

Programa de Pós-Graduação em Patologia

Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Débora Poletto Todeschini

**Análise do Comprometimento de
Margens Cirúrgicas de Peças de
Conização por Cirurgia de Alta
Frequência (CAF) de Colo Uterino
por Lesão Intraepitelial Escamosa
Cervical – Prevalência,
Características e Fatores
Associados**

**Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre**

**Porto Alegre
2014**

Programa de Pós-Graduação em Patologia
Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Débora Poletto Todeschini

**Análise do Comprometimento de
Margens Cirúrgicas de Peças de
Conização por Cirurgia de Alta
Frequência (CAF) de Colo Uterino
por Lesão Intraepitelial Escamosa
Cervical – Prevalência,
Características e Fatores
Associados**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Mestre.

Orientador: Dr. Gustavo Py Gomes da Silveira
Co-orientadoras: Dra. Suzana Arenhart Pessini
Dra. Mila de Moura Behar Pontremoli Salcedo

Porto Alegre
2014

AGRADECIMENTOS

A primeira pessoa que sempre pensava quando imagina esta minha sessão de agradecimentos era a minha querida amiga e colega Tayara Pigatto – sem o teu estímulo inicial nada disso estaria acontecendo hoje. Obrigada!

Após este primeiro agradecimento, retorno ao berço, e agradeço imensamente àqueles que me fizeram o que sou e deram tudo de si para me proporcionar uma boa educação, tanto no ambiente acadêmico como, e principalmente, na vida – meus pais. Dedico a minha vitória mais uma vez aos merecedores dela – vocês!

Mãe, obrigada pelos colos, carinhos e mimos... Obrigada pelos “pensamentos positivos” sempre prontos para me tirar qualquer peso... Obrigada por me ensinar a ser uma mulher guerreira como sempre foste e és!

Pai, obrigada por me ensinar a não desistir nunca... Isso foi bem importante! Obrigada por me ensinar a comemorar cada conquista, mesmo as menores e, assim, transformar tudo em uma grande festa e alegria!

Agradeço ao meu irmão, que sempre aguentou muitos dos meus momentos de mau humor e, mesmo tendo seguido em uma área tão diferente da Medicina, sempre se mostrou interessado nas minhas conquistas e até mesmo em me ajudar.

Dedico esta conquista aos meus amados avós... Queria que estivessem aqui para me verem “crescer”. Amo muito vocês, onde estiverem...

Ao Roberto, “meu companheiro de todas as horas”, exemplo de empenho, competência e amor à nossa bela profissão. A tua dedicação e alegria com “o saber” me impulsionaram a chegar até aqui.

A todos os amigos que tantas vezes foram deixados “de lado” em prol deste projeto. Aos colegas de profissão, por tantos “galhos quebrados”. Aos colegas de pós-graduação, que tornaram estes dois anos mais leves.

Agradeço especialmente às queridas amigas Gisele Breda e Elisa Morais, que tanto me auxiliaram nas coletas de dados e elaboração deste trabalho. Se ele hoje é real, devo muito disso a vocês!

Obrigada aos residentes de Ginecologia e Obstetrícia da UFCSPA pelo estímulo diário a sempre aprender coisas novas.

Agradeço também à Claudine, funcionária do hospital, sempre prestativa na eterna busca pelos prontuários, e à Maristela, secretária da pós-graduação, sempre dedicada aos nossos problemas e nos estimulando a seguirmos em frente.

Agradeço de maneira especial ao meu orientador e, antes disso, grande mestre Dr Gustavo Py Gomes da Silveira – obrigada pela confiança depositada em mim. Um obrigada especial também às minhas co-orientadoras Dra Suzana Pessini e Dra Mila Salcedo por todos os ensinamentos e palavras de incentivo. Nomeando estes mestres, aproveito para agradecer a todos os professores que passaram pela minha vida e deixaram um pedacinho dos seus conhecimentos. Sem mestres e sem educação, nada se tem.

Por fim, agradeço às pacientes... sem elas, realmente nada disso seria possível. Sem elas, nossa formação não seria possível. Obrigada por se entregarem sempre de forma tão verdadeira em nossas mãos.

“Aprenda como se você fosse viver para sempre.

Viva como se você fosse morrer amanhã.”

Mahatma Gandhi

SUMÁRIO

1. Introdução e Revisão Bibliográfica	14
1.1. Neoplasia de Colo Uterino – Epidemiologia	14
1.2. Lesão Intraepitelial Escamosa Cervical – Visão Geral	16
1.3. Etiologia da Lesão Intraepitelial Escamosa Cervical – LIE	17
1.3.1. Papiloma Vírus Humano – <i>Human Papillomavirus</i> (HPV)	17
1.3.2. Cofatores	19
1.4. Diagnóstico	20
1.4.1. Métodos Diagnósticos e Nomenclatura	20
1.4.2. Lesões Intraepiteliais Escamosas Cervicais de Baixo Grau Características Diagnósticas	24
1.4.3. Lesões Intraepiteliais Escamosas Cervicais de Alto Grau Características Diagnósticas	25
1.5. Tratamento	26
1.5.1. Tratamento – Visão Geral	26
1.5.2. Conduta nas Lesões Intraepiteliais Escamosas de Baixo Grau	27
1.5.3. Conduta nas Lesões Intraepiteliais Escamosas de Alto Grau	29
1.5.4. Métodos de Tratamento	30
1.6. Comprometimento de Margens de Peças de Conização de Colo Uterino	32

