publicada<sup>(15)</sup>.

As principais técnicas utilizadas para o tratamento das displasias cervicais são crioterapia, eletrocauterização, terapia à laser, cirurgia de alta frequência (CAF), conização a frio e histerectomia, sendo que as 3 primeiras técnicas são destrutivas e as demais excisionais. Embora as lesões precursoras sejam facilmente tratadas com procedimentos cirúrgicos relativamente simples, há relatos de persistência/recorrência das displasias cervicais pós tratamento entre 5 a 64% dos casos<sup>(16)</sup>.

A importância da margem positiva pós-conização no tratamento de lesões do tipo NIC2/3 é controverso. Alguns estudos defendem que as margens positivas estão significativamente associadas à lesão residual e a NIC recorrente, enquanto outros falharam em demonstrar tal associação<sup>(16-20)</sup>. Esta questão é relevante, uma vez que, caso não haja um aumento significativo no risco de persistência/recorrência da lesão, o seguimento apenas com citologia cervical é aceitável. É importante destacar

que muitas pacientes com diagnóstico de displasia cervical se encontram na menacme, com prole indefinida e uma cirurgia adicional poderia ter implicações em seu futuro reprodutivo.

Sendo assim, o presente estudo visa avaliar as taxas e o tempo de recidiva, bem como os fatores de risco para persistência/recorrência das displasias cervicais, em mulheres acompanhadas no Ambulatório de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia (PTGIC) da Faculdade de Medicina de Botucatu – FMB/Unesp que apresentaram comprometimento de margens após procedimento excisional pela técnica de cirurgia de alta frequência.

# OBJETIVOS

## OBJETIVO GERAL

Verificar as taxas de persistência/recorrência das displasias cervicais em pacientes submetidas à Cirurgia de Alta Frequência (CAF) no Serviço de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB-Unesp) que apresentaram ou não margens comprometidas.

## OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Analisar as margens cirúrgicas de pacientes submetidas a CAF e avaliar se o comprometimento de margem é fator de risco para recidiva.
2. Verificar se o tipo de margem comprometida é fator de risco para recidiva.
3. Avaliar o tempo livre de doença em pacientes com recidiva que apresentaram margem comprometida e margem livre.
4. Verificar fatores de risco clínicos e epidemiológicos como idade, tabagismo, imunossupressão, uso de método contraceptivo, número de gestações, paridade, menarca e coitarca, para recidiva em paciente com e sem margem comprometida.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de estudo transversal descritivo e retrospectivo com análise de prontuários de 640 mulheres com diagnóstico de lesão intraepitelial cervical submetidas a Cirurgia de Alta Frequência (CAF) no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – HC-FMB/Unesp no período de janeiro de 2014 a dezembro de 2019.

Para o cálculo amostral considerou-se uma taxa de comprometimento das margens pós CAF da ordem de 15%, variando entre 4% e 20%<sup>(21)</sup>. Estabelecendo-se um nível de 95% de confiança e um erro de estimação da ordem de 20%, que corresponde a uma variação na taxa de comprometimento de 3% para mais ou para menos, o tamanho mínimo da amostra foi de 544 participantes.

Foram incluídas no presente estudo pacientes provenientes do Ambulatório de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia do HC-FMB/Unesp submetidas a CAF, cujos dados estiveram completos para análise das variáveis de interesse. Pacientes com dados incompletos, que realizaram outra modalidade de tratamento para a displasia cervical ou que engravidaram no período de seguimento foram excluídas do estudo. As lesões intraepiteliais foram estabelecidas de acordo com a Classificação Citológica Brasileira de 2012<sup>(22)</sup>.

As indicações de CAF foram: NIC1 persistente em duas amostras consecutivas em um intervalo de 1 ano em pacientes com citologia de alto grau e zona de transformação (ZT) tipo 3 à colposcopia; NIC2 ou superior em biópsia guiada por colposcopia e colposcopia insatisfatória após citologia anormal.

Os procedimentos foram realizados no centro cirúrgico do Hospital das Clínicas de Botucatu e no Hospital Estadual de Botucatu (HEBo), unidade complementar de atendimento do HC-FMB/Unesp. As pacientes passaram por avaliação anestésica no dia da cirurgia e o tipo de anestesia individualizado para cada paciente. Todas as pacientes na menacme tinham pelo menos um teste de gravidez negativo no período de 15 dias anterior à internação. O procedimento foi realizado por um médico assistente ou por um médico residente do serviço, sempre assistido pelo preceptor. Após o procedimento excisional, a margem superior da peça cirúrgica foi marcada com fio de Nylon convencionalmente as 12h. As pacientes tiveram alta no mesmo dia do procedimento, salvo poucas exceções, que necessitaram de algum manejo clínico.

O seguimento pós cirúrgico foi realizado de acordo com o achado histopatológico e da margem cirúrgica da peça. Caso a margem cirúrgica viesse negativa ou com NIC1, o seguimento foi realizado com citologia semestral por 1 ano. Após 2 citologias normais, foi orientado a alta da paciente com seguimento em unidade básica de saúde (UBS) com citologia

anual até completar 5 anos. Caso a margem cirúrgica viesse comprometida com NIC2 ou superior, o seguimento foi realizado com colposcopia e citologia oncológica semestral por 2 anos e após anual, até completar 5 anos de seguimento.

A doença persistente/recorrente foi definida por um diagnóstico histológico de alto grau (NIC2 ou superior), por pelo menos um resultado citológico de alto grau ou por citologia com carcinoma invasivo durante o seguimento pós-CAF. As pacientes com diagnóstico de persistência/recorrência foram selecionadas para tratamento complementar preferencialmente com re-CAF, sendo alguns casos selecionados para histerectomia total por via abdominal, vaginal ou laparoscópica, individualizadas de acordo com a idade, desejo reprodutivo, tamanho de colo residual e índice de massa corpórea (IMC). O seguimento ambulatorial pós-recidiva foi realizado de acordo com o procedimento cirúrgico e anatomopatológico final da peça, com seguimento mínimo de 2 anos no ambulatório de referência.

Para a análise dos dados, foram calculadas medidas de localização e variabilidade. Foram estimados a média, desvio padrão, mediana e valores mínimo / máximo para as variáveis quantitativas e frequências absoluta e percentual para as variáveis qualitativas. Para avaliação de fatores com duas categorias de respostas foi utilizado o teste não paramétrico de Mann-Whitney<sup>(23)</sup>. Para avaliação de mais de duas categorias de respostas foi

utilizado a técnica de análise de variância não paramétrica – Teste de Kruskal-Wallis complementada com o teste de comparações múltiplas de Dunn<sup>(23)</sup>. Para a avaliação da mediana e valores mínimos e máximos segundo recidiva e tempo de ocorrência foram utilizados a técnica da análise de variância não paramétrica para o modelo com dois fatores independentes complementada com o teste de comparações múltiplas de Dunn<sup>(23)</sup>. Foi utilizado o teste de associação de Goodman envolvendo contraste entre e dentro de populações multinomiais além do teste t de Student para amostras independentes<sup>(24,25)</sup>. O coeficiente de correlação das variáveis foi a medida de associação linear dos postos – coeficiente de correlação de Spearman<sup>(23)</sup>. A análise dos dados foi realizada no programa SPSS for Windows, V. 21.0 com nível de significância de 5%.

A presente pesquisa foi realizada obedecendo às normas éticas da Resolução 423/12 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde. O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição (CEP), sob número do parecer 4.642.195, tendo sido o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) dispensado pela natureza retrospectiva de coleta anônima de dados em registros hospitalares, e por não envolver qualquer tipo de material biológico ou contato com pacientes (Anexo).

## PUBLICAÇÃO

# AVALIAÇÃO DE TAXAS E TEMPO DE RECIDIVA DAS DISPLASIAS CERVICAIS EM MULHERES APRESENTANDO MARGENS COMPROMETIDAS APÓS PROCEDIMENTO EXCISIONAL

*EVALUATION OF RATES AND RELAPSE-FREE INTERVAL OF CERVICAL DYSPLASIAS IN  
WOMEN WITH COMPROMISED MARGINS AFTER LOOP ELECTROSURGICAL EXCISION  
PROCEDURE (LEEP)*

Chihara RT<sup>1</sup>, Bueloni-Dias FN<sup>1</sup>, Paiva JM<sup>1</sup>, Andriólli G<sup>1</sup>, Delmanto A<sup>1</sup>, Azoubel ASO<sup>1</sup>,  
Padovani CR<sup>2</sup>, Spadoto-Dias D<sup>1</sup>

---

Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia, Faculdade de Medicina de Botucatu,  
Universidade Estadual Paulista – FMB/Unesp.

