

Bruno de Oliveira Fonseca

**ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO AVALIANDO A EFICÁCIA DO TRATAMENTO TÓPICO
COM IMIQUIMODE EM LESÕES INTRAEPITELIAIS CERVICAIS DE ALTO GRAU**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Fundação PIO XII – Hospital de Câncer de Barretos para a obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Oncologia

Orientador:

Ricardo dos Reis

Barretos, SP

2020

Bruno de Oliveira Fonseca

**ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO AVALIANDO A EFICÁCIA DO TRATAMENTO TÓPICO
COM IMIQUIMODE EM LESÕES INTRAEPITELIAIS CERVICAIS DE ALTO GRAU**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Fundação PIO XII – Hospital de Câncer de Barretos para a obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Oncologia

Orientador:

Ricardo dos Reis

Barretos, SP

2020

F676e Fonseca, Bruno de Oliveira.

Ensaio clínico randomizado avaliando a eficácia do tratamento tópico com imiquimode em lesões intraepiteliais cervicais de alto grau. / Bruno de Oliveira Fonseca. - Barretos, SP - 2020.

86 f. : il.

Orientador: Ricardo dos Reis.

Coorientador: Júlio Cesar Possati Resende.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos, 2020.

1. Lesões intraepiteliais escamosas de alto grau. 2. HSIL. 3. Imunomodulador. 4. Imiquimode. 5. Câncer de colo uterino. 6. Ensaio Clínico. I. Autor. II. Reis, Ricardo dos. III. Resende, Júlio Cesar Possati. IV. Título.

CDD 616.994 66

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada por Martins Fideles dos Santos Neto CRB 8/9570
Biblioteca da Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos

FOLHA DE APROVAÇÃO

Bruno de Oliveira Fonseca

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO AVALIANDO A EFICÁCIA DO TRATAMENTO TÓPICO COM IMIQUIMODE EM LESÕES INTRAEPITELIAIS CERVICAIS DE ALTO GRAU.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Fundação PIO XII – Hospital de Câncer de Barretos para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde - Área de Concentração: Oncologia

Data da aprovação: 25/03/2020

Banca Examinadora:

Dra. Sophie Françoise Mauricette Derchain

UNICAMP – Universidade estadual de Campinas

Dra. Mila de Moura Behar Pontremoli Salcedo

Universidade Católica do Rio Grande do Sul

Dr. Ricardo dos Reis

Orientador

Dr. Henrique Cesar Santejo Silveira

Presidente da Banca

“Esta dissertação foi elaborada e está apresentada de acordo com as normas da Pós-Graduação do Hospital de Câncer de Barretos-SP – Fundação PIO XII, baseando-se no Regimento do Programa de Pós-Graduação em Oncologia e no Manual de Apresentação de Dissertação e Teses do Hospital de Câncer de Barretos. Os pesquisadores declaram ainda que este trabalho foi realizado em concordância com o código de boas práticas científicas (FAPESP), não havendo algo em seu conteúdo que possa ser considerado como plágio, fabricação ou falsificação de dados. As opiniões, hipóteses e conclusões ou recomendações expressas neste material são de responsabilidade dos autores e não necessariamente refletem a visão da Fundação PIO XII – Hospital de Câncer de Barretos.”

“Embora o Núcleo de Apoio ao Pesquisador do Hospital de Câncer de Barretos tenha realizado as análises estatísticas e orientado sua interpretação, a descrição da metodologia estatística, a apresentação dos resultados e suas conclusões são de inteira responsabilidade dos pesquisadores envolvidos.”

Os pesquisadores declaram potencial conflito de interesse financeiro com o laboratório Farmoquímica S.A. que fez a doação de todas as amostras do produto (Ixium[®]- imiquimode) utilizado na pesquisa. Ressalta-se que o laboratório citado não esteve envolvido no desenho do estudo, coleta, interpretação ou análise dos dados.

Dedico à minha esposa Alessandra que, não só agora, mas em todos os nossos 20 anos juntos, sempre foi meu braço direito, meu apoio irrestrito, meus conselhos e até minha maturidade, quando esta me faltava. É meu alicerce na formação de nossa filha Lavínia, minha maior alegria e razão para prosseguir na busca da evolução espiritual.

AGRADECIMENTOS

Aos meus dois irmãos de coração **Márcio Antoniazzi** e **Júlio Cesar Possati Resende**, com os quais divido a maior parte dos meus dias, sonhos, frustrações e conquistas. Junto às esposas e filhos aprendemos a formar uma única, bela e sólida família na querida Barretos que tão bem nos recebeu e conforta!

Ao meu caro orientador **Dr. Ricardo dos Reis**, homem ímpar que transborda paixão pela pesquisa e pelas pessoas. Soube como ninguém me ensinar na simplicidade e no sorriso os caminhos para empreender esse projeto que tanto me orgulha. Nesse tempo de convivência foi competente, ético e profissional principalmente com minha família, passando a ter um lugar cativo em nossos corações;

À **Dra. Mila de Moura Behar Pontremoli Salcedo** e ao **Dr. José Humberto Tavares Guerreiro Fregnani** pelas ricas e proveitosas sugestões durante as bancas de acompanhamento e qualificação, onde pairava seriedade, gentileza e liberdade;

À **Elisa Alves Messias** pelo dinamismo e disposição que encarou esse trabalho. Foi prazeroso vê-la dedicada e torcendo para que tudo saísse dentro do planejado, por mais que às vezes tenha se frustrado! Em seu nome agradeço a todos os profissionais do **Núcleo de Apoio à Pesquisa (NAP)**;

Às Dras. **Iara Viana Vidigal Santana** e **Graziela de Macedo Matsushita** pelo cuidado nas análises dos espécimes histológicos e pela clareza dos laudos;

Ao bioestatístico **Marco Antônio de Oliveira** pela singular contribuição nas análises desse estudo. O seu manejo estatístico objetivo e ético foi um diferencial para a clareza dos nossos resultados;

À Naitielle de Paula Pântano e Ayandra de Oliveira Dias. O apoio ininterrupto nas questões burocráticas, mas sobretudo o carinho e o respeito que dispensaram a todas as participantes do estudo foram essenciais na conclusão desse projeto;

Às mulheres participantes, pela admirável consciência do seu importante papel na pesquisa científica;

Aos colaboradores do departamento de prevenção do Hospital de Câncer de Barretos.

“Uma caminhada de mil léguas começa com um simples primeiro passo.” (Lao Tsé)

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Aspectos epidemiológicos do câncer do colo uterino	1
1.2	História natural	1
1.3	Tratamento das lesões precursoras	3
1.4	Tratamento clínico	4
1.5	Imunomoduladores e imiquimode	5
1.6	Tratamento com imiquimode	6
2	JUSTIFICATIVA	11
3	OBJETIVOS	13
3.1	Objetivo primário	13
3.2	Objetivos secundários	13
4	HIPÓTESE DO ESTUDO	15
5	MATERIAIS E MÉTODOS	17
5.1	Delineamento do estudo	17
5.2	Cálculo amostral	17
5.3	População do estudo	17
5.4	Randomização	18
5.5	Condução das pacientes	20
5.6	Aplicação do produto	21
5.7	Exérese da zona de transformação (EZT)	23
5.8	Avaliação anatomopatológica	24
5.9	Eventos adversos	25
5.10	Análise estatística	26
5.11	Aspectos éticos	26
5.12	Critérios de suspensão do estudo	26
5.13	Seguimento das pacientes	27
5.14	Orçamento e Financiamento	27
6	RESULTADOS	29
7	DISCUSSÃO	44
8	CONCLUSÃO	49
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	51
	ANEXOS	59
	Anexo A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	59
	Anexo B – Template de Inclusão no estudo	63
	Anexo C – Template das aplicações de número 2,3,4,5,6,8,9,10,11 e 12	64
	Anexo D – Template da aplicação de número 7 e Colposcopia	65
	Anexo E – Template da cirurgia (EZT)	66

Anexo F – Parecer de aprovação do Comitê de ética em pesquisa (CEP)	67
Anexo G – Laudo anatomopatológico padronizado para o estudo	79
Anexo H – Template do seguimento clínico pós cirurgia	80
Anexo I – Contrato de doação de amostras com a Farmoquímica S.A.	81

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Fluxograma da randomização e progresso do ensaio clínico (CONSORT)	19
Figura 2 -	Fluxograma da metodologia do estudo e momentos de avaliação - Grupo Experimental	20
Figura 3 -	Fluxograma da metodologia do estudo e momentos de avaliação - Grupo Controle	20
Figura 4 -	Escova Viba Rovers®	21
Figura 5 -	Aplicação do Imunomodulador imiquimode no colo uterino	22
Figura 6 -	Modelo de alça diatérmica utilizado	23

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Estudos que avaliaram o tratamento com imiquimode em lesões intraepiteliais cervicais	9
Tabela 2 –	Distribuição dos casos da população analisada por protocolo (PP), de acordo com as variáveis, sociodemográficas, clínicas e antecedentes pessoais (Hospital de Câncer de Barretos, agosto de 2017 a abril de 2019)	31
Tabela 3 -	Distribuição dos casos da população analisada por Intenção de tratamento (ITT), de acordo com as variáveis, sociodemográficas, clínicas e antecedentes pessoais (Hospital de Câncer de Barretos, agosto de 2017 a abril de 2019)	32
Tabela 4 -	Evolução histológica após avaliação da peça cirúrgica da EZT (Hospital de Câncer de Barretos, agosto de 2017 a abril de 2019)	33
Tabela 5 -	Regressão histológica após avaliação da peça cirúrgica de EZT, estratificada pelas variáveis, sociodemográficas, clínicas e antecedentes pessoais, na população analisada por protocolo (n=78). (Hospital de Câncer de Barretos, agosto de 2017 a abril de 2019)	34
Tabela 6 -	Regressão histológica após avaliação da peça cirúrgica de EZT, estratificada pelas variáveis, sociodemográficas, clínicas e antecedentes pessoais, na população analisada por Intenção de tratamento (n=85). (Hospital de Câncer de Barretos, agosto de 2017 a abril de 2019)	35
Tabela 7 -	Modelo de regressão logística múltipla para as variáveis, grupo de alocação e teste HPV AR, com relação à regressão histológica da LIEAG. (Hospital de Câncer de Barretos, agosto de 2017 a abril de 2019)	36
Tabela 8 -	Regressão histológica após avaliação da peça cirúrgica de EZT, estratificada pelas variáveis, sociodemográficas, clínicas e antecedentes pessoais, divididas por grupo (experimental ou controle), na população analisada por protocolo. (Hospital de Câncer de Barretos, agosto de 2017 a abril de 2019)	38
Tabela 9 –	Regressão histológica após avaliação da peça cirúrgica de EZT, estratificada pelas variáveis, sociodemográficas, clínicas e antecedentes pessoais, divididas por grupo (experimental ou controle), na população analisada por intenção de tratamento. (Hospital de Câncer de Barretos, agosto de 2017 a abril de 2019)	39

Tabela 10 - Comparação das margens cirúrgicas e profundidade das peças de EZT entre os grupos. (Hospital de Câncer de Barretos, agosto de 2017 a abril de 2019)	40
Tabela 11 - Proporção de eventos adversos, observados nas pacientes do grupo experimental. (Hospital de Câncer de Barretos, agosto de 2017 a abril de 2019)	41

LISTA DE ABREVIATURAS

CAF	Cirurgia de Alta Frequência
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CIA	Centro de Intercorrências Ambulatoriais
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
Exc	Excisional
EZT	Exérese da zona de transformação
FDA	Food and Drug Administration
Gr	Grupo
HCB	Hospital de Câncer de Barretos
HPV	Papilomavírus Humano
HPV AR	HPV de alto risco
HSIL	High squamous intraepithelial cells
IL	Interleucina
Imi	imiquimode
INF	Interferon
Ki-67	Antígeno Ki-67
LIEAG	Lesão intraepitelial cervical escamosa de alto grau
LIEBG	Lesão intraepitelial cervical escamosa de baixo grau
MmHg	Milímetros de Mercúrio
mmol/L	Milimol por litro
NAP	Núcleo de apoio ao pesquisador
NIC	Neoplasia intraepitelial cervical

NIC 1	Neoplasia intraepitelial cervical grau 1
NIC 2	Neoplasia intraepitelial cervical grau 2
NIC 3	Neoplasia intraepitelial cervical grau 3
NIV	Lesão intraepitelial vulvar
NIVA	Lesão intraepitelial vaginal
NK	Natural killer
NNT	Número necessário para tratar
p16	Proteína p16
PCB	Placebo
RR	Risco Relativo
Sem	Semana
SPSS	Statistical Package Social Science
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
ZT	Zona de Transformação

LISTA DE SÍMBOLOS

Na^+	Sódio
%	Porcentagem
=	Igual a
®	Marca registrada
<	Menor
>	Maior
\geq	Maior ou igual

RESUMO

Fonseca, BO. Ensaio clínico randomizado avaliando a eficácia do tratamento tópico com imiquimode em lesões intraepiteliais cervicais de alto grau. Dissertação (Mestrado). Barretos: Hospital de Câncer de Barretos; 2020

INTRODUÇÃO: Embora a exérese da zona de transformação do Colo Uterino (EZT) seja eficaz no tratamento das lesões precursoras do câncer de colo uterino, esse procedimento está associado a possíveis complicações obstétricas e neonatais como, rotura prematura de membranas amnióticas, trabalho de parto pré-termo e baixo peso ao nascer. Na busca por terapia alternativa eficaz e segura, o tratamento com o imiquimode creme 5%, agente imunomodulador que estimula a imunidade inata e adquirida dirigida contra o Papilomavírus Humano (HPV) tem se mostrado promissor. Estudos prévios mostram ser favorável a ação do imiquimode na regressão e remissão de lesões HPV induzidas na vagina e vulva, além de acréscimo da taxa de *clearance* do vírus nesses sítios, sendo necessária comprovação desses efeitos na mucosa do colo uterino. **OBJETIVO:** Avaliar a eficácia do tratamento com imiquimode 5% quanto à regressão histológica de lesões intraepiteliais escamosas cervicais de alto grau. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Ensaio clínico randomizado de superioridade fase II. Amostra composta por 90 pacientes randomizadas entre grupo controle (41 casos) e grupo experimental (49 casos). As pacientes randomizadas para o grupo controle foram submetidas a tratamento usual por cirurgia excisional - EZT. Entre as pacientes randomizadas para o grupo experimental foi aplicado o imunomodulador imiquimode creme 5%, 1 vez por semana, diretamente no colo uterino, durante 12 semanas e, posteriormente, realizada EZT. **RESULTADOS:** Na população por protocolo (n=78) foi observada regressão histológica em 60,5% das pacientes do grupo experimental e em 22,5% daquelas do grupo controle ($p=0.001$). Evidenciou-se maior proporção de margens cirúrgicas livres no grupo experimental (94,7%) quando comparado ao grupo controle (70%) ($p=0.004$). Na análise por intenção de tratamento (n=85), a regressão histológica ocorreu em 53,3% das pacientes do grupo experimental e em 22,5% daquelas do grupo controle ($p=0.004$). As margens foram livres em 88,9% das EZTs do grupo experimental e em 70% das do grupo controle. O imiquimode foi eficaz na regressão histológica, tanto por protocolo como por intenção de tratamento, independentemente da graduação histológica (NIC 2 ou NIC 3) ou do tipo de HPV de alto risco. Não foram observados eventos adversos graves e aqueles apresentados, foram classificados como leves e bem tolerados em ambas as análises, embora 4 pacientes

(8,2%) do grupo experimental tenham sido descontinuadas do estudo pela persistência desses eventos. **CONCLUSÕES:** O tratamento tópico com imiquimode 5% mostrou-se uma alternativa eficaz no tratamento de lesões intraepiteliais cervicais de alto grau.

(*ClinicalTrials.gov* número identificador: NCT03233412)

PALAVRAS-CHAVE: lesões intraepiteliais escamosas de alto grau; hsil; imunomodulador; imiquimode; câncer de colo uterino; ensaio clínico;

ABSTRACT

Fonseca, BO. Randomized clinical trial evaluating the efficacy of topical treatment with imiquimod in high-grade cervical intraepithelial lesions. Thesis (Master's degree). Barretos: Barretos Cancer Hospital; 2020

INTRODUCTION: Although the large loop excision of the transformation zone (LLETZ) is effective in the treatment of precursor lesions of cervical cancer, this procedure is associated with possible obstetric and neonatal complications such as premature rupture of amniotic membranes, preterm labor and low birth weight. In the search for an effective and safe alternative therapy, treatment with imiquimod cream 5%, an immunomodulatory agent that stimulates innate and acquired immunity directed against Human Papillomavirus (HPV) has shown promise. Previous studies show that the action of imiquimod in the regression and remission of HPV lesions induced in the vagina and vulva is favorable, in addition to an increase in the virus clearance rate in these sites, requiring proof of these effects on the cervical mucosa. **OBJECTIVE:** To evaluate the efficacy of treatment with 5% imiquimod for histological regression of high-grade squamous cervical intraepithelial lesions. **MATERIALS AND METHODS:** Phase II superiority randomized clinical trial. Sample composed of 90 patients randomized between control group (41 cases) and experimental group (49 cases). Patients randomized to the control group underwent usual treatment by excisional surgery - LLETZ. Among the patients randomized to the experimental group, the immunomodulator 5% imiquimod cream was applied, once a week, directly to the cervix for 12 weeks and, subsequently, LLETZ was performed. **RESULTS:** In the population per protocol (n = 78), histological regression was observed in 60.5% of the patients in the experimental group and in 22.5% of those in the control group (p = 0.001). There was a higher rate of free surgical margins in the experimental group (94.7%) when compared to the control group (70%) (p = 0.004). In the intention-to-treat analysis (n = 85), histological regression occurred in 53.3% of patients in the experimental group and in 22.5% of those in the control group (p = 0.004). The margins were free in 88.9% of the LLETZ in the experimental group and in 70% of those in the control group. Imiquimod was effective in histological regression, both by protocol and intention to treat, regardless of histological grade (NIC 2 or NIC 3) or the type of high-risk HPV. No serious adverse events were observed and those presented were classified as mild and well tolerated in both analyzes, although 4 patients (8.2%) from the experimental group were discontinued from the study due to the persistence of these events.

CONCLUSIONS: Topical treatment with 5% imiquimod proved to be an effective alternative in the treatment of high-grade cervical intraepithelial lesions. (ClinicalTrials.gov identifier number: NCT03233412)

KEYWORDS: high-grade squamous intraepithelial lesions; hsil; immunomodulator; imiquimod; cervical cancer; clinical trial;

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1 Aspectos epidemiológicos do câncer do colo uterino

O câncer de colo uterino é a quarta neoplasia mais comum em mulheres no mundo, com 570.000 novos casos em 2018. É mais prevalente após os 25 anos de idade e é responsável por cerca de 311.000 mortes anualmente em todo o planeta. Desses óbitos, 87% ocorrem nos países menos desenvolvidos ou em desenvolvimento, com até 30 mortes por 100.000 mulheres no continente africano e menos de 2 mortes por 100.000 mulheres na América do Norte¹. No Brasil, estima-se 16.590 novos casos de câncer do colo uterino a cada ano, com um risco de 15,43 casos a cada 100 mil mulheres. O câncer do colo uterino é o segundo mais incidente em mulheres nas Regiões Norte (21,20/100 mil), Nordeste (17,62/100 mil) e Centro-Oeste (15,92/100 mil). Na Região Sul é o quarto em incidência (17,48/100 mil) e na Região Sudeste, o quinto (12,01/100 mil)².

1.2 História natural

O câncer de colo uterino é considerado evitável, pois possui estado pré-invasivo longo, marcado por alterações nas células cervicais, decorrentes da infecção pelo HPV³. Essa infecção é necessária, mas não suficiente para desenvolver as lesões intraepiteliais escamosas cervicais (NIC)³, consideradas precursoras do câncer cervical e, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) em sua última classificação em 2014, divididas em lesões intraepiteliais cervicais escamosas de baixo grau (LIEBG - NIC 1) e lesões intraepiteliais cervicais escamosas de alto grau (LIEAG - NIC 2 e/ou NIC 3)^{4, 5}. A NIC 1 representa manifestação aguda da infecção pelo HPV e tem alta taxa de cura, alcançando regressão, mesmo quando causada por um HPV de alto risco, de 45,7% em um ano³. Já a NIC 2 é uma lesão intermediária de difícil diferenciação no exame histológico de rotina e que mostra uma taxa de regressão em um ano de aproximadamente 13,3%. A NIC 3 é uma alteração precursora do câncer de colo uterino que pode progredir para doença invasora, de maneira lenta, entre 8,1 a 12,6 anos⁶, tendo uma taxa de progressão para carcinoma invasor de 26,2 % em 10 anos⁷.

Aquelas infecções com duração superior a um ano são consideradas de maior risco para as lesões intraepiteliais cervicais escamosas de alto grau (LIEAG), sugerindo que a

carcinogênese resultaria de uma infecção persistente ou infecção recorrente. Isso explica porque apenas uma pequena parte das mulheres infectadas desenvolverão NIC de alto grau e câncer⁸.

Sabe-se que o risco cumulativo de infecção pelo HPV durante a vida é de 80%, sendo mais comum abaixo dos 20 anos de idade. Porém, nesta faixa etária, o sistema imune elimina o vírus em aproximadamente 8 meses ou diminui a carga viral em 85-90% em 8-24 meses, com a maioria das NIC se resolvendo espontaneamente nessa população³.

A infecção persistente pelo HPV é bastante prevalente em mulheres acometidas por lesões de NIC anteriores, principalmente quando são de subtipos de alto risco³, com maior prevalência do HPV 16, que está associado a 55-60% dos cânceres de colo uterino no mundo e do HPV 18, que se relaciona a cerca de 10-15% destes cânceres⁹.

Nas últimas décadas, programas de rastreio colaboraram na diminuição da incidência do câncer de colo uterino, com até 80% de redução nos países onde são eficazes^{6, 10}. Essa tendência tem ocorrido devido à detecção precoce e o manejo correto das lesões precursoras¹¹. Cerca de 500 mil mulheres são diagnosticadas com câncer de colo uterino, a cada ano, no mundo¹².

A Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda que o rastreamento de câncer de colo uterino deva ser realizado entre os 30 e 49 anos de idade, por inspeção visual com ácido acético (VIA), exame citopatológico ou teste HPV AR, com intervalo de 3 a 5 anos, se VIA ou citopatológico negativo e intervalo mínimo de 5 anos, se teste HPV AR negativo¹³. A *U.S. Preventive Services Task Force* e o *American College of Obstetricians and Gynecologists* preconizam o início do rastreio aos 21 anos, com citologia cervical a cada 3 anos e recomendam o co-teste (citologia mais teste HPV AR) a partir dos 30 anos, em intervalos de 5 anos, até os 65 anos de idade^{14, 15}.

No Brasil, o rastreamento é realizado com exame citopatológico, iniciado aos 25 anos de idade em mulheres que já tiveram ou têm atividade sexual. O intervalo entre os exames deve ser de três anos, após dois exames negativos com intervalo anual. São coletados até os 64 anos, quando o rastreio é interrompido naquelas mulheres sem história prévia de lesão precursora e que tenham pelo menos dois exames negativos consecutivos nos últimos cinco anos¹⁶.

1.3 Tratamento das lesões precursoras

Mulheres diagnosticadas com LIEAG são tratadas com procedimento destrutivo (ablação a laser, termocoagulação, crioterapia, cauterização) ou excisional (exérese da zona de transformação [EZT] do colo uterino por bisturi frio, laser ou cirurgia de alta frequência), para prevenir o risco de progressão para o câncer de colo uterino. As técnicas de excisão são preferidas, pois permitem avaliação histológica mais abrangente do tecido extirpado e de toda a zona de transformação (ZT), ainda com a possibilidade de avaliação das margens cirúrgicas¹⁷.

Técnicas ablativas, apesar de destruírem a ZT de maneira competente, impossibilitam a avaliação histológica. Por isso, para que as pacientes possam ser submetidas à terapia destrutiva, é necessário que toda ZT seja visível na colposcopia, não haja nenhuma sugestão de doença micro invasiva ou invasiva, não exista suspeita de lesão glandular e a citologia e histologia sejam concordantes¹¹. Quando esses critérios não são respeitados faz-se necessário o tratamento excisional.

O diagnóstico de NIC geralmente ocorre em mulheres na idade reprodutiva. Por isso, o tratamento, além de seguro e eficaz, não deveria comprometer a fertilidade e o sucesso de gestações subsequentes. Porém, a exérese ou ablação da porção distal do colo uterino (endocérvice) remove grande número de glândulas e criptas produtoras de muco que se concentram próximo ao orifício externo, o que aumenta a média de tempo para engravidar¹². Assim, mesmo os procedimentos ablativos rasos são susceptíveis à remoção desse tecido¹⁸. Além disso, os procedimentos excisionais aumentam o risco de complicações obstétricas e neonatais relacionadas à integridade do colo, como o parto prematuro, rotura prematura das membranas amnióticas, baixo peso ao nascer e aumento da mortalidade perinatal.^{8, 10-12, 18-21}

Kyrgiou et al. relataram, em mulheres tratadas com conização por bisturi frio, riscos para o parto pré-termo < 37 semanas (RR: 2.70; 2.14-3.40), rotura prematura de membranas amnióticas (RR: 4.11; 2.05-8.25) e baixo peso ao nascer <2500 gramas (RR: 2.51; 1.78-3.53). A EZT por CAF está relacionada com o parto pré-termo < 37 semanas (RR: 1.56; 1.36-1.79), rotura prematura de membranas amnióticas (RR: 2.15; 1.48-3.12) e baixo peso ao nascer < 2.500 gramas (RR: 2.11; 1.51-2.94). Os métodos ablativos, embora menos invasivos, também incrementam o risco de complicações obstétricas/neonatais futuras (parto pré-termo < 37

semanas – RR 1.46; 1.27-1.66 e baixo peso ao nascer – RR 1.36; 1.19-1.55). Frega et al. evidenciaram incremento no risco de parto pré-termo relacionado a EZT prévia por CAF (RR: 2,08; 1,03-4,16) e agravado à medida que se aumenta o volume da peça excisada¹⁹.