1.6.1. Presença de Margens Comprometidas dm Conização de Colo Uterino – Recomendações	36
1.6.1.1. Ministério da Saúde do Brasil (MS) e Instituto Nacional do Câncer (INCA)	36
1.6.1.2. Sociedade Americana de Colposcopia	37
1.6.1.3. Panorama do Serviço de Ginecologia da Santa Casa	37
1.7. Impacto Econômico Do Tratamento	39
2. Referências Bibliográficas	41
3. Justificativa e Objetivos	47
3.1. Justificativa	47
3.2. Objetivo Principal	49
3.3. Objetivos Secundários	49
4. Artigo Científico	51
5. Considerações Finais	74
6. Anexos	76
6.1. Anexo 1 – Instrumento de Coleta de Dados	76
6.2. Anexo 2 – Consentimento Pós Informado para Realização de Conização por CAF	77
6.3. Anexo 3 – Parecer Comitê de Ética – UFCSPA	78

6.4. Anexo 4 – Parecer Comitê De Ética – Santa Casa – Plataforma
Brasil 80

LISTA DE ABREVIATURAS

WHO	<i>World Health Organization</i>
INCA	Instituto Nacional do Câncer
LIE	Lesão intraepitelial escamosa
HPV	<i>Human Papillomavirus</i>
NHMRC	<i>National Health and Medical Research Council</i>
NIC I	Neoplasia intraepitelial cervical grau um
NIC II	Neoplasia intraepitelial cervical grau dois
NIC III	Neoplasia intraepitelial cervical grau três
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
ASCUS	<i>Atypical squamous cells of uncertain significance</i>
ASC-H	<i>Atypical squamous cells of uncertain significance – not excluding high grade</i>
LIEBG	Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau
L-SIL	<i>Low squamous intraepithelial lesion</i>
LIEAG	Lesão intraepitelial escamosa de alto grau
H-SIL	<i>High squamous intraepithelial lesion</i>
ZT	Zona de transformação
JEC	Junção escamocolunar
CAF	Cirurgia de alta frequência
FEBRASGO	Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia

MS	Ministério da Saúde
REC A	Grau de recomendação A
REC B	Grau de recomendação B
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
SUS	Sistema Único de Saúde
EZT	Exérese da zona de transformação
CHSCPA	Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre
LEEP	<i>Loop electrosurgical excision procedure</i>
SIL	<i>Squamous intraepithelial lesion</i>
CIN I	<i>Cervical intraepithelial neoplasia grade one</i>
CIN II	<i>Cervical intraepithelial neoplasia grade two</i>
CIN III	<i>Cervical intraepithelial neoplasia grade three</i>
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
SD	<i>Standard deviation</i>
AIDS	<i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>
AGC	<i>Atypical glandular cells</i>
CM	Centímetros

RESUMO

Introdução: A lesão intraepitelial escamosa (LIE) é a lesão precursora do câncer de colo uterino e tem grande prevalência na população brasileira. Apresenta excelentes taxas de cura, de modo que a doença invasiva pode ser facilmente evitável. A conização por cirurgia de alta frequência (CAF) é uma prática segura, rápida, de baixo custo e com baixas taxas de complicação.

Objetivos: Descrever a experiência do Serviço de Ginecologia da Santa Casa na realização desta técnica cirúrgica, principalmente no que diz respeito ao comprometimento de margens de ressecção.

Métodos: Estudo retrospectivo de 10 anos com análise de 713 prontuários de pacientes submetidas a CAF de colo uterino entre janeiro/2002 a janeiro/2012 no Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre. Foram registrados para a análise: histopatologia, tamanho do espécime cirúrgico e avaliação de margens cirúrgicas, bem como idade e tabagismo.

Resultados: Após a exclusão de dados incompletos e espécimes com doença invasiva/glandular, a análise foi composta por 425 casos com diagnóstico LIE. 291 casos (68,5%) apresentaram margens livres e 134 (31,5%) de margens comprometidas (43,3% endocervical, 12,7% ectocervical e 44,0% ambos). Idade (diferença média de idade de 3,3 anos para mais) e grau da lesão (NIC III) apresentaram correlação com margens positivas ($p = 0,002$ e $<0,001$, respectivamente). Profundidade e tabagismo não apresentaram correlação estatística.

Conclusões: Nosso estudo corrobora os dados já descritos na literatura, com dados de prevalência de margens positivas de conização por CAF semelhantes aos descritos pela técnica

tradicional (bisturi a frio), demonstrando que a CAF, além de ser mais rápida, de menor custo e com menores taxas complicações, apresenta resultados semelhantes em termos de comprometimento de margens. São necessários dados de acompanhamento para uma melhor avaliação da doença residual/recorrente nessa população.

Palavras-chave: lesão intraepitelial escamosa, conização, CAF, margens.

1. INTRODUÇÃO E REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1.1. NEOPLASIA DE COLO UTERINO – EPIDEMIOLOGIA

O câncer de colo uterino é o terceiro tipo de câncer mais frequente entre as mulheres, com aproximadamente 530 mil casos novos por ano no mundo. É responsável por uma taxa de óbitos de 275 mil mulheres por ano (WHO, 2008).

No Brasil, as taxas de incidência e mortalidade apresentam valores intermediários em relação aos países em desenvolvimento, porém elevadas em comparação aos países desenvolvidos, que apresentam programas de detecção mais bem estruturados. O Instituto Nacional do Câncer (INCA) identifica a neoplasia maligna de colo uterino como o segundo tumor mais frequente na população feminina brasileira, excetuando-se os casos de câncer de pele não melanoma. Perde apenas para o câncer de mama (INCA, 2012).

É a quarta causa de morte de mulheres por câncer no Brasil. Por ano, apresenta 18.430 novos casos, fazendo 4.800 vítimas fatais. Em 2011, a neoplasia foi responsável por 5160 óbitos no Brasil, representando uma taxa

de mortalidade ajustada para a população mundial de 4,66 óbitos para cada 100 mil mulheres (INCA, 2013).

Na década de 1990, 70% dos casos diagnosticados eram da doença invasiva, porém, devido à maior amplitude dos exames para prevenção, como o Papanicolaou, atualmente 44% dos casos apresentam-se em estágio de lesão precursora do câncer, as chamadas lesões intraepiteliais escamosas (LIE), lesões intraepiteliais glandulares ou carcinoma *in situ* (INCA, 2012).