<sup>1</sup> Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade  
Estadual Paulista – FMB/Unesp.

<sup>2</sup> Departamento de Bioestatística, Instituto de Biociências de Botucatu, Universidade Estadual  
Paulista – IBB/Unesp.

Clinics Hospital of the Botucatu Medical School – HC-FMB/Unesp. Department of  
Gynecology and Obstetrics. Postgraduation Program on Gynecology and Obstetrics.  
Botucatu Medical School, Sao Paulo State University – FMB/Unesp. Botucatu, Sao Paulo,  
Brazil

Correspondence and Requests for materials should be addressed to: Rodrigo Takeshi  
Chihara. Department of Gynecology and Obstetrics. Postgraduation Program on Gynecology  
and Obstetrics. Botucatu Medical School, Sao Paulo State University – FMB/Unesp. Av. Prof.  
Montenegro - Distrito de Rubião Junior, s/n – Botucatu, Sao Paulo – Brazil. CEP: 18.618-  
687. Phone/fax: +55 14 3880-1401. E-mail: [rodrigochihara@gmail.com](mailto:rodrigochihara@gmail.com)

## RESUMO

---

**Objetivo:** Verificar a taxa, o tempo livre de doença e os fatores de risco para persistência/recorrência da displasia cervical em pacientes submetidas ao procedimento de Cirurgia de Alta Frequência (CAF) que apresentaram margens cirúrgicas comprometidas.

**Método:** Estudo transversal descritivo e retrospectivo. Foi realizada análise comparativa de pacientes com diagnóstico de displasia cervical, que apresentaram ou não margens comprometidas após realização de tratamento com CAF no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – HC-FMB/Unesp no período de janeiro de 2014 a dezembro de 2019.

**Resultado:** Foram incluídas um total de 640 pacientes com média de idade de 37 anos. O tempo médio de acompanhamento foi de 16 meses. Noventa e cinco pacientes (14,8%) apresentaram recidiva no período de estudo, sendo que 92,6% dos casos ocorreram nos primeiros 2 anos de seguimento. A taxa de descontinuidade do tratamento foi de 6,7%. A análise das variáveis quantitativas mostrou um aumento do risco de persistência/recorrência em relação ao número de gestações e à paridade. Pacientes com citologia oncótica apresentando LIEAG ou carcinoma invasor, com histologia pós-CAF apresentando lesão de alto grau ou margem comprometida, também apresentaram risco aumentado para persistência/recorrência da displasia cervical.

**Conclusão:** A taxa de recidiva em nosso estudo foi de 14,8%, sendo que 47,4% das mulheres com recidiva apresentaram margens comprometidas. A média de tempo livre de doença foi de 11,4 meses. Variáveis como número de gestações, paridade, citologia oncótica inicial de alto grau, histologia de NIC2/3 após CAF e margens comprometidas foram fatores de risco para recidiva.

---

**Palavras-chave:** Neoplasia Intraepitelial Cervical, Displasia do Colo do Útero, Conização, Recidiva, Tempo de recorrência, Neoplasias do Colo do Útero

## ABSTRACT

---

**Objective:** To verify the rate, disease-free time and risk factors for persistence/recurrence of cervical dysplasia in patients undergoing Loop Electrosurgical Excision Procedure (LEEP) who had compromised surgical margins.

**Method:** Descriptive and retrospective cross-sectional study. A comparative analysis of patients diagnosed with cervical dysplasia, with or without compromised margins after LEEP, was performed at the Clinics Hospital of the Botucatu Medical School – HC-FMB/Unesp from January 2014 to December of 2019.

**Result:** A total of 640 patients with a mean age of 37 years were included. Mean follow-up time was 16 months. Ninety-five patients (14.8%) relapsed during the study period, with 92.6% of the cases occurring within the first 2 years of follow-up. The follow-up discontinuity rate was 6.7%. The analysis of quantitative variables showed an increased risk of persistence/recurrence in relation to the number of pregnancies and parity. Patients with cervical cytology presenting HSIL or invasive carcinoma, with post-LEEP histology presenting a high-grade lesion or compromised margin, were also at increased risk for persistence/recurrence of cervical dysplasia.

**Conclusion:** The recurrence rate in our study was 14.8%, with 47.4% of women presenting compromised margins. Mean disease-free time was 11.4 months. Variables such as the number of pregnancies, parity, high-grade in early cervical cytology, CIN2/3 histology after LEEP, and compromised margins were risk factors for recurrence.

---

**Keywords:** Cervical Intraepithelial Neoplasia, Uterine Cervical Dysplasia, Conization, Recurrence, Return Period, Uterine Cervical Neoplasms

## INTRODUÇÃO

O câncer de colo do útero é a principal neoplasia do trato genital feminino em países subdesenvolvidos e o quarto mais comum em mulheres no mundo, correspondendo a 10% das neoplasias malignas femininas. Estima-se que haja mais de 250.000 mortes a cada ano, sendo 85% dos casos em países em desenvolvimento<sup>(1)</sup>. O reconhecimento da lesão intraepitelial cervical como lesão precursora do câncer de colo do útero, levou ao desenvolvimento de testes de rastreio para sua prevenção<sup>(2)</sup>.

Em 2012 a American Cancer Society, a American Society for Colposcopy and Cervical Pathology e a American Society for Clinical Pathology publicaram novas recomendações para o rastreamento do câncer de colo do útero, incorporando o teste para detecção do Papilomavírus Humano (HPV) em associação à citologia cervical (*cotesting*) para rastreamento das citologias de alto grau<sup>(3)</sup>. Recentemente, em 2021, a Organização Mundial de Saúde (OMS) também publicou novas diretrizes para rastreamento e tratamento das lesões precursoras, recomendando igualmente o uso do DNA HPV como teste de triagem primária<sup>(4)</sup>. Entretanto, no Brasil, assim como na maioria dos países em desenvolvimento, esta prática não foi amplamente incorporada devido ao seu alto custo e limitações no acesso à tecnologia. Sendo assim, a citologia convencional, também conhecida como exame de Papanicolaou, continua desempenhando um papel fundamental como método de rastreio nestas localidades<sup>(5)</sup>.

Apesar do teste de Papanicolaou ser um exame rápido, de baixo custo e efetivo para detecção precoce de lesões intraepiteliais cervicais, seu resultado depende de variantes como método de coleta, preparo das lâminas e interpretação dos achados, fatores que podem comprometer a eficácia diagnóstica do método. Os países que adotaram programas eficientes de rastreio para o câncer de colo do útero, conseguiram uma redução importante

na incidência do mesmo<sup>(6)</sup>. Contudo, apesar da eficiência de muitos programas de rastreio, o número de novos casos de lesões invasivas ainda é significativo.

As principais técnicas utilizadas para o tratamento das displasias cervicais são crioterapia, eletrocauterização, terapia à laser, cirurgia de alta frequência (CAF), conização a frio e histerectomia, sendo que as 3 primeiras técnicas são destrutivas e as demais excisionais. Embora as lesões precursoras sejam facilmente tratadas com procedimentos cirúrgicos relativamente simples, há relatos de persistência/recorrência das displasias cervicais pós tratamento entre 5 a 64% dos casos<sup>(7)</sup>.

A importância da margem positiva pós-conização no tratamento de lesões do tipo NIC2/3 é controverso. Alguns estudos defendem que as margens positivas estão significativamente associadas à lesão residual e a NIC recorrente, enquanto outros falharam em demonstrar tal associação<sup>(7-11)</sup>. É importante destacar que muitas pacientes com diagnóstico de displasia cervical se encontram na menacme, com prole indefinida e uma cirurgia adicional poderia ter implicações em seu futuro reprodutivo. Sendo assim, o presente estudo visa avaliar as taxas e o tempo de recidiva, bem como os fatores de risco para persistência/recorrência das displasias cervicais, em mulheres acompanhadas no Ambulatório de Patologia do trato Genital Inferior e Colposcopia (PTGIC) da Faculdade de Medicina de Botucatu – FMB/Unesp que apresentaram comprometimento de margens após procedimento excisional pela técnica de cirurgia de alta frequência.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

Trata-se de estudo transversal descritivo e retrospectivo com análise de prontuários de 640 mulheres com diagnóstico de lesão intraepitelial cervical submetidas a Cirurgia de Alta Frequência (CAF) no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – HC-FMB/Unesp no período de janeiro de 2014 a dezembro de 2019. A

presente pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição (CEP), sob número do parecer 4.642.195, tendo sido o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) dispensado pela natureza retrospectiva de coleta anônima de dados em registros hospitalares, e por não envolver qualquer tipo de material biológico ou contato com pacientes.