1.4 Tratamento clínico

Embora as abordagens terapêuticas cirúrgicas para as LIEAG sejam eficazes, o risco de complicações em gestações futuras despertou um interesse crescente em tratamento alternativo⁹. Agentes tópicos para tratamento da LIEAG estão sendo estudados, dentre os quais, destacam-se, o imiquimode, o 5-fluorouracil e o cidofovir, que em recente revisão sistemática mostraram regressão da lesão, variando entre 43% e 94% em mulheres com NIC 2²².

O 5-fluorouracil (5-FU) é um análogo da pirimidina que atua inibindo o alvo da enzima *thymidylate synthase* pelo metabolito do 5-FU, que se incorpora no DNA, resultando na inibição da síntese e função do DNA viral²³. Embora recentes esquemas de tratamento com doses fracionadas ou diluídas mostrem efeitos adversos toleráveis²⁴, o tratamento com 5-FU pode levar a efeitos colaterais severos, como dor crônica e úlceras da mucosa vaginal de difícil manejo, resistentes ao tratamento²⁵. Em um estudo realizado com 94 pacientes com diagnóstico histológico de NIC 1 ou NIC 2, o tratamento com 5-FU não se mostrou eficaz, com regressão da lesão em 67% das mulheres no grupo tratado com 5-FU e em 72% no grupo placebo ($p = 0,76$)²⁶. No entanto, Rahangdale et al. mostraram em pacientes com NIC 2, regressão de 93% no grupo tratado com 5-FU em comparação com 56% do grupo controle ($p = 0,01$)²³.

O cidofovir é uma droga antiviral que se incorpora ao DNA após fosforilação celular por endocitose, com eficaz citotoxicidade viral^{27, 28}. Em um estudo realizado com 48 pacientes, o cidofovir mostrou-se competente em NIC 2/3, com regressão histológica demonstrada em 61% das mulheres no grupo tratado, contra 20% no grupo do placebo²⁸.

O ácido *all-trans* retinóico, um metabólito ativo da vitamina A com efeitos sobre o crescimento celular, diferenciação e apoptose, também tem sido estudado. Os estudos com esse agente são muito divergentes com relação ao número de aplicações e ao seguimento da paciente tratada, com resultados inconclusivos²².

1.5 Imunomoduladores e imiquimode

O crescimento dos conhecimentos de imunologia clínica tem mostrado a fisiopatologia de doenças causadas por intensificação da resposta imune e por imunodeficiências que levam a distúrbios em diversas áreas da medicina, como a oncologia. A terapia imunológica moderna envolve o uso de imunomoduladores, fármacos tópicos ou sistêmicos, que podem exacerbar ou reduzir a resposta imune²⁹.

A maioria dos imunomoduladores surgiu empiricamente, embora recentemente, com a compreensão da fisiopatologia do sistema imune, novos imunomoduladores mais racionais foram desenvolvidos utilizando-se de citocinas e anticorpos monoclonais³⁰.

As drogas imunomoduladoras são várias e distintas. Dentre as mais importantes, podemos citar a imunoterapia antígeno-específica, a imunoglobulina endovenosa, as proteínas para modificar resposta imune, as imunoterapias gênicas, os imunossuppressores e quimioterápicos, as drogas citotóxicas, os inibidores da calcineurina e as imidazoquinolinas, grupo que inclui o imiquimode³⁰.

O imiquimode é uma imidazoquinolina amina, um modificador da resposta imune, aprovado para uso tópico. Embora os estudos *in vitro* tenham demonstrado que o imiquimode não tenha efeito antiviral direto, o fármaco possui atividade antiviral e antitumoral *in vivo*, por meio da indução de citocinas e aumento da atividade antiviral citolítica mediada por células³¹.

A ação do imiquimode creme 5% inicia 1-4h após sua aplicação tópica³², com meia vida de 30 horas³³. Age ativando simultaneamente a imunidade inata e adquirida. Na inata, se liga aos receptores *Toll like 7* e *8* dos macrófagos, fomentando a produção de citocinas (IL1, IL6, IL8, IL10 e IL 12) e INF-alfa e beta. Os INF-alfa limitam a replicação viral e, juntamente com os INF-beta, incitam células *natural killer* (NK) a destruir células infectadas. Em uma segunda frente, o imiquimode reforça a ativação de células dendríticas, que captam e preparam antígenos para apresentá-los aos órgãos linfáticos, quando, então, ocorre um aumento e proliferação de células T CD4, INF-gamma e citocinas, que ativam os linfócitos T CD8, altamente citotóxicos ao vírus HPV.

Além das duas frentes de ação, o imiquimode suprime a via de resposta Th2 por meio da inibição de IL4 e IL5, evitando uma resposta inflamatória sistêmica excessiva^{32, 34, 35}.

1.6 Tratamento com imiquimode

O imiquimode foi aprovado em 1997 para o tratamento de verrugas genitais, a maioria das quais causada pelos HPV 6 e 11³⁵. Recentemente, se mostrou eficaz contra neoplasias intraepiteliais da vulva e vagina, que também estão associadas à infecção pelo HPV, e se apresenta promissor em lesões precursoras do câncer de colo uterino³⁶⁻³⁹.

Dois ensaios clínicos randomizados, avaliando lesões intraepiteliais vulvares (NIV), demonstraram taxas de reposta de 35 e 89% para o tratamento tópico com imiquimode, comparado ao grupo placebo, com boa tolerância ao medicamento, sendo preservada a anatomia vulvar, a sexualidade e a qualidade de vida^{36, 37}.

Buck et al. demonstraram em mulheres com lesão intraepitelial vaginal (NIVA) taxa de resposta de 86%, naquelas tratadas com imiquimode. Duas delas, apresentaram erosões vulvares e nenhuma evoluiu para ulceração vaginal³⁹.

Nas lesões intraepiteliais escamosas cervicais, os poucos estudos disponíveis creditam ao imiquimode promissora eficácia (Tabela 1).

Chen et al. estudaram a eficácia do imiquimode 5% para tratar a infecção persistente pelo HPV em pacientes que receberam tratamento cirúrgico para NIC ou NIVA e encontraram taxa de eliminação da infecção de 76,5%. Demonstraram ainda que, apesar do questionamento do uso do imiquimode no colo uterino, devido à sua diferença anatômica com a pele da vulva, ele tem efeito benéfico na cérvix⁴⁰. Um estudo retrospectivo, realizado em Taiwan, demonstrou taxa de 69% de *clearance* do HPV em amostras de colo uterino tratadas com imiquimode por 12 semanas⁹.

No ensaio clínico realizado por Grimm et al., foi demonstrado que o imiquimode tópico é um agente promissor no tratamento da NIC 2-3, com NNT (número necessário a tratar) de 2,9 pacientes. A taxa de regressão das NIC 2-3, com infecção por HPV de alto risco, foi de 73%, enquanto no grupo placebo, foi de 39%. Já a remissão histológica completa foi de 47% para o grupo que utilizou o tratamento tópico, contra 14% no grupo placebo. Além disso, a eliminação da infecção pelo HPV 16 foi de 47% contra 0%, indicando que o uso do imiquimode poderia contribuir para redução das taxas de infecção por HPV AR⁴¹.

As possíveis reações adversas do tratamento tópico com imiquimode 5% ainda não foram descritas em bula especificadamente para a mucosa cervical, porém, no ensaio clínico de Grimm et al.⁴¹, com imiquimode na mucosa cervical/vaginal, os principais efeitos

colaterais foram, prurido e dor vulvar, e nenhuma paciente interrompeu o tratamento em decorrência dos efeitos colaterais locais. Quanto aos efeitos sistêmicos, sintomas gripais e fadiga, foram observados em 97% e 34% das pacientes com imiquimode e placebo, respectivamente, e apenas uma paciente interrompeu o tratamento devido a sintomas persistentes de gripe e fadiga, quatro semanas após o início da aplicação. Posteriormente, foram relatados, em outro estudo, dois casos de eflúvio telógeno nessas pacientes do estudo de Grimm et al. em uso de supositórios de Imiquimode por via vaginal. Nos dois casos, o eflúvio se resolveu após suspensão do imunomodulador⁴².

Em estudo de Lin et al. os efeitos colaterais foram comuns. No entanto, eles geralmente foram leves a moderados e bem tolerados pelas 72 pacientes, sendo que nenhuma delas descontinuou o tratamento devido aos efeitos colaterais. As reações adversas variaram de, aumento da descarga vaginal, prurido vulvar e dor, até, cefaléia, mialgia e fadiga. Os médicos observaram alterações na mucosa vaginal (eritema, erosão, edema) e febre⁹.

Uma série de casos demonstrou três eventos adversos, moderados a severos, observados em estudo holandês com o uso de 12,5mg de imiquimode aplicado via vaginal, 3 vezes por semana, para tratamento de LIEAG. Em um dos casos, 4 dias após a terceira aplicação vaginal, a paciente foi hospitalizada com mal-estar geral, náuseas persistentes, diarreia, hiponatremia assintomática (Na^+ 126 mmol/L) e leucopenia. Em outro caso, após 6 semanas de tratamento, a paciente apresentou cefaleia e vertigens, necessitando de hospitalização. Exames de imagem e do líquido não explicaram seus sintomas. Uma terceira paciente apresentou erosão espontânea da córnea, após 4 semanas de aplicação do imiquimode por via vaginal. Culturas foram negativas para os micro-organismos que poderiam explicar a erosão. Em todos os casos, após interrupção do tratamento com o imiquimode, houve desaparecimento dos sintomas⁴³.

Em seu uso habitual, as reações adversas com imiquimode são mais comuns na área de aplicação do produto e incluem, hiperemia, descamação, erosão da pele, escoriação e edema. Também podem ocorrer, prurido, ardência, queimação ou dor. Menos frequentemente, podem ocorrer pequenas úlceras e formação de vesículas. Mais raramente, podem existir reações satélites, como, por exemplo, cefaleias, lombalgias, mialgias, fadiga, sintomas gripais, diarreia e infecções fúngicas³⁴.

O padrão posológico do imiquimode no tratamento de lesões precursoras do câncer de colo uterino não está estabelecido, variando de 5 a 16 semanas de duração, com frequência

que oscila de 1 a 3 vezes por semana^{41, 44-47}. Apesar da conhecida meia vida de 30 horas³⁵ e boa tolerabilidade na pele, ainda não são claros os graus de possíveis efeitos adversos da administração na mucosa do colo uterino⁴⁷. No estudo de Grimm, et al. 30% das pacientes necessitaram reduzir a dose do supositório de imiquimode pela metade (18,7mg para 9,3mg por semana da 5ª a 16ª semana de tratamento) e uma, interrompeu a participação no estudo, também pelos efeitos adversos. Nas 9 mulheres com redução da dose aplicada, não foi demonstrada diferença nas taxas de remissão e regressão, comparado àquelas sem modificação da dose⁴¹.

Tabela 1 – Estudos que avaliaram o tratamento com imiquimode em lesões intraepiteliais cervicais.

1º autor ANO	Nº pacientes	Graus de lesão	Dose imiquimode	Duração tratamento	Regressão	Remissão	Clearance HPV
Grimm ⁴¹ 2012	59	NIC 2, 3	1ª/2ª SEM: 6,250mg/sem 3ª/4ª SEM: 12,5mg/sem 5ª-16ª SEM: 18,750mg/sem (SUPOSITÓRIO VAGINAL)	16 sem	Imi: 22/30 (73%) PCB: 11/28 (39%)	Imi: 14/30 (47%) PCB: 4/28 (14%)	Imi: 18/30 (60%) PCB: 4/28 (14%)
Particularidades: Foram incluídas paciente menores de 18 anos/ alta taxa de pacientes NIC 2(63%). Pacientes com regressão ou remissão não foram submetidas a procedimentos excisionais.							
Lin ⁹ 2012	92	Gr 1: HPV AR + cito e biópsias negativas + tratamento prévio Gr 2: Cito alterado com biópsia negativa Gr 3: Diagnóstico histológico de NIC 1,2 ou 3 ou NIVA 1, 2 ou 3	12,5 mg creme auto aplicação sem auxílio de aplicador vaginal em dias alternados ou pelo menos 2x/semana	12 sem	Gr 1: 7/26 (27%) Gr 2: 9/20 (45%) Gr 3: 13/26 (50%)	Gr 1: 17/26 (65%) Gr 2: 9/20 (45%) Gr 3: 11/26 (42%)	Gr 1: 18/26 (69%) Gr 2: 9/20 (45%) Gr 3: 11/26 (42%)
Particularidades: O estudo incluiu NIC e NIVA juntamente nos resultados. O grupo com melhor resposta tinha tratamento prévio que pode ter contribuído para o resultado. No grupo 3 foram incluídas pacientes com lesão de baixo grau, que por si só tem alta taxa de regressão.							
Pachman ⁴⁷ 2012	56 Imi + Exc (28) Apenas Exc (28)	NIC 2, 3 OU NIC 1 PERSISTENTE	2,5 mg creme 2x semana Aplicado pelo profissional	5 sem	--	--	Imi: 11/26 (42%) Exc: 7/23 (30%)
Particularidades: Dose de apenas 2,5mg (50mg creme a 5%) 2 vezes por semana por 5 semanas, justificada pelo desconhecimento da meia vida e efeitos colaterais em mucosa. Objetivo inicial: 152 pacientes, porém apenas 56 foram incluídas (dificuldade para comparecer à clínica) Excisões: EZT, laser, crio ou conização com bisturi frio							
Jung ⁴⁸ 2016	36 incluídas 20 finalizaram	NIC 1, 2, 3 14 (NIC 2, 3) 6 (NIC 1)	Não relatada Frequência: 1 x/sem Aplicado pelo profissional	8 sem	--	Imi: 14/20 (70%)	Imi: 18/30 (60%) PCB: 4/28 (14%)
Particularidades: Estudo não detalha a idade das pacientes e a dose do Imiquimode utilizada, além de incluir lesões de baixo grau que por si só tem alta taxa de remissão.							
Koeneman ⁴⁵ 2017 (TOPIC)	Previam: 120 Incluíram: 12	NIC 2, 3	12,5 mg 3x/semana Auto aplicação Aplicador vaginal	16 sem	Observação (6): regressão (2), persistência (2), optou por EZT (2) Imiquimode (3): regressão (2), optou por EZT (1) Excisional (3)		--
Particularidades: Foi encerrado 9 meses após o início pois as pacientes preferiam ser submetidas ao tratamento cirúrgico. Só manifestavam desejo do uso do imunomodulador àquelas que planejavam gestação futura.							
Sande ⁴⁴ 2018 (TOPIC 2)	Previsão: 433 Estudo Piloto: 35	NIC 1,2 OU 3 recidivado ou persistente após tratamento cirúrgico prévio	12,5mg 3 x/semana Auto aplicação Aplicador vaginal	16 sem	--	--	--
Particularidades: Espera comparar a eficácia do imiquimode versus tratamento excisional após 26 semanas de seguimento em pacientes recidivadas de LIEAG já tratadas com cirurgia prévia							

Legenda: Imi: imiquimode, PCB: Placebo, SEM: Semanas, Exc: excisional, NIC: Lesão intraepitelial cervical escamosa, EZT: Exérese da zona de transformação, LIEAG: Lesão intraepitelial cervical de alto grau

Fonte: Grimm et al.⁴¹, Lin et al.⁹, Pachman et al.⁴⁷, Koeneman et al.⁴⁶, Jung et al.⁴⁸, Sande et al.⁴⁴. Adaptado de CJ de Witte et al., 2015⁴⁹

JUSTIFICATIVA

2 JUSTIFICATIVA

Avaliar opção terapêutica clínica no tratamento da LIEAG, que possa substituir o tratamento cirúrgico ou diminuir a profundidade da porção excisada do colo uterino, em mulheres com desejo de gestar ou com alguma contraindicação ao procedimento cirúrgico padrão.

OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo primário

Avaliar a eficácia do tratamento com imiquimode 5% quanto à regressão histológica de lesões intraepiteliais escamosas cervicais de alto grau.

3.2 Objetivos secundários

- Avaliar os efeitos adversos locais e sistêmicos do tratamento com imiquimode tópico no colo uterino;
- Comparar a diferença de resposta entre NIC 2 e NIC 3 para a regressão histológica;
- Comparar a diferença de resposta entre HPV 16, 18 e outros, para a regressão histológica;
- Avaliar o impacto do uso de Imiquimode tópico no comprometimento das margens cirúrgicas do espécime excisado por LIEAG.

HIPÓTESE DO ESTUDO

4. HIPÓTESE DO ESTUDO

A hipótese do estudo é que a aplicação tópica do imiquimode creme 5% mostre-se eficaz e segura para o tratamento de lesões precursoras do câncer de colo uterino.

MATERIAISE MÉTODOS

5. MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 Delineamento do estudo

Trata-se de um ensaio clínico randomizado de superioridade, fase II, sem cegamento e em braços paralelos. No grupo controle as pacientes foram submetidas ao tratamento cirúrgico padrão e no grupo experimental as pacientes foram submetidas a 12 aplicações tópicas semanais do imunomodulador imiquimode, anteriormente à cirurgia padrão.

5.2 Cálculo amostral

Foi realizado cálculo amostral baseando-se nos resultados de regressão da lesão intraepitelial cervical escamosa de alto grau entre os grupos comparados por Grimm et al.⁴¹. Considerando um nível de significância de 5% e poder do teste de 90%, estimou-se, a partir do Software G-Power, um número (n) de 41 pacientes para cada grupo. Assumindo-se uma taxa de perda de seguimento de 20% para o grupo experimental e no intuito de equiparar os grupos ao final do estudo, foram acrescentadas 8 pacientes ao grupo experimental, perfazendo o total de 90 pacientes.

5.3 População do estudo

A casuística foi constituída por mulheres entre 25 e 50 anos de idade, residentes a menos de 300 km da cidade de Barretos-SP, com diagnóstico histológico de lesão intraepitelial cervical escamosa de alto grau, obtido por meio de biópsia guiada por colposcopia, realizada no departamento de prevenção do Hospital de Câncer de Barretos (HCB).

Os seguintes critérios de exclusão foram adotados: 1) suspeita de carcinoma escamoso invasor ou Adenocarcinoma (*in situ* ou invasor) por colposcopia e/ou citologia; 2) gestante ou lactante; 3) condição de imunodeficiência; 4) tratamento prévio para lesão intraepitelial escamosa cervical de alto grau.

As pacientes foram convidadas a participar do estudo, pelo médico responsável pela condução do caso, no momento da consulta, quando o diagnóstico de LIEAG foi apresentado. Com a aceitação da paciente, foi aplicado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE (Anexo A) pelo próprio médico atendente.

No período de agosto de 2017 a abril de 2019, 107 mulheres foram selecionadas como possíveis participantes do estudo, porém 17 não foram incluídas por não concordarem em participar. Das mulheres que negaram a participação, 14 justificaram a recusa e dessas, nove alegaram o empecilho da distância entre sua residência e o local do tratamento, visto que, haveria necessidade de viagem semanal por 12 semanas; duas, alegaram não querer faltar ao emprego nos dias das aplicações; outras duas, preferiam o tratamento cirúrgico imediato e, finalizando as 14 justificativas, uma paciente se recusou a participar pois, por seqüela de paralisia infantil, sentia-se muito desconfortável em posição ginecológica, posição esta que seria necessário semanalmente. A casuística final foi composta por 90 mulheres, sendo, 41, no grupo controle e 49, no grupo experimental (Figura 1).

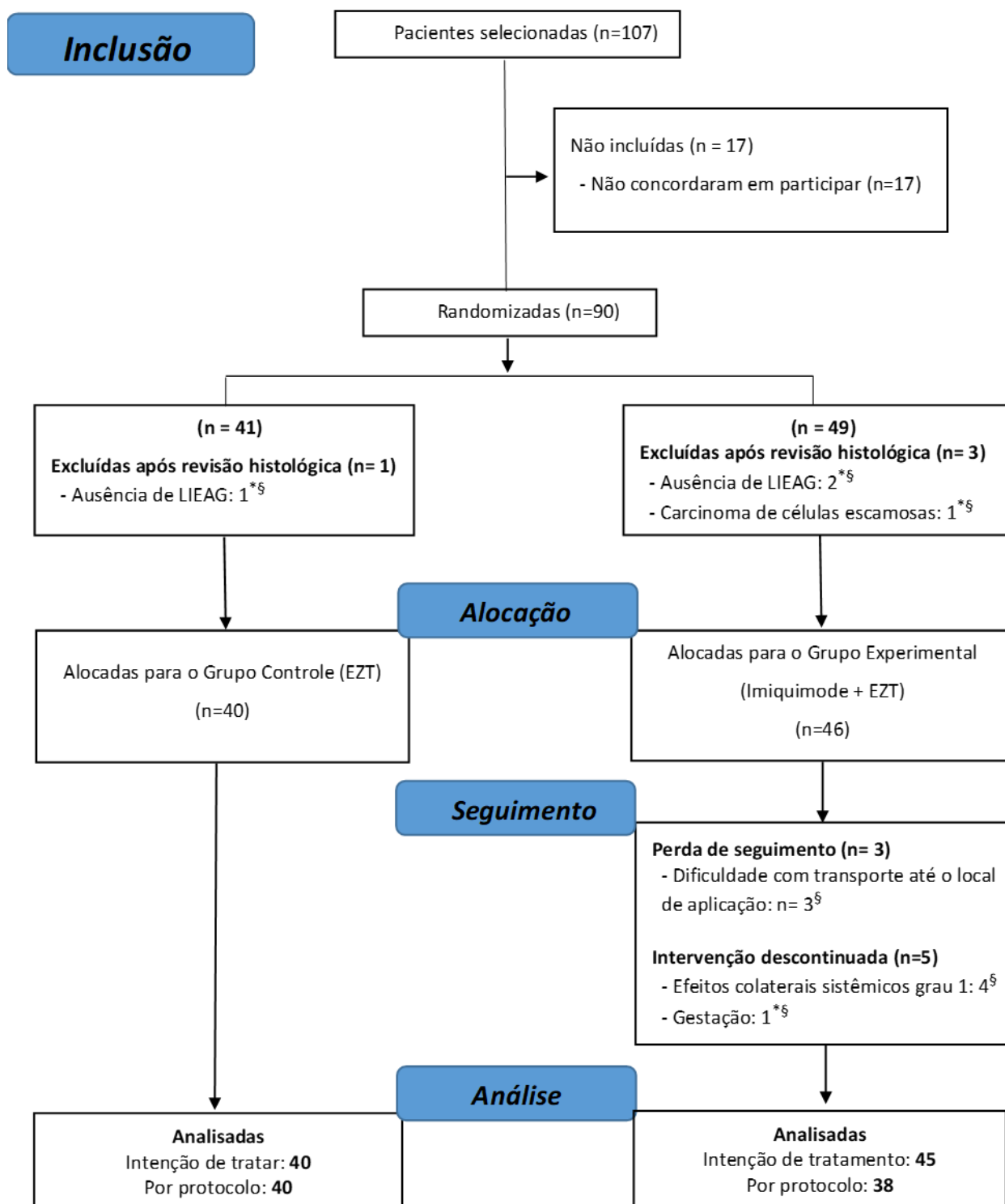
A população do estudo foi analisada em duas situações distintas: 1) Intenção de tratamento: foram incluídas as participantes randomizadas com diagnóstico histológico confirmado de LIEAG, que cumpriram o protocolo do estudo totalmente e aquelas que o cumpriram parcialmente. Foram excluídas desta análise, embasado na diretriz ICH E9⁵⁰, as pacientes em que: a) nenhum tratamento foi aplicado, b) não há dados completos disponíveis e c) houve falha nos principais critérios de inclusão. 2) Por protocolo: foram incluídas as pacientes randomizadas com diagnóstico histológico confirmado de LIEAG, que cumpriram todo o protocolo do estudo.

5.4 Randomização

Realizou-se a randomização por meio da plataforma online REDCap⁵¹ (hcbredcap.com.br) considerando-se alocação randômica simples de entrada no estudo.

Essa alocação foi gerada online, por colaborador do núcleo de apoio ao pesquisador (NAP) do HCB, e transmitido via telefone ao pesquisador, que informava o grupo à paciente participante da pesquisa.

As mulheres foram divididas em: Grupo 1 - Controle, ao qual foi oferecido o tratamento padrão, que é a exérese da zona de transformação (EZT) do colo uterino por cirurgia de alta frequência, alça diatérmica em corrente mista e Grupo2 - grupo experimental, ao qual foi oferecido creme de imiquimode 5%, aplicado semanalmente no colo uterino, por 12 semanas, seguido do tratamento padrão com EZT do colo uterino.



* Pacientes retiradas da análise intenção de tratamento.

§ Pacientes retiradas da análise por protocolo.

Figura 1 – Fluxograma da randomização e progresso do ensaio clínico (CONSORT⁵³)

5.5 Condução das pacientes

Todas as pacientes, imediatamente após a randomização, foram submetidas a um breve questionário (Anexo B), com informações quanto aos dados sociodemográficos (idade, cor, escolaridade, data de nascimento, peso, altura, comorbidades médicas, uso de medicações, tabagismo), antecedentes ginecológicos e obstétricos (cirurgias ginecológicas, paridade, anticoncepção), dados clínicos gerais e informações da colposcopia inicial. A idade foi categorizada em <30 anos ou \geq 30 anos, pois, segundo a organização mundial de saúde(OMS), esta é a idade para início do rastreamento de câncer de colo uterino em países com baixos recursos¹³.

As pacientes randomizadas para o grupo experimental foram submetidas à aplicação de imiquimode creme 5% 250mg no colo uterino, em frequência semanal de aplicação até se completarem 12 ciclos e, posteriormente, submetidas a EZT agendada, no máximo, 30 dias após a última dose do imiquimode (Figura 2).