1.2. LESÃO INTRAEPITELIAL ESCAMOSA CERVICAL – VISÃO GERAL

As lesões intraepiteliais escamosas cervicais são afecções constituídas por alterações das células e da arquitetura epitelial do colo uterino, sem invasão da membrana basal do epitélio. Uma vez que não ultrapassam a membrana basal do epitélio, não são consideradas lesões invasoras, porém apresentam semelhança histológica e possibilidade aumentada de evolução para carcinoma, sendo considerada uma condição pré-maligna. Desta maneira, requerem tratamento e/ou seguimento apropriados para detectar e prevenir a sua progressão. A lesão intraepitelial cervical mais frequente é a localizada nas células escamosas e denominada lesão intraepitelial escamosa cervical – LIE (Sherman e cols., 2004; Wright e cols., 2004).

1.3. ETIOLOGIA DA LESÃO INTRAEPITELIAL ESCAMOSA CERVICAL - LIE

1.3.1. PAPILOMA VÍRUS HUMANO – *HUMAN PAPILLOMAVIRUS* (HPV)

A etiologia das LIE cervicais é multifatorial, tendo como principal agente o Papiloma Vírus Humano (HPV), que causa infecção no colo uterino, conduzindo a atipias celulares. A infecção persistente por determinados tipos de HPV está ligada à carcinogênese cervical na maioria dos casos. Esta descoberta amplamente descrita pelo alemão Zur Hausen definiu, nas últimas três décadas, o conceito do HPV como gênese do câncer de colo de útero (HPV com alto potencial oncogênico – 16, 18), bem como os tipos de HPV de baixo poder oncogênico (6 e 11), relacionados a lesões não oncogênicas (colpíte papilar viral, condiloma viral e imagens variadas à colposcopia: condiloma viral plano, epitélio branco tênue, mosaico regular e pontilhado fino), que são simplesmente a identificação da infecção pelo vírus (Hausen e cols., 1994; Hausen, 1996, 1999 e 2002).

A infecção pelo HPV é muito comum. Aproximadamente 291 milhões de mulheres no mundo são portadoras do HPV, sendo que destas, 32%

estão infectadas pelos subtipos 16 e 18 ou ambos. Estima-se que 80% das mulheres sexualmente ativas irão entrar em contato com o vírus ao longo de suas vidas (de Snajosé e cols., 2007).

Estudos têm mostrado que cerca de 40-70% das alterações geradas pelo HPV são transitórias e terão resolução espontânea, especialmente em pacientes jovens. O *National Health and Medical Research Council* (NHMRC) em uma recomendação publicada em 2005, relatou que as lesões do colo uterino de baixo grau tendem a regredir e não precisam de tratamento cirúrgico. A hipótese de regressão é suportada, por exemplo, pela meta-análise descrita por Ostör em 1993, que revisou trabalhos desde 1950. Os resultados mostraram que a NIC I tem taxa de regressão da ordem de 57%. Segundo Ostör, as taxas de progressão de NIC I ou NIC II para NIC III são 11% e 22% e para neoplasia invasora, 1% e 5%, respectivamente. As taxas de regressão de NIC II e NIC III são 43% e 32%, respectivamente, o que demonstra que mesmo lesões com atipias de graus mais elevados podem regredir (Ostor e cols., 1993; NHMRC, 2005).

1.3.2. COFATORES

Tabagismo, infecção pelo vírus do herpes ou clamídia, estados de imunossupressão (infecção pelo HIV, uso de medicações imunossupressoras ou doenças crônicas), deficiências nutricionais (ácido fólico, vitamina A e zinco) e outros agentes traumáticos e infecciosos são cofatores capazes de aumentar o papel indutor do HPV na carcinogênese (Massad e cols., 2001; Kuper e cols., 2002; Gunnel e cols., 2006).

1.4. DIAGNÓSTICO

1.4.1. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS E NOMENCLATURA

O diagnóstico das lesões cervicais se dá através do estudo de alterações nucleares e citoplasmáticas das células feito pelo exame citopatológico do colo uterino e da visualização de imagens cervicais anormais, reconhecidas pela colposcopia, pelo teste de Schiller e pelo teste do ácido acético.

O exame citopatológico do colo uterino, chamado carinhosamente por muitos pelo próprio nome do seu idealizador em 1928, Papanicolaou, baseia-se nas alterações nucleares e citoplasmáticas das células, como a coilocitose e a discariose, evidenciando a presença e o grau de infecção pelo vírus do HPV (Papanicolaou, 1943).

O teste de Schiller, desenvolvido por Walter Schiller também em 1928, utiliza o lugol (solução forte de iodo) para demarcar áreas de lesão do epitélio escamoso cervical. O lugol é fortemente captado pelo citoplasma de células maduras, ricas em glicogênio, corando-as de castanho escuro. As células portadoras de alterações displásicas são pobres em glicogênio e, portanto, não coram ou coram fracamente pelo iodo, adquirindo coloração pálida bem delimitada, caracteristicamente descrita como amarelo-mostarda (Fusco e cols., 2008).

A colposcopia, desenvolvida a partir de 1923 por Hans Hinselmann, utiliza uma fonte de luz e lentes magnificadoras para, através da reação epitelial ao ácido acético identificar características de baixo e alto grau das lesões (Cartier, 1986; Pereyra e cols., 1994; Fusco e cols., 2008).

O exame histopatológico é o exame de certeza para o diagnóstico do grau de acometimento do epitélio. De acordo com a gravidade e a espessura do epitélio acometido pelas células displásicas, as lesões intraepiteliais escamosas cervicais dividem-se em lesões intraepiteliais escamosas de baixo ou alto grau.

É importante que o patologista e o ginecologista adotem a mesma terminologia e que a análise histológica siga com rigidez os critérios diagnósticos.