Para o cálculo amostral considerou-se uma taxa de comprometimento das margens pós CAF da ordem de 15%, variando entre 4% e 20%<sup>(12)</sup>. Estabelecendo-se um nível de 95% de confiança e um erro de estimação da ordem de 20%, que corresponde a uma variação na taxa de comprometimento de 3% para mais ou para menos, o tamanho mínimo da amostra foi de 544 participantes. Foram incluídas no presente estudo pacientes provenientes do Ambulatório de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia do HC-FMB/Unesp submetidas a CAF, cujos dados estiveram completos para análise das variáveis de interesse. Pacientes com dados incompletos, que realizaram outra modalidade de tratamento para a displasia cervical ou que engravidaram no período de seguimento foram excluídas do estudo. As lesões intraepiteliais foram estabelecidas de acordo com a Classificação Citológica Brasileira de 2012<sup>(13)</sup>.

As indicações de CAF foram: NIC1 persistente em duas amostras consecutivas em um intervalo de 1 ano em pacientes com citologia de alto grau com zona de transformação (ZT) tipo 3, NIC2 ou superior em biópsia guiada por colposcopia e colposcopia insatisfatória após citologia anormal. Os procedimentos foram realizados no centro cirúrgico do Hospital das Clínicas de Botucatu e no Hospital Estadual de Botucatu (HEBo), unidade complementar de atendimento do HC-FMB/Unesp. O seguimento pós cirúrgico foi realizado de acordo com o achado histopatológico e da margem cirúrgica da peça. Caso a margem cirúrgica viesse negativa ou com NIC I, o seguimento foi realizado com citologia semestral por 1 ano. Após 2 citologias normais, foi orientado a alta da

paciente com seguimento em unidade básica de saúde (UBS) com citologia anual até completar 5 anos. Caso a margem cirúrgica viesse comprometida com NIC2 ou superior, o seguimento foi realizado com colposcopia e citologia oncológica semestral por 2 anos e após anual, até completar 5 anos de seguimento.

A doença persistente/recorrente foi definida por um diagnóstico histológico de alto grau (NIC2 ou superior), por pelo menos um resultado citológico de alto grau ou por citologia com carcinoma invasivo durante o seguimento pós-CAF. As pacientes com diagnóstico de persistência/recorrência foram selecionadas para tratamento complementar preferencialmente com re-CAF, sendo alguns casos selecionados para histerectomia total por via abdominal, vaginal ou laparoscópica, individualizadas de acordo com a idade, desejo reprodutivo, tamanho de colo residual e índice de massa corpórea (IMC).

Para a análise dos dados, foram calculadas medidas de localização e variabilidade. Foram estimados a média, desvio padrão, mediana e valores mínimo / máximo para as variáveis quantitativas e frequências absoluta e percentual para as variáveis qualitativas. Para avaliação de fatores com duas categorias de respostas foi utilizado o teste não paramétrico de Mann-Whitney<sup>(14)</sup>. Para avaliação de mais de duas categorias de respostas foi utilizado a técnica de análise de variância não paramétrica – Teste de Kruskal-Wallis complementada com o teste de comparações múltiplas de Dunn<sup>(14)</sup>. Para a avaliação da mediana e valores mínimos e máximos segundo recidiva e tempo de ocorrência foram utilizados a técnica da análise de variância não paramétrica para o modelo com dois fatores independentes complementada com o teste de comparações múltiplas de Dunn<sup>(14)</sup>. Foi utilizado o teste de associação de Goodman envolvendo contraste entre e dentro de populações multinomiais além do teste t de Student para amostras independentes<sup>(15,16)</sup>. O coeficiente de correlação das variáveis foi a medida de associação linear dos postos –

coeficiente de correlação de Spearman<sup>(14)</sup>. A análise dos dados foi realizada no programa SPSS for Windows, V. 21.0 com nível de significância de 5%.

## **RESULTADOS**

Foram incluídas neste estudo um total de 640 pacientes com idade média de 37 anos (18;76). Noventa e cinco pacientes apresentaram recidiva ou persistência da doença durante o período de acompanhamento, o que corresponde a 14,8% da amostra, sendo que 92,6% destas (88) recidivaram nos primeiros dois anos de seguimento (média de 11,4 meses). O tempo médio de seguimento foi de 16 meses (12;72), enquanto que a taxa de descontinuidade foi de 6,7% (43), ocorrendo em sua totalidade durante o primeiro ano do seguimento.

Quando analisamos as variáveis quantitativas de acordo com o número de gestações, paridade, início da atividade sexual (coitarca) e menarca, observamos que a gestação e a paridade foram fatores de risco para persistência/recorrência da doença, isto é, pacientes que apresentavam maior número de gestações e partos apresentaram maior risco de recidiva (Tabela 1). A média de gestações e partos nas pacientes com persistência/recorrência foi de 3,4 e 3,0 contra 2,4 e 2,1, respectivamente, nas pacientes sem recidiva ( $p < 0,001$ ). Uma relação direta entre o risco de recidiva e o tempo livre de doença com a idade da coitarca e menarca não foi observada em nosso estudo. A idade da paciente, no momento do diagnóstico, também não influenciou na taxa de persistência/recorrência e no tempo livre de doença, sendo que a idade média das pacientes que apresentaram recidiva foi de 39 anos (20;68) contra 37 anos nas pacientes sem recidiva (18;76) (Tabela 1).

Em relação ao uso de métodos contraceptivos, assim como o tipo de método utilizado, observamos que nenhum método apresentou impacto significativo na taxa de

persistência/recorrência em nossa população de estudo. Contudo, é importante ressaltar que apenas 4,2% (4) das mulheres que apresentaram recidiva e 7,4% (40) das mulheres sem recidiva relatavam fazer uso consistente de métodos de barreira, ao passo que 53,7% (51) e 47,9% (261) das pacientes com e sem recidiva, respectivamente, relatavam não fazer uso de qualquer método contraceptivo ( $P>0,05$ ).

Em nosso estudo, o tabagismo também não se apresentou como fator de risco para persistência/recorrência das displasias cervicais. Observamos uma taxa de recidiva de 15,1% nas pacientes tabagistas versus 14,8% nas pacientes não tabagistas. Analisando apenas as pacientes que recidivaram, 72,6% (69) não eram tabagistas e 27,4% (26) apresentavam hábito tabagista ( $P<0,05$ ). Contudo, ao analisarmos o tempo livre de doença nas pacientes que apresentaram recidiva, observamos que o intervalo foi menor naquelas pacientes que fumavam [6 (0;15) vs. 11 (0;69) meses ( $P<0,01$ )]. A avaliação de outros fatores relacionados à imunossupressão além do tabagismo, tais como infecção pelo HIV e pacientes com histórico de transplante de órgãos sólidos e doenças auto-imunes, em uso de imunossupressores e corticoterapia, também não demonstrou influência nas taxas de persistência/recorrência e no tempo livre de doença, neste estudo ( $P>0,05$ ).

Em nosso serviço, pacientes que apresentaram uma única citologia oncótica com lesão de alto grau (ASC-H, LIEAG e AGC), citologia sugestiva de carcinoma invasor ou duas ou mais citologias consecutivas com lesão de baixo grau (LIEBG e ASC-US) foram submetidas à colposcopia. Nas pacientes que apresentaram citologia oncótica inicial com resultado de lesão de alto grau, assim como de carcinoma invasor ( $n=558$ ), observamos uma taxa de recidiva de 16,7% (93). Por sua vez, nas pacientes inicialmente com citologia oncótica de baixo grau ( $n=82$ ), a taxa de recidiva foi de apenas 2,4% (2) ( $P<0,05$ ).