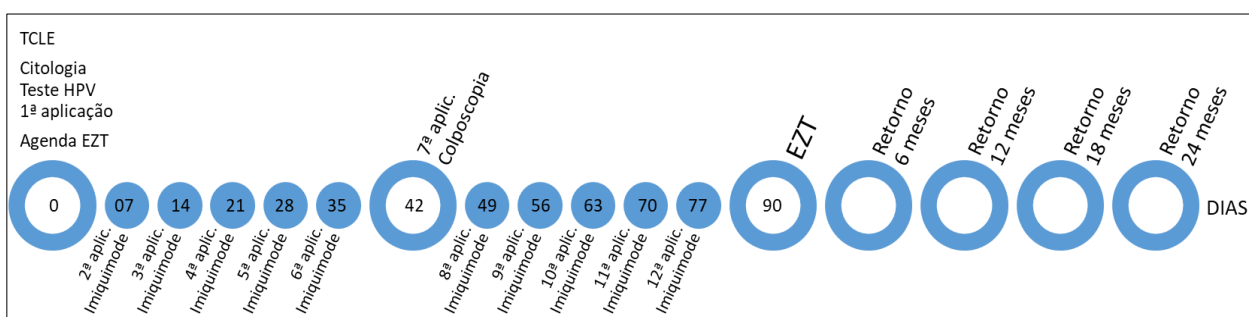


Figura 2 - Fluxograma da metodologia do estudo e momentos de avaliação - Grupo Experimental.

Aquelas pacientes randomizadas para o grupo controle tiveram o procedimento de EZT agendado para 60 a 90 dias após o diagnóstico, considerando-se o agendamento habitual e disponibilidade de vaga para tratamento do Setor de Prevenção de Câncer do HCB (Figura 3).

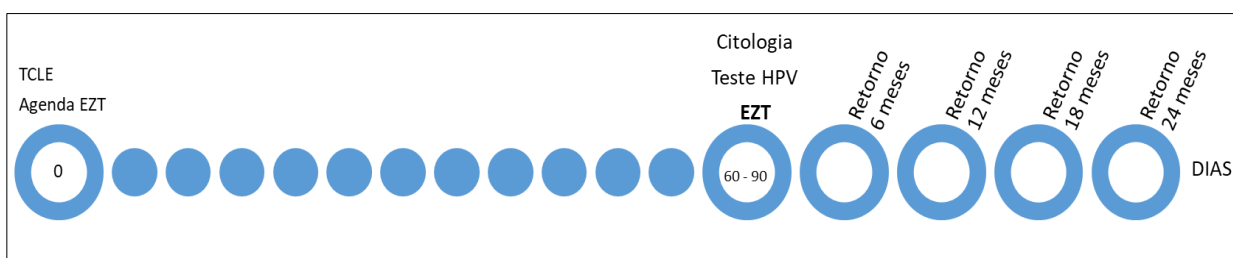


Figura 3 – Fluxograma da metodologia do estudo e momentos de avaliação – Grupo Controle

Foram coletados das pacientes de ambos os grupos a citologia cervical em meio líquido (SurePath®) e o teste molecular para detectar o Papilomavírus Humano de alto risco (HPV AR), imediatamente antes do tratamento, ou seja, anterior à EZT no grupo controle e anterior à primeira aplicação do imiquimode no grupo experimental.

O teste molecular para detecção do HPV AR utilizado, Cobas® - Roche®, consiste em teste qualitativo para detecção do HPV DNA, utilizando amplificação do DNA por reação da cadeia de polimerase (PCR) e hibridização do ácido nucléico para detecção de 14 tipos de alto risco do HPV (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68), que são apresentados na forma de 3 resultados: (1) HPV 16, (2) HPV 18, (3) HPV Outros não 16/18.⁵²

As pacientes do grupo experimental ainda realizaram, antes da primeira aplicação do imunomodulador, teste para detecção qualitativa de hCG na urina (HCG teste plus, INLAB, São Paulo, Brasil). O teste de hCG na urina foi repetido quando relatado atraso menstrual pela participante. Naquelas do grupo controle, foi coletado Cobas® e citologia cervical imediatamente antes da EZT e teste de gravidez no soro (beta-hCG) uma semana antes do procedimento cirúrgico.

5.6 Aplicação do produto

Para as aplicações do imiquimode, as participantes foram colocadas em posição ginecológica e submetidas ao exame especular, por médico envolvido no estudo, auxiliado por uma técnica de enfermagem. Disponível em um sachê de 250mg a 5%, o imiquimode foi aplicado diretamente sobre o colo uterino, com uma escova descartável de cerdas macias – Viba Rovers® (Figura 4), de modo que o produto cobrisse toda a lesão visível e a zona de transformação-ZT (Figura 5). Como, após a aplicação local do Imiquimode verificou-se aderência adequada do mesmo à superfície cervical não houve necessidade da colocação de qualquer material para evitar a saída do medicamento



Figura 4 – Escova Viba Rovers®



Figura 5 – Aplicação do imunomodulador imiquimode no colo uterino. A) Início da aplicação; B) Imiquimode atingindo toda Zona de Transformação (ZT); C) Imiquimode abrangendo toda lesão e ZT.

No intervalo entre as aplicações, as participantes foram orientadas a permanecerem 72 horas sem relação sexual, no intuito de se evitar qualquer tipo de manifestação clínica indesejada no parceiro.

Anteriormente à sétima semana de aplicação de imiquimode, as participantes foram submetidas a uma nova avaliação colposcópica, no intuito de avaliar a resposta clínica na metade do período instituído para o tratamento tópico. A fim de minimizar o viés de observação, essa colposcopia foi realizada por um médico diferente daquele que habitualmente aplica o imunomodulador. Os casos com piora da lesão inicial ou novo foco de lesão foram biopsiados. Nos casos em que não se evidenciou lesão remanescente, foi realizada curetagem endocervical, com o propósito de se identificar possíveis lesões ocultas.

As aplicações do primeiro ciclo do imiquimode foram registradas no questionário inicial já descrito (Anexo B).

As aplicações de números 2 a 6 e 8 a 12, foram registradas em formulário do estudo (Anexo C), que abrangeu os dados gerais da paciente, o lote do produto, o número da aplicação, a data da próxima aplicação, as queixas relatadas pela paciente, além do exame físico, realizado pelo médico, que incluía dados de pressão arterial em mmHg, temperatura axilar em °C e possíveis alterações observadas no exame físico ginecológico.

Entre o quinto e décimo dia posteriores à aplicação, nova administração do imiquimode era agendada, até se completarem 12 ciclos. Se, no dia da aplicação, a paciente se apresentasse no período menstrual, o tratamento era postergado em até 7 dias.

A sétima aplicação foi registrada em formulário específico, pois incluía, além dos dados dos questionários anteriores, informações quanto à colposcopia realizada e da necessidade ou não de biópsia ou curetagem endocervical (Anexo D).

Após o término das 12 aplicações, todas as pacientes foram novamente submetidas a exame colposcópico, imediatamente antes do procedimento cirúrgico (EZT) agendado para, no máximo, 30 dias após a última aplicação.

Independentemente do resultado dessa colposcopia, todas as pacientes do grupo experimental foram submetidas a EZT do colo uterino, sendo o procedimento excisional realizado em ambiente ambulatorial no Departamento de Prevenção do HCB.

5.7 Exérese da zona de transformação (EZT)

Todas as pacientes incluídas no estudo foram submetidas a procedimento excisional do colo uterino (retirada cirúrgica da zona de transformação do colo uterino com auxílio de alça diatérmica) visto este ser considerado o atual procedimento padrão ouro para tratamento de lesões precursoras do câncer de colo uterino¹⁷.

Esse procedimento foi realizado sempre pelo mesmo médico (B.O.F) seguindo o protocolo da instituição.

Essas mulheres foram, após analgesia local com mepivacaína, submetidas à EZT do colo uterino, seguida de fulguração da cratera operatória com preservação do canal endocervical pérvio. Foram utilizadas alças diatérmicas (Figura 6) conectadas a um equipamento gerador de alta frequência (HF-120 50 Watts, WEM, Ribeirão Preto, Brasil).

Os tecidos excisados foram encaminhados para avaliação anatomopatológica no departamento de patologia do próprio hospital.

Tanto a EZT quanto a colposcopia prévia a este procedimento, foram documentadas em formulário específico (Anexo E).



Figura 6: Modelo de alça diatérmica utilizado

5.8 Avaliação anatomopatológica

Todos os espécimes removidos das pacientes do estudo foram encaminhados ao departamento de patologia do HCB, onde foram processados e avaliados por médicos patologistas da instituição. Um laudo padronizado (Anexo G) foi utilizado para fornecer o resultado destes procedimentos.

As biópsias dirigidas por colposcopia, que diagnosticaram a lesão cervical de alto grau, responsável pela inclusão das mulheres no estudo, foram revisadas por um segundo patologista de forma retrospectiva. As peças de EZT do colo uterino também foram avaliadas por dois patologistas, separadamente. Nos casos em que houve discordância diagnóstica, os patologistas analisaram em conjunto, chegando a um diagnóstico de consenso.

Nos casos de dúvida diagnóstica entre lesão intraepitelial escamosa de alto grau e seus simuladores (lesão intraepitelial escamosa de baixo grau, metaplasia escamosa, reparo e atrofia), exame imuno-histoquímico (p16 e Ki67) complementar foi realizado. A interpretação do P16 foi considerada positiva quando nuclear e citoplasmática em bloco e, nestes casos, o diagnóstico final foi de LIEAG. Em situações que o P16 foi duvidoso o ki-67 foi realizado de forma adicional para conclusão diagnóstica.

A p16 é uma proteína reguladora do ciclo celular e sua função é regular a proliferação de células em fase G1-S. Tem reciprocidade com a proteína supressora de tumor pRb. A sobre-expressão de p16 pode ser encontrada nas células com pRb inativa, que é vulgarmente presente na infecção pelo HPV. A Ki67 é uma proteína nuclear e nucleolar, expressa apenas em fases ativas do ciclo celular e a sua sobre-expressão se correlaciona com elevada proliferação celular⁵³. Sob condições fisiologicamente normais, a sobre-expressão de p16 e Ki-67 são mutuamente exclusivas e, portanto, não deveriam ser encontradas na mesma célula epitelial do colo uterino. Por isso, a coexpressão de p16 / Ki-67 é um sinal de desregulação do ciclo celular, induzida por HPV de alto risco, podendo ser usada como um indicador da presença de lesões intraepiteliais cervicais de alto grau⁵⁴⁻⁵⁶.

O diagnóstico histológico dos espécimes foi padronizado em cervicite, NIC 1, NIC 2, NIC 3 ou lesão invasora. Na impossibilidade de graduação da lesão intraepitelial cervical escamosa de alto grau em NIC 2 ou 3, esta foi laudada como NIC alto grau.

Nas peças da EZT, as medidas do espécime do colo uterino, em especial a profundidade e status das margens cirúrgicas, foram detalhadas. Quando comprometidas, foram classificadas como endocervical, ectocervical ou ambas.

Consideramos: 1) Regressão: quando, na peça da EZT, for diagnosticada Lesão Intraepitelial Cervical Escamosa de Baixo Grau – LIEBG (NIC 1) ou cervicite; 2) Persistência: quando, na peça da EZT, for diagnosticada Lesão Intraepitelial Cervical Escamosa de Alto Grau – LIEAG (NIC 2 ou NIC 3); 3) Progressão: quando, na peça da EZT, for diagnosticado carcinoma cervical invasor.

5.9 Eventos adversos

As participantes do grupo experimental foram orientadas quanto aos possíveis eventos adversos do fármaco, sendo disponibilizado atendimento médico de urgência 24 horas por dia, no HCB. Elas também foram avaliadas ambulatorialmente uma vez por semana, sempre com exame médico ginecológico.

Os eventos adversos foram documentados (Anexos C e D) de acordo com as queixas relatadas pelas pacientes nas consultas semanais ou observadas no exame físico ginecológico, também realizado semanalmente. Foram graduados, segundo o *common terminology criteria for adverse events guidelines* (CTCAE) v.4.03⁵⁷, desde o grau 0 (sem sintomas) ao grau 5 (morte). Foi estipulada conduta específica dependente da classificação do evento observado: Grau 1 - aplicação do imiquimode mantida desde que a paciente assim desejasse, além da prescrição de medicação sintomática caso necessário. Grau 2 - aplicação do imiquimode suspensa, tratamento do evento adverso e reavaliação 7 dias após o início dos sintomas para decisão da continuidade ou não da medicação imunomoduladora. Grau 3 ou maior - suspensão da aplicação do imiquimode, tratamento do evento adverso e agendamento da EZT assim que possível.

No caso de teste positivo para gravidez também foi estipulado suspensão do tratamento, encaminhamento para seguimento pré-natal e manutenção do seguimento colposcópico trimestralmente durante a gestação.

Durante o estudo foi publicado o protocolo CTCAE v.5⁵⁸ em 27 de novembro de 2017, porém não houve nenhuma mudança significativa no escore dos eventos adversos do sistema reprodutor feminino. Sendo assim, foi mantida a classificação utilizada desde o início do estudo, baseada no CTCAE v.4.03.

5.10 Análise Estatística

O banco de dados foi estruturado e analisado por meio do programa *Statistical Package Social Science* (SPSS), versão 21.0. A amostra foi caracterizada a partir da média, desvio

padrão, mínimo e máximo, para as variáveis quantitativas, e pelas frequências relativas e absolutas, para as qualitativas. A normalidade dos dados foi verificada a partir do teste Shapiro-Wilks e Kolmogorov_Smirnof. O número médio de pacientes que precisam receber a intervenção para que o desfecho ocorra foi calculado pelo número necessário a tratar (NNT), calculado pelo inverso da redução absoluta de risco (RAR). A RAR foi calculada pela porcentagem de desfechos positivos no grupo controle, subtraída da quantidade de desfechos positivos do grupo experimental. Para as comparações por grupos, utilizamos os testes Qui-quadrado ou Exato de Fisher e Mann-Whitney. As características com $p < 0.20$, nas referidas análises, foram selecionadas para ajustar o modelo de regressão logística múltipla através do qual estimamos a *Odds Ratio* (OR) e seu respectivo intervalo de confiança 95% (IC 95%). O modelo final foi ajustado com as variáveis com $p < 0.05$. O nível de significância assumido para os demais testes foi de 5%.

5.11 Aspectos éticos

O presente estudo obteve aprovação do comitê de ética em pesquisa (CEP) do HCB em 22 de junho de 2017, conforme o parecer número 2.133.654 (Anexo F) e foi registrado no *Clinical Trials* com o número, NCT03233412.

As mulheres que concordaram em participar, manifestaram sua anuência por meio da assinatura do TCLE (Anexo A), que foi aplicado pelo médico responsável pelo caso no ambulatório de prevenção do HCB. Após a assinatura do TCLE, este era recolhido pela colaboradora do NAP e entregue ao pesquisador principal para arquivamento.

5.12 Critérios de suspensão do estudo

A suspensão do estudo foi prevista em caso de ocorrência de um ou mais de um dos seguintes critérios: 1) morte ou seqüela grave a paciente do estudo em decorrência de efeito relacionado ao imiquimode creme 5%; 2) morte ou seqüela grave relatada em outro estudo de mesmas características e com o mesmo fármaco (imiquimode creme 5%); 3) Piora no padrão da lesão inicial e/ou piora do grau histológico (quando realizada biópsia) em 10% ou mais das mulheres do grupo tratado com imiquimode, em avaliação colposcópica, na metade do tratamento (7ª semana); 4) efeitos colaterais grau 3 ou maior, pelos critérios do CTCAE 4.03, em 10% ou mais das pacientes do grupo experimental; 5) avaliação interina indicativa que os dados encontrados são fúteis e não representarão benefício para as

pacientes e a comunidade científica; 6) interrupção da produção e/ou do fornecimento do fármaco testado.

5.13 Seguimento das pacientes

Todas as mulheres submetidas à EZT foram agendadas para retorno ao ambulatório entre 30 e 60 dias após o procedimento, para avaliação, orientações e registro dos resultados da citologia, teste Cobas® HPV pré-tratamento, laudo anatomopatológico da EZT, margens cirúrgicas e profundidade da peça (Anexo E).

Após essa primeira avaliação, o protocolo previu avaliações semestrais por, no mínimo, dois anos, com coleta e documentação no prontuário dos dados da anamnese, exame físico, exame citopatológico, teste molecular HPV AR, colposcopia e biópsia cervical (quando necessária) (Anexo H). Ao final dos dois anos de seguimento, aquelas pacientes que tiverem todas as avaliações colpo-citológicas, pós EZT, negativas, terão alta do ambulatório. Naquelas com persistência ou recorrência da LIEAG será realizado um novo procedimento cirúrgico excisional (EZT). Caso não haja condições para a este novo procedimento, será considerada a histerectomia.

5.14 Orçamento e Financiamento

O custo do medicamento Ixium® (imiquimode), das pacientes do grupo experimental, foi financiado pelo laboratório FARMOQUÍMICA S.A., sob contrato de doação (Anexo I). Os custos com o material de consumo, as escovas Viba Rovers® e demais testes, ficaram por conta do pesquisador.

RESULTADOS

6 RESULTADOS

Foram incluídas e randomizadas no estudo um total de 90 participantes, que foram analisadas em duas populações distintas:

- Intenção de tratamento (ITT): incluiu as participantes randomizadas com diagnóstico histológico confirmado de LIEAG, que cumpriram o protocolo do estudo totalmente e aquelas que o cumpriram parcialmente. Nessa população, foram retiradas da análise aquelas participantes que, à revisão da amostra histológica de entrada no estudo, não foi confirmada LIEAG, uma pertencente ao grupo controle com diagnóstico modificado para cervicite crônica e três, pertencentes ao grupo experimental, sendo que, em duas delas, o diagnóstico foi modificado para NIC 1 e em uma delas, foi modificado para carcinoma invasor de células escamosas do colo uterino. Também foi retirada uma paciente que engravidou durante o tratamento imunomodulador e, por não ter sido submetida a EZT do colo uterino, não foi possível a avaliação da evolução histológica da LIEAG. Na análise ITT, contou-se com 40 participantes no grupo controle e 45 no grupo experimental, num total de 85 mulheres.

A paciente com carcinoma invasor à revisão da amostra histológica de entrada no estudo foi submetida a EZT do colo uterino com diagnóstico de carcinoma adenoescamoso IB2, sendo posteriormente submetida a histerectomia total radical + linfadenectomia pélvica bilateral. O laudo anatomopatológico confirmou o diagnóstico de carcinoma adenoescamoso de colo uterino medindo 4,2 x 1,0 x 1,0 cm invadindo até o 1/3 externo do colo, com margens livres. Foi indicada posteriormente, em reunião multidisciplinar, radioterapia externa adjuvante.

A paciente que engravidou teve seu tratamento imunomodulador interrompido na 5ª semana de gestação, quando já havia sido submetida a 8 aplicações de imiquimode 5%. Fez acompanhamento pré-natal regular e nenhum efeito teratogênico foi observado durante a gestação. O parto ocorreu a termo, por via cesariana, sem intercorrências. O recém-nascido encontra-se com 4 meses de vida e a paciente está em seguimento no ambulatório de colposcopia, sendo conduzida conforme o protocolo assistencial da instituição.

- Por protocolo (PP): incluiu as pacientes randomizadas com diagnóstico histológico confirmado de LIEAG, que cumpriram todo o protocolo do estudo. Nessa população, foram retiradas da análise, além das 4 pacientes já mencionadas na análise ITT, outras sete pacientes do grupo experimental, por perda de seguimento ou por intervenção

descontinuada, com justificativas detalhadas posteriormente. A população analisada PP foi composta por 40 participantes no grupo controle e 38, no grupo experimental, num total de 78 mulheres.

Quatro pacientes do grupo experimental tiveram sua intervenção descontinuada por efeitos colaterais sistêmicos (CTCAE) grau 1, persistentes. Os efeitos referidos foram: (1) distensão abdominal persistente na 4ª semana de aplicação; (2) cefaleia e mialgia persistentes na 3ª semana; (3) cólica persistente na 4ª semana e (4) reação alérgica referida pela paciente e não evidenciada ao exame clínico na 2ª semana de aplicação.

Outras três pacientes também alocadas no grupo experimental perderam o seguimento devido à impossibilidade de transporte semanal entre a cidade de residência e o HCB.

Todas as pacientes retiradas da análise do estudo tiveram seu acompanhamento e tratamento realizado no HCB conforme o protocolo institucional padrão para o diagnóstico.

As tabelas 2 e 3 mostram a distribuição das variáveis sociodemográficas, clínicas e antecedentes pessoais das participantes do estudo na população analisada PP e por ITT, respectivamente. Analisando PP, os grupos são comparáveis entre si, não havendo diferença significativa entre as variáveis. Por ITT, mostram-se desbalanceados os grupos experimental e controle quando se avalia a genotipagem HPV 16 concomitante ao HPV Outros, em que 12 (26,7%) mulheres apresentam essa genotipagem no grupo experimental, enquanto 3 (7,7%) mulheres a apresentam no grupo controle ($p=0.04$).

Na população PP, a idade média das mulheres foi de $34,8 \pm 7$ anos, com 2 ± 2 gestações, sendo 43,6% das participantes com cor da pele branca, 83,3% com nível de escolaridade médio ou baixo, pelo *International Standard Classification of Education* (ISCED) 2011, 73,1% declaradas não tabagistas, 75,7% com teste Cobas® positivo para HPV de alto risco (HPV AR), sendo mais prevalente o HPV outros (não 16/18), seguido do HPV 16, 16 + outros, 18 e 18 + outros. Avaliando a graduação histológica da LIEAG, foi mais frequente o NIC 3, presente em 57,7% das amostras.

Na população ITT, a idade média das mulheres foi de $34,7 \pm 7$ anos, com 2 ± 2 gestações, sendo 43,5% das participantes com cor da pele branca, 84,6% com nível de escolaridade médio ou baixo, pelo *International Standard Classification of Education* (ISCED) 2011, 70,6% declaradas não tabagistas, 76,5% com teste Cobas® positivo para HPV de alto risco, sendo mais prevalente o tipo HPV Outros, seguido do HPV 16, 16 + Outros, 18 e 18 + Outros. Avaliando a graduação histológica da LIEAG, foi mais frequente o NIC 3, presente em 60,0%

das amostras. Em 14 pacientes, tanto na análise PP quanto na ITT, não foi possível graduar a LIEAG em NIC 2 ou NIC 3. Essas pacientes foram classificadas apenas como LIEAG e dessas, 11 pertenciam ao grupo controle e 3, ao grupo experimental.

Tabela 2 – Distribuição dos casos da população analisada por protocolo (PP), de acordo com as variáveis, sociodemográficas, clínicas e antecedentes pessoais (Hospital de Câncer de Barretos, agosto de 2017 a abril de 2019)

Variável	Categoria	Geral n = 78	Controle n = 40	Experimental n = 38	P
Idade (média ± desvio padrão)	Anos	34,8 ± 7.0	35.8 ± 7.1	33.8 ± 6.8	0.24 [¶]
Nº de gestações (média ± desvio padrão)	N	2 + 2	2 + 2	2 + 2	0.85 [¶]
Cor da pele n (%)	Branca	34(43,6)	19(47,5)	15(39,5)	0.32 [§]
	Preta	17(21,8)	6(15,0)	11(28,9)	
	Outros	27(34,6)	15(37,5)	12(31,6)	
Escolaridade^(A) n (%)	Alta	13(16,7)	9(22,5)	4(10,5)	0.33 [§]
	Média	34(43,6)	17(42,5)	17(44,7)	
	Baixa	31(39,7)	14(35)	17(44,7)	
Tabagismo n (%)	Não	57(73,1)	28(70,0)	29(76,3)	0.53 [§]
	Sim	21(26,9)	12(30,0)	9(23,7)	
Teste HPV AR n (%)	Positivo	59(75,7)	29(72,5)	30(78,9)	0.63 [§]
	Negativo	18(23,0)	10(25,0)	8(21,1)	
	Inválido	1(1,3)	1(2,5)	0	
Tipo de HPV n (%)	16	26(33,3)	12(30,8)	14(36,8)	0.57 [§]
	18	5(6,4)	3(7,7)	2(5,3)	0.99 [§]
	16 e 18	0	0	0	--
	16 e outros	12(15,4)	3(7,7)	9(23,7)	0.053 [§]
	18 e outros	5(6,4)	3(7,7)	2(5,3)	0.99 [§]
	Outros	45(57,7)	20(51,3)	25(65,8)	0.20 [§]
Biópsia inicial¹ n (%)	NIC 3	45(57,7)	21(52,5)	24(63,2)	0.78 [§]
	NIC 2	19(24,4)	8(20,0)	11(28,9)	

O valor de p foi calculado para a comparação dos grupos controle e experimental.

HPV AR: Papilomavírus humano de alto risco

¹ Em 14 amostras de LIEAG não foi possível histologicamente a classificação em NIC 2 ou NIC 3.

^(A) Nível de escolaridade segundo a *International Standard Classification of Education (ISCED) 2011*⁵⁹: Baixa – Engloba ensino infantil, primário e fundamental incompleto; Média – Engloba ensino fundamental completo e ensino técnico/profissionalizante; Alta – Engloba Ensino Superior incompleto acima.