Ao longo dos anos, as lesões intraepiteliais escamosas cervicais já foram classificadas de diversas maneiras, sempre de acordo com a gravidade das alterações e com a espessura de comprometimento do epitélio. O sistema mais antigo empregado é o que dividia as lesões em displasias leves, moderadas e acentuadas, sendo a terminologia de carcinoma *in situ* reservada para as formas mais graves entre as não invasoras. Posteriormente, em 1973, Richart introduziu o sistema de classificação da neoplasia intraepitelial cervical (NIC). Nessa classificação, a antiga displasia leve corresponderia ao NIC I, a categoria NIC II teria a expressão citológica da displasia moderada, e sob a denominação NIC III seriam englobados a displasia acentuada e o carcinoma *in situ* (Richart, 1973). Atualmente, utiliza-se a classificação criada em 1998 em Bethesda (revisada em 2001), que recomenda a subdivisão em duas categorias: lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau e lesões intraepiteliais escamosas de alto grau. Esta classificação abrange características citológicas das lesões, não devendo ser aplicada aos laudos histopatológicos. Nesta classificação, o

achado de células escamosas atípicas, mas que não apresentem claramente indicação de presença de câncer ou lesão intraepitelial, deve ser relatado como células escamosas atípicas de significado incerto ou células escamosas atípicas de significado incerto – não se podendo excluir alto grau (ASCUS ou ASC-H, do inglês, *atypical squamous cells of uncertain significance* ou *atypical squamous cells of uncertain significance – not excluding high grade*) (Sherman e cols., 2004; Wright e cols., 2004; IARC).

As lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau (LIEBG), em inglês *low squamous intraepithelial lesion (L-SIL)*, correspondem às displasias leves (NIC I) e condilomas e, em sua maioria, representam lesões que evoluem com regressão espontânea. Sua taxa de evolução para câncer é de apenas 1%. Contudo, é importante salientar que pacientes com LIEBG podem apresentar lesões intraepiteliais escamosas de alto grau (LIEAG) associadas ou poderão desenvolvê-las tendo, esta segunda lesão, maior risco de evolução para câncer – atenção especial em relação a estes casos deve ser dada às pacientes imunossuprimidas (transplantadas, portadoras da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) ou de doenças auto-imunes ou outras causas de imunossupressão), que apresentam maior potencial para evolução das lesões (Holowaty, 1999; Sirjanen, 1984).

As LIEAG, em inglês *high squamous intraepithelial lesion (H-SIL)*, correspondem às displasias moderadas e graves. Aproximadamente 10% delas progridem para lesão invasora. Apenas 10-12% das LIEBG progridem

para LIEAG. Toda LIEAG tem indicação de tratamento, ao contrário de LIEBG (Sirjanen, 1984).

1.4.2. LESÕES INTRAEPITELIAIS ESCAMOSAS CERVICAIS DE BAIXO GRAU – CARACTERÍSTICAS DIAGNÓSTICAS

Citologicamente, o diagnóstico das LIEBG se caracteriza por coilocitose – espaço vazio em torno do núcleo, fruto do dano causado pelo vírus aos elementos citoplasmáticos. Histopatologicamente, a discariose, configurada por anisocariose (polimorfismo), hiper cromasia (arranjo grosseiro da cromatina celular) e megacariose (núcleos gigantes) se associa a perda da capacidade de diferenciação celular e ocorre, nestes tipos de lesão, nas células parabasais, atingindo até um terço da espessura do epitélio (Sherman e cols., 2004; Wright e cols., 2004).

À colposcopia, podem ser vistas alterações menores: epitélio acetobranco plano ou tênue, mosaico fino ou regular, pontilhado fino. O teste de Schiller demonstra-se iodo parcialmente positivo (Cartier, 1986; Pereyra e cols., 1994; Fusco e cols., 2008).

1.4.3. LESÕES INTRAEPITELIAIS ESCAMOSAS CERVICAIS DE ALTO GRAU – CARACTERÍSTICAS DIAGNÓSTICAS

Citologicamente ocorrem alterações nucleares maiores. As células displásicas atingem de dois a três terços da espessura do epitélio à histopatologia (Sherman e cols., 2004; Wright e cols., 2004).

À colposcopia, podem ser vistas alterações maiores, como epitélio acetobranco denso, mosaico grosseiro ou irregular, pontilhado grosseiro, orifícios glandulares espessados e vascularização atípica. O teste de Schiller demonstra-se claramente iodo negativo (Cartier, 1986; Pereyra e cols., 1994; Fusco e cols., 2008).

1.5. TRATAMENTO

1.5.1. TRATAMENTO – VISÃO GERAL

O tratamento das lesões precursoras de câncer de colo de útero difere de acordo com o grau, sendo a conduta conservadora (acompanhamento seriado com exame citopatológico do colo do útero associado à colposcopia e, se necessário, biopsia) adotada nas LIEBGs e condutas excisionais adotadas na grande maioria dos casos de LIEAG (Grismondi, 1988; Oliveira, 2011; INCA/Ministério da Saúde, 2014).

Quanto mais precocemente as lesões são identificadas, mais efetivo é o tratamento, com maiores taxas de cura, maiores taxas de preservação de fertilidade e menor morbi-mortalidade, uma vez que tratamentos menos invasivos como a conização podem ser empregados em detrimento de cirurgias maiores (traquelectomia/histerectomia radical). Em adolescentes, o manejo deve ser mais conservador, diminuindo riscos obstétricos futuros e visando manter a competência cervical (ACOG, 2006; Kyrgou e cols., 2006; INCA/Ministério da Saúde, 2014).