Se considerarmos de maneira isolada os achados citológicos, temos que a taxa de recidiva da doença foi de 61,1% (11/18) nas pacientes com citologia inicial sugestiva de

carcinoma invasor, 19,7% (68/345) nos achados compatíveis com LIEAG e de 7,4% (14/188) para pacientes inicialmente diagnosticadas com ASC-H, sendo estes achados estatisticamente significativos para as duas primeiras alterações ( $P < 0,05$ ) (Tabela 3).

Na análise dos achados colposcópicos, ao ressaltarmos a alteração com critério de maior gravidade, temos que o principal achado foi o epitélio aceto-branco grosseiro em 70,8% (435) dos casos, seguido por pontilhado grosseiro em 7,5% (46) e mosaico em 5,2% (32). Dentre as mulheres avaliadas, 16,5% (101) apresentaram exame insatisfatório, sendo que um exame colposcópico inconclusivo associado a alterações da citologia oncológica resultou na indicação de CAF. Em nosso estudo, não houve uma correlação direta entre os achados colposcópicos e a taxa de persistência/recorrência da displasia cervical.

O resultado anátomo-patológico da biópsia de colo, realizada durante a colposcopia, também não apresentou relevância estatística para recidiva. Quatrocentos e oitenta e nove mulheres foram submetidas à biópsia cervical ambulatorial, sendo que entre as pacientes com resultado histopatológico compatível com lesão de alto grau (NIC2 ou superior), a taxa de persistência/recorrência foi de 16,3% (73/447). Por sua vez, entre as pacientes com resultado compatível com lesão de baixo grau (NIC1), a taxa de persistência/recorrência foi de 15,7% (3/19) ( $P > 0,05$ ). Apenas 0,6% (03) das pacientes submetidas à biópsia cervical apresentaram confirmação de carcinoma invasor no resultado histopatológico e foram encaminhadas para o tratamento e seguimento apropriados.

Quanto ao resultado histopatológico da peça cirúrgica produzida pelo CAF, observamos que 17,9% (82/459) das pacientes com histologia de alto grau (NIC2 ou superior) apresentaram recidiva, enquanto que 7,2% (13/181) das pacientes com

histologia de baixo grau (NIC1) ou apresentando histologia normal/cervicite tiveram persistência/recorrência ( $P < 0,05$ ) (Tabela 4).

Das 640 pacientes submetidas ao CAF, 75,8% (485) apresentaram margens livres, 23,7% (152) margem comprometida e somente 0,5% (3) das pacientes apresentaram análise inconclusiva das margens. A persistência/recorrência da displasia cervical foi observada em 9,9% (48) das pacientes com margens livres, em 29,6% (45) das pacientes com margem comprometida e em 66,7% (2) daquelas com margem inconclusiva ( $P < 0,05$ ). A avaliação do comprometimento da margem cirúrgica foi estatisticamente significativa para recidiva, ou seja, pacientes que apresentaram margem comprometida ou inconclusiva tiveram maior taxa de recidiva, contudo, a avaliação de pacientes com margem inconclusiva foi prejudicada pelo pequeno número da amostra (Tabela 5).

Não houve diferença estatística entre o tempo médio livre de doença nas pacientes com e sem margem comprometida durante o período de estudo [8 (0;62) vs. 12 (4;69) meses, ( $P > 0,05$ )]. Contudo, nas pacientes que apresentaram margem inconclusiva, o tempo livre de doença foi em média de apenas 4 meses [(3;5) meses, ( $P < 0,05$ )]. Quando analisamos o tipo de margem comprometida, isto é, endocervical, ectocervical ou ambas, não houve correlação estatisticamente significativa entre o tipo de margem e a taxa de persistência/recorrência, assim como o tempo livre de doença ( $P > 0,05$ ).

**Tabela 1. Média e desvio padrão das variáveis epidemiológicas de acordo com a taxa de persistência/recorrência nas pacientes submetidas à CAF no Serviço de PTGIC da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB-Unesp) no período de janeiro de 2014 a dezembro de 2019 (n=640)**

Variável	Recidiva		Valor P
	Ausente (n=545)	Presente (n=95)	
Idade	37 ( $\pm 11,9$ )	39 ( $\pm 9,8$ )	> 0,05
Gestações	2,4 ( $\pm 1,9$ )	3,4 ( $\pm 2,5$ )	< <b>0,001</b>
Partos	2,1 ( $\pm 1,7$ )	3,0 ( $\pm 2,3$ )	< <b>0,001</b>
Menarca	12,7 ( $\pm 1,7$ )	13,0 ( $\pm 1,7$ )	> 0,05
Coitarca	16,4 ( $\pm 2,9$ )	16,6 ( $\pm 3,1$ )	> 0,05

CAF: Cirurgia de Alta Frequência; PTGIC: Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia  
Média ( $\pm$ desvio padrão)  
Significância estatística se  $P < 0,05$

**Tabela 2. Coeficiente de correlação de Spearman das variáveis epidemiológicas de acordo com o tempo livre de doença nas pacientes submetidas à CAF no Serviço de PTGIC da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB-Unesp) no período de janeiro de 2014 a dezembro de 2019 (n=640)**

Variável	Recidiva		Valor P
	Ausente (n=545)	Presente (n=95)	
Idade	-0,070	0,041	> 0,05
Gestações	-0,057	-0,077	> 0,05
Partos	-0,041	-0,047	> 0,05
Menarca	0,057	0,099	> 0,05
Coitarca	-0,036	-0,013	> 0,05

CAF: Cirurgia de Alta Frequência; PTGIC: Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia  
Coeficiente de Spearman  
Significância estatística se  $P < 0,05$

**Tabela 3. Taxa de persistência/recorrência da displasia cervical de acordo com a citologia oncótica inicial nas pacientes submetidas à CAF no Serviço de PTGIC da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB-Unesp) no período de janeiro de 2014 a dezembro de 2019 (n=640)**

Citologia Oncótica	Recidiva		Total	Taxa de recidiva (%)	Valor P
	Ausente (n=545)	Presente (n=95)			
ASC-US	36 (6,6)	0 (0,0)	36 (5,6)	0,0	> 0,05
LIEBG	44 (8,1)	2 (2,1)	46 (7,2)	4,3	> 0,05
ASC-H	174 (31,9)	14 (14,7)	188 (29,4)	7,4	> 0,05
AGC	7 (1,3)	0 (0,0)	7 (1,1)	0,0	> 0,05
LIEAG	277 (50,8)	68 (71,6)	345 (53,9)	19,7	< <b>0,05</b>
Ca invasor	7 (1,3)	11 (11,6)	18 (2,8)	61,1	< <b>0,05</b>
Total	545 (100)	95 (100)	640 (100)	14,8	--

ASC-US: alterações citológicas do epitélio escamoso de significado indeterminado; LIEBG: lesão intra-epitelial de baixo grau; ASC-H: alterações citológicas do epitélio escamoso de significado indeterminado não podendo afastar lesão de alto grau; AGC: alterações citológicas do epitélio glandular de significado indeterminado; LIEAG: lesão intra-epitelial de alto grau; Ca invasor: carcinoma invasor; CAF: Cirurgia de Alta Frequência; PTGIC: Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia

Frequência absoluta e relativa n(%)  
Significância estatística se P<0,05

**Tabela 4. Taxa de persistência/recorrência da displasia cervical de acordo com o resultado histopatológico da peça cirúrgica pós-CAF nas pacientes acompanhadas no Serviço de PTGIC da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB-Unesp) no período de janeiro de 2014 a dezembro de 2019 (n=640)**

Histologia pós-CAF	Recidiva		Total	Taxa de recidiva (%)	Valor P
	Ausente (n=545)	Presente (n=95)			
Normal	58 (10,6)	3 (3,2)	61 (9,5)	4,9	> 0,05
Cervicite	55 (10,1)	5 (5,3)	60 (9,4)	8,3	> 0,05
NIC1	56 (10,3)	5 (5,3)	61 (9,5)	8,2	> 0,05
NIC2/3	362 (66,4)	77 (81,1)	439 (68,6)	17,5	< <b>0,05</b>
Ca invasor	14 (2,6)	5 (5,3)	19 (3,0)	26,3	> 0,05
Total	545 (100)	95 (100)	640 (100)	14,8	--