¶ Teste de Mann-Whitney

§ Qui-quadrado de Pearson

Tabela 3 – Distribuição dos casos da população analisada por Intenção de tratamento (ITT), de acordo com as variáveis, sociodemográficas, clínicas e antecedentes pessoais (Hospital de Câncer de Barretos, agosto de 2017 a abril de 2019)

Variável	Categoria	Geral n = 85	Controle n = 40	Experimental n = 45	P
Idade (média ± desvio padrão)	Anos	34,7 ± 7,0	35,7 ± 7,1	33,8 ± 6,9	0.21 ^φ
Nº de gestações* (média ± desvio padrão)	N	2 ± 2	2 ± 2	2 ± 1	0.96 ^φ
Cor da pele n (%)	Branca	37(43,5)	19(47,5)	18(40,0)	0.36 [§]
	Preta	19(22,4)	6(15,0)	13(28,9)	
	Outros	29(34,1)	15(37,5)	14(31,1)	
Escolaridade^(A) n (%)	Alta	13(15,4)	09(22,5)	04(8,9)	0.19 [§]
	Média	36(42,3)	17(42,5)	19(42,2)	
	Baixa	36(42,3)	14(35,0)	22(48,9)	
Tabagismo n (%)	Não	60(70,6)	28(70,0)	32(71,1)	0.99 [§]
	Sim	25(29,4)	12(30,0)	13(28,9)	
Teste HPV AR n (%)	Positivo	65(76,5)	29(72,5)	36(80,0)	0.60 [§]
	Negativo	19(22,3)	10(25,0)	09(20,0)	
	Inválido	01(1,2)	01(2,5)	0	
Tipo de HPV n (%)	16	30(35,3)	12(30,0)	18(40,0)	0.49 [§]
	18	05(5,9)	03(7,5)	02(4,4)	0.66 [§]
	16 e 18	0	0	0	--
	16 e outros	15(17,6)	03(7,5)	12(26,7)	0.04 [§]
	18 e outros	05(5,9)	03(7,5)	02(4,4)	0.66 [§]
	Outros	50(58,8)	20(50,0)	30(66,7)	0.18 [§]
Biópsia inicial¹ n (%)	NIC 3	51(60,0)	21(52,5)	30(66,6)	0.99 [§]
	NIC 2	20(23,5)	08(20,0)	12(26,7)	

O valor de *p* foi calculado para a comparação dos grupos controle e experimental.

HPV AR: Papilomavírus humano de alto risco

¹ Em 14 amostras de LIEAG não foi possível histologicamente a classificação em NIC 2 ou NIC 3.

^(A) Nível de escolaridade segundo a *International Standard Classification of Education (ISCED) 2011*⁵⁹: Baixa – Engloba ensino infantil, primário e fundamental incompleto; Média – Engloba ensino fundamental completo e ensino técnico/profissionalizante; Alta – Engloba Ensino Superior incompleto acima.

^φ Teste de Mann-Whitney

[§] Qui-quadrado de Pearson

A tabela 4 demonstra a evolução histológica após a avaliação da peça cirúrgica da EZT em comparação com a amostra histológica inicial de LIEAG. Constatou-se, na análise *PP*, regressão histológica (NIC 1 ou cervicite) em 9 (22,5%) das peças de EZT do grupo controle e em 23 (60,5%) das peças de EZT do grupo submetido ao tratamento prévio com imiquimode,

com um *Odds ratio* (OR) de 5,28 ($p=0.001$), o que resultaria em um número necessário para tratar (NNT) de 2,63 (1.7 – 5.6). A persistência de lesão intraepitelial de alto grau ocorreu em 30 (75%) das peças de EZT no grupo controle e em 15 (39,5%) das peças no grupo experimental, com um OR de 0,22 ($p=0.001$).

Analisando por ITT, a regressão histológica ocorreu em 9 (22,5%) das peças de EZT do grupo controle e em 24 (53,3%) das peças de EZT do grupo tratado com imiquimode, com um OR de 3,94 ($p=0.004$), com NNT de 3,25 (2.0 - 9.1). A persistência de LIEAG ocorreu em 30 (75%) das peças de EZT no grupo controle e em 20 (44,5%) das peças no grupo experimental, com um OR de 0,29 ($p=0.008$).

Tabela 4 – Evolução histológica após avaliação da peça cirúrgica da EZT (Hospital de Câncer de Barretos, agosto de 2017 a abril de 2019)

Análise por protocolo

Variável	Controle		Experimental		Diferença de resposta (95%IC)	P
	n (%)	OR	n (%)	OR (95%IC)		
Regressão*	9(22,5)	1	23(60,5)	5,28 (1,96 – 14,17)	38% (18-58%) ¹	0.001 [§]
Persistência**	30(75)	1	15(39,5)	0,22 (0,08 – 0,57)	35,5% (15-56%) ²	0.002 [§]
Progressão***	1(2,5)	-	0(0)	-	--	--
Total	40(100)		38(100)	-	--	--

Análise por intenção de tratamento

Variável	Controle		Experimental		Diferença de resposta (95%IC)	P
	n (%)	OR	n (%)	OR (95%IC)		
Regressão*	9(22,5)	1	24(53,3)	3,94 (1,53 – 10,13)	30,8% (11-50%) ¹	0.004 [§]
Persistência**	30(75)	1	20(44,5)	0,29 (0,12 – 0,73)	28,3% (9-48%) ²	0.008 [§]
Progressão***	1(2,5)	-	1(2,2)	-	--	--
Total	40(100)		45(100)	-	--	--

§ Qui-quadrado de Pearson

OR: *Odds ratio*

95% IC: 95% de intervalo de confiança

* Regressão: Lesão intraepitelial cervical grau 1 ou remissão completa.

** Persistência: Lesão intraepitelial cervical grau 2 ou 3

*** Progressão: Carcinoma cervical invasivo

¹ Calculada pela % de regressão do grupo experimental subtraída da % do grupo controle.

² Calculada pela % de persistência do grupo controle subtraída da % do grupo experimental.

Uma paciente do grupo controle teve progressão da lesão com diagnóstico de carcinoma de células escamosas, superficialmente invasivo, com estágio IA1 na peça de EZT. Foi submetida a histerectomia + salpingectomia bilateral videolaparoscópica. No inventário da cavidade abdominal não houve achado suspeito e o laudo anatomopatológico evidenciou lesão intraepitelial cervical escamosa de alto grau (NIC 3) sem neoplasia invasora residual, com margem vaginal livre de lesão precursora.

Tabela 5 – Regressão histológica após avaliação da peça cirúrgica de EZT, estratificada pelas variáveis, sociodemográficas, clínicas e antecedentes pessoais, na população analisada por protocolo (n=78). (Hospital de Câncer de Barretos, agosto de 2017 a abril de 2019)

Variável	Categoria	Regressão n com regressão/ n total (%)	OR (95% IC)	P	
Grupo	Controle	9/40(22,5)	1	0.001 [§]	
	Experimental	23/38(60,5)	5,28 (1,96 – 14,17)		
Idade	< 30 anos	8/24(33,3)	1	0.36 [§]	
	≥ 30 anos	24/54(44,4)	1,60(0,59 – 4,37)		
Cor da pele	Branca	13/34(38,2)	1	0.89 [§]	
	Preta	7/17(41,2)	1,13 (0,34 – 3,71)		
	Outros	12/27(44,4)	1,29 (0,46 – 3,61)		
Escolaridade^(A)	Baixa	13/31(41,9)	1	0.98 [§]	
	Média	14/34(41,2)	0,97 (0,36 – 2,60)		
	Alta	5/13(38,5)	0,87 (0,23 – 3,26)		
Tabagismo	Não	24/57(42,1)	1	0.75 [§]	
	Sim	8/21(38,1)	0,85 (0,30 – 2,36)		
Teste HPV AR	Negativo	15/18(83,3)	1	0.001 [§]	
	Positivo	16/59(27,1)	0,07 (0,02 – 0,29)		
	Inválido	1/1(100)	--		--
Tipo de HPV	16	Negativo	25/51(49,0)	1	0.05 [§]
		Positivo	6/26(23,1)	0,31 (0,11 – 0,90)	
	18	Negativo	30/72(41,66)	1	0.41 [§]
		Positivo	1/5(20,0)	0,35 (0,04 – 3,29)	
	Outros	Negativo	16/32(50,0)	1	0.16 [§]
		Positivo	15/45(33,3)	0,5 (0,20 – 1,27)	
	16 + Outros	Negativo	26/65(40,0)	1	0.99 [§]
		Positivo	5/12(41,7)	1.07 (0.31 – 3,74)	
18 + Outros	Negativo	30/72(41,7)	1	0,41 [§]	
	Positivo	1/5(20,0)	0,35 (0,04 – 3,29)		
Histologia inicial¹	NIC 2	9/19(47,4)	1	0.47 [§]	
	NIC 3	17/45(37,8)	0,68 (0,23 – 1,99)		

OR (95%IC): *Odds ratio* (95% de intervalo de confiança)

¹ Em 14 amostras de LIEAG não foi possível histologicamente a classificação em NIC 2 ou NIC 3.

^(A) Nível de escolaridade segundo a *International Standard Classification of Education* (ISCED) 2011⁵⁹: Baixa – Engloba ensino infantil, primário e fundamental incompleto; Média – Engloba ensino fundamental completo e ensino técnico/profissionalizante; Alta – Engloba Ensino Superior incompleto acima.

§ Qui-quadrado de Pearson

Tabela 6 – Regressão histológica após avaliação da peça cirúrgica de EZT, estratificada pelas variáveis, sociodemográficas, clínicas e antecedentes pessoais, na população analisada por Intenção de tratamento (n=85). (Hospital de Câncer de Barretos, agosto de 2017 a abril de 2019)

Variável	Categoria	Regressão n com regressão/ n total (%)	OR (95% IC)	P	
Grupo	Controle	9/40(22,5)	1	0.004 [§]	
	Experimental	24/45(53,3)	3,94 (1,53 – 10,13)		
Idade	< 30 anos	10/33(30,3)	1	0.20 [§]	
	≥ 30 anos	23/52(44,2)	1,82 (0,73 – 4,59)		
Cor da pele	Branca	14/37(37,8)	1	0.94 [§]	
	Preta	7/19(36,8)	0,96 (0,31 – 3,01)		
	Outros	12/29(41,4)	1,16 (0,43 – 3,13)		
Escolaridade^(A)	Baixa	14/36(38,9)	1	0.99 [§]	
	Média	14/36(38,9)	1 (0,39 – 2,58)		
	Alta	5/13(38,5)	0,98 (0,27 – 3,61)		
Tabagismo	Não	24/60(40,0)	1	0.73 [§]	
	Sim	9/25(36,0)	0,84 (0,32 – 2,21)		
Teste HPV	Negativo	16/19(84,2)	1	0.001 [§]	
	Positivo	16/65(24,6)	0,06 (0,02 – 0,24)		
	Inválido	1/1(100)	---		--
Tipo de HPV	16	Negativo	26/54(48,1)	1	0.02 [§]
		Positivo	6/30(20,0)	0,27 (0,09 – 0,76)	
	18	Negativo	31/79(39,2)	1	0.65 [§]
		Positivo	1/5(20,0)	0,39 (0,04 – 3,63)	
	Outros	Negativo	17/34(50,0)	1	0.07 [§]
		Positivo	15/50(30,0)	0,43 (0,17 – 1,06)	
	16 + Outros	Negativo	27/69(39,1)	1	0.78 [§]
		Positivo	5/15(33,3)	0,78 (0,24 – 2,53)	
18 + Outros	Negativo	31/79(39,2)	1	0.65 [§]	
	Positivo	1/5(20,0)	0,39 (0,04 – 3,63)		
Histologia inicial¹	NIC 2	9/20(45,0)	1	0.45 [§]	
	NIC 3	18/51(35,3)	0,67 (0,23 – 1,91)		

OR (95%IC): *Odds ratio* (95% de intervalo de confiança)

¹ Em 14 amostras de LIEAG não foi possível histologicamente a classificação em NIC 2 ou NIC 3.

^(A) Nível de escolaridade segundo a *International Standard Classification of Education* (ISCED) 2011⁵⁹: Baixa – Engloba ensino infantil, primário e fundamental incompleto; Média – Engloba ensino fundamental completo e ensino técnico/profissionalizante; Alta – Engloba Ensino Superior incompleto acima.

§ Qui-quadrado de Pearson

Também houve progressão da lesão em uma paciente do grupo experimental à análise por ITT. Essa paciente foi submetida a nove aplicações de imiquimode, quando abandonou o tratamento, não comparecendo às aplicações agendadas. Foi contatada e, posteriormente, submetida a EZT do colo uterino com diagnóstico anatomopatológico de carcinoma de células escamosas invasivo estágio IA1. Complementou-se o tratamento com histerectomia + salpingectomia bilateral videolaparoscópica. A avaliação anatomopatológica das peças cirúrgicas não evidenciou lesão residual e margens da peça cirúrgica se mostraram livres de lesão precursora.

A regressão histológica estratificada pelas variáveis, sociodemográficas, clínicas e antecedentes pessoais, é demonstrada nas tabelas 5 e 6, PP e por ITT, respectivamente. Das variáveis analisadas, mostram-se significativas na regressão histológica da LIEAG, o grupo de alocação no estudo, e a positividade para o teste HPV AR, em ambas as populações analisadas.

Tabela 7 – Modelo de regressão logística múltipla para as variáveis, grupo de alocação e teste HPV AR, com relação à regressão histológica da LIEAG. (Hospital de Câncer de Barretos, agosto de 2017 a abril de 2019)

Análise por protocolo

Variável	Categoria	n*	OR (IC 95%)	P
Grupo	Controle	39	1,00	0.001
	Experimental	38	31,7 (3,9 – 257,5)	
Teste HPV AR	Positivo	59	1,00	0.001
	Negativo	18	76,6 (7,5 – 783,6)	

Análise por intenção de tratamento

Variável	Categoria	n*	OR (IC 95%)	P
Grupo	Controle	39	1,00	0.003
	Experimental	45	24,0 (3,0 – 191,1)	
Teste HPV AR	Positivo	65	1,00	0.001
	Negativo	19	82,7 (8,4 – 818,4)	

* Como uma paciente apresentou teste HPV inválido foi considerada uma amostra total de 77(PP) e 84(ITT) mulheres para o cálculo da regressão logística

OR(IC95%): *Odds ratio* (95% de intervalo de confiança)

IC 95%: 95% de intervalo de confiança

Para identificar os fatores associados à regressão histológica da LIEAG, foi ajustado modelo de regressão logística múltipla para estimar o valor de OR e respectivo IC nas variáveis grupo de alocação e teste para HPV de alto risco (Tabela 7). Como uma paciente apresentou teste HPV inválido, foi considerada uma amostra total de 77 mulheres (PP) e 84 mulheres (ITT).

Na amostra PP, foi observado *odds ratio* de 31,7 (95% IC, 3,9 – 257,5) ($p < 0.001$) para a regressão da LIEAG nas pacientes pertencentes ao grupo experimental, em relação àquelas do grupo controle e OR de 76,6 (95% IC, 7,5 – 783,6) ($p=0,001$) para a regressão naquelas com teste para detecção do HPV de alto risco negativo, em relação ao teste positivo.

Por ITT, observou-se *odds ratio* de 24,0 (95% IC, 3,0 – 191,1) ($p = 0.003$) para a regressão da LIEAG nas pacientes pertencentes ao grupo experimental, em relação àquelas do grupo controle e OR de 82,7 (95% IC, 8,4 – 818,4) ($p=0,001$) para a regressão naquelas com teste para detecção do HPV de alto risco negativo, em relação ao teste positivo.

Nas tabelas 8 e 9, a regressão histológica, além de estratificada pelas variáveis, sociodemográficas, clínicas e antecedentes pessoais, foi fracionada por grupo de alocação (experimental ou controle) e analisada por protocolo (Tabela 8) e por Intenção de tratamento (Tabela 9).

Por protocolo, no grupo experimental, a regressão histológica apresentou significativa influência relacionada à positividade do teste COBAS® para HPV AR. Houve regressão da lesão em 15 (50%), das 30 pacientes com teste HPV positivo e em 8 (100%), das 8 pacientes com teste HPV negativo ($p=0.01$). No grupo controle também se observou influência na regressão histológica à positividade do HPV AR, em especial quando este HPV é do tipo 16 ou do grupo HPV Outros. Houve regressão em 1 (3,4%), das 29 pacientes com teste positivo e em 7 (70%), das 10 pacientes com o teste negativo ($p=0.001$). Nenhuma das 12 pacientes com teste positivo para HPV 16 apresentou regressão da LIEAG ($p=0.03$) e 1 (5,0%), das 20 pacientes com positividade para HPV Outros, apresentou regressão para NIC 1 ou cervicite ($p=0.02$). As demais variáveis não representaram significância estatística na regressão da lesão no grupo controle.

Tabela 8 - Regressão histológica após avaliação da peça cirúrgica de EZT, estratificada pelas variáveis, sociodemográficas, clínicas e antecedentes pessoais, divididas por grupo (experimental ou controle), na população analisada por protocolo. (Hospital de Câncer de Barretos, agosto de 2017 a abril de 2019)

Variável	Categoria	Grupo Controle		P	Grupo Experimental		P
		n = 40	OR (95%IC)		n = 38	OR (95%IC)	
Idade	< 30 anos	3/12(25,0)	1	>0.99 [#]	5/13(38,5)	1	0.08 [§]
	≥ 30 anos	6/28(21,4)	0,7(0,1-3,4)		18/25(72,0)	4,1(1,0-17,0)	
Cor da pele	Branca	5/19(26,3)	1	0.41 [#]	8/15(53,3)	1	0.77 [#]
	Preta	0/6	-		7/11(63,6)	1,5(0,3-7,5)	
	Outros	4/15(26,7)	1(0,2-4,7)		8/12(66,7)	1,7(0,4-8,4)	
Escolaridade ^(A)	Baixa	4/14(28,6)	1	0.80 [#]	9/17(53,0)	1	0.26 [#]
	Média	4/17(23,5)	0,8(0,2-3,9)		10/17(58,8)	1,3(0,3-4,9)	
	Alta	1/9(11,1)	0,3(0,0-3,4)		4/4(100)	-	
Tabagismo	Não	7/28(25,0)	1	0.70 [#]	17/29(58,6)	1	0.67 [§]
	Sim	2/12(16,7)	0,6(0,1-3,4)		6/9(66,6)	1,4(0,3-6,8)	
Teste HPV AR	Positivo	1/29(3,4)	1	0.001 [#]	15/30(50)	1	0.01 [#]
	Negativo	7/10(70)	0,02(0,0-0,2)		8/8(100)	-	
	Inválido	1/1(100)	-		--	-	
Tipo de HPV	16	0/12	-	0.04 [#]	6/14(42,9)	0,3(0,1-1,2)	0.09 [§]
	18	0/3	-	0.99 [#]	1/2(50,0)	0,6(0-11,0)	0.99 [#]
	Outros	1/20(5,0)	0,1(0-0,8)	0.02 [#]	14/25(56,0)	0,6(0,1-2,3)	0.43 [§]
	16 + Outros	0/3	-	0.99 [#]	5/9(55,6)	0,8(0,2-3,5)	0.73 [§]
	18 + Outros	0/3	-	0.99 [#]	1/2(50,0)	0,6(0-11,0)	0.99 [#]
Histologia inicial	NIC 2	2/8(25,0)	1	0.06 [#]	7/11(63,6)	1	0.76 [§]
	NIC 3	2/21(9,52)	0,3(0,0-2,7)		15/24(62,5)	0,9(0,2-4,2)	
	NIC alto grau ¹	5/11(45,5)	2,5(0,3)		1/3(33,3)	0,3(0,0-4,2)	

Os dados foram demonstrados em n com regressão/ n total de cada variável (porcentagem de regressão)

OR (95%IC): *Odds ratio* (95% de intervalo de confiança)

¹ Foi utilizado NIC alto grau quando não foi possível histologicamente classificá-lo em NIC 2 ou NIC 3.

^(A) Nível de escolaridade segundo a *International Standard Classification of Education* (ISCED) 2011⁵⁹: Baixa – Engloba ensino infantil, primário e fundamental incompleto; Média – Engloba ensino fundamental completo e ensino técnico/profissionalizante; Alta – Engloba Ensino Superior incompleto acima.

§ Qui-quadrado de Pearson # Teste exato de Fisher

Por Intenção de tratamento (Tabela 9), além da positividade do teste para HPV de alto risco, a variável, idade, também se mostrou estatisticamente significativa na regressão histológica do grupo experimental. Nas mulheres com menos de 30 anos de idade, observou-se regressão histológica da LIEAG em 7 (33,3%), das 21 participantes tratadas. Já naquelas com 30 anos ou mais, a regressão ocorreu em 17 (70,8%), das 24 participantes tratadas com imiquimode ($p=0.02$).

Tabela 9 – Regressão histológica após avaliação da peça cirúrgica de EZT, estratificada pelas variáveis, sociodemográficas, clínicas e antecedentes pessoais, divididas por grupo na população analisada por Intenção de tratamento. (Hospital de Câncer de Barretos, agosto de 2017 a abril de 2019)

Variável	Categoria	Grupo Controle		P	Grupo Experimental		P
		n = 40	OR (95%IC)		n = 45	OR (95%IC)	
Idade	< 30 anos	3/12(25,0)	1	0.99 [#]	5/16(31,3)	1	0.03 [§]
	≥ 30 anos	6/28(21,4)	0,8(0,2-4,0)		19/29(65,5)	4,2(1,1-15,4)	
Cor da pele	Branca	5/19(26,3)	1	0.41 [#]	9/18(50,0)	1	0.93 [§]
	Preta	0/6	-		7/13(53,8)	1,2(0,3-4,9)	
	Outros	4/15(26,7)	1(0,2-4,7)		8/14(57,1)	1,3(0,3-5,4)	
Escolaridade ^(A)	Baixa	4/14(28,6)	1	0.80 [#]	10/22(45,5)	1	0.16 [#]
	Média	4/17(23,5)	0,8(0,2-3,9)		10/19(52,6)	1,3(0,4-4,6)	
	Alta	1/9(11,1)	0,3(0,0-3,4)		4/4(100)	-	
Tabagismo	Não	7/28(25,0)	1	0.70 [#]	17/32(53,1)	1	0.99 [§]
	Sim	2/12(16,7)	0,6(0,1-3,4)		7/13(53,8)	1(0,3-3,7)	
Teste HPV AR	Positivo	1/29(3,4)	1	0.001 [#]	15/36(41,7)	1	0.002 [#]
	Negativo	7/10(70)	0,02(0,0-0,2)		9/9(100)	-	
	Inválido	1/1(100)	-	-	--	-	--
Tipo de HPV	16	0/12	-	0.04 [#]	6/18(33,3)	0,2(0,1-0,9)	0.04 [§]
	18	0/3	-	0.99 [#]	1/2(50,0)	0,9(0,1-14,8)	0.99 [#]
	Outros	1/20(5,0)	0,1(0-0,9)	0.02 [#]	14/30(46,7)	0,4(0,1-1,6)	0.34 [§]
	16 + Outros	0/3	-	0.99 [#]	5/12(41,7)	0,5(0,1-2,0)	0.50 [§]
	18 + Outros	0/3	-	0.99 [#]	1/2(50,0)	0,9(0,1-14,8)	0.99 [#]
Histologia inicial	NIC 2	2/8(25,0)	1	0.06 [#]	7/12(58,3)	1	0.80 [#]
	NIC 3	2/21(9,52)	0,3(0,0-2,7)		16/30(53,3)	0,8(0,2-3,2)	
	NIC alto grau ¹	5/11(45,5)	2,5(0,3-18,3)		1/3(33,3)	0,4(0-5,1)	

Os dados foram demonstrados em n com regressão/ n total de cada variável (porcentagem de regressão)

OR (95%IC): *Odds ratio* (95% de intervalo de confiança)

¹ Foi utilizado NIC alto grau quando não foi possível histologicamente classificá-lo em NIC 2 ou NIC 3.

^(A) Nível de escolaridade segundo a *International Standard Classification of Education* (ISCED) 2011⁵⁹: Baixa – Engloba ensino infantil, primário e fundamental incompleto; Média – Engloba ensino fundamental completo e ensino técnico/profissionalizante; Alta – Engloba Ensino Superior incompleto acima.

§ Qui-quadrado de Pearson # Teste exato de Fisher

A tabela 10 compara o comprometimento das margens cirúrgicas e a profundidade da EZT entre os grupos. Por protocolo, no grupo controle, as margens cirúrgicas se mostraram livres de lesão precursora em 28 (70,0%), das peças de EZT, enquanto no grupo experimental, esse número foi de 36(94,7%) ($p=0.004$). A profundidade da peça cirúrgica foi de 93 ± 31 _mm no grupo controle e de 98 ± 34 mm no grupo experimental ($p=0.38$).

Tabela 10 – Comparação das margens cirúrgicas e profundidade das peças de EZT entre os grupos. (Hospital de Câncer de Barretos, agosto de 2017 a abril de 2019)

Análise por protocolo

Variável	Categoria	Controle n = 40	Experimental n = 38	p
Margens cirúrgicas	Livres	28(70)	36(94,7)	0.004 [§]
	Comprometidas	12(30)	2(5,3)	
Margens comprometidas	Endocervical	7/12(58,3)	0	--
	Ectocervical	1/12(8,3)	1/2(50,0)	
	Ambas	4/12(33,3)	1/2(50,0)	
Profundidade da peça (mm)		9,3 ± 3,1	9,8 ± 3,4	0.38 [#]

Análise por intenção de tratamento

Variável	Categoria	Controle n = 40	Experimental n = 45	p
Margens cirúrgicas	Livres	28(70)	40(88,9)	0.055 [§]
	Comprometidas	12(30)	5(11,1)	
Margens comprometidas	Endocervical	7/12(58,3)	1/5(20)	--
	Ectocervical	1/12(8,3)	2/5(40)	
	Ambas	4/12(33,3)	2/5(40)	
Profundidade da peça (mm)		9,3 ± 3,1	9,5 ± 3,4	0,73 [#]

* Dados representados em n (%) ou média ± desvio padrão

mm: milímetros

OR (95%IC): *Odds ratio* (95% de intervalo de confiança)

§ Qui-quadrado de Pearson

Teste de Mann-Whitney

O intervalo entre o diagnóstico de lesão intraepitelial de alto grau e a realização da EZT foi de 16,0 ± 6,1 semanas, no grupo controle e de 21,0 ± 2,6 semanas, no grupo experimental ($p < .001$). Quando esse intervalo é calculado comparando o grupo de mulheres que tiveram regressão histológica, com o grupo em que houve persistência ou progressão da lesão, não se observou diferença estatística, com 17,6 ± 5,8 semanas em pacientes com regressão histológica e 19,7 ± 4,4 semanas naquelas pacientes com persistência ou progressão da lesão cervical ($p = 0.09$).