1.5.2. CONDUTA NAS LESÕES INTRAEPITELIAIS ESCAMOSAS DE BAIXO GRAU

Idealmente, a citologia positiva para LIEBG indica a realização de colposcopia. Uma colposcopia com presença de imagens compatíveis com lesão e baixo grau indica a possibilidade de conduta expectante ou realização de biópsia. A conduta expectante torna-se uma boa opção, visto que a maioria (40-60%) destas lesões regride espontaneamente, apenas uma pequena porcentagem das lesões de baixo grau evoluem para alto grau (10-20%) e que a taxa de evolução para neoplasia invasora é ainda mais baixa (cerca de 1 a 4%). Além disto, a conduta expectante diminui o risco de supertratamento (INCA/Ministério da Saúde, 2014).

A conduta excisional (taxa de cura de 95% em uma única sessão ambulatorial, com baixos índices de complicação) pode ser adotada em pacientes com dificuldade de seguimento e para diminuir a ansiedade da paciente. O tratamento destrutivo só deve ser adotado em casos de lesões colposcópicas menores e em pacientes com condições de seguimento adequado (INCA/Ministério da Saúde, 2014).

Colposcopia sem lesão indica tratar processo inflamatório se presente, estrogenizar via oral ou vaginal em casos de pós-menopausa com atrofia epitelial e repetir a colpocitopatologia em 4 a 6 meses (INCA/Ministério da Saúde, 2014).

Durante o acompanhamento, qualquer resultado mais grave (colposcopia ou citopatologia) indica a realização de métodos excisionais. LIEBGs repetidas durante um acompanhamento de 12 meses indica avaliação endocervical com exérese da zona de transformação (ZT). Resultados persistentemente negativos em um ano de seguimento indicam retorno ao acompanhamento anual. Durante a gravidez, o acompanhamento deve ser em menor intervalo de tempo (trimestral) devido ao efeito fisiológico dinâmico observado no colo (INCA/Ministério da Saúde, 2014).

Em nosso meio, na rede básica de saúde, muitas vezes torna-se inviável a realização de colposcopia em pacientes com citopatológico com lesões de baixo grau. Nestas pacientes, está indicada a repetição do exame citopatológico em seis meses. Caso dois exames citopatológicos subsequentes sejam negativos, a paciente volta para o acompanhamento anual. Caso um citopatológico apresente novamente a mesma lesão ou qualquer atipia celular, a paciente deve, obrigatoriamente, ser encaminhada para a realização de colposcopia, seguindo as condutas anteriores (lembrando que muitas vezes esta paciente apresenta dificuldades para manter seguimento adequado) (INCA/Ministério da Saúde, 2014).

1.5.3. CONDUTA NAS LESÕES INTRAEPITELIAIS ESCAMOSAS DE ALTO GRAU

Em casos de citopatologia de LIEAG é mandatória a realização de colposcopia. Colposcopia satisfatória e concordante com o citopatológico indica excisão da lesão. As lesões totalmente visibilizadas, com a junção escamocolunar (JEC) também totalmente visibilizadas, têm indicação de exérese por cirurgia a frio ou por cirurgia de alta frequência (CAF), que permitem diagnóstico e tratamento; as lesões não totalmente visibilizadas só devem ser retiradas através de conização a frio (INCA/Ministério da Saúde, 2014).

Quando indicada, a conização por CAF apresenta-se como uma alternativa segura, rápida, prática, de menor custo e com menos complicações quando comparada à conização com bisturi a frio (INCA/Ministério da Saúde, 2014).

Casos em que a colposcopia é discordante do citopatológico indica-se realização de biópsia. Biópsia negativa ou com lesão de menor gravidade, repetir citologia em três meses e conduta de acordo com o resultado; biópsia positiva ou de maior gravidade, indicada realização de conização (CAF ou bisturi a frio) (INCA/Ministério da Saúde, 2014).

1.5.4. MÉTODOS DE TRATAMENTO

Nos casos com indicação cirúrgica e para o tratamento de lesões de alto grau há diversas opções.

Modalidades de tratamento empregando métodos destrutivos, como crioterapia, eletrofulguração diatérmica, ou vaporização a laser, não fornecem amostra tecidual para confirmação diagnóstica. Casos de lesões microinvasores e até mesmo neoplasia invasora da cérvix são descritos após a utilização de métodos destrutivos locais.

Alternativamente, os tratamentos excisionais locais, tais como conização a frio ou com laser, podem ser empregados.

Desde o surgimento das técnicas de cirurgia de alta frequência (CAF), primeiramente descrito por Prendville em 1989, a conização por CAF se tornou o método de eleição para o tratamento das neoplasias intraepiteliais cervicais em alguns serviços especializados em patologia do trato genital inferior. O procedimento envolve a excisão de tecido cervical através do efeito térmico da passagem de corrente alterada com alta frequência com o uso de uma pequena alça para o corte. O equipamento tem menor custo que o de *laser*, é um procedimento que pode ser facilmente aprendido e

executado em pacientes ambulatoriais, utilizado anestesia local (Woo e cols., 2011; Foster e cols., 2012).

Segundo Hamont (2006), é considerado um tratamento bem sucedido para esta modalidade quando não ocorreu recorrência em um período de seguimento de 24 meses, chegando a taxas de sucesso que variam entre 81-98%. A ampla maioria das falhas no tratamento ocorrem nos primeiros dois anos de seguimento, e podem ocorrer devido à falha no tratamento inicial – doença residual – ou ao surgimento de nova lesão – recorrência.

Estudo publicado em 2006, comparando a conização por CAF com a conização com bisturi a frio, ou tratamento com CO2 laser, demonstrou que o procedimento por CAF apresentou taxas de cura similares e menor número de complicações e morbidade (Mints e cols., 2006).

1.6. COMPROMETIMENTO DE MARGENS DE PEÇAS DE CONIZAÇÃO DE COLO UTERINO

Ao se realizar a conização a frio ou por CAF, o comprometimento das margens da peça é um sinalizador para doença residual e recidiva. Considera-se doença residual como aquela diagnosticada até seis meses após o procedimento e, após este período, recidiva. Outros autores preferem preconizar este ponto de corte em nove ou até 12 meses (Chang e cols., 1996; Gardeil e cols., 1997).