NIC: neoplasia intra-epitelial cervical; Ca invasor: carcinoma invasor; CAF: Cirurgia de Alta Frequência; PTGIC: Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia

Frequência absoluta e relativa n(%)  
Significância estatística se P<0,05

**Tabela 5. Taxa de persistência/recorrência da displasia cervical de acordo com o comprometimento de margens e o tipo de margem comprometida na peça cirúrgica pós-CAF nas pacientes acompanhadas no Serviço de PTGIC da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB-Unesp) no período de janeiro de 2014 a dezembro de 2019 (n=640)**

Margem e tipo de margem	Recidiva		Total	Taxa de recidiva (%)	Valor P
	Ausente (n=545)	Presente (n=95)			
Livre	437 (80,2)	48 (50,5)	485 (75,8)	9,9	> 0,05
Comprometida	107 (19,6)	45 (47,4)	152 (23,7)	29,6	< <b>0,05</b>
Endocervical	57 (53,3)	19 (42,2)	76 (50,0)	25,0	> 0,05
Ectocervical	25 (23,4)	11 (24,4)	36 (23,7)	30,5	> 0,05
Ambas	25 (23,4)	15 (33,3)	40 (26,3)	37,5	> 0,05
Inconclusiva	1 (0,2)	2 (2,1)	3 (0,5)	66,7	< <b>0,05</b>
Total	545 (100)	95 (100)	640 (100)	--	--

NIC: neoplasia intra-epitelial cervical; Ca invasor: carcinoma invasor; CAF: Cirurgia de Alta Frequência; PTGIC: Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia

Frequência absoluta e relativa n(%)  
Significância estatística se P<0,05

## DISCUSSÃO

O câncer de colo de útero é a principal neoplasia ginecológica em países subdesenvolvidos, incluindo o Brasil. Segundo o INCA, são esperados 16.590 novos casos de câncer de colo de útero anualmente entre 2020 a 2022 com uma taxa de mortalidade de 6,17/100.00. Estes números indicam que esta neoplasia causa uma morte a cada 90 minutos em nosso país<sup>(17)</sup>. O acompanhamento das pacientes com displasia cervical, assim como o tratamento precoce e adequado das lesões precursoras são de extrema importância para diminuição da incidência de novos casos. A avaliação e estratificação de riscos para as pacientes submetidas ao CAF parece ser uma estratégia importante para melhoria de protocolos de tratamento, complementação terapêutica e seguimento, visto que, na maioria dos serviços, ainda não houve a incorporação do teste para detecção do HPV nas pacientes com displasia cervical.

A taxa de recidiva em nosso estudo foi de 14,8%, semelhante à observada em outros trabalhos<sup>(18,19)</sup>. Contudo, estudos como o de Wu *et al.* demonstram uma taxa de recidiva de apenas 2%<sup>(20)</sup>. Esta menor proporção pode ser justificada, em parte, devido a um período mais curto e restrito de acompanhamento, assim como em decorrência dos critérios utilizados para definir o diagnóstico das recidivas. Dentre as pacientes que apresentaram recidiva em nosso estudo, 72,6% (69) a tiveram no primeiro ano de acompanhamento e 92,6% (88) nos dois primeiros anos, reforçando a importância das estratégias e dos protocolos já estabelecidos de seguimento pós-CAF. Van Hamont demonstrou que 80,3% das recorrências das displasias cervicais ocorrem dentro de 24 meses após a cirurgia, sendo que no estudo de Chen *et al.* esta taxa superou os 96%<sup>(19,21)</sup>.

Em nosso estudo, após o procedimento de CAF, 43 pacientes (6,7%) perderam seguimento no primeiro ano de acompanhamento. Esta baixa taxa de descontinuidade pode ser explicada pelo protocolo de convocação das pacientes que faltaram a consulta

ambulatorial, instituído pelo serviço de Assistência Social, demonstrando que uma estratégia ativa na recuperação de casos que perderam o seguimento é de fundamental importância para garantir a qualidade da assistência à estas pacientes.

Na análise das variáveis quantitativas, observamos que o número de gestações e a paridade tiveram relevância estatística para recidiva, sem influenciar o tempo livre de doença. A idade da primeira relação sexual e o início da menstruação, por sua vez, não foram fatores de risco nem para recidiva e nem para o tempo livre de doença, dados semelhantes aos de De Melo Silva *et al.*<sup>(8)</sup>. A idade no momento do diagnóstico também não foi fator de risco nem para recidiva nem para o tempo livre de doença em nosso estudo, achados condizentes com dados da literatura<sup>(22,23)</sup>. Um dos motivos para este achado pode ser justificado pelo corte da idade utilizado em trabalhos anteriores. Alguns autores classificam as pacientes em menopausadas e não-menopausadas. Quando avaliamos pacientes menopausadas, observamos uma diminuição na exposição da zona de transformação e atrofia do colo, dificultando a colposcopia, a biópsia e o procedimento excisional. Tal fato pode justificar um prognóstico pior nestas pacientes. Alguns estudos indicam que a idade superior a 45 anos é fator de risco independente para recorrência das displasias cervicais, enquanto outros, sugerem a utilização de uma linha de corte para a idade aos 50 anos<sup>(19,24-26)</sup>.

O tabagismo sempre foi considerado um fator de risco clássico para progressão da neoplasia intraepitelial. O mecanismo pelo qual o tabaco influencia a carcinogênese e progressão das displasias não é completamente compreendido, mas sabe-se que produtos como hidrocarbonetos aromáticos e nitrosaminas podem causar imunossupressão, alterações celulares e redução nas células de Langerhans, contribuindo para a persistência da infecção pelo HPV<sup>(26)</sup>. Em nosso estudo, o tabagismo não foi fator de risco para recidiva. Tal achado pode ser explicado pelo pequeno número da amostra. Além do mais,

em nosso estudo, consideramos o tabagismo apenas em pacientes que no momento da consulta ainda fumavam, não sendo considerado o histórico de tabagismo ou a carga tabágica. Wu *et al.* também não observaram um aumento no risco de recidiva em pacientes tabagistas, porém, assim como em nosso estudo, o número de pacientes tabagista foi baixo<sup>(20)</sup>. Importante destacar que, quando avaliamos o tempo livre de doença nas pacientes que apresentaram recidiva em nosso estudo, observamos uma diminuição significativa deste intervalo nas pacientes tabagistas [6 vs.11 meses, (P<0,01)].

Ao analisarmos as pacientes com citologia oncótica inicial de alto grau (ASC-H e LIEAG) e carcinoma invasor, a taxa de recidiva foi de 16,7%, ao ponto que nas pacientes com citologia oncótica de baixo grau (LIEBG e ASC-US) esta taxa foi de 2,4% (P< 0,05). Semelhante aos dados de Malapati *et al.*, o resultado da citologia oncótica inicial foi fator de risco para recidiva em nosso estudo<sup>(7)</sup>. Vale destacar que, aproximadamente 9,6% das pacientes que apresentaram biópsia de colo com NIC2/3 tiveram resultado da histologia normal após o CAF, similar às taxas observadas em estudos anteriores<sup>(25,27)</sup>.

O grau histológico do CAF é um fator de risco controverso na avaliação de pacientes após o procedimento. Enquanto alguns autores acreditam que o grau histológico é um fator preditor independente de lesões residuais pós CAF, outros demonstraram que a histologia não é um fator de risco para persistência/recorrência<sup>(28,29)</sup>. Nossos achados foram similares aos de Ramchandani *et al.*, ao demonstrarmos que 17,9% das pacientes com histologia de alto grau pós-CAF apresentaram recidiva, enquanto que apenas 7,2% das pacientes com histologia de baixo grau ou normal tiveram persistência/recorrência da doença (P< 0,05)<sup>(28)</sup>. Tais achados apoiam, entretanto, a visão de que embora a gravidade das lesões cervicais deva orientar o tratamento e seguimento das pacientes pós-CAF, ela não pode ser usada de forma isolada para prever riscos de lesões residuais<sup>(30)</sup>.

A margem comprometida é outro tema controverso na discussão de recidiva em pacientes submetidas ao CAF, contudo, na maioria dos trabalhos, mostrou-se como um fator relevante<sup>(31)</sup>. Cerca de 24,8% das pacientes com lesão intraepitelial de alto grau (LIEAG) com margem positiva após CAF são diagnosticadas com lesões residuais ou recorrentes no prazo de 2 anos após o procedimento<sup>(32,33)</sup>. Uma meta análise evidenciou uma taxa maior de recidiva em pacientes com margem comprometida (18%) quando comparadas com pacientes com margem livre (3%)<sup>(20)</sup>.