A tabela 11 detalha os eventos adversos, evidenciados nas participantes submetidas ao tratamento tópico com imiquimode (grupo experimental).

Tabela 11 – Proporção de eventos adversos observados nas pacientes do grupo experimental. (Hospital de Câncer de Barretos, agosto de 2017 a abril de 2019)

Variável	Categoria	PP (n=38) n (%)	ITT (n=45) n (%)
Pacientes que manifestaram queixas	Sim	28(73,7)	35(77,8)
	Não	10(26,3)	10(22,2)
Número total de queixas *	n	41	51
Graduação das queixas (CTCAE)	1	41(100,0)	49(96,0)
	2	0	2(4,0)
	≥ 3	0	0
Detalhamento das queixas			
	Cólica abdominal	18/41(43,9)	21/51(41,2)
	Febre	5/41(12,2)	5/51(9,8)
	Mialgia	4/41(9,8)	6/51(11,8)
	Fadiga	4/41(9,8)	4/51(7,8)
	Sangramento vaginal	3/41(7,3)	3/51(8,6)
	Cefaleia	2/41(4,9)	2/51(5,9)
	Calafrios	1/41(2,4)	1/51(2,0)
	Diarreia	1/41(2,4)	1/51(2,0)
	Disúria	1/41(2,4)	1/51(2,0)
	Irregularidade menstrual	1/41(2,4)	1/51(2,0)
	Descarga vaginal	1/41(2,4)	1/51(2,0)
	Prurido vaginal	0	1/51(2,0)
	Ressecamento vaginal	0	1/51(2,0)
	Distensão abdominal	0	1/51(2,0)
	Dor pélvica	0	1/51(2,0)
	Dor vaginal	0	1/51(2,0)
Achado ao exame clínico	Sim	7(18,4)	7(15,6)
	Não	31(81,6)	31(68,9)
Graduação dos achados ao exame clínico (CTCAE)	1	6/7(85,7)	6/7(85,7)
	2	1/7(14,3)	1/7(14,3)
	> 3	0	0
Detalhamento dos achados (n= 7)	Descarga vaginal grau 1 [§]	3(42,8)	3(42,8)
	Sangramento vaginal grau 1 [§]	2(28,6)	2(28,6)
	Ulceração vaginal grau 2 [§]	1(14,3)	1(14,3)
	Erosão no colo uterino grau 1 [§]	1(14,3)	1(14,3)

Os dados estão representados em n (%)

* Existem pacientes com mais de uma queixa, por isso a somatória das queixas é maior que o número de pacientes com queixas.

§ De acordo com a *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) versão 4.0

PP: *por protocolo* ITT: *intenção de tratamento*

Quando manifestadas pelas pacientes, tivemos 28(73,7%) mulheres com queixas na análise PP e 35(77,8%), na análise ITT. Duas pacientes na população ITT tiveram queixas grau 2, pela classificação do CTCAE⁵⁷. Uma delas, relatou prurido vaginal intermitente, associado a edema local, no dia da aplicação, com resolução espontânea em 24 horas. A outra paciente relatou, no dia da quarta aplicação do imiquimode, que nas duas últimas aplicações havia apresentado dor pélvica de moderada intensidade que limitava suas atividades diárias mas, que em ambas as vezes, essa dor se resolveu em 24 horas, sem que nenhum tratamento tenha sido instituído. As duas mulheres não apresentavam os sintomas quando os relataram ao médico na consulta de seguimento e não procuraram o serviço de intercorrência ambulatorial, disponibilizado 24 horas por dia, porém, optaram por não concluir o tratamento imunomodulador devido aos eventos relatados. As porcentagens de queixas relatadas foram similares entre as populações PP e ITT.

Ao exame clínico, foram documentados sete achados nas duas populações analisadas. Seis deles (85,7%), classificados como grau 1, pela CTCAE⁵⁷, e um (14,3%), classificado como grau 2. Dos achados grau 1, três pacientes apresentaram descarga vaginal aumentada, porém, não infecciosa, dois sangramentos vaginais leves ao exame especular e uma erosão focal e superficial no colo uterino.

A paciente com o diagnóstico de úlcera vaginal grau 2, teve sua lesão visualizada no exame clínico, anterior à quarta aplicação do imunomodulador. A lesão era localizada no introito vaginal à esquerda da paciente, media 0,5cm de diâmetro e 1mm de profundidade e já se encontrava em processo de epitelação. Como a úlcera estava em regressão e a paciente tinha história de episódios prévios de lesões semelhantes diagnosticadas como doença de Behçet, além de aftas recorrentes, optou-se pela suspensão da aplicação de imiquimode, por 1 semana, e observação. Após reavaliação e melhora do quadro, foi dado prosseguimento à quarta aplicação do tratamento imunomodulador. Houve reagudização da lesão genital três dias após a sexta aplicação, no mesmo local, porém, com hiperemia e discreto edema das bordas, além de dor à palpação. Novamente, o imiquimode foi suspenso por 1 semana e optou-se por teste terapêutico com acetato de clostebol + prednisolona tópicos, com adequada resposta. Após melhora do quadro, a paciente completou as 12 semanas de tratamento sem recidiva da lesão ulcerada.

DISCUSSÃO

7 DISCUSSÃO

O imiquimod creme 5%, quando aplicado semanalmente no colo uterino por 12 semanas se mostrou eficaz na regressão histológica de LIEAG, com 60,5% de regressão para NIC 1 ou menos na população analisada PP e 54,3% de regressão quando analisada por ITT. Além disso, a eficácia do tratamento tópico foi comprovada avaliando as taxas de margens livres na EZT, 94,7% (PP) e 88,9% (ITT) no grupo experimental comparado a 70% no grupo controle (PP e ITT). O tamanho das peças de EZT foi semelhante nos dois grupos.

O imiquimode é aprovado pelo FDA para uso no tratamento de verrugas genitais e perianais externas, pequenos carcinomas basocelulares superficiais e queratoses actínicas clinicamente típicas⁶⁰. Seu uso *off label* em VIN e VAIN é comum e encontra bom substrato na literatura^{36-39, 49, 61-66}, entretanto, poucos estudos focaram no tratamento tópico com imiquimode em pacientes com NIC^{9, 41, 46, 47}. O uso do imiquimode em VIN mostrou taxa de regressão variando entre 80,8% e 93,3%, com RR de 11,95 de regressão em relação ao placebo⁶². Em VAIN observou-se, na mais recente meta-análise publicada, uma remissão completa da lesão em 76,5% sem variação significativa entre os estudos analisados⁶⁶.

A maioria dos estudos que avaliaram a eficácia do imiquimode em lesões intraepiteliais cervicais incluíram pacientes com lesões de baixo grau (NIC 1)^{9, 47, 48} porém, as NIC 1, incluídas nos estudos citados^{9, 47, 48}, apresentam alta taxa de regressão e baixa evolução para carcinoma invasor⁶⁷⁻⁶⁹. Isso dificulta a comparação com os nossos resultados, onde apenas pacientes com LIEAG (NIC2/3) foram incluídas. Dois ensaios clínicos randomizados utilizaram o imiquimode tópico para tratamento exclusivo de LIEAG. Koeneman et al., após 12 pacientes incluídas, interromperam o estudo preliminarmente devido baixa adesão. Das 3 pacientes randomizadas para o grupo tratado com imiquimode, uma optou por tratamento com

EZT logo após a randomização e as outras duas, completaram o tratamento, sendo que ambas apresentaram regressão histológica da lesão. Grimm et al. demonstraram regressão histológica em 73% das participantes do grupo tratado com imiquimode, resultando em um NNT de 2.9⁴¹, sendo que a avaliação da regressão histológica ocorreu com colposcopia e biópsia dirigida, e o tratamento cirúrgico foi disponibilizado apenas àquelas pacientes que não apresentaram regressão histológica clínica com o uso de imiquimode. No nosso ensaio clínico, todas as pacientes ao final do tratamento realizaram o tratamento padrão ouro (excisional), o qual permite uma avaliação anatomopatológica adequada da regressão histológica. Grimm et al também optaram pela inclusão de mulheres a partir dos 18 anos de idade, que não configuram grupo de risco importante⁴¹. Existem evidências de que a incidência de carcinoma invasor do colo uterino em mulheres com até 25 anos é muito baixa^{1, 70}, além disso, o rastreamento em mulheres nessa faixa etária não impacta na redução da mortalidade por câncer de colo uterino^{70, 71}, além de aumentar o risco de sobretratamento^{72, 73}, com possível incremento na morbidade obstétrica e neonatal^{10, 11, 73}. Em nosso estudo, optamos por não incluir pacientes com menos de 25 anos. Também não foram incluídas aquelas com mais de 50 anos, que não estariam sujeitas às possíveis morbidades obstétricas do tratamento cirúrgico excisional.

O comprometimento das margens cirúrgicas evidenciado nas peças de EZT do grupo experimental do nosso estudo (5,3%) foi inferior à literatura, que reporta prevalência entre 27% e 46,5%⁷⁴⁻⁷⁷. Há evidências de que o grau da lesão, a profundidade da peça cirúrgica e a paridade sejam fatores de risco para o comprometimento das margens^{74, 77}. Como, em nossos resultados, esses fatores foram semelhantes entre os grupos, a frequência baixa de margens comprometidas

pode significar que, mesmo quando não há regressão histológica da lesão, haveria diminuição da extensão desta com o tratamento tópico.

Eventos adversos foram frequentes (77,8% por ITT/ 73,7% PP) em nossas pacientes, sendo mais comum a cólica abdominal, responsável por 41,2% das queixas na análise por ITT e 43,9% naquelas analisadas PP. Em recente série de casos, três pacientes tiveram o tratamento imunomodulador descontinuado por eventos adversos severos como hiponatremia, cefaleia intensa e erosão da córnea, sendo necessária hospitalização em duas delas⁴³. Ainda foi relatado eflúvio telógeno em duas pacientes tratadas com supositório vaginal de imiquimode⁴² e Grimm et al. observaram eventos adversos em 97% das pacientes⁴¹. Em nossa população, nenhum evento foi maior que grau 2 pelo CTCAE. Talvez essa menor intensidade de efeitos adversos esteja relacionado ao modo como o fármaco foi aplicado, diretamente no colo uterino, minimizando a absorção fora do órgão-alvo do tratamento. Além disso, acreditamos que a frequência de aplicação uma vez por semana possa ter impactado na redução dos efeitos adversos locais.

As limitações do nosso estudo foram a distância entre as cidades de residência das pacientes e o HCB, que impactou em quatro perdas de seguimento e a quantidade de apenas 12 aplicações do imiquimode instituídas em nossa metodologia. Embora alguns estudos tenham realizado oito⁴⁸, dez⁴⁷ ou doze⁹ aplicações, em outros^{41, 44, 46}, o imiquimode foi utilizado por 16 semanas, sendo que em 2 deles^{44, 46}, a aplicação ocorreu 3 vezes por semana.

Os pontos fortes do nosso estudo estão relacionados a aplicação do imiquimode diretamente no colo uterino, a realização do tratamento cirúrgico padrão para ambos os grupos e a análise da regressão da LIEAG através de avaliação anatomopatológica da peça de EZT. Também enfatizamos o fato de dois

patologistas especializados em oncologia ginecológica avaliarem as peças de biópsia e EZT. Por fim, salientamos que o poder do teste, considerando o nível de significância de 5% e a taxa de regressão histológica nos grupos controle e experimental, passou para 91,9% na análise PP e 85,3% na análise ITT após os resultados, comparado ao poder de 90% assumidos no início do estudo,

De acordo com a nossa revisão, este é o primeiro ensaio clínico com o uso de imiquimode para tratamento de LIEAG onde ambos os grupos de tratamento foram submetidos ao tratamento cirúrgico excisional padrão. Nossos resultados sugerem que o uso de imiquimode tópico é eficaz para regressão histológica de LIEAG, podendo ser considerado como um tratamento alternativo ao excisional para pacientes com desejo de manter a fertilidade ou que apresentem alguma contraindicação para o tratamento cirúrgico.

CONCLUSÃO

8 CONCLUSÃO

Atendendo ao objetivo de avaliar a eficácia do tratamento com imiquimode 5% tópico quanto à regressão histológica das LIEAG concluiu-se que:

- O imiquimode é eficaz na regressão das LIEAG, quando aplicado 12,5mg semanalmente, por 12 semanas, diretamente na mucosa do colo uterino;
- Apresenta-se como tratamento seguro, com eventos adversos leves e bem tolerados, embora frequentes;
- Tem eficácia na regressão histológica, independentemente do tipo de HPV AR ou do grau histológico da LIEAG;
- Tem impacto significativo na porcentagem de margens livres da cirurgia de EZT do colo uterino, possibilitando, mesmo quando não atinge regressão histológica, a remoção de uma porção menor do colo uterino.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries* [database on the Internet]. 2018.
2. Câncer INd, José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro : INCA. *Estimativa 2020 : incidência de câncer no Brasil*. 2019:120.
3. Gynecologists ACoOa. *Practice Bulletin No. 140: management of abnormal cervical cancer screening test results and cervical cancer precursors*. **Obstet Gynecol**. 2013;122(6):1338-67.
4. Carcangiu ML HS, Kurman RJ. *WHO Classification of Tumours of the Female Reproductive Organs 4th Edition*. **Lyon: World Health Organization**; 2014. 316 p.
5. Lax SF, Horn LC, Loning T. [Categorization of uterine cervix tumors : What's new in the 2014 WHO classification]. **Pathologe**. 2016;37(6):573-84.
6. McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, Baranyai J, Medley G, Jones RW, et al. *Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study*. **Lancet Oncol**. 2008;9(5):425-34.
7. Insinga RP, Dasbach EJ, Elbasha EH. *Epidemiologic natural history and clinical management of Human Papillomavirus (HPV) Disease: a critical and systematic review of the literature in the development of an HPV dynamic transmission model*. **BMC Infect Dis**. 2009;9:119.
8. Martin-Hirsch PP, Paraskeva E, Bryant A, Dickinson HO. *Surgery for cervical intraepithelial neoplasia*. **Cochrane Database Syst Rev**. 2013(12):CD001318.
9. Lin CT, Qiu JT, Wang CJ, Chang SD, Tang YH, Wu PJ, et al. *Topical imiquimod treatment for human papillomavirus infection in patients with and without cervical/vaginal intraepithelial neoplasia*. **Taiwan J Obstet Gynecol**. 2012;51(4):533-8.
10. Arbyn M, Kyrgiou M, Simoens C, Raifu AO, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, et al. *Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis*. **BMJ**. 2008;337:a1284.
11. Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskeva E. *Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis*. **Lancet**. 2006;367(9509):489-98.
12. Jin G, LanLan Z, Li C, Dan Z. *Pregnancy outcome following loop electrosurgical excision procedure (LEEP) a systematic review and meta-analysis*. **Arch Gynecol Obstet**. 2014;289(1):85-99.

13. . *WHO Guidelines for Screening and Treatment of Precancerous Lesions for Cervical Cancer Prevention*. **Geneva**2013.
14. Committee on Practice B-G. *Practice Bulletin No. 168: Cervical Cancer Screening and Prevention*. **Obstet Gynecol**. 2016;128(4):e111-30.
15. Force USPST, Curry SJ, Krist AH, Owens DK, Barry MJ, Caughey AB, et al. *Screening for Cervical Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement*. **JAMA**. 2018;320(7):674-86.
16. *Diretrizes Brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero*, (2016).
17. Martin-Hirsch PP, Paraskevaidis E, Bryant A, Dickinson HO, Keep SL. *Surgery for cervical intraepithelial neoplasia*. **Cochrane Database Syst Rev**. 2010(6):CD001318.
18. Conner SN, Cahill AG, Tuuli MG, Stamilio DM, Odibo AO, Roehl KA, et al. *Interval from loop electrosurgical excision procedure to pregnancy and pregnancy outcomes*. **Obstet Gynecol**. 2013;122(6):1154-9.
19. Frega A, Santomauro M, Sesti F, Di Giuseppe J, Colombrino C, Marziani R, et al. *Preterm birth after loop electrosurgical excision procedure (LEEP): how cone features and microbiota could influence the pregnancy outcome*. **Eur Rev Med Pharmacol Sci**. 2018;22(20):7039-44.
20. Kyrgiou M, Athanasiou A, Paraskevaidi M, Mitra A, Kalliala I, Martin-Hirsch P, et al. *Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: systematic review and meta-analysis*. **BMJ**. 2016;354:i3633.
21. Spracklen CN, Harland KK, Stegmann BJ, Saftlas AF. *Cervical surgery for cervical intraepithelial neoplasia and prolonged time to conception of a live birth: a case-control study*. **BJOG**. 2013;120(8):960-5.
22. Mutombo AB, Simoens C, Tozin R, Bogers J, Van Geertruyden JP, Jacquemyn Y. *Efficacy of commercially available biological agents for the topical treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review*. **Syst Rev**. 2019;8(1):132.
23. Rahangdale L, Lippmann QK, Garcia K, Budwit D, Smith JS, van Le L. *Topical 5-fluorouracil for treatment of cervical intraepithelial neoplasia 2: a randomized controlled trial*. **Am J Obstet Gynecol**. 2014;210(4):314 e1- e8.
24. Syed TA, Qureshi ZA, Ahmad SA, Ali SM. *Management of intravaginal warts in women with 5-fluorouracil (1%) in vaginal hydrophilic gel: a placebo-controlled double-blind study*. **Int J STD AIDS**. 2000;11(6):371-4.
25. Krebs HB, Helmkamp BF. *Chronic ulcerations following topical therapy with 5-fluorouracil for vaginal human papillomavirus-associated lesions*. **Obstet Gynecol**. 1991;78(2):205-8.

26. Sidhu HK, Price JH, McCarron PA, McCafferty DF, Woolfson AD, Biggart D, et al. *A randomised controlled trial evaluating a novel cytotoxic drug delivery system for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia*. **Br J Obstet Gynaecol**. 1997;104(2):145-9.
27. Snoeck R, Noel JC, Muller C, De Clercq E, Bossens M. *Cidofovir, a new approach for the treatment of cervix intraepithelial neoplasia grade III (CIN III)*. **J Med Virol**. 2000;60(2):205-9.
28. Van Pachterbeke C, Bucella D, Rozenberg S, Manigart Y, Gilles C, Larsimont D, et al. *Topical treatment of CIN 2+ by cidofovir: results of a phase II, double-blind, prospective, placebo-controlled study*. **Gynecol Oncol**. 2009;115(1):69-74.
29. Lima H. *Imunologia clínica dos imunomoduladores*. Tópicos em imunodermatologia clínica. 2004.
30. Lima H. *Facts and myths about immunomodulators*. **Anais Brasileiros de Dermatologia**. 2007;82.
31. Sauder DN. *Immunomodulatory and pharmacologic properties of imiquimod*. **J Am Acad Dermatol**. 2000;43(1 Pt 2):S6-11.
32. Miller RL, Gerster JF, Owens ML, Slade HB, Tomai MA. *Imiquimod applied topically: a novel immune response modifier and new class of drug*. **Int J Immunopharmacol**. 1999;21(1):1-14.
33. Caperton C, Berman B. *Safety, efficacy, and patient acceptability of imiquimod for topical treatment of actinic keratoses*. **Clin Cosmet Investig Dermatol**. 2011;4:35-40.
34. Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP, Prado JM, Rousseau MC, Desy M, et al. *Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer*. **J Infect Dis**. 1999;180(5):1415-23.
35. Slade HB, Owens ML, Tomai MA, Miller RL. *Imiquimod 5% cream (Aldara)*. **Expert Opin Investig Drugs**. 1998;7(3):437-49.
36. van Seters M, van Beurden M, ten Kate FJ, Beckmann I, Ewing PC, Eijkemans MJ, et al. *Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with topical imiquimod*. **N Engl J Med**. 2008;358(14):1465-73.
37. Mathiesen O, Buus SK, Cramers M. *Topical imiquimod can reverse vulvar intraepithelial neoplasia: a randomised, double-blinded study*. **Gynecol Oncol**. 2007;107(2):219-22.
38. Haidopoulos D, Diakomanolis E, Rodolakis A, Voulgaris Z, Vlachos G, Intsaklis A. *Can local application of imiquimod cream be an alternative mode of therapy for patients with high-grade intraepithelial lesions of the vagina?* **Int J Gynecol Cancer**. 2005;15(5):898-902.
39. Buck HW, Guth KJ. *Treatment of vaginal intraepithelial neoplasia (primarily low grade) with imiquimod 5% cream*. **J Low Genit Tract Dis**. 2003;7(4):290-3.

40. Chen FP. *Efficacy of imiquimod 5% cream for persistent human papillomavirus in genital intraepithelial neoplasm.* **Taiwan J Obstet Gynecol.** 2013;52(4):475-8.
41. Grimm C, Polterauer S, Natter C, Rahhal J, Hefler L, Tempfer CB, et al. *Treatment of cervical intraepithelial neoplasia with topical imiquimod: a randomized controlled trial.* **Obstet Gynecol.** 2012;120(1):152-9.
42. Borst C, Grimm C, Tanew A, Radakovic S. *Imiquimod-induced effluvium after intravaginal application for treatment of cervical intraepithelial neoplasia.* **JAAD Case Rep.** 2019;5(7):602-4.
43. Wouters T, Hendriks N, Koeneman M, Kruse AJ, van de Sande A, van Beekhuizen HJ, et al. *Systemic adverse events in imiquimod use for cervical intraepithelial neoplasia - A case series.* **Case Rep Womens Health.** 2019;21:e00105.
44. van de Sande AJM, Koeneman MM, Gerestein CG, Kruse AJ, van Kemenade FJ, van Beekhuizen HJ. *TOPical Imiquimod treatment of residual or recurrent cervical intraepithelial neoplasia (TOPIC-2 trial): a study protocol for a randomized controlled trial.* **BMC Cancer.** 2018;18(1):655.
45. Koeneman MM, Kruse AJ, Kooreman LF, Zur Hausen A, Hopman AH, Sep SJ, et al. *Preliminary stop of the TOPical Imiquimod treatment of high-grade Cervical intraepithelial neoplasia (TOPIC) trial.* **BMC Cancer.** 2017;17(1):110.
46. Koeneman MM, Kruse AJ, Kooreman LFS, Zur Hausen A, Hopman AHN, Sep SJS, et al. *TOPical Imiquimod treatment of high-grade Cervical intraepithelial neoplasia (TOPIC trial): study protocol for a randomized controlled trial.* **BMC Cancer.** 2016;16:132.
47. Pachman DR, Barton DL, Clayton AC, McGovern RM, Jefferies JA, Novotny PJ, et al. *Randomized clinical trial of imiquimod: an adjunct to treating cervical dysplasia.* **Am J Obstet Gynecol.** 2012;206(1):42 e1-7.
48. P.S. Jung JHK, D. Kim. *Application of topical imiquimod for treatment of cervical intraepithelial neoplasia in young women: A preliminary result of a pilot study.* **Abstracts / Gynecologic Oncology.** 2016;141.
49. de Witte CJ, van de Sande AJ, van Beekhuizen HJ, Koeneman MM, Kruse AJ, Gerestein CG. *Imiquimod in cervical, vaginal and vulvar intraepithelial neoplasia: a review.* **Gynecol Oncol.** 2015;139(2):377-84.
50. ICH Harmonised Tripartite Guideline. *Statistical principles for clinical trials. International Conference on Harmonisation E9 Expert Working Group.* **Stat Med.** 1999;18(15):1905-42.

51. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. *Research electronic data capture (REDCap)--a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support.* **J Biomed Inform.** 2009;42(2):377-81.
52. Heideman DA, Hesselink AT, Berkhof J, van Kemenade F, Melchers WJ, Daalmeijer NF, et al. *Clinical validation of the cobas 4800 HPV test for cervical screening purposes.* **J Clin Microbiol.** 2011;49(11):3983-5.
53. Kanthiya K, Khunnarong J, Tangjitgamol S, Puripat N, Tanvanich S. *Expression of the p16 and Ki67 in Cervical Squamous Intraepithelial Lesions and Cancer.* **Asian Pac J Cancer Prev.** 2016;17(7):3201-6.
54. Polman NJ, Uijterwaal MH, Witte BI, Berkhof J, van Kemenade FJ, Spruijt JW, et al. *Good performance of p16/ki-67 dual-stained cytology for surveillance of women treated for high-grade CIN.* **Int J Cancer.** 2017;140(2):423-30.
55. Carozzi F, Gillio-Tos A, Confortini M, Del Mistro A, Sani C, De Marco L, et al. *Risk of high-grade cervical intraepithelial neoplasia during follow-up in HPV-positive women according to baseline p16-INK4A results: a prospective analysis of a nested substudy of the NTCC randomised controlled trial.* **Lancet Oncol.** 2013;14(2):168-76.
56. Petry KU, Schmidt D, Scherbring S, Luyten A, Reinecke-Luthge A, Bergeron C, et al. *Triaging Pap cytology negative, HPV positive cervical cancer screening results with p16/Ki-67 Dual-stained cytology.* **Gynecol Oncol.** 2011;121(3):505-9.
57. Institute NC. *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.03.* 2010.
58. Institute NC. *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0.* 2017.
59. United Nations Educational SaCO-U. *International Standard Classification of Education, ISCED 2011.* Montreal, Quebec. Canada 2012.
60. Administration USFD. *Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs.* [Internet] 2019 [cited 12/19]; Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=020723>.
61. Tainio K, Jakobsson M, Louvanto K, Kalliala I, Paavonen J, Nieminen P, et al. *Randomised trial on treatment of vaginal intraepithelial neoplasia-Imiquimod, laser vaporisation and expectant management.* **Int J Cancer.** 2016;139(10):2353-8.
62. Lawrie TA, Nordin A, Chakrabarti M, Bryant A, Kaushik S, Pepas L. *Medical and surgical interventions for the treatment of usual-type vulval intraepithelial neoplasia.* **Cochrane Database Syst Rev.** 2016(1):CD011837.
63. Tristram A, Hurt CN, Madden T, Powell N, Man S, Hibbitts S, et al. *Activity, safety, and feasibility of cidofovir and imiquimod for treatment of vulval intraepithelial neoplasia*

(RT3)VIN): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. **Lancet Oncol.** 2014;15(12):1361-8.