Ao longo dos anos, diversos estudos têm sido desenvolvidos demonstrando a associação de margens comprometidas com a ocorrência de doença residual/recidiva.

Estudo retrospectivo, publicado em 1996, avaliou a presença de margens comprometidas por LIE e carcinoma microinvasor em peças de conização de 172 pacientes submetidas a conização e posterior histerectomia ao longo de sete anos. O estudo não evidenciou presença de margens comprometidas em peças de conização por LIEBG, porém evidenciou o seu comprometimento em 18,6% dos cones por LIEAG e em até 25% dos cones por carcinoma microinvasor. A mesma pesquisa demonstrou doença residual em 23,3% das peças de histerectomia pós cone por LIEAG e

23,8% a 43,8% daquelas pós cone por carcinoma microinvasor (Chang e cols., 1996).

Outros estudos demonstram que a prevalência de lesão residual em peças de histerectomia pós cone varia de 16,5 a 85% em casos de presença de margens positivas e de 5 a 23% em casos de margens negativas (Murdoch e cols., 1992; Felix e cols., 1994; Phelps e cols., 1994; Gardeil e cols., 1997). Desta maneira, conclui-se que, mesmo com margens livres, peças de histerectomia pós conização por lesão intraepitelial cervical podem apresentar lesão residual (Phelps e cols., 1994; Chang e cols., 1996). Por outro lado, a ausência de margens comprometidas torna a possibilidade de persistência de lesão mais avançada bastante remota (Chang e cols., 1996).

Em relação à associação do tipo de margem comprometida (endocervical, ectocervical ou ambas) com a doença residual/recidiva a literatura ainda é controversa.

Grande estudo publicado em 2002, avaliando o acompanhamento de 390 pacientes que apresentaram margens comprometidas em peças de conização a frio por NIC III (seguidas com citologia, colposcopia e histologia por uma média de 19 anos) demonstrou 22% (84 casos) de persistência ou recorrência da doença. O mesmo estudo identificou que a doença persistente/recorrente é mais frequente quando há comprometimento de ambas as margens (endocervicais e ectocervicais) quando comparado ao comprometimento isolado de uma ou outra (52% para o comprometimento

endo e ectocervical, 21% para o comprometimento endocervical isolado e 17% para o comprometimento ectocervical isolado – $p < 0,001$) (Reich e cols., 2002).

Em 2003, Vedel publicou estudo com 385 pacientes, demonstrando taxa de recorrência de 16,2% no grupo de pacientes com margens cirúrgicas comprometidas e de 3,9% nas que apresentaram margens livres. A recorrência não foi influenciada pelo local onde a margem estava comprometida – ectocervical, endocervical ou ambas.

No ano de 2007, estudo retrospectivo com 152 casos de conização de colo uterino (a frio ou por CAF) conduzido na Universidade da Filadélfia, demonstrou risco aumentado de doença residual/recidiva quando a margem endocervical está positiva e em casos de doença de alto grau (Ramchandani e cols., 2007). Outro estudo anterior a este, publicado em 1989, também evidenciou que o risco de doença residual/recidiva é maior quando a margem endocervical está positiva (Husseinzadehm e cols., 1989).

No Serviço de Ginecologia da Santa Casa, em uma série de 20 pacientes que apresentaram margens comprometidas por LIEAG na peça de conização, 14 (70%) apresentaram LIEAG residual na peça do recone ou da histerectomia, dados compatíveis com a literatura mundial (Pessini e cols., 1999).

Em casos de opção pela conduta conservadora, com acompanhamento citocolposcópico, a maioria das pacientes que apresentaram peças com margem comprometida demonstrou, após a cirurgia, completa negatificação dos exames de controle. A resposta inflamatória à injúria térmica da CAF, o processo de regeneração tecidual, a autodefesa orgânica, a cauterização dos bordos e leito da ferida operatória para hemostasia podem explicar a ausência de doença residual quando margens comprometidas, por meio da estimulação a imunidade local, eliminando eventuais focos de neoplasia não excisados (Febrasgo, 2010).

Baseados no fato de que grande parte dos casos de margens positivas não apresenta mais lesão ao seguimento, tem-se preferido observação, com exames citocolposcópicos periódicos, nas pacientes com bom seguimento e sem comprometimento da imunidade. Nas outras, indica-se a reintervenção, sempre respeitando as peculiaridades de cada caso (idade, gravidade da lesão, local onde a margem é comprometida, desejo de gestações) (Chang e cols., 1996; Pessini e cols., 1999; Reich e cols., 2002).

1.6.1. PRESENÇA DE MARGENS COMPROMETIDAS EM CONIZAÇÃO DE COLO UTERINO – RECOMENDAÇÕES

1.6.1.1. MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL (MS) E INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA)

As recomendações do Ministério e do INCA são as seguintes (INCA, 2011):

- Margens comprometidas por NIC II/III: seguimento com exame citopatológico e colposcópico semestral por dois anos (Grau de Recomendação A – Rec A). Após este período, assegurada inexistência de lesão residual, seguimento citopatológico trienal (Rec A).
- Margens positivas por NIC I: seguimento com exames citopatológicos semestrais por um ano (Grau de Recomendação B – Rec B). Após dois exames citopatológicos negativos, com intervalo de seis meses, se assegurada inexistência de lesão residual, deve manter seguimento citopatológico trienal (Rec A).

- Um novo procedimento excisional estará indicado quando uma citologia mostrar H-SIL, ou biópsia com NIC II/III (Rec A).
- Um novo procedimento também está indicado quando o seguimento adequado não for possível (Rec A).

1.6.1.2. SOCIEDADE AMERICANA DE COLPOSCOPIA

No *guideline* da Sociedade Americana de Colposcopia, a conduta preferencial frente ao resultado de margens comprometidas na peça da conização é o seguimento colposcópico e avaliação do canal cervical em quatro a seis meses (Wright e cols., 2007).