Em outros trabalhos, a taxa de persistência/recorrência variou de 4 a 18%, com uma média de 8%<sup>(34)</sup>. Jing *et al.* 2018 também demonstrou diferença estatística ao comparar pacientes com e sem margem comprometida [35,1% vs. 25,1%, respectivamente, (P=0.001)]<sup>(30)</sup>. Arbyn *et al.* mostrou que a ressecção incompleta da lesão aumentou o risco de lesão residual em aproximadamente 5x em relação as pacientes com margens livres<sup>(35)</sup>. A margem comprometida também teve impacto significativo para recidiva em nosso estudo [29,6% vs. 9,9%, (P< 0,05)]. Entretanto, quando avaliamos o tempo livre de doença, não houve diferença estatística em relação ao comprometimento de margens (P>0,05), porém, houve redução significativa do tempo livre de doença quando a margem foi inconclusiva (P<0,05). Isso pode ser explicado pelo fato de que essas pacientes só realizaram seguimento com citologia cervical, sem acompanhamento colposcópico, uma vez que não apresentaram critérios de comprometimento da margem. Nestes casos, as pacientes parecem se beneficiar de um acompanhamento mais rigoroso com a realização de citologia oncológica e colposcopia, à semelhança das pacientes com margem comprometida.

O tipo de margem acometida foi descrito como fator preditivo independente de risco para persistência/recorrência da displasia cervical em alguns estudos<sup>(36,37)</sup>. Um estudo retrospectivo realizado em Barcelona, ao avaliar os fatores preditivos para

persistência/recorrência de NIC2/3, encontrou envolvimento glandular em 28,6% dos casos, porém sem significância estatística na análise de regressão logística<sup>(37)</sup>. Tal achado é compreensível uma vez que a superficialidade do procedimento de CAF pode não ser suficiente para adentrar o canal endocervical e garantir a retirada de toda a lesão. Em nosso estudo o tipo de margem comprometida não teve impacto significativo na taxa de recidiva, coincidente com os resultados observados no estudo de De Mello Silva *et al.*<sup>(8)</sup>.

Algumas limitações de nosso estudo são o desenho retrospectivo, o tamanho amostral pequeno, a falta de acompanhamento no longo prazo de todas as pacientes tratadas e a falta de dados sobre o teste do HPV, indisponível na nossa rotina clínica. Para uma avaliação mais precisa, esperamos aumentar o número de participantes envolvidas, estender o período de seguimento e correlacionar os dados apresentados com o teste de HPV em futuros estudos. No entanto, os resultados apresentados são amplamente consistentes com os dados recentemente publicados na literatura e podem servir de auxílio para orientar o seguimento das pacientes submetidas ao CAF e que apresentaram margens comprometidas, frente a indisponibilidade de testes para detecção do HPV na prática clínica.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization (WHO). Cervical cancer. Available from: [https://www.who.int/health-topics/cervical-cancer#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/cervical-cancer#tab=tab_1)
2. Michalas SP. The Pap test: George N. Papanicolaou (1883-1962). screening test for the prevention of cancer of uterine cervix. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2000;90(2):135–8.
3. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin.* 2012;62(3):147–72.
4. Hu S, Zhao X, Zhang Y, Qiao Y, Zhao F. Interpretation of “WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention, second edition.” Vol. 101, *National Medical Journal of China.* 2021. 2653–2657 p.

5. Fontham ETH, Wolf AMD, Church TR, Etzioni R, Flowers CR, Herzig A, et al. Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(5):321–46.
6. Pierce Campbell CM, Menezes LJ, Paskett ED, Giuliano AR. Prevention of invasive cervical cancer in the United States: past, present, and future. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012;21(9):1402–8.
7. Malapati R, Chaparala S, Cejtin HE. Factors influencing persistence or recurrence of cervical intraepithelial neoplasia after loop electrosurgical excision procedure. *J Low Genit Tract Dis.* 2011;15(3):177–9.
8. De Mello Silva MV, Coutinho IC, Heráclio SDA, Fittipaldi HM, Katz L. Factors associated with the persistence/recurrence of CIN2/3 in women submitted to loop electrosurgical excision procedure in a teaching hospital in northeastern Brazil: A case-control study. *J Low Genit Tract Dis.* 2014;18(4):286–90.
9. Boonlikit S, Srichongchai H. Comparison of recurrence rates with contour-loop excision of the transformation zone (C-LETZ) and large loop excision of the transformation zone (LLETZ) for CIN. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2014;15(15):6005–8.
10. Shaco-Levy R, Eger G, Dreier J, Benharroch D, Meirovitz M. Positive margin status in uterine cervix cone specimens is associated with persistent/recurrent high-grade dysplasia. *Int J Gynecol Pathol.* 2014;33(1):83–8.
11. Nam K, Ryu A, Jeon S, Kim J, Kwak J, Park B. Clinical significance of a negative loop electrosurgical excision procedure biopsy in patients with biopsy-confirmed high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *J Low Genit Tract Dis.* 2015;19(2):103–9.
12. Panna S, Luanratanakorn S. Positive margin prevalence and risk factors with cervical specimens obtained from loop electrosurgical excision procedures and cold knife conization. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2009;10(4):637–40.
13. Ministério da Saúde. Nomenclatura Brasileira para Laudos Citopatológicos Cervicais e Conduas Clínicas Preconizadas. 2012. Available from: [www.inca.gov.br](http://www.inca.gov.br)
14. Zar JH. *Biostatistical Analysis*. 5<sup>th</sup> Edition. New Jersey: Prentice Hall; 2010. 960 p. ISBN-10: 0321656865.
15. Goodman LA. Simultaneous Confidence Intervals for Contrasts Among Multinomial Populations. *Ann Math Stat.* 1964;35(2):716–25.
16. Goodman LA. Simultaneous confidence intervals for multinomial proportions. *Technometrics.* 1965;247–54.
17. Teixeira JC, Vale DB, Campos CS, Bragança JF, Discacciati MG, Zeferino LC. Organization of cervical cancer screening with DNA-HPV testing impact on early-stage cancer detection: a population-based demonstration study in a Brazilian city. *Lancet Reg Heal - Am.* 2021;xx:100084.
18. Follen Mitchell M, Tortolero-Luna G, Cook E, Whittaker L, Rhodes-Morris H, Silva E. A randomized clinical trial of cryotherapy, laser vaporization, and loop electrosurgical excision for treatment of squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Obstet Gynecol.* 1998;92(5):737–44.