64. Policiano AC, Lopes JP, Barata SA, Colaco AM, Calhaz-Jorge C. *Topical Therapy With Imiquimod for Vaginal Intraepithelial Neoplasia: A Case Series.* **J Low Genit Tract Dis.** 2016;20(3):e34-6.

65. Preti M, Igidbashian S, Costa S, Cristoforoni P, Mariani L, Origoni M, et al. *VIN usual type-from the past to the future.* **Ecancermedicalsecience.** 2015;9:531.

66. Tranoulis A, Laios A, Mitsopoulos V, Lutchman-Singh K, Thomakos N. *Efficacy of 5% imiquimod for the treatment of Vaginal intraepithelial neoplasia-A systematic review of the literature and a meta-analysis.* **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.** 2017;218:129-36.

67. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, et al. *2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors.* **Obstet Gynecol.** 2013;121(4):829-46.

68. Gray NM, Sharp L, Cotton SC, Masson LF, Little J, Walker LG, et al. *Psychological effects of a low-grade abnormal cervical smear test result: anxiety and associated factors.* **Br J Cancer.** 2006;94(9):1253-62.

69. Melnikow J, Nuovo J, Willan AR, Chan BK, Howell LP. *Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis.* **Obstet Gynecol.** 1998;92(4 Pt 2):727-35.

70. Canfell K, Barnabas R, Patnick J, Beral V. *The predicted effect of changes in cervical screening practice in the UK: results from a modelling study.* **Br J Cancer.** 2004;91(3):530-6.

71. Vicus D, Sutradhar R, Lu Y, Elit L, Kupets R, Paszat L, et al. *The association between cervical cancer screening and mortality from cervical cancer: a population based case-control study.* **Gynecol Oncol.** 2014;133(2):167-71.

72. Landy R, Birke H, Castanon A, Sasieni P. *Benefits and harms of cervical screening from age 20 years compared with screening from age 25 years.* **Br J Cancer.** 2014;110(7):1841-6.

73. Koeneman MM, Kruitwagen RF, Nijman HW, Slangen BF, Van Gorp T, Kruse AJ. *Natural history of high-grade cervical intraepithelial neoplasia: a review of prognostic biomarkers.* **Expert Rev Mol Diagn.** 2015;15(4):527-46.

74. Sun XG, Ma SQ, Zhang JX, Wu M. *Predictors and clinical significance of the positive cone margin in cervical intraepithelial neoplasia III patients.* **Chin Med J (Engl).** 2009;122(4):367-72.

75. Panna S, Luanratanakorn S. *Positive margin prevalence and risk factors with cervical specimens obtained from loop electrosurgical excision procedures and cold knife conization.* **Asian Pac J Cancer Prev.** 2009;10(4):637-40.

76. Costa S, De Nuzzo M, Terzano P, Santini D, De Simone P, Bovicelli A, et al. *Factors associated with cone margin involvement in CIN patients undergoing conization-equivalent electrosurgical procedure.* **Acta Obstet Gynecol Scand.** 2000;79(7):586-92.
77. O'Shea AS S, CK. *The impact of LEEP margin status on subsequent abnormal cervical cytology.* **Proc Obstet Gynecol 2014 Oct 30;4(2):Article 5 [8 p].** 2014.

ANEXO A



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) PARA PARTICIPAÇÃO EM PESQUISA

TÍTULO DO ESTUDO: Ensaio clínico randomizado avaliando a eficácia do tratamento tópico imunomodulador de lesões intraepiteliais cervicais de alto grau.

PESQUISADORES:

Dr. Ricardo dos Reis; Dr. Bruno de Oliveira Fonseca; Dr. Márcio Antoniazzi; Dr. Júlio César Possati Resende;
Dr. Guilherme Spagna Accorsi; Me. Naitielle de Paula Pantano; Lívia Loamí Ruyz Jorge de Paula; Ayandra de Oliveira Dias

O QUE É ESTE DOCUMENTO?

Você está sendo convidado (a) a participar deste estudo que será realizado no Hospital de Câncer de Barretos - Fundação Pio XII. Este documento é chamado de “Termo de Consentimento Livre e Esclarecido” e explica este estudo e qual será a sua participação, caso você aceite o convite. Este documento também fala os possíveis riscos e benefícios se você quiser participar, além de dizer os seus direitos como participante de pesquisa. Após analisar as informações deste Termo de Consentimento e esclarecer todas as suas dúvidas, você terá o conhecimento necessário para tomar uma decisão sobre sua participação ou não neste estudo. Não tenha pressa para decidir. Se for preciso, leve para a casa e leia este documento com os seus familiares ou outras pessoas que são de sua confiança.

POR QUE ESTE ESTUDO ESTÁ SENDO FEITO?

As mulheres, como você, que têm diagnóstico de uma doença chamada “neoplasia intraepitelial de alto grau” (uma alteração no colo do útero que pode virar câncer), chamadas de NIC 2 e NIC 3. Essas lesões são causadas por um vírus chamado HPV (Papilomavirus humano) que é transmitido principalmente através da relação sexual. O tratamento atual no hospital para estas lesões é realizado com uma cirurgia que retira a ponta do colo do útero (conização). Trabalhos atuais estão associando este tratamento à complicações em gestações futuras, como: trabalho de parto antes do momento ideal do parto, rompimento da bolsa antes do parto, aumento da mortalidade do recém-nascido próximo ao parto e baixo peso ao nascer. Porém já existe tratamento tópico, que é o tratamento com pomada, como uma maneira alternativa para lesões na vulva, chamado Imiquimode, com boa resposta e tolerância. Hoje não sabemos se esse tratamento tópico tem efeito satisfatório para as lesões de alto grau do colo uterino, o que talvez permitirá realizar cirurgias menores ou até mesmo tornar o procedimento cirúrgico desnecessário.

O QUE ESTE ESTUDO QUER SABER?

Este estudo quer saber se esta pomada que já é usada nas lesões na vulva é uma boa opção de tratamento para as lesões do colo do útero. Acreditamos que talvez futuramente ele possa fazer com que não haja mais a necessidade de fazer cirurgia para essas lesões do colo do útero, mas, para responder a esta pergunta, estamos fazendo este estudo.

O QUE ACONTECERÁ COMIGO DURANTE O ESTUDO?

As mulheres que participarem deste estudo serão divididas em dois grupos para que nós possamos comparar os tratamentos. Essa escolha do grupo em que você vai participar será feita por sorteio. Você poderá fazer parte do grupo 1 que é o grupo que fará o tratamento padrão, que é a cirurgia que retira a lesão do colo do útero ou você poderá fazer parte do grupo 2 que usará a pomada. Vamos explicar detalhadamente cada um dos grupos.

Grupo 1: se você estiver neste grupo, você fará o que já é rotina no hospital. Serão agendados os exames pré-operatórios e também vamos marcar um dia para você vir retirar a lesão. Antes do procedimento cirúrgico, o médico coletará um novo Papanicolaou para fazer o teste do vírus HPV.

Grupo 2: se você estiver neste grupo você terá que vir no hospital uma vez por semana, durante 12 semanas. Cada vez que você vier um médico ginecologista colocará você em posição ginecológica e aplicará uma pomada no seu colo do útero. Antes da primeira aplicação, caso você não seja operada para não ter filhos, nós vamos pedir para você fazer xixi em um potinho para que possamos fazer o teste de gravidez para ter certeza de que você não está grávida. Faremos este teste de gravidez novamente apenas se sua menstruação atrasar. Além disso, antes da primeira aplicação, o médico coletará um novo Papanicolaou para fazer o teste do vírus HPV.

No meio das aplicações, ou seja, depois de 6 vezes que você veio aqui, vamos fazer um exame complementar do colo uterino (a colposcopia) para avaliar como está o tratamento. Caso o médico visualize um aumento da lesão ou mesmo alguma lesão nova, ele poderá fazer uma biópsia. Esta biópsia será realizada com uma pinça especial que removerá uma parte muito pequena dos pontos suspeitos no colo do útero (mais ou menos 1 milímetro, o que vale mais ou menos a uma cabeça de alfinete). Caso ele não veja nenhuma lesão ele poderá optar por realizar uma curetagem (raspagem) do canal do colo uterino. O material coletado será analisado no Departamento de Patologia do Hospital de Câncer de Barretos e ajudarão o médico saber se há aumento da doença no colo do útero.

Depois, vamos continuar as aplicações. Quando terminar as 12 semanas, você será avaliada com uma colposcopia novamente e, então, nós vamos agendar para você fazer a cirurgia para retirada da lesão no colo do útero. Para isso, serão solicitados alguns exames pré-operatórios.

Após a cirurgia o seu acompanhamento será da seguinte maneira: Você voltará no hospital de 6 em 6 meses por dois anos para fazer Papanicolaou e colposcopia. Se esses exames estiverem negativos, você receberá alta após o término do segundo ano de seguimento. Na primeira colposcopia de seguimento, ou seja, 6 meses após a cirurgia, vamos solicitar o teste do vírus HPV. Para fazer este teste você não precisará fazer nenhuma coleta adicional. Este teste é realizado no próprio Papanicolaou que você já vai coletar. Se acontecer da sua lesão persistir ou voltar, você será submetida a um novo procedimento cirúrgico. Caso não haja condições para a reconização, consideraremos a histerectomia.

Se você engravidar durante este estudo, vamos interromper a aplicação da pomada e você passará pela primeira consulta pré-natal e exames no Hospital de Câncer de Barretos. Se sua avaliação e exames estiverem normais, você será encaminhada para seguimento pré-natal na atenção primária de saúde de sua cidade e, a cada 3 meses será reavaliada no Hospital de Câncer de Barretos durante toda sua gestação até o terceiro mês pós parto, quando você novamente será submetida à exame do colo uterino (colposcopia) para avaliar qual será o tratamento ou seguimento proposto para sua lesão do colo uterino.

HAVERÁ ALGUM RISCO OU DESCONFORTO SE EU PARTICIPAR DO ESTUDO?

Os possíveis riscos e desconfortos do tratamento com pomada (Imiquimod 5%) ainda não foram descritos em bula especificadamente para a mucosa do colo uterino, porém, em outros estudos realizados em 2012 na Áustria e Holanda, o principal sintoma relatado pelas pacientes que usaram o Imiquimod foi coceira e dor na vagina, mas nenhuma delas interrompeu o tratamento devido a isso. Nesses estudos também foi relatado com frequência pelas pacientes sintomas gripais e cansaço, que na grande maioria das vezes foi melhorado após o uso de anti-inflamatórios. Em seu uso habitual, existe a possibilidade de ocorrerem reações adversas, mais comumente na área de aplicação do produto e incluem: vermelhidão, descamação, erosão da pele, escoriação e inchaço. Também podem ocorrer coceira, ardência, queimação ou dor. Essas reações podem ser causadas pela resposta do sistema imunológico ao medicamento. Menos frequentemente podem ocorrer pequenas feridas abertas e formação de pequenas bolhas. Mais raramente podem ocorrer reações em outras partes do corpo, como, por exemplo, dor de cabeça, dor nas costas, dores musculares, cansaço, sintomas semelhantes à gripe, diarreia e infecções por fungos.

Caso aconteça com você qualquer um dos efeitos colaterais, vamos interromper a aplicação da pomada e você será consultada por médico do departamento envolvido no estudo, que avaliará a possibilidade de retomada do tratamento com pomada imediatamente ou após 7 a 10 dias. Posteriormente, se persistência dos sintomas adversos, será suspenso o tratamento tópico e agendado procedimento cirúrgico (conização) para tratamento de sua alteração do colo uterino.

Durante a realização do Papanicolaou (para fazer o teste do HPV) você poderá sentir uma cólica leve no pé da barriga. Existe o risco da quebra acidental de sigilo, ou seja, que algum dado pessoal seu seja revelado durante ou após o este estudo. Contudo, os pesquisadores vão tomar os cuidados necessários para que isso não aconteça.

Durante a biópsia ou curetagem do colo (ou logo depois), você poderá sentir um desconforto no seu útero, como se fosse uma cólica de menstruação. Caso sinta dor, o médico poderá fazer uma medicação (geralmente um analgésico ou anti-inflamatório, por boca) para aliviar. Também poderá haver um sangramento no seu colo do útero depois da biópsia, mas que costuma parar sozinho.

HAVERÁ ALGUM BENEFÍCIO PARA MIM SE EU PARTICIPAR DO ESTUDO?

É possível que este estudo não traga benefícios diretos a você. Mas ao final desta pesquisa, as informações que ele gerar, poderão trazer benefícios a outras pessoas.

QUAIS SÃO AS OUTRAS OPÇÕES SE EU NÃO PARTICIPAR DO ESTUDO?

A sua participação neste estudo é voluntária e não é obrigatória. Você pode aceitar participar do estudo e depois desistir a qualquer momento. Caso você desista do estudo durante as aplicações, você será agendada para fazer o tratamento padrão, que é a cirurgia. Isto não tirará nenhum direito do seu tratamento e assistência neste hospital. Você também poderá pedir a qualquer momento que as suas informações sejam excluídas completamente deste estudo e que elas não sejam usadas para mais nada.

QUAIS SÃO OS MEUS DIREITOS SE EU QUISER PARTICIPAR DO ESTUDO? Você tem direito a:

- 1) Receber as informações do estudo de forma clara;
- 2) Ter oportunidade de esclarecer todas as suas dúvidas;
- 3) Ter o tempo que for necessário para decidir se quer ou não participar do estudo;
- 4) Ter liberdade para recusar a participação no estudo, e isto não trará qualquer problema para você;
- 5) Ter liberdade para desistir e se retirar do estudo a qualquer momento;
- 6) Ter assistência a tudo o que for necessário se ocorrer algum dano por causa do estudo, de forma gratuita, pelo tempo que for preciso;
- 7) Ter direito a reclamar indenização se ocorrer algum dano por causa do estudo;
- 8) Ser ressarcido pelos gastos que você e seu acompanhante tiverem por causa da participação na pesquisa, como por exemplo, transporte e alimentação;
- 9) Ter acesso aos resultados dos exames realizados durante o estudo;
- 10) Ter respeitado o seu anonimato (confidencialidade);
- 11) Ter respeitada a sua vida privada (privacidade);
- 12) Receber uma via deste documento, assinada e rubricada em todas as páginas por você e pelo pesquisador;
- 13) Ter liberdade para não responder perguntas que incomodem você;
- 14) Acesso gratuito ao método contraceptivo escolhido por você junto com o médico, se for necessário durante o estudo;
- 15) Acesso gratuito ao medicamento do estudo se ele for benéfico para você (ou no final do estudo), pelo tempo que for necessário (quando for o caso);
- 16) Ter liberdade para retirar o consentimento para que usem ou guardem o guarda material biológico que foi removido de você;
- 17) Ter assistência a tudo o que for necessário no caso de gravidez durante o estudo de forma gratuita, pelo tempo que for preciso (assistência à mãe e a criança).

O QUE ACONTECERÁ COM O MATERIAL QUE FOR COLETADO DE MIM?

Durante o estudo serão coletados Papanicolau e a retirada da ponta do colo do útero, conforme rotina de tratamento do hospital, onde ocorrem as lesões pré-malignas. Todos os materiais coletados serão processados nos laboratórios do Hospital do Câncer de Barretos e estudados por médicos patologistas da mesma instituição.

SE EU TIVER DÚVIDAS SOBRE OS MEUS DIREITOS OU QUISER FAZER UMA RECLAMAÇÃO, COM QUEM EU FALO? Fale

diretamente com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Câncer de Barretos. Este comitê é formado por pessoas que analisam a parte ética dos estudos e autorizam ele acontecer ou não. Você pode entrar em contato com este Comitê por telefone (tel: (17) 3321-0347 ou (17) 3321-6600 - ramal 6647), email (cep@hccancerbarretos.com.br) carta (Rua Antenor Duarte Vilela, 1331, Instituto de Ensino e Pesquisa, 14784-057)

ou pessoalmente. O horário de atendimento é de 2ª a 5ª feira, das 8h00 às 17h00, e 6ª feira, da 8h00 às 16h00. O horário de almoço é de 12h00 às 13h00. Para atendimento 24h, você deverá ligar na emergência do hospital (17) 3321-6600 – Ramal 6808.

SE EU TIVER DÚVIDAS SOBRE O ESTUDO, COM QUEM EU FALO? Fale diretamente com o pesquisador responsável.

As formas de contato estão abaixo:

Nome do pesquisador: Dr. Ricardo Reis / Dr. Bruno de Oliveira Fonseca.

Formas de contato: para entrar em contato com o pesquisador através do telefone (17) 3321-6600 – ramal 7126 para o setor da Ginecologia Oncológica de 2ª a 6ª das 8h00 às 17h00, horário de almoço é de 12h00 às 13h00.

GARANTIA DE SIGILO: O pesquisador tomará todas as medidas para manter suas informações pessoais (como nome, endereço e outras) em sigilo. Durante todo o estudo e mesmo depois que terminar, quando os resultados deste estudo forem publicados em revistas científicas ou apresentados em congressos ou reuniões, a sua identidade será guardada em segredo, não sendo revelada qualquer informação a seu respeito que possa identificar você publicamente. Contudo, durante o estudo, algumas pessoas do Hospital de Câncer de Barretos envolvidas diretamente na pesquisa poderão ter acesso aos seus dados. Mesmo assim, os seus dados serão preservados e não serão divulgados publicamente.

CUSTOS, REMUNERAÇÃO E INDENIZAÇÃO: A participação neste estudo não terá custos a mais para você. Os custos relacionados diretamente com o estudo serão pagos pela (s) instituição (ões) que está (ão) participando deste estudo. Também não haverá qualquer tipo de pagamento devido à sua participação (mesmo que haja patentes ou descobertas). Se você sofrer algum dano a sua saúde como resultado da sua participação nesse estudo nesta instituição, o Hospital de Câncer de Barretos será responsável por lhe dar todo o tratamento necessário e de forma gratuita. Ao assinar este Termo de Consentimento, você não perderá nenhum direito, inclusive o de obter indenização por dano a sua saúde se isto acontecer.

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO: Eu entendi o estudo. Tive a oportunidade de ler o Termo de Consentimento ou alguém leu para mim. Tive o tempo necessário para pensar, fazer perguntas e falar a respeito do estudo com outras pessoas. Autorizo a minha participação na pesquisa. Ao assinar este Termo de Consentimento, não abro mão de nenhum dos meus direitos. Este documento será assinado por mim e pelo pesquisador, sendo todas as páginas rubricadas por nós dois. Uma via ficará comigo, e outra com o pesquisador.

CAMPO DE ASSINATURAS

_____ Nome por extenso do participante de pesquisa ou do representante legal	_____ Data	_____ Assinatura
_____ Nome por extenso do pesquisador	_____ Data	_____ Assinatura
_____ Nome por extenso da testemunha imparcial (para casos de analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência visual)	_____ Data	_____ Assinatura

ANEXO B



Espaço para etiqueta
Ou
Nome, RH e Data de Nascimento

PES

5

Evolução Clínica
Departamento de Prevenção

Data / Hora	TEMPLATE APLICAÇÃO											
	Protocolo Imiquimode – ID _____											
	Número da aplicação (circular) 2 3 4 5 6 8 9 10 11 12											
	Lote: _____											
	Alteração no exame físico? 0- Não <input type="checkbox"/> 1- Sim <input type="checkbox"/>											
	Erosão? 0-Não <input type="checkbox"/> 1-Sim <input type="checkbox"/>											
	Úlcera vaginal? 0-Não <input type="checkbox"/> 1-G1 <input type="checkbox"/> 2-G2 <input type="checkbox"/> 3-G3 <input type="checkbox"/> 4-G4 <input type="checkbox"/> 5-G5 <input type="checkbox"/>											
	Sangramento? 0-Não <input type="checkbox"/> 1-Sim <input type="checkbox"/>											
	Inflamação vaginal? 0-Não <input type="checkbox"/> 1-G1 <input type="checkbox"/> 2-G2 <input type="checkbox"/> 3-G3 <input type="checkbox"/> 4-G4 <input type="checkbox"/> 5-G5 <input type="checkbox"/>											
	Úlcera vulvar? 0-Não <input type="checkbox"/> 1-G1 <input type="checkbox"/> 2-G2 <input type="checkbox"/> 3-G3 <input type="checkbox"/> 4-G4 <input type="checkbox"/> 5-G5 <input type="checkbox"/>											
	Fístula genital? 0-Não <input type="checkbox"/> 1-G1 <input type="checkbox"/> 2-G2 <input type="checkbox"/> 3-G3 <input type="checkbox"/> 4-G4 <input type="checkbox"/> 5-G5 <input type="checkbox"/>											
	Edema genital? 0-Não <input type="checkbox"/> 1-G1 <input type="checkbox"/> 2-G2 <input type="checkbox"/> 3-G3 <input type="checkbox"/>											
	Corrimento? 0-Não <input type="checkbox"/> 1-G1 <input type="checkbox"/> 2-G2 <input type="checkbox"/>											
	Perfuração vaginal? 0-Não <input type="checkbox"/> 1-G1 <input type="checkbox"/> 2-G2 <input type="checkbox"/> 3-G3 <input type="checkbox"/> 4-G4 <input type="checkbox"/> 5-G5 <input type="checkbox"/>											
	Febre? 0-Não <input type="checkbox"/> 1-Sim <input type="checkbox"/>											
	Cervicite? 0-Não <input type="checkbox"/> 1-Sim <input type="checkbox"/>											
	Queixas da paciente 0- Não <input type="checkbox"/> 1- Sim <input type="checkbox"/>											
	Cólica? 0-Não <input type="checkbox"/> 1-Sim <input type="checkbox"/>											
	Sangramento? 0-Não <input type="checkbox"/> 1-Sim <input type="checkbox"/>											
	Ardência vaginal? 0-Não <input type="checkbox"/> 1-Sim <input type="checkbox"/>											
	Ardência vulvar? 0-Não <input type="checkbox"/> 1-Sim <input type="checkbox"/>											
	Dispaurenia? 0-Não <input type="checkbox"/> 1-G1 <input type="checkbox"/> 2-G2 <input type="checkbox"/> 3-G3 <input type="checkbox"/>											
	Dor pélvica? 0-Não <input type="checkbox"/> 1-G1 <input type="checkbox"/> 2-G2 <input type="checkbox"/> 3-G3 <input type="checkbox"/>											
	Dor vaginal? 0-Não <input type="checkbox"/> 1-G1 <input type="checkbox"/> 2-G2 <input type="checkbox"/> 3-G3 <input type="checkbox"/>											
	Vaginismo? 0-Não <input type="checkbox"/> 1-G1 <input type="checkbox"/> 2-G2 <input type="checkbox"/> 3-G3 <input type="checkbox"/>											
	Mialgia? 0-Não <input type="checkbox"/> 1-Sim <input type="checkbox"/>											
	Prurido? 0-Não <input type="checkbox"/> 1-G1 <input type="checkbox"/> 2-G2 <input type="checkbox"/> 3-G3 <input type="checkbox"/>											
	Outros? 0-Não <input type="checkbox"/> 1-Sim <input type="checkbox"/>											
	Descreva: _____											
	Aplicação do produto											
	O tratamento foi interrompido? 0-Não <input type="checkbox"/> 1-Sim, temporariamente <input type="checkbox"/> 2-Definitivamente <input type="checkbox"/>											
	Se temporariamente, por quanto tempo o tratamento foi interrompido? _____ dias											
	Evolução clínica											