1.6.1.3. PANORAMA DO SERVIÇO DE GINECOLOGIA DA SANTA CASA

No Serviço de Ginecologia da Santa Casa as duas possibilidades são oferecidas à paciente de baixo risco: seguimento citocolposcópico ou reconização.

Dá-se preferência ao seguimento citocolposcópico, contudo, a decisão final é tomada na dependência da idade, do desejo de gestações e da disponibilidade de seguimento da paciente. Assim como o Serviço de Ginecologia da Santa Casa, Malapati e cols. (2011) também frisam a importância de se empregar uma maior vigilância em relação ao seguimento de populações com dificuldade de acompanhamento, principalmente populações carentes, alvo do determinado estudo.

1.7. IMPACTO ECONÔMICO DO TRATAMENTO

Por se tratar de um procedimento ambulatorial seguro, de média complexidade e menores custos, a conização por CAF tem se colocado como o procedimento de escolha para o tratamento de lesões escamosas intraepiteliais do colo uterino (DataSus, 2012).

Estudo publicado em 1999, desenvolvido na Universidade da Califórnia, comparou diferentes algoritmos de manejo das LIEAGs detectadas ao citopatológico de 4000 mulheres e comparou seus impactos econômicos. O algoritmo do “ver e tratar”, baseado na imediata ressecção por CAF, foi o que demonstrou melhores taxas sobre o impacto econômico, associado a altas taxas de sucesso e baixas taxas de complicações . Tal metodologia demonstrou, no determinado estudo, redução de 41% nos custos em comparação ao algoritmo usual, que se baseia na realização de colposcopia com biópsias e posterior conização ou crioterapia (Holschneider e cols., 1999).

Atualmente no Brasil, no Sistema Único de Saúde (SUS), os custos e a complexidade dos diferentes procedimentos para tratamento das LIEAGs são bastante díspares. A amputação cônica do colo uterino com colpectomia em oncologia é considerada procedimento hospitalar, de alta complexidade, e gera um custo de R\$ 927,53. Já a conização do colo uterino (seja ela por

bisturi a frio ou CAF) é considerada um procedimento hospitalar, porém de “hospital-dia”, de média complexidade e gera um custo de R\$ 443,66. Em contraste, a exérese da zona de transformação do colo uterino (EZT), procedimento realizado com a CAF, que pode, muitas vezes, ser empregado para o tratamento das LIEAGs, é considerado um procedimento ambulatorial, de média complexidade, que gera um custo final de apenas R\$ 45,24 (DataSus, 2012).

2. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alonso I, Tomé A, Puig-Tintoré LM, Esteve R, Quinto L, Campo E *et al.* **Pre- and post-conization high-risk HPV testing predicts residual/recurrent disease in patients treated for CIN 2-3.** Gynecol Oncol. 2006 Nov;103(2):631-6.

American College of Obstetricians-Gynecologists. **ACOG Committee Opinion. Evaluation and management of abnormal cervical cytology and histology in the adolescent.** Obstet Gynecol 2006 Apr;107(4):963-8.

Arends MJ, Buckley CH, Wells M. **Aetiology, pathogenesis, and pathology of cervical neoplasia.** Journal of Clinical Pathology. 1998;5(2):96-103.

Balogli A, Uysal D, Bezircioglu I, Bicer M, Inci A. **Residual and recurrent disease rates following LEEP treatment in high-grade cervical intraepithelial lesions.** Arch Gynecol Obstet. 2010 Jul;282(1):69-73.

Beutner KR, Tyring S. **Human papillomavirus and human disease.** American Journal of Medicine. 1997;102(5A):9-15.

Boon ME, De Graafguilloud JC, Rietveld WJ. **Analysis of five sampling methods for preparation of cervical smears.** Acta Cytol. 1989 Nov/Dez;33(6):843-8.

Brockmeyer AD, Wright JD, Gao F, Powell MA. **Persistent and recurrent cervical dysplasia after loop electrosurgical excision procedure.** Am J Obstet Gynecol. 2005 May;192(5):1379-81.

Campion MJ, Ferris DG, di Paola FM, Reid RI. **Modern colposcopy: a practical approach.** Am Soc Colposcop and Cerv Path. 1991.

Cartier R. *In Cartier R. Colposcopia Prática.* 2^a Ed, São Paulo, Roca, 1986.

Chang DY, Cheng WF, Tornog PL. **Prediction of residual neoplasia based on histopathology and margin status of conization specimens.** Gynecologic Oncology. 1996;80:37-43.

Drezett J, Calallero M, Rodrigues RC, Lyra L, Pinto M, Rosas ABK. **Avaliação colpocitológica, colposcópica e histológica de 379 colos uterinos com teste de Schiller positivo.** Rev Ginecol Obstet. 1996;7(3):139-44.

Felix JC, Muderspach LI, Duggan BD, Roman LD. **The significance of positive margins in loop electrosurgical cone biopsies.** Obstet Gynecol. 1994 Dez;84(6):996-1000.

Foster AB, Simonds I. **A comparative study of efficacy and outcomes of large loop excision of the transformation zone procedure performed under general anaesthesia versus local anaesthesia.** Austr and New Zealand J of Obstet and Gynaecol. 2012;152:128–132.

Fusco E, Padula F, Mancini E, Cavaliere A, Grubisic G. **History of colposcopy: a brief biography of Hinselmann.** J Prenat Med. 2008 Abr;2(2):19-23.

Gardeil F, Barry-Walsh C, Prendiville W, Clinch J, Turner MJ. **Persistent intraepithelial neoplasia after excision of cervical intraepithelial grade III.** Obstet Gynecol. 1997;89(3):419-22.

Grismondi GL, Masin GP, Scivoli L, Marini A. **Cervical intraepithelial neoplasia. Therapeutical trends.** Clin Exp Obstet Gynecol. 1988;15(4):1812.