19. Chen JY, Wang ZL, Wang ZY, Yang XS. The risk factors of residual lesions and recurrence of the high-grade cervical intraepithelial lesions (HSIL) patients with positive-margin after conization. *Med (United States)*. 2018;97(41).
20. Wu J, Jia Y, Luo M, Duan Z. Analysis of Residual/Recurrent Disease and Its Risk Factors after Loop Electrosurgical Excision Procedure for High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Gynecol Obstet Invest*. 2016;81(4):296–301.
21. Van Hamont D, Van Ham MAPC, Struik-van Der Zanden PHTH, Keijser KGG, Bulten J, Melchers WJG, et al. Long-term follow-up after large-loop excision of the transformation zone: Evaluation of 22 years treatment of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Cancer*. 2006;16(2):615–9.
22. Kietpeerakool C, Khunamornpong S, Srisomboon J, Siriaunkgul S, Suprasert P. Cervical intraepithelial neoplasia II-III with endocervical cone margin involvement after cervical loop conization: Is there any predictor for residual disease? *J Obstet Gynaecol Res*. 2007;33(5):660–4.
23. Ryu A, Nam K, Kwak J, Kim J, Jeon S. Early human papillomavirus testing predicts residual/ recurrent disease after LEEP. *J Gynecol Oncol*. 2012;23(4):217–25.
24. Costa S, De Nuzzo M, Infante FE, Bonavita B, Marinelli M, Rubino A, et al. Disease persistence in patients with cervical intraepithelial neoplasia undergoing electrosurgical conization. *Gynecol Oncol*. 2002;85(1):119–24.
25. Tyler LN, Andrews N, Parrish RS, Hazlett LJ, Korourian S. Significance of margin and extent of dysplasia in loop electrosurgery excision procedure biopsies performed for high-grade squamous intraepithelial lesion in predicting persistent disease. *Arch Pathol Lab Med*. 2007;131(4):622–4.
26. Andrade CEMC, Scapulatempo-Neto C, Longatto-Filho A, Vieira MA, Tsunoda AT, Da Silva IDC, et al. Prognostic scores after surgical treatment for cervical intraepithelial neoplasia: A proposed model and possible implications for post-operative follow-up. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2014;93(9):941–8.
27. Livasy CA, Moore DT, Van Le L. The clinical significance of a negative loop electrosurgical cone biopsy for high-grade dysplasia. *Obstet Gynecol*. 2004;104(2):250–4.
28. Ramchandani SM, Houck KL, Hernandez E, Gaughan JP. Predicting persistent/recurrent disease in the cervix after excisional biopsy. *MedGenMed Medscape Gen Med*. 2007;9(2):24.
29. Park JY, Seung Mi Lee, Chong Woo Yoo, Kang S, Park SY, Seo SS. Risk factors predicting residual disease in subsequent hysterectomy following conization for cervical intraepithelial neoplasia (CIN) III and microinvasive cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2007;107(1):39–44.
30. Jing L, Dan W, Zhunan L, Ying X, Yi C. Residual lesions in uterine specimens after loop electrosurgical excision procedure in patients with CIN. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;298(4):805–12.
31. Wright TC, Cox JT, Massad LS, Carlson J, Twiggs LB, Wilkinson EJ. 2001 Consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189(1):295–304.

32. Hamontri S, Israngura N, Rochanawutanon M, Bullangpoti S, Tangtrakul S. Predictive factors for residual disease in the uterine cervix after large loop excision of the transformation zone in patients with cervical intraepithelial neoplasia III. *J Med Assoc Thail.* 2010;93(SUPPL 2):74–80.
33. Lubrano A, Medina N, Benito V, Arencibia O, Falcón JM, Leon L, et al. Follow-up after LLETZ: A study of 682 cases of CIN 2-CIN 3 in a single institution. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012;161(1):71–4.
34. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Chris CJL, Poljak M, Ogilvie G, et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine.* 2012;30(SUPPL.5):F88–99.
35. Arbyn M, Redman CWE, Verdoodt F, Kyrgiou M, Tzafetas M, Ghaem-Maghami S, et al. Incomplete excision of cervical precancer as a predictor of treatment failure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2017;18(12):1665–79.
36. Gonzalez CDI, Zahn LCCM, Retzloff MMG, Moore MWF, Kost LCER, Snyder CRR. Recurrence of dysplasia after loop electrosurgical excision procedures with long-term follow-up. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184(3):315–21.
37. Fuste P, Bellosillo B, Santamaria X, Mancebo G, Mariñoso L, Alameda F, et al. HPV determination in the control after LEEP due to CIN II-III: Prospective study and predictive model. *Int J Gynecol Pathol.* 2009;28(2):120–6.

## **CONCLUSÃO**

O presente estudo demonstrou uma taxa de persistência/recorrência de 14,8% sendo que 47,4% das mulheres com recidiva apresentaram margens comprometidas. Cerca de 92% das recidivas ocorreram nos primeiros dois anos de seguimento. A média de tempo livre de doença nas pacientes que apresentaram recidiva foi de 11,4 meses. Variáveis como número de gestações, paridade, citologia oncótica inicial de alto grau, histologia de NIC2/3 após CAF e margens comprometidas foram fatores de risco para recidiva.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization (WHO). Cervical cancer. Available from: [https://www.who.int/health-topics/cervical-cancer#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/cervical-cancer#tab=tab_1)
2. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri: 2021 update. *Int J Gynecol Obstet.* 2021;155(S1):28–44.
3. Michalas SP. The Pap test: George N. Papanicolaou (1883-1962). A screening test for the prevention of cancer of uterine cervix. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2000;90(2):135–8.
4. You K, Guo YL, Geng L, Qiao J. Correlation of cervical intraepithelial neoplasia with expressions of p16 and Ki67 in exfoliated cervical cells in fluid-based thin-layer samples. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2013;34(6):535–9.
5. Silva DC, Gonçalves AK, Cobucci RN, Mendonça RC, Lima PH, Cavalcanti G. Immunohistochemical expression of p16, Ki-67 and p53 in cervical lesions – A systematic review. *Pathol Res Pract.* 2017;213(7):723–9.
6. Fontham ETH, Wolf AMD, Church TR, Etzioni R, Flowers CR, Herzig A, et al. Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(5):321–46.
7. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin.* 2012;62(3):147–72.
8. Hu S, Zhao X, Zhang Y, Qiao Y, Zhao F. Interpretation of “WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention, second edition.” Vol. 101, *National Medical Journal of China.* 2021. 2653–2657 p.
9. Pierce Campbell CM, Menezes LJ, Paskett ED, Giuliano AR. Prevention of invasive cervical cancer in the United States: past, present, and future. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012;21(9):1402–8.
10. Estatísticas de câncer | INCA - National Cancer Institute. Available from: <https://www.inca.gov.br/en/node/2244>
11. Andrade CEMC, Scapulatempo-Neto C, Longatto-Filho A, Vieira MA, Tsunoda AT, Da Silva IDCG, et al. Prognostic scores after surgical treatment for cervical intraepithelial neoplasia: A proposed model and possible implications for post-operative follow-up. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014;93(9):941–8.

12. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Luff RD, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *J Low Genit Tract Dis.* 2012;16(3):205–42.
13. Baloglu A, Uysal D, Bezircioglu I, Bicer M, Inci A. Residual and recurrent disease rates following LEEP treatment in high-grade cervical intraepithelial lesions. *Arch Gynecol Obstet.* 2010;282(1):69–73.
14. Östör AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol.* 1993;12(2):186–92.
15. Loopik DL, Bentley HA, Eijgenraam MN, Inthout J, Bekkers RLM, Bentley JR. The Natural History of Cervical Intraepithelial Neoplasia Grades 1, 2, and 3: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Low Genit Tract Dis.* 2021;25(3):221–31.
16. Malapati R, Chaparala S, Cejtin HE. Factors influencing persistence or recurrence of cervical intraepithelial neoplasia after loop electrosurgical excision procedure. *J Low Genit Tract Dis.* 2011;15(3):177–9.
17. De Mello Silva MV, Coutinho IC, Heráclio SDA, Fittipaldi HM, Katz L. Factors associated with the persistence/recurrence of CIN2/3 in women submitted to loop electrosurgical excision procedure in a teaching hospital in northeastern Brazil: A case-control study. *J Low Genit Tract Dis.* 2014;18(4):286–90.
18. Boonlikit S, Srichongchai H. Comparison of recurrence rates with contour-loop excision of the transformation zone (C-LETZ) and large loop excision of the transformation zone (LLETZ) for CIN. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2014;15(15):6005–8.
19. Shaco-Levy R, Eger G, Dreiherr J, Benharroch D, Meirovitz M. Positive margin status in uterine cervix cone specimens is associated with persistent/recurrent high-grade dysplasia. *Int J Gynecol Pathol.* 2014;33(1):83–8.
20. Nam K, Ryu A, Jeon S, Kim J, Kwak J, Park B. Clinical significance of a negative loop electrosurgical excision procedure biopsy in patients with biopsy-confirmed high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *J Low Genit Tract Dis.* 2015;19(2):103–9.
21. Panna S, Luanratanakorn S. Positive margin prevalence and risk factors with cervical specimens obtained from loop electrosurgical excision procedures and cold knife conization. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2009;10(4):637–40.
22. Ministério da Saúde. Nomenclatura Brasileira para Laudos Citopatológicos Cervicais e Conduas Clínicas Preconizadas. 2012. Available from: [www.inca.gov.br](http://www.inca.gov.br)
23. Zar JH. *Biostatistical Analysis.* 5<sup>th</sup> Edition. New Jersey: Prentice Hall; 2010. 960 p. ISBN-10: 0321656865.

24. Goodman LA. Simultaneous Confidence Intervals for Contrasts Among Multinomial Populations. *Ann Math Stat.* 1964;35(2):716–25.
25. Goodman LA. Simultaneous confidence intervals for multinomial proportions. *Technometrics.* 1965;247–54.