ANEXO D



Espaço para etiqueta
Ou
Nome, RH e Data de Nascimento

PES

5

Evolução Clínica

Departamento de Prevenção

Data / Hora	TEMPLATE APLICAÇÃO 7	
	Protocolo Iniquimode – ID _____	
	Aplicação 7	Lote: _____
	Alteração no exame físico?	0- Não <input type="checkbox"/> 1- Sim <input type="checkbox"/>
	Erosão?	0- Não <input type="checkbox"/> 1- Sim <input type="checkbox"/>
	Úlcera vaginal?	0- Não <input type="checkbox"/> 1-G1 <input type="checkbox"/> 2-G2 <input type="checkbox"/> 3-G3 <input type="checkbox"/> 4-G4 <input type="checkbox"/> 5-G5 <input type="checkbox"/>
	Sangramento?	0- Não <input type="checkbox"/> 1- Sim <input type="checkbox"/>
	Inflamação vaginal?	0- Não <input type="checkbox"/> 1-G1 <input type="checkbox"/> 2-G2 <input type="checkbox"/> 3-G3 <input type="checkbox"/> 4-G4 <input type="checkbox"/> 5-G5 <input type="checkbox"/>
	Úlcera vulvar?	0- Não <input type="checkbox"/> 1-G1 <input type="checkbox"/> 2-G2 <input type="checkbox"/> 3-G3 <input type="checkbox"/> 4-G4 <input type="checkbox"/> 5-G5 <input type="checkbox"/>
	Fístula genital?	0- Não <input type="checkbox"/> 1-G1 <input type="checkbox"/> 2-G2 <input type="checkbox"/> 3-G3 <input type="checkbox"/> 4-G4 <input type="checkbox"/> 5-G5 <input type="checkbox"/>
	Edema genital?	0- Não <input type="checkbox"/> 1-G1 <input type="checkbox"/> 2-G2 <input type="checkbox"/> 3-G3 <input type="checkbox"/>
	Corrimento?	0- Não <input type="checkbox"/> 1-G1 <input type="checkbox"/> 2-G2 <input type="checkbox"/>
	Perfuração vaginal?	0- Não <input type="checkbox"/> 1-G1 <input type="checkbox"/> 2-G2 <input type="checkbox"/> 3-G3 <input type="checkbox"/> 4-G4 <input type="checkbox"/> 5-G5 <input type="checkbox"/>
	Febre?	0- Não <input type="checkbox"/> 1- Sim <input type="checkbox"/>
	Cervicite?	0- Não <input type="checkbox"/> 1- Sim <input type="checkbox"/>
	Queixas da paciente	0- Não <input type="checkbox"/> 1- Sim <input type="checkbox"/>
	Cólica?	0- Não <input type="checkbox"/> 1- Sim <input type="checkbox"/>
	Sangramento?	0- Não <input type="checkbox"/> 1- Sim <input type="checkbox"/>
	Ardência vaginal?	0- Não <input type="checkbox"/> 1- Sim <input type="checkbox"/>
	Ardência vulvar?	0- Não <input type="checkbox"/> 1- Sim <input type="checkbox"/>
	Dispaurenia?	0- Não <input type="checkbox"/> 1-G1 <input type="checkbox"/> 2-G2 <input type="checkbox"/> 3-G3 <input type="checkbox"/>
	Dor pélvica?	0- Não <input type="checkbox"/> 1-G1 <input type="checkbox"/> 2-G2 <input type="checkbox"/> 3-G3 <input type="checkbox"/>
	Dor vaginal?	0- Não <input type="checkbox"/> 1-G1 <input type="checkbox"/> 2-G2 <input type="checkbox"/> 3-G3 <input type="checkbox"/>
	Vaginismo?	0- Não <input type="checkbox"/> 1-G1 <input type="checkbox"/> 2-G2 <input type="checkbox"/> 3-G3 <input type="checkbox"/>
	Mialgia?	0- Não <input type="checkbox"/> 1- Sim <input type="checkbox"/>
	Prurido?	0- Não <input type="checkbox"/> 1-G1 <input type="checkbox"/> 2-G2 <input type="checkbox"/> 3-G3 <input type="checkbox"/>
	Outros?	0- Não <input type="checkbox"/> 1- Sim <input type="checkbox"/> Descreva _____
	Colposcopia (somente na 7ª visita)	
	Colposcopia	0- Inadequada <input type="checkbox"/> 1- Adequada <input type="checkbox"/>
	JEC	0- Não visível <input type="checkbox"/> 1- Parcialmente visível <input type="checkbox"/> 2- Visível <input type="checkbox"/>
	JEC Anterior	0- 0 <input type="checkbox"/> 1- +1 <input type="checkbox"/> 2- +2 <input type="checkbox"/> 3- +3 <input type="checkbox"/> 4- 1 <input type="checkbox"/> 5- 2 <input type="checkbox"/> 6- 3 <input type="checkbox"/>
	JEC Posterior	0- 0 <input type="checkbox"/> 1- +1 <input type="checkbox"/> 2- +2 <input type="checkbox"/> 3- +3 <input type="checkbox"/> 4- 1 <input type="checkbox"/> 5- 2 <input type="checkbox"/> 6- 3 <input type="checkbox"/>
	Achados na colposcopia?	0- Negativo <input type="checkbox"/> ; 1- Alterações Menores <input type="checkbox"/> ; 2- Alterações Maiores <input type="checkbox"/> ; 3- Alterações compatíveis com carcinoma invasor <input type="checkbox"/>
	Biópsia	0- Não <input type="checkbox"/> 1- Sim <input type="checkbox"/>
	Coletado citopatológico?	0- Não <input type="checkbox"/> 1- Sim <input type="checkbox"/>
	Solicitado teste de HPV?	0- Não <input type="checkbox"/> 1- Sim <input type="checkbox"/>
	Observações:	
	Aplicação do produto	
	O tratamento foi interrompido?	0- Não <input type="checkbox"/> 1- Sim, temporariamente <input type="checkbox"/> 2- Definitivamente <input type="checkbox"/>
	Se temporariamente, por quanto tempo o tratamento foi interrompido? _____ dias	

ANEXO E



Espaço para etiqueta

Ou

Nome, RH e Data de Nascimento

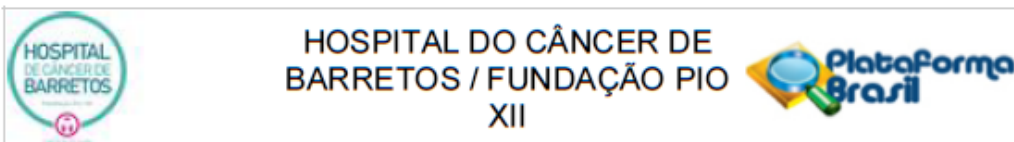
PES

5

Evolução Clínica
 Departamento de Prevenção

Data / Hora	TEMPLATE CIRURGIA		
	Protocolo Imiquimode – ID _____		
	Grupo: CAF <input type="checkbox"/> Imiquimode + CAF <input type="checkbox"/>		
	Procedimento Cirúrgico		
	Data conização ____/____/____		
	Colposcopia durante procedimento cirúrgico 0- Não <input type="checkbox"/> 1- Sim <input type="checkbox"/>		
	Se sim, lesão visualizada na colposcopia? 0- Não <input type="checkbox"/> 1- Sim <input type="checkbox"/> 2- Não especificados <input type="checkbox"/>		
	Solicitado HPV? 0- Não <input type="checkbox"/> 1- Sim <input type="checkbox"/>		
	Coletado citológico? 0- Não <input type="checkbox"/> 1- Sim <input type="checkbox"/>		
	Evolução clínica do procedimento		
	Exames pré-tratamento		
	Data do citopatológico ____/____/____		
	Resultado do citopatológico de colo uterino pré-tratamento 0-Negativo <input type="checkbox"/> 1-ASCH <input type="checkbox"/> 2-LIEBG <input type="checkbox"/> 3-LIEAG <input type="checkbox"/> 4-AGCUS <input type="checkbox"/> 5-AGCH <input type="checkbox"/> 6-Micro invasor <input type="checkbox"/> 7-Invasivo <input type="checkbox"/> 8-AOICH <input type="checkbox"/> 9-AOICUS <input type="checkbox"/> 10-ASCUS <input type="checkbox"/> 11-Outros <input type="checkbox"/> _____		
	Data do HPV ____/____/____		
	Resultado do HPV 16 pré-tratamento 0- Negativo <input type="checkbox"/> ; 1- Positivo <input type="checkbox"/> ; 2- Inválido <input type="checkbox"/> ; 88- Não se aplica <input type="checkbox"/> ; 99- Ignorado <input type="checkbox"/>		
	Resultado do HPV 18 pré-tratamento 0- Negativo <input type="checkbox"/> ; 1- Positivo <input type="checkbox"/> ; 2- Inválido <input type="checkbox"/> ; 88- Não se aplica <input type="checkbox"/> ; 99- Ignorado <input type="checkbox"/>		
	Resultado do HPV outros pré-tratamento 0- Negativo <input type="checkbox"/> ; 1- Positivo <input type="checkbox"/> ; 2- Inválido <input type="checkbox"/> ; 88- Não se aplica <input type="checkbox"/> ; 99- Ignorado <input type="checkbox"/>		
	Retorno do Procedimento Cirúrgico		
	Queixas: 0- Não <input type="checkbox"/> 1- Sim <input type="checkbox"/> Descreva: _____ _____ _____		
	Tipo de lesão 0- Cervicite <input type="checkbox"/> ; 1- NIC1 <input type="checkbox"/> ; 2- NIC2 <input type="checkbox"/> ; 3- NIC3 <input type="checkbox"/> ; 4- NIC2/3 <input type="checkbox"/> ; 5- Câncer <input type="checkbox"/> ; 6-Outros <input type="checkbox"/> _____		
	Profundidade _____cm		
	<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> Status das margens cirúrgicas - Patol. 1 1- Livres <input type="checkbox"/> 2- Comprometidas endocervical <input type="checkbox"/> 3- Comprometidas ectocervical <input type="checkbox"/> 4- Ambas comprometidas <input type="checkbox"/> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> Status das margens cirúrgicas - Patol. 2 1. Livres <input type="checkbox"/> 2. Comprometidas endocervical <input type="checkbox"/> 3. Comprometidas ectocervical <input type="checkbox"/> 4. Ambas comprometidas <input type="checkbox"/> </td> </tr> </table>	Status das margens cirúrgicas - Patol. 1 1- Livres <input type="checkbox"/> 2- Comprometidas endocervical <input type="checkbox"/> 3- Comprometidas ectocervical <input type="checkbox"/> 4- Ambas comprometidas <input type="checkbox"/>	Status das margens cirúrgicas - Patol. 2 1. Livres <input type="checkbox"/> 2. Comprometidas endocervical <input type="checkbox"/> 3. Comprometidas ectocervical <input type="checkbox"/> 4. Ambas comprometidas <input type="checkbox"/>
Status das margens cirúrgicas - Patol. 1 1- Livres <input type="checkbox"/> 2- Comprometidas endocervical <input type="checkbox"/> 3- Comprometidas ectocervical <input type="checkbox"/> 4- Ambas comprometidas <input type="checkbox"/>	Status das margens cirúrgicas - Patol. 2 1. Livres <input type="checkbox"/> 2. Comprometidas endocervical <input type="checkbox"/> 3. Comprometidas ectocervical <input type="checkbox"/> 4. Ambas comprometidas <input type="checkbox"/>		

ANEXO F



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Ensaio clínico randomizado avaliando a eficácia do tratamento tópico imunomodulador de lesões intraepiteliais cervicais de alto grau.

Pesquisador: Ricardo dos Reis

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 66021016.5.0000.5437

Instituição Proponente: Fundação Pio XII

Patrocinador Principal: Farmoquímica S.A
Fundação Pio XII

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.133.654

Apresentação do Projeto:

O câncer cervical é um dos principais carcinomas nas mulheres, com 266.000 mortes no ano de 2012, tendo sua maioria ocorrido nos países subdesenvolvidos. Esta neoplasia possui estado pré-invasivo, as neoplasias intra-epiteliais cervicais (NIC), que são causadas pela infecção pelo HPV (Papilomavirus Humano). O organismo feminino na maioria das vezes é capaz de eliminar o vírus, principalmente em pacientes jovens. Porém, quando a infecção se torna persistente, principalmente para os subtipos 16 e 18, o risco de desenvolver a NIC aumenta. Os programas de rastreio citológico conseguem, de maneira eficiente, detectar essas lesões. As lesões intra-epiteliais de alto grau (LIEAG) são as que demonstram pior taxa de regressão, apenas 13,3% em um ano, e com maior risco para a progressão para câncer invasor. As LIEAG necessitam de tratamento, e as terapias mais utilizadas são as excisionais, que teoricamente são melhores, porém, podem comprometer o futuro reprodutivo das mulheres que estão no menacme, aumentando o risco de trabalho de parto prematuro, rotura prematura das membras amnióticas, baixo peso ao nascer e mortalidade perinatal. Essa relação despertou interesse em buscar terapias alternativas, principalmente tratamento tópico com imunomodulador, um agente que estimula as células dendríticas a produzir citocinas e ativa células T epiteliais, aumentando a atividade antiviral dirigida contra HPV, associado a uma maior taxa de eliminação da infecção. O imiquimod, que nas

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331
Bairro: Dr. Paulo Prata **CEP:** 14.784-400
UF: SP **Município:** BARRETOS
Telefone: (17)3321-0347 **Fax:** (17)3321-6600 **E-mail:** cep@hcancoerbarretos.com.br



HOSPITAL DO CÂNCER DE BARRETOS / FUNDAÇÃO PIO XII



Continuação do Parecer: 2.133.654

neoplasias vulvares demonstrou ser eficaz e é utilizado, apresentou resultados satisfatórios no tratamento de LIEAG do colo uterino, porém, ainda necessitam de uma melhor comprovação científica. Tendo em vista esses dados, este estudo objetiva avaliar a eficácia do tratamento imunomodulador tópico para lesões de alto grau do colo uterino.

MATERIAL E MÉTODOS:

Delineamento do estudo: Ensaio clínico randomizado, Fator em estudo: LIEAG (NIC II, III) de colo uterino. **Desfecho clínico:** resposta ao tratamento. O estudo será realizado em pacientes no menacme entre 18 e 50 anos com diagnóstico de lesão intra-epitelial de alto grau, obtido através de colposcopia satisfatória (Junção Escamo-colunar totalmente visível ou parcialmente visível) e sem tratamento prévio, que serão selecionadas no ambulatório de prevenção do Hospital de Câncer de Barretos (HCB) de São Paulo. Todo tratamento é indicado e executado pela equipe do departamento de ginecologia oncológica e do departamento de prevenção em colo uterino. As pacientes que são encaminhadas já com biópsia de colo uterino evidenciando alteração de alto grau será solicitado as lâminas e blocos de parafina desta histologia para posterior revisão anatomopatológica pelos nossos patologistas aqui do HCB, especialistas em patologia ginecológica oncológica. Após o diagnóstico histológico confirmado, elas serão randomizadas em dois grupos: Grupo 1: Controle, tratamento padrão, conização de colo uterino com CAF; Grupo 2: grupo experimental, que receberá tratamento tópico com imunomodulador (Ixium), por período de 12 semanas, com aplicações semanais (1x/semana). As aplicações deverão acontecer no mínimo após sete dias e no máximo dez dias após a data da última aplicação. Durante as doze semanas de aplicação, as pacientes serão orientadas a espera de 72 horas (três dias) para realização de relação sexual e quando realizarem deverão utilizar preservativo até a finalização das aplicações. Chegando ao término das aplicações todas as pacientes serão submetidas à conização por CAF de 30 a 60 dias após o término do tratamento com imunomodulador (Ixium). **Condução do estudo:** As pacientes serão selecionadas no Departamento de Prevenção em colo uterino do Hospital do Câncer de Barretos, deverão ter diagnóstico histológico comprovado de NIC2/3. Após o preenchimento do formulário de 1 consulta, todas as pacientes serão submetidas ao exame ginecológico completo, citologia e colposcopia. Quando o resultado histopatológico for de NIC 2/3 e preencherem todos critérios de inclusão e nenhum de exclusão, elas serão selecionadas. Mesmo aquelas com diagnóstico histológico prévio serão submetidas a nova colposcopia com biópsia e revisão do anatomopatológico. As pacientes serão randomizadas em dois grupos paralelos: Grupo 1) aquelas que receberão tratamento padrão com CAF, passarão por exames pré-operatórios e

Endereço: Rua Antenor Duarte Viêla, 1331
Bairro: Dr. Paulo Prata **CEP:** 14.784-400
UF: SP **Município:** BARRETOS
Telefone: (17)3321-0347 **Fax:** (17)3321-6600 **E-mail:** oep@hca.ncebarretos.com.br



HOSPITAL DO CÂNCER DE BARRETOS / FUNDAÇÃO PIO XII



Continuação do Parecer: 2.133.654

avaliação anestésica para o procedimento ser realizado sob anestesia geral e local no centro cirúrgico, ou realizarão o procedimento ambulatorial com anestesia local no Departamento de Prevenção em colo uterino do Hospital de Câncer de Barretos com excisão ampla da zona de transformação com alta frequência, alça diatérmica em corrente mista; Grupo 2) tratamento tópico com Ixium com duração de 12 semanas. As aplicações serão semanais, de um sachê de 250 g (imiquimod 5%), por membro da equipe médica com a paciente em posição ginecológica, o creme será aplicado diretamente sobre o colo uterino com escova e colocado tampão vaginal seco apenas no terço distal da vagina, para que não entre em contato com a medicação, e passagem de vaselina gel na vulva da paciente para proteção. As participantes serão orientadas pela equipe a retirar o tampão na manhã seguinte e após a retirada serão orientadas a tomar banho. A paciente retornará na semana seguinte (entre 7 e 10 dias) para nova aplicação. Se no dia da aplicação a paciente apresentar-se no período menstrual, a aplicação será suspensa, e conseqüentemente o tratamento postergado uma semana. Após o término do ciclo de 12 semanas, o próximo retorno será em aproximadamente 30 dias para coleta do Papanicolau, COBAS teste, colposcopia e realização do CAF. Todas as pacientes que perderem o acompanhamento, automaticamente serão encaminhadas para a cirurgia.

Critérios de inclusão: Serão incluídas mulheres entre os 18 e os 50 anos com diagnóstico histológico de NIC2/3; todas deverão apresentar colposcopia satisfatória; Pacientes selecionadas para o estudo terão de apresentar resultado do Teste B-hcg negativo; Primeiro tratamento para NIC de alto grau.

Critérios de Exclusão: Serão excluídas mulheres com suspeita de câncer escamoso invasor ou adenocarcinoma por colposcopia ou biópsia; Não serão aceitas pacientes grávidas ou lactantes; Paciente que tiverem alguma imunodeficiência ou portadora do vírus da imunodeficiência humana; Aquelas que por algum motivo não puderam comparecer a consulta semanalmente por 3 meses. **Metodologia de Análise de Dados:** Com base no estudo realizado por Grimm et al., e através do software GPower 3.0.10, estima-se um tamanho para amostra de 84 pacientes, alocadas de forma aleatória em 2 grupos, o grupo controle (N=38) e o grupo experimento (n=46), pois, considera-se que em 20% das pacientes participantes do grupo experimento, poderá ocorrer a perda de seguimento. Assim, para que ao final os grupos estejam equilibrados serão incluídas 8 mulheres a mais no grupo experimento. Em caso de perda de seguimento das pacientes, as mesmas, não serão excluídos deste estudo. A randomização será gerada através do Redcap por meio de uma

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331

Bairro: Dr. Paulo Prata

CEP: 14.784-400

UF: SP

Município: BARRETOS

Telefone: (17)3321-0347

Fax: (17)3321-6600

E-mail: oep@hcaancerbarretos.com.br



HOSPITAL DO CÂNCER DE BARRETOS / FUNDAÇÃO PIO XII



Continuação do Parecer: 2.133.654

seqüência aleatória de entrada no estudo, separando em grupo 1 (receberão tratamento cirúrgico conização com CAF – Grupo Controle) e grupo 2 (pacientes receberão tratamento tópico com imiquimod (Ixiuim) por 12 semanas, e após 30 a 60 dias do término, realizarão conização por CAF- Grupo Experimental). No dia da última aplicação, as pacientes serão agendadas para realização de CAF entre 30 e 60 dias. Desta forma todas as pacientes terão igual chance de serem incluídas nos dois grupos.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar a eficácia do tratamento imunomodulador tópico para lesões de alto grau de colo uterino.

Objetivos Secundários:

- I. Avaliar os efeitos adversos do tratamento tópico com imunomodulador tópico, ambos locais e sistêmicos.
- II. Comparar a resposta entre a NIC 2 e a NIC 3, ao tratamento.
- III. Definir os custos associados ao tratamento.
- IV. Avaliar a recidiva após 2 anos do término do tratamento tópico com imunomodulador.
- V. Avaliar a taxa de reconização após o tratamento.
- VI. Avaliar a persistência ou não do vírus HPV e qual tipo específico.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

De acordo com o pesquisador: "Devido ao fato de que todas as pacientes do grupo em tratamento com pomada, após o seu término, também realizarem cirurgia, não ocorrerá risco de nenhuma mulher ser subtratada, apenas o próprio risco cirúrgico de ocorrer sangramento agudo após tratamento ou ocorrência de fechamento ou estreitamento do canal cervical. Caso você faça parte do grupo da pomada, existe uma pequena possibilidade de aparecer vermelhidão na pele próxima ao local da aplicação da pomada, além, da possibilidade de infecções, irritação da vagina e/ou da vulva. Existe o risco da quebra acidental de sigilo, ou seja, que algum dado pessoal seu seja revelado durante ou após o este estudo. Contudo, os pesquisadores vão tomar os cuidados necessários para que isso não aconteça."

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331
Bairro: Dr. Paulo Prata **CEP:** 14.784-400
UF: SP **Município:** BARRETOS
Telefone: (17)3321-0347 **Fax:** (17)3321-6600 **E-mail:** oep@hcaocerbarretos.com.br



HOSPITAL DO CÂNCER DE BARRETOS / FUNDAÇÃO PIO XII



Continuação do Parecer: 2.133.654

Benefícios:

De acordo com o pesquisador: "A participação neste estudo não trará nenhum benefício direto para você. Possivelmente ao final deste estudo, as informações que ele gerar, poderão trazer benefícios a outros pacientes."

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de resposta à pendência do parecer número 2.109.389.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações"

Recomendações:

1. Lê-se na página 16 de 26 do projeto de pesquisa detalhado: "No caso de a amostra apresentar distribuição normal ou o teste de Mc Namer no caso da amostra não ser paramétrica". Sugere-se corrigir o nome do teste estatístico para "McNemar".

RESPOSTA: Realizada correção na página 15 do projeto para McNemar.

ANÁLISE: RECOMENDAÇÃO ATENDIDA.

2. Lê-se na página 2 de 3 do TCLE: "4) Ter liberdade para recusar a participação no estudo, e isto não trará qualquer de problema para você". Sugere-se correção gramatical ("qualquer de problema"?)

RESPOSTA: Realizada correção gramatical na página 3 do TCLE.

ANÁLISE: RECOMENDAÇÃO ATENDIDA.

3. Lê-se na página 2 de 3 do TCLE: "Durante o estudo serão coletados Papanicolau e a retirada da ponta do colo do útero, onde ocorrem as LEÕES pré-malignas" (destaque nosso). Sugere-se correção ortográfica da palavra "lesões".

RESPOSTA: Realizada correção ortográfica na página 3 do TCLE.

ANÁLISE: RECOMENDAÇÃO ATENDIDA.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

1. Consta na página 10 de 26 a seguinte informação: "O estudo será realizado em pacientes no menacme (...) que serão selecionadas no ambulatório de prevenção do Hospital de Câncer de

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331

Bairro: Dr. Paulo Prata

CEP: 14.784-400

UF: SP

Município: BARRETOS

Telefone: (17)3321-0347

Fax: (17)3321-6600

E-mail: oep@hcaancerbarretos.com.br



HOSPITAL DO CÂNCER DE BARRETOS / FUNDAÇÃO PIO XII



Continuação do Parecer: 2.133.654

Barretos (HCB) ". Contudo, consta no documento "Ciencia_ok.pdf" a anuência e autorização da Dr. Adriane Bovo, da Unidade de Campo Grande, para a realização do estudo naquela unidade. Solicitam-se esclarecimentos se a pesquisa será conduzida também na Unidade de Prevenção de Campo Grande. Em caso afirmativo, solicita-se adequação do protocolo, informando-se o número de participantes em cada uma das unidades em que acontecerá o recrutamento do estudo.

RESPOSTA: Removida a coleta em Campo Grande – MS (Atualizado documento de ciência dos departamentos e o cadastro do projeto).

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2. Segundo consta no projeto pesquisa detalhado, Dr. Guilherme Spagna Accorsi faz parte da equipe de pesquisa e, de acordo com o documento "Declaracao_Corresponsabilidade_pesquisador.pdf", pode-se depreender que ele é pesquisador da Faculdade de Medicina de Catanduva. Solicitam-se esclarecimentos se esta Faculdade terá participação no estudo. Em caso afirmativo, solicita-se adequação do protocolo, informando-se a efetiva contribuição daquela instituição, como também ajuste da Plataforma Brasil, incluindo a Faculdade de Medicina de Catanduva como centro participante ou co-participante, a depender da natureza da colaboração.

RESPOSTA: Dr Guilherme é fellowship no Hospital de Câncer de Barretos. O recrutamento será apenas no Hospital de Câncer de Barretos.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

3. O teste de urina será realizado a cada aplicação do medicamento experimental ou apenas antes da admissão no estudo?

RESPOSTA: Todas as participantes do Grupo 2 (exceto aquelas com método contraceptivo definitivo) realizarão o teste de gravidez (teste de urina) antes da primeira aplicação do produto. Será realizado novo teste de gravidez caso haja atraso menstrual durante o tratamento com o imunomodulador tópico (página 12 do projeto e 1,2 do TCLE).

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

4. Quais medidas serão adotadas caso alguma das participantes engravide durante o estudo?

RESPOSTA: Acrescentado interrupção das aplicações e avaliação após o parto (página 13 do projeto e 2 do TCLE) (...) Se a paciente engravidar durante o estudo, será interrompida a aplicação da pomada e a paciente será agendada para uma consulta após a realização do parto (...).

ANÁLISE: PENDÊNCIA PARCIALMENTE ATENDIDA. No caso de gravidez durante a pesquisa, é

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331	
Bairro: Dr. Paulo Prata	CEP: 14.784-400
UF: SP	Município: BARRETOS
Telefone: (17)3321-0347	Fax: (17)3321-6600
	E-mail: oep@hcaocerbarretos.com.br



HOSPITAL DO CÂNCER DE BARRETOS / FUNDAÇÃO PIO XII



Continuação do Parecer: 2.133.654

responsabilidade do pesquisador o acompanhamento da participante, sobretudo para saber se o produto experimental não provocou danos à gestante e à criança. Desta forma, não parece adequado reavaliar a participante somente após a realização do parto. Solicita-se adequação do projeto de pesquisa e do TCLE, assegurando o acompanhamento necessário em caso de gravidez.

REPOSTA: Acrescentado interrupção das aplicações, encaminhamento ao pré-natal e consulta trimestral (página 13 do projeto e 2 do TCLE) (...) Se a paciente engravidar durante o estudo, será interrompida a aplicação da pomada e agendada sua primeira consulta pré-natal na mesma semana da confirmação da gestação. Esta consulta será realizada pelos próprios médicos ginecologistas/obstetras envolvidos no projeto, quando também solicitarão os exames laboratoriais e de imagem necessários. Terá retorno agendado em 15 dias para reavaliação clínica e interpretação dos exames e, caso todos estejam normais, será encaminhada para seguimento pré-natal na atenção primária de saúde da cidade de origem. Concomitante, terá agendamento de consulta e colposcopia trimestral no departamento de prevenção do Hospital de Câncer de Barretos durante toda a gestação até o terceiro mês pós parto, quando nova colposcopia será realizada para avaliação cervical e definição do tratamento ou seguimento. (...).