Gunnell AS, Tran TN, Torráng A, Dickman PW, Sparén P, Palmgren J, et al. **Synergy between cigarette smoking and human papillomavirus type 16 in cervical cancer in situ development.** Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006 Nov;15(11):2141-7.

Hamont VD, Ham VMA, Zanden PHSV, Keijser KG, Bulten J, Melchers WJ, et al. **Long term follow-up large loop excision of the transformation zone: evaluation of 22 years treatment of high-grade cervical intraepithelial neoplasia.** Int J Gynecol Cancer. 2006;16:615–619.

Hausen HZ, de Villiers EM. **Human papillomaviruses.** Annu Rev Microbiol. 1994;48:427-47.

Hausen HZ. **Papillomavirus infections – a major cause of human cancers.** Biochim Biophys Acta. 1996 Out;1288(2):55-78.

Hausen HZ. **Papillomaviruses in human cancers.** Proc Assoc Am Physicians. 1999 Nov-Dez;111(6):581-7.

Hausen HZ. **Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application.** Nat Rev Cancer. 2002 Mai;2(5):342-50.

Holowaty P, Miller AB, Rohan T, To T. **Natural history of dysplasia of the uterine cervix.** J Natl Cancer Inst. 1999 Fev 3;91(3):252-8.

Holschneider CH, Ghosh K, Montz FJ. **See-and-treat in the management of high-grade squamous intraepithelial lesions of the cervix: a resource utilization analysis.** *Obstet Gynecol.* 1999 Set;94(3):377-85.

Husseinzadehm N, Shbaro I, Wesseler T. **Predictive value of cone margins and pos-cone endocervical curettage with residual disease in subsequent hysterectomy.** *Gynecol Oncol.* 1989;33(2):198-200.

International Agency for Research on Cancer (IARC)/World Health Organization (WHO). IARC Screening Group. **Sistema de Bethesda 2001.** Disponível em: <http://screening.iarc.fr/atlasclassifbethesda.php?lang=4>. Acesso em janeiro de 2014.

INCA. **Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero Estimativa 2012 - Incidência de Câncer no Brasil.** Disponível em: <http://www.inca.gov.br>. Acesso em: janeiro de 2014.

INCA. Atlas de Mortalidade. Disponível em: <http://mortalidade.inca.gov.br/Mortalidade/>. Acesso em: outubro de 2013.

INCA/Ministério da Saúde. **Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero – Capítulo 6: Lesão intraepitelial de baixo grau** (pp65-71). 2011 Disponível em: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/controle_cancer ou <http://www.inca.gov.br>. Última atualização em 18/03/2014.

INCA/Ministério da Saúde. **Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero – Capítulo 7: Lesão intraepitelial de alto grau** (pp73-81). 2011 Disponível em: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/controle_cancer ou <http://www.inca.gov.br>. Última atualização em 18/03/2014.

Janthanaphan M, Wootipoom V, Tangsinmunkong K, Liabsuetrakul T. **Comparisson of success rate and complications of contour loop excision of transformation zone (C-LETZ) with cold knife conization (CKC) in high grade lesion (HGL) from colposcopic impression.** *J Med Assoc Thai.* 2009;92(12):1573-79.

Kuper H, Adami HO, Boffetta P. **Tobacco use, cancer causation and public health impact.** *J Intern Med.* 2002 Jun;251(6):455-66.

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.

Lubrano A, Medina N, Benito V, Arencibia O, Falcón JM, Leon L, *et al.* **Follow-up after LLETZ: a study of 682 cases of CIN 2 – CIN 3 in a single institution.** *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012 Mar;161(1):71-74.

Malapati R, Chaparala S, Cejtin HE. **Factors influencing persistence or recurrence of cervical intraepithelial neoplasia after loop electrosurgical excision procedure.** J Low Genit Tract Dis. 2011 Jul;15(3):177-9.

Massad LS, Ahdieh L, Benning L, Minkoff H, Greenblatt RM, Watts H, et al. **Evolution of cervical abnormalities among women with HIV-1: evidence from surveillance cytology in the women's interagency HIV study.** J Acquir Immune Defic Syndr. 2001 Ago;15(5):432-42.

Ministério da Saúde. **SIG TAP – Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS.** Disponível em: www.datasus.gov.br. Acesso em: dezembro de 2012.

Mints M, Gaberi V, Andersson S. **Miniconization procedure with C-LETZ conization electrode for treatment of cervical intraepithelial neoplasia: A Swedish study.** Acta Obst Gynecol Scand. 2006;85:218-23.

Mooring CE, O'Rourke PK, Kimble RM. **Large loop excision of transformation zone procedures used in the management of cytological abnormalities of the cervix.** Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2011;51:109–113.

Moscicki AB, Shiboski S, Hills NK, Powell KJ, Jay N, Hanson EN, et al. **Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women.** *The Lancet*. 2004 Nov;364(9446):1642-44.

Murdoch JB, Morgan PR, Lopes A, Monaghan JM. **Histological incomplete excision of cin after large loop excision of the transformation zone (LLETZ) merits careful follow-up, not retreatment.** Br J Obstet Gynecol. 1992;99(12):990-93.

Munk AC, Kruse AJ, van Diermen B, Janssen EA, Skaland I, Gudlaugsson E, et al. **Cervical intraepithelial neoplasia grade 3 lesions can regress.** *APMIS*. 2007 Dez;115:1409–14.

NHMRC. **Screening to prevent cervical cancer: guidelines for the management of asymptomatic woman with screen detected abnormalities.** NHMRC, 2005.

Oliveira PS1, Coelho CC, Cerqueira EF, Lopes FV, Fernandes MS, Monteiro DL. **Management of high grade squamous intraepithelial lesion of the cervix of adult women.** Rev Col Bras Cir. 2011 Jul-Aug;38(4):274-9.

Östor AG. **Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review.** Int J Gynecol Pathol. 1993 Apr;12(2):186-92.

Papanicolaou GN, Traut HF. **