## ANEXO



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Avaliação de taxas e tempo de recidiva das displasias cervicais em mulheres apresentando margens comprometidas após procedimento excisional

**Pesquisador:** Daniel Spadoto Dias

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 44789721.3.0000.5411

**Instituição Proponente:** Departamento de Ginecologia e Obstetrícia

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.642.195

#### Apresentação do Projeto:

As informações descritas nos campos “Apresentação do Projeto”, “Objetivo da Pesquisa” e “Avaliação dos Riscos e Benefícios” foram retiradas dos documentos e arquivo - Informações Básicas da Pesquisa.

O Câncer de colo de útero é a principal neoplasia do trato genital feminino em países subdesenvolvidos. Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), em 2018 foram observados 16.370 novos casos. A evolução da displasia cervical até doença invasiva é lenta e variável, porém altamente evitável quando adotados programas eficientes para rastreamento. O tratamento da displasia cervical pode ser destrutivo ou excisional e a conduta mediante nova alteração citológica é de grande importância, uma vez que, muitas pacientes com diagnóstico de displasia são jovens em idade reprodutiva e uma cirurgia adicional pode ter implicações em sua fertilidade. Reconhecer as taxas de recidiva e o momento em que ocorrem com maior frequência é de fundamental importância para o planejamento e organização dos diferentes serviços referenciados para o tratamento desta condição. O Objetivo do estudo é de analisar as taxas de persistência/recidiva das displasias cervicais em pacientes submetidas à Cirurgia de Alta Frequência (CAF) no Serviço de Patologia do Trato Genital Inferior e Colpocitologia do Setor de Oncoginecologia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP (FMB-UNESP), que apresentaram ao menos 01 ano de seguimento após o procedimento. Trata-se de estudo descritivo retrospectivo, com análise de prontuários e

**Endereço:** Chácara Butignolli, s/n  
**Bairro:** Rubião Junior      **CEP:** 18.618-970  
**UF:** SP      **Município:** BOTUCATU  
**Telefone:** (14)3880-1609      **E-mail:** cep@fmb.unesp.br

levantamento do registro de dados não identificados, o qual irá avaliar as taxas de persistência/recidiva das displasias cervicais em pacientes submetidas ao tratamento de CAF no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP (HCFMB-UNESP) e no Hospital Estadual de Botucatu (HEBo) no período de janeiro de 2014 a dezembro de 2019. Serão avaliadas 544 pacientes com diagnóstico de displasia cervical / NIC II e III submetidas ao tratamento de CAF no HCFMB-UNESP e no HEBo. Critério de Inclusão: Serão incluídas no presente estudo pacientes com diagnóstico de displasia cervical / NIC II e III que foram tratadas cirurgicamente com Cirurgia de Alta Frequência. As indicações para CAF foram: NIC I persistente em 02 amostras consecutivas em intervalo de 01 ano em pacientes com citologia de alto grau; NIC II/III em biópsia guiada por colposcopia; colposcopia insatisfatória após citologia anormal ou citologia de alto grau após procedimento de CAF. A doença persistente/recorrente será definida por um diagnóstico histológico de alto grau (NIC II ou superior); por pelo menos 2 resultados citológicos de alto grau ou por uma citologia com carcinoma invasivo durante o seguimento pós CAF.

Tamanho da amostra: 544 participantes

### **Objetivo da Pesquisa:**

**Objetivo Primário:** Analisar as taxas de persistência/recidiva das displasias cervicais em pacientes submetidas à Cirurgia de Alta Frequência (CAF) no Serviço de Patologia do Trato Genital Inferior e Colpocitologia do Setor de Oncoginecologia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP (FMBUNESP), que apresentaram ao menos 01 ano de seguimento após o procedimento.

**Objetivo Secundário:** Analisar as margens cirúrgicas de pacientes submetidas ao procedimento de CAF e avaliar quais margens estão mais relacionadas à persistência/recidiva das displasias cervicais; avaliar o tempo livre de doença em pacientes com recidiva que apresentaram margem comprometida e margem livre e verificar fatores de risco para recidiva como idade, tabagismo, imunossupressão, uso de método contraceptivo e idade da menarca, em pacientes com e sem margens comprometidas.

### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:** Mínimos, que deverão ser minimizados com privacidade e sigilo dos dados.

**Benefícios:** Reconhecer os fatores associados à persistência/recorrência das displasias cervicais permitirá um melhor planejamento e organização dos diferentes serviços referenciados para o tratamento desta condição.

**Endereço:** Chácara Butignolli , s/n  
**Bairro:** Rubião Junior **CEP:** 18.618-970  
**UF:** SP **Município:** BOTUCATU  
**Telefone:** (14)3880-1609 **E-mail:** cep@fmb.unesp.br

### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de um projeto de Mestrado Acadêmico a ser desenvolvido pelo aluno Rodrigo Takeshi Chihara, utilizando estudo descritivo retrospectivo, com análise de registro de dados não identificados, o qual irá avaliar as taxas de persistência/recidiva das displasias cervicais em 544 pacientes submetidas a Cirurgia de Alta Frequência (CAF) no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP (HCFMBUNESP) e no Hospital Estadual de Botucatu (HEBo) no período de janeiro de 2014 a dezembro de 2019.

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

Os documentos foram devidamente apresentados e anexados na PB: Termo de Anuência Institucional; EAP, SIPE: HCFMB; Ciência do Gestor de Área, folha de rosto e caderno brochura do projeto. Os pesquisadores solicitam dispensa do TCLE em virtude do caráter do estudo ser retrospectivo (análise de dados de 2014 a 2019), com análise não identificada de dados registrados da própria instituição; sendo que os participantes não fazem mais seguimento no serviço e impossibilidade de contato para obtenção de TCLE.

### **Recomendações:**

O Pesquisador deverá enviar Relatório Final de Atividades ao final da pesquisa.

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

Após análise em REUNIÃO ORDINÁRIA, o Colegiado deliberou APROVADO o Projeto de Pesquisa.

### **Considerações Finais a critério do CEP:**

Conforme deliberação do Colegiado, em REUNIÃO ORDINÁRIA do Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP, realizada em 05/04/2021, o Projeto de Pesquisa apresentado encontra-se APROVADO.

A coleta de dados deverá ser iniciada após aprovação do CEP.

O Pesquisador deverá enviar Relatório Final de Atividades ao final da pesquisa.

Atenciosamente,

Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP

**Endereço:** Chácara Butignolli, s/n  
**Bairro:** Rubião Junior      **CEP:** 18.618-970  
**UF:** SP      **Município:** BOTUCATU  
**Telefone:** (14)3880-1609      **E-mail:** cep@fmb.unesp.br

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

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1721711.pdf	23/03/2021 13:33:34		Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRostoAssinada.pdf	23/03/2021 13:32:44	Daniel Spadoto Dias	Aceito
Declaração de Pesquisadores	CienciaeAnunciadosGestoresdeArea2020.pdf	23/03/2021 13:32:27	Daniel Spadoto Dias	Aceito
Solicitação registrada pelo CEP	AnuenciaHcfmbSipe792021.pdf	23/03/2021 13:31:08	Daniel Spadoto Dias	Aceito
Declaração de concordância	TermoDeAnuenciaInstitucional.pdf	23/03/2021 13:28:33	Daniel Spadoto Dias	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AnaliseDeViabilidadeDoProjetoDePesquisaSipe792021.pdf	23/03/2021 13:28:01	Daniel Spadoto Dias	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	SOLICITACAO_DE_DISPENSA_DO_TCLE.pdf	22/03/2021 19:47:15	Daniel Spadoto Dias	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Takeshi_Chihara_CEP.pdf	22/03/2021 19:46:59	Daniel Spadoto Dias	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

BOTUCATU, 10 de Abril de 2021

---

**Assinado por:**  
**SILVANA ANDREA MOLINA LIMA**  
**( Coordenador(a) )**

<b>Endereço:</b> Chácara Butignolli , s/n
<b>Bairro:</b> Rubião Junior <b>CEP:</b> 18.618-970
<b>UF:</b> SP <b>Município:</b> BOTUCATU
<b>Telefone:</b> (14)3880-1609 <b>E-mail:</b> cep@fmb.unesp.br