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

5. Solicita-se acrescentar ao projeto de pesquisa detalhado os critérios de interrupção do estudo que garantem segurança às participantes. Caso o estudo seja interrompido e haja danos decorrentes das participantes, o pesquisador deverá assegurar a adequada assistência, de forma gratuita, pelo tempo que for necessário (Item IV.3.c da Resolução CNS nº 466 de 2012), devendo tal informação constar no TCLE.

RESPOSTA: Acrescentado conduta em caso de interrupção no estudo e critérios de interrupção (página 13 do projeto e 2 do TCLE). (...)Todas as pacientes que perderem o acompanhamento e aquelas que solicitarem sua retirada do estudo serão automaticamente encaminhadas para a cirurgia padrão (...). Item 6 da lista de direitos garante a assistência.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

6. Em relação ao produto "Imiquimod", solicitam-se esclarecimentos acerca da segurança do seu uso em mucosas, bem como se esta utilização está prevista em bula.

RESPOSTA: Acrescentado detalhadamente os riscos do produto (página 13 do projeto e 2 do TCLE).

ANÁLISE: PENDÊNCIA PARCIALMENTE ATENDIDA. De acordo com as informações inseridas no protocolo de pesquisa, "As possíveis reações adversas do tratamento tópico com Imiquimode 5%

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331
Bairro: Dr. Paulo Prata **CEP:** 14.784-400
UF: SP **Município:** BARRETOS
Telefone: (17)3321-0347 **Fax:** (17)3321-6600 **E-mail:** oep@hccancerbarretos.com.br



HOSPITAL DO CÂNCER DE BARRETOS / FUNDAÇÃO PIO XII



Continuação do Parecer: 2.133.654

ainda não foram descritas em bula especificadamente para a mucosa cervical, porém, em seu uso habitual, existe a possibilidade dessas ocorrerem, mais comumente, na área de aplicação do produto e incluem: hiperemia, descamação, erosão da pele, escoriação e edema. Também podem ocorrer prurido, ardência, queimação ou dor. Menos frequentemente podem ocorrer pequenas úlceras e formação de vesículas. Mais raramente podem ocorrer reações satélites, como, por exemplo, cefaleias, lombalgias, mialgias, fadiga, sintomas gripais, diarreia e infecções fungicas. Caso qualquer um desses sintomas acometa a paciente, o tratamento imunomodulador será interrompido até que a mesma seja examinada por médico do departamento envolvido no estudo, que avaliará a possibilidade de retomada do tratamento com Imiquimode imediatamente ou após 7 a 10 dias. Posteriormente, se persistência dos sintomas adversos, o tratamento tópico será suspenso e agendado procedimento cirúrgico (conização)*. Contudo, a resposta não é suficiente para garantir que a aplicação do produto em mucosas seja seguro, sendo imprevisíveis os efeitos sistêmicos decorrentes da absorção do produto. Solicita-se apresentar dados concretos da literatura que assegurem que o produto pode ser aplicado em mucosas.

RESPOSTA: Acrescentado detalhadamente os riscos do produto (página 13 e 14 do projeto e 2 do TCLE). (...) As possíveis reações adversas do tratamento tópico com Imiquimod 5% ainda não foram descritas em bula especificadamente para a mucosa cervical, porém, no ensaio clínico de referência, realizado por Grimm et al.[15] com Imiquimod na mucosa cervical/vaginal os principais efeitos colaterais foram prurido e dor vulvar e nenhuma paciente interrompeu o tratamento em decorrência dos efeitos colaterais locais. Quanto aos efeitos sistêmicos, nesse mesmo estudo, sintomas gripais e fadiga foram observados em 97% e 34% das pacientes com Imiquimod e placebo, respectivamente e apenas 1 paciente interrompeu o tratamento Imiquimod devido sintomas persistentes de gripe e fadiga 4 semanas após o início do tratamento. Em estudo de LIN, C.-T. et al.[4] os efeitos colaterais foram comuns, no entanto, eles geralmente foram leves a moderados e bem tolerados pelas 72 pacientes e nenhuma delas descontinuou o tratamento devido aos efeitos colaterais. As reações adversas variaram de aumento da descarga vaginal, prurido vulvar e dor até cefaleia, mialgia e fadiga. Os médicos observaram eritema, erosão, edema e febre. Cabe ressaltar ainda, que diferente dos trabalhos citados, onde o supositório ou creme com Imiquimod foi introduzido na vagina pela própria paciente, no nosso estudo o Imiquimod será aplicado diretamente no colo uterino por médico com adequada proteção da mucosa vaginal com gaze, esperando com isso diminuição dos efeitos colaterais locais e principalmente sistêmicos, devido menor quantidade de absorção do fármaco fora do órgão alvo. Em seu uso habitual, as reações adversas com Imiquimod são mais comuns na área de aplicação do produto e incluem:

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331	CEP: 14.784-400
Bairro: Dr. Paulo Prata	
UF: SP	Município: BARRETOS
Telefone: (17)3321-0347	Fax: (17)3321-6600
	E-mail: cep@hcaancerbarretos.com.br



HOSPITAL DO CÂNCER DE BARRETOS / FUNDAÇÃO PIO XII



Continuação do Parecer: 2.133.654

hiperemia, descamação, erosão da pele, escoriação e edema. Também podem ocorrer prurido, ardência, queimação ou dor. Menos frequentemente podem ocorrer pequenas úlceras e formação de vesículas. Mais raramente podem ocorrer reações satélites, como, por exemplo, cefaleias, lombalgias, mialgias, fadiga, sintomas gripais, diarreia e infecções fúngicas. Caso qualquer um desses sintomas acometa a paciente, o tratamento imunomodulador será interrompido até que a mesma seja examinada por médico do departamento envolvido no estudo, que avaliará a possibilidade de retomada do tratamento com Imiquimode imediatamente ou após 7 a 10 dias. Posteriormente, se persistência dos sintomas adversos, o tratamento tópico será suspenso e agendado procedimento cirúrgico (conização).

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

7. O item "O QUE ACONTECERÁ COMIGO DURANTE O ESTUDO?" não descreve suficientemente todos os procedimentos que serão realizados durante a pesquisa em ambos os grupos. Informações como, por exemplo, o exame de urina para o teste de gravidez, o exame ginecológico que será realizado a cada aplicação de imiquimod, o procedimento cirúrgico, a periodicidade de consultas e o tempo de acompanhamento não estão descritos no TCLE. Solicita-se adequação do TCLE, descrevendo-se em linguagem clara e acessível TODOS os procedimentos a que serão submetidas as participantes da pesquisa.

RESPOSTA: O item O QUE ACONTECERÁ COMIGO DURANTE O ESTUDO? foi escrito de maneira mais detalhada e com todos os procedimentos do estudo.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

8. O item "HAVERÁ ALGUM RISCO OU DESCONFORTO SE EU PARTICIPAR DO ESTUDO?" não descreve suficientemente todos os riscos e desconfortos que poderão advir dos procedimentos realizados na pesquisa (vide item 2.1). Solicita-se adequação do TCLE, informando-se em linguagem clara e acessível TODOS os riscos e desconfortos associados aos procedimentos da pesquisa. Ademais, solicita-se acrescentar ao TCLE todos os efeitos colaterais do medicamento experimental, os quais estão descritos de maneira muito sumária.

RESPOSTA: Acrescentado detalhadamente os riscos do produto (página 13 do projeto e 2 do TCLE).

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

9. Na página 2 de 3, lê-se: "No final do estudo, se sobrar algum material, ele será armazenado no Biobanco do Hospital de Câncer de Barretos, conforme Termo de Consentimento específico. Se

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331

Bairro: Dr. Paulo Prata

CEP: 14.784-400

UF: SP

Município: BARRETOS

Telefone: (17)3321-0347

Fax: (17)3321-6600

E-mail: oep@hcancoerbarretos.com.br



HOSPITAL DO CÂNCER DE BARRETOS / FUNDAÇÃO PIO XII



Continuação do Parecer: 2.133.654

tiver dúvidas sobre este Biobanco, pergunte ao pesquisador do estudo ou, então, entre em contato com o setor: 3221-6600, ramal 6963.". Ao que consta, não haverá coleta de material biológico especificamente destinado à pesquisa, mas estará atrelada essencialmente a prática assistencial. Desta forma, não se espera haver sobra de material biológico e, por isso, o trecho em destaque do TCLE não é aplicável. Solicitam-se esclarecimentos se haverá material biológico residual após a análise. Caso negativo, solicita-se remover tal informação do TCLE.

RESPOSTA: Removido o trecho do TCLE.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

10. Por se tratar de um ensaio clínico, faz-se necessário fornecer às participantes um telefone de contato 24 horas por dia, 7 dias por semana, no caso de haver evento adverso grave. Diante do exposto, solicita-se acrescentar ao item "SE EU TIVER DÚVIDAS SOBRE O ESTUDO, COM QUEM EU FALO?" os telefones de contato, de fácil acesso, para o caso de alguma urgência.

RESPOSTA: Inserido telefone do CIA no TCLE.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

11. Considerando-se que se trata de um ensaio clínico randomizado, solicita-se acrescentar no TCLE a informação de que a participante de pesquisa que engravidar durante o estudo terá assegurada assistência integral e gratuita, pelo tempo que for necessário, tanto para mãe quanto para a criança.

RESPOSTA: Acrescentado item 17 na página 3 do TCLE.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

12. Em relação às informações básicas do projeto (documento intitulado: "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_698452.pdf), considera-se insuficiente a previsão orçamentária do estudo, carecendo estimativas relacionadas, por exemplo, com o teste de urina para gravidez, ressarcimento dos participantes (por deslocamento). Solicita-se apresentar orçamento detalhado, conforme previsto na Norma Operacional nº 001 de 2013.

RESPOSTA: Orçamento reformulado levando em consideração que 10% das pacientes poderão solicitar ressarcimento (página 12 do projeto).

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331

Bairro: Dr. Paulo Prata

CEP: 14.784-400

UF: SP

Município: BARRETOS

Telefone: (17)3321-0347

Fax: (17)3321-6600

E-mail: cep@hcancerbarretos.com.br



HOSPITAL DO CÂNCER DE BARRETOS / FUNDAÇÃO PIO XII



Continuação do Parecer: 2.133.654

Considerações Finais a critério do CEP:

O Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Pio XII – Hospital do Câncer de Barretos de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012 e na Norma Operacional Nº 001/2013 do CNS, e após a análise das respostas as pendências emitidas, manifesta-se pela APROVAÇÃO do projeto de pesquisa proposto.

Solicitamos que sejam encaminhados ao CEP:

1. Relatórios semestrais, sendo o primeiro previsto para 21/12/2016.
2. Comunicar toda e qualquer alteração do Projeto e Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Nestas circunstâncias a inclusão de participantes deve ser temporariamente interrompida até a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.
3. Comunicar imediatamente ao Comitê qualquer Evento Adverso Grave ocorrido durante o desenvolvimento do estudo.
4. Para projetos que utilizam amostras criopreservadas, procurar o BIOBANCO para início do processamento.
5. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos, após conclusão da pesquisa, para possível auditoria dos órgãos competentes.
6. Este projeto está cadastrado no CEP-HCB sob o número 1361/2017.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_698452.pdf	14/06/2017 16:22:38		Aceito
Outros	TCLE_14_06_17.doc	14/06/2017 16:21:53	Natielle de Paula Pantano	Aceito
Outros	TCLE_03_05_17.doc	14/06/2017 16:21:12	Natielle de Paula Pantano	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_12_06_17.doc	14/06/2017 07:00:08	Natielle de Paula Pantano	Aceito
Outros	Resposta_Pendencia_2.pdf	14/06/2017 06:59:12	Natielle de Paula Pantano	Aceito

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331

Bairro: Dr. Paulo Prata

CEP: 14.784-400

UF: SP

Município: BARRETOS

Telefone: (17)3321-0347

Fax: (17)3321-6600

E-mail: cep@hcancoerbarretos.com.br



HOSPITAL DO CÂNCER DE
BARRETOS / FUNDAÇÃO PIO
XII



Continuação do Parecer: 2.133.654

Outros	Resposta_Pendencia_2.docx	14/06/2017 06:58:29	Naitielle de Paula Pantano	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Imiquimod_12_06_17.docx	12/06/2017 10:04:10	Naitielle de Paula Pantano	Aceito
Outros	Resposta_Pendencia.docx	08/05/2017 13:49:41	Naitielle de Paula Pantano	Aceito
Outros	Cadastro.pdf	03/05/2017 11:17:05	Naitielle de Paula Pantano	Aceito
Outros	Resposta_Pendencia.pdf	03/05/2017 11:10:39	Naitielle de Paula Pantano	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Imiquimod_03_05_17.docx	03/05/2017 11:09:32	Naitielle de Paula Pantano	Aceito
Outros	Ciencia_Prev.pdf	02/05/2017 09:27:16	Naitielle de Paula Pantano	Aceito
Outros	Mabin_POSCEP.pdf	02/05/2017 09:26:29	Naitielle de Paula Pantano	Aceito
Outros	Contrato_Doacao_Saches_Ixium.pdf	10/03/2017 13:04:23	Naitielle de Paula Pantano	Aceito
Outros	Dedacao_Fonte_Financiamento.pdf	20/02/2017 10:02:27	Naitielle de Paula Pantano	Aceito
Outros	Dedacao_Fonte_Finaciamento_word.docx	20/02/2017 10:01:44	Naitielle de Paula Pantano	Aceito
Folha de Rosto	Folha_Rosto.pdf	17/02/2017 12:13:55	Naitielle de Paula Pantano	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Dedacao_Corresponsabilidade_pesquisador.pdf	25/06/2016 19:47:04	Ricardo dos Reis	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Dedacao_Responsabilidade_Pesquisador.pdf	25/06/2016 19:46:50	Ricardo dos Reis	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BARRETOS, 22 de Junho de 2017

Assinado por:
Thiago Buosi Silva
(Coordenador)

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331
Bairro: Dr. Paulo Prata CEP: 14.784-400
UF: SP Município: BARRETOS
Telefone: (17)3321-0347 Fax: (17)3321-6600 E-mail: oep@hcaerbarretos.com.br



Projeto de pesquisa

Ensaio clínico randomizado avaliando a eficácia do tratamento tópico imunomodulador de lesões intraepiteliais cervicais de alto grau

Nome do Patologista _____

Identificação da lâmina _____ ID estudo _____ RH _____

ANEXO G

Posição	Resultados														
	Atrofia	Cervicite	Metaplasia	NIC1	NIC2	NIC3	AIS	CEC	Adenocarcinoma invasor	Carcinoma adenoescamoso	Indeterminado	Sem atípias	Material insuficiente	Outros	Obs.

Observações:

Ectocervical: Livre Comprometida
Status das Margens Endocervical: Livre Comprometida

Assinatura: _____

ANEXO H



Espaço para etiqueta
Ou
Nome, RH e Data de Nascimento

PES

5

Evolução Clínica
Departamento de Prevenção

Data / Hora	TEMPLATE SEGUIMENTO
	Protocolo Imiquimode – ID _____ Data: ____/____/____
	Grupo: CAF <input type="checkbox"/> Imiquimode + CAF <input type="checkbox"/>
	Colposcopia _____ meses
	Lesão na colposcopia 0- Não <input type="checkbox"/> 1- Sim <input type="checkbox"/> 2- Não especificado <input type="checkbox"/>
	JEC 0- Não visível <input type="checkbox"/> 1- Parcialmente visível <input type="checkbox"/> 2- Visível <input type="checkbox"/>
	JEC Anterior 0- 0 <input type="checkbox"/> 1- +1 <input type="checkbox"/> 2- +2 <input type="checkbox"/> 3- +3 <input type="checkbox"/> 4- -1 <input type="checkbox"/> 5- -2 <input type="checkbox"/> 6- -3 <input type="checkbox"/>
	JEC Posterior 0- 0 <input type="checkbox"/> 1- +1 <input type="checkbox"/> 2- +2 <input type="checkbox"/> 3- +3 <input type="checkbox"/> 4- -1 <input type="checkbox"/> 5- -2 <input type="checkbox"/> 6- -3 <input type="checkbox"/>
	Biópsia 0- Não <input type="checkbox"/> 1- Sim <input type="checkbox"/>
	Coletado citopatológico? 0- Não <input type="checkbox"/> 1- Sim <input type="checkbox"/>
	Solicitado teste de HPV? 0- Não <input type="checkbox"/> 1- Sim <input type="checkbox"/>
	Observações:
	Retorno Colposcopia
	Data do citopatológico ____/____/____
	Resultado do citopatológico de colo uterino pós-tratamento
	Não coletado <input type="checkbox"/> 3- LIEBG <input type="checkbox"/> 7- Micro invasor <input type="checkbox"/> 11- OUTROS <input type="checkbox"/> _____
	0- Negativo <input type="checkbox"/> 4- LIEAG <input type="checkbox"/> 8- Invasivo <input type="checkbox"/>
	1- ASCUS <input type="checkbox"/> 5- AGCUS <input type="checkbox"/> 9- AOICH <input type="checkbox"/>
	2- ASCH <input type="checkbox"/> 6- AGCH <input type="checkbox"/> 10- AOICUS <input type="checkbox"/>
	Data do HPV ____/____/____
	Resultado do HPV 16 pós-tratamento
	0- Negativo <input type="checkbox"/> ; 1- Positivo <input type="checkbox"/> ; 2- Inválido <input type="checkbox"/> ; 88- Não se aplica <input type="checkbox"/> ; 99- Ignorado <input type="checkbox"/>
	Resultado do HPV 18 pós-tratamento
	0- Negativo <input type="checkbox"/> ; 1- Positivo <input type="checkbox"/> ; 2- Inválido <input type="checkbox"/> ; 88- Não se aplica <input type="checkbox"/> ; 99- Ignorado <input type="checkbox"/>
	Resultado do HPV outros pós-tratamento
	0- Negativo <input type="checkbox"/> ; 1- Positivo <input type="checkbox"/> ; 2- Inválido <input type="checkbox"/> ; 88- Não se aplica <input type="checkbox"/> ; 99- Ignorado <input type="checkbox"/>
	Resultado na biópsia de colo uterino
	0- Cervicite <input type="checkbox"/> ; 3- NIC 3 <input type="checkbox"/> ; 6- Outros <input type="checkbox"/> _____;
	1- NIC 1 <input type="checkbox"/> ; 4- NIC 2/3 <input type="checkbox"/> ; 88- Não se aplica <input type="checkbox"/> ;
	2- NIC 2 <input type="checkbox"/> ; 5- Câncer <input type="checkbox"/> ; 99- Ignorado <input type="checkbox"/>
	Recidiva? 0- Não <input type="checkbox"/> 1- Sim <input type="checkbox"/>
	Conduta

ANEXO I

CONTRATO DE DOAÇÃO

FARMOQUIMICA, inscrita no CNPJ sob nº 33.349.473/0003-10, pessoa jurídica de direito privado, inscrita no CNPJ sob nº 33.349.473/003-10, situada à Rua Viúva Claudio, 300 – Jacaré – Rio de Janeiro – RJ, neste ato representada na forma de seu contrato social e doravante denominada **DOADORA** e a RICARDO DOS REIS, doravante denominada **DONATÁRIA**, CPF/MF nº. 427.737.760-20, situada à Alameda Suécia 576, City Barretos – Barretos/SP – CEP 147840-034, têm justas e acordadas a celebração do presente Termo de Doação que se regerá pela legislação aplicável e pelas cláusulas e condições seguintes:

CLÁUSULA PRIMEIRA – DO OBJETO

O presente instrumento tem por objeto a doação de 600 sachês de Ixium, que serão entregues à **DONATÁRIA**, conforme cronograma estabelecido entre as partes.

CLÁUSULA SEGUNDA – DA TRANSFERÊNCIA DE PROPRIEDADE

A doação ora efetivada tem caráter irrevogável, comprometendo-se a **DONATÁRIA** utilizar todos os bens doados exclusivamente no desenvolvimento das atividades do Projeto de Pesquisa intitulado **Ensaio clínico randomizado avaliando a eficácia do tratamento tópico imunomodulador de lesões intraepiteliais de alto grau do colo uterino**.

PARÁGRAFO PRIMEIRO: Compromete-se a **DONATÁRIA** a enviar à **DOADORA** relatórios periódicos estabelecidos de comum acordo entre as partes.

PARÁGRAFO SEGUNDO: Na apresentação de quaisquer trabalhos resultantes do Projeto acima nominado, compromete-se a **DONATÁRIA** a mencionar explicitamente a natureza e a proveniência da doação recebida, indicando o nome da **DOADORA**.

PARÁGRAFO TERCEIRO: A **DONATÁRIA** compromete-se a enviar à **DOADORA** uma cópia dos resultados do Projeto acima nominado, com no mínimo 30 (trinta) dias de antecedência da submissão para publicação, para que a **DOADORA** consiga verificar os resultados, sob de serem tomadas as medidas legais cabíveis. A **DONATÁRIA** se compromete a esforçar-se para que eventuais comentários da **DOADORA** sejam incluídos no Projeto Final.

PARÁGRAFO QUARTO: A divulgação dos resultados da pesquisa e o artigo científico, como um todo, somente poderá ocorrer por meio de revista científica indexada, eventos e, após publicação, literaturas científicas e propaganda médica, sendo que a escolha do veículo de divulgação/publicação deverá ocorrer mediante pré-acordo entre as **PARTES**.



RICARDO DOS REIS
CONTRATADO
NEGOCIADO





Tendo em vista que a **DONATÁRIA** é autora do estudo, esta deverá ser a única responsável pelo conteúdo divulgado, perante as autoridades responsáveis.

PARÁGRAFO QUINTO: A **DONATÁRIA** se compromete a dedicar-se ao estudo até a sua completa conclusão, ou seja, até que o artigo científico referente à pesquisa esteja publicado.

PARÁGRAFO SEXTO: A **DONATÁRIA** se compromete a seguir a todas as determinações legais, regulatórias e éticas referentes à pesquisa com seres humanos, sendo a única responsável por todas as aprovações pertinentes, seguindo estritamente a todas as recomendações que lhe sejam transmitidas pelo CEP "Comitê de Ética em Pesquisa" da instituição

PARÁGRAFO SÉTIMO: A **DONATÁRIA** compromete-se, também, a enviar cópia do parecer do Comitê de Ética em Pesquisa, referente à aprovação do projeto, bem como todos os outros documentos e informações que lhe forem solicitadas pela **DOADORA**, que digam respeito à pesquisa. Por outro lado, a **DOADORA** coloca-se à disposição, por meio de seu Departamento Científico, para fornecer informações não-confidenciais e referências bibliográficas, necessárias ao desenvolvimento da pesquisa, a **DONATÁRIA**.

PARÁGRAFO OITAVO: A **DONATÁRIA** é responsável pela condução da pesquisa clínica, em consonância com a legislação vigente, indicada no caput da cláusula segunda, isentando a **DOADORA** de qualquer responsabilidade, razão pela qual em nenhuma circunstância o **DOADOR** poderá ser confundido com a figura do **PATROCINADOR**.

CLÁUSULA TERCEIRA – DO RECEBIMENTO

Pelo presente Contrato de Doação, a **DONATÁRIA** recebe do **DOADOR**, em caráter definitivo e gratuito, os bens relacionados na cláusula primeira, que estarão à disposição da **DONATÁRIA**, nos termos previstos neste instrumento e que, neste ato, os aceitam nas condições em que se encontram.

CLÁUSULA QUARTA – CONFIDENCIALIDADE

DONATÁRIA reconhece que, no decorrer do cumprimento de suas obrigações previstas neste contrato, poderá receber informações que serão comunicadas/transmitidas de forma verbal ou enviadas por escrito e, assim, consideradas confidenciais e exclusivas do **DOADORA** que não poderão ser divulgadas publicamente, sem prévia autorização por escrito do **DOADORA**.

A **DONATÁRIA** concorda que, durante a vigência deste contrato e mesmo posteriormente pelo prazo de 10 (dez) anos, manterá sob sigilo todas as informações confidenciais a ela

comunicadas/transmitidas pela **DOADORA** ou em seu nome. Concorde ainda a **DONATÁRIA** que não utilizará as informações confidenciais da **DOADORA** para nenhum outro fim que não guarde relação com o objeto deste contrato. Essas restrições, entretanto, não se aplicarão às informações confidenciais:

- que forem ou se tomarem do conhecimento público, sem culpa da **DONATÁRIA**;
- que forem licitamente disponibilizadas à **DONATÁRIA** por terceiro independente e que não esteja obrigado a manter o sigilo;
- que já forem comprovadamente do conhecimento da **DONATÁRIA** antes de serem comunicadas/transmitidas pelo **DOADORA** e,
- que forem desenvolvidas de forma independente por funcionários da **DONATÁRIA**, desde que não guardem relação direta com o objeto deste contrato e sob as seguintes condições:

- 1) possam ser adequadamente demonstradas;
- 2) não tiverem como base, direta ou indiretamente, as informações confidenciais recebidas e
- 3) que forem exigidas por Lei, Regulamento, Decreto ou determinação de qualquer autoridade ou Órgão Governamental. Na hipótese de exigência Administrativa ou Judicial de informações confidenciais, deverá a **DONATÁRIA** comunicar, por escrito, a **DOADORA** em 24 (vinte e quatro) horas para permitir que esta procure obter a tutela judicial que entender necessária.

CLÁUSULA QUINTA – RESPONSABILIDADE

Após a entrega do bem, a **DOADORA** não terá mais qualquer tipo de responsabilidade sobre, como por exemplo, mas não se limitando, armazenamento, administração e utilização dos produtos doados.

A **DONATÁRIA** assumirá a responsabilidade de indenizar e dar assistência integral às complicações e danos decorrentes dos riscos do estudo, devendo inclusive isentar a **DOADORA** de qualquer responsabilidade.

A **DONATÁRIA** será responsável pelo seguimento de eventos adversos relacionados à pesquisa em tela, isentando-se, desde já, a **DOADORA** de toda e qualquer responsabilidade advinda desta reação.

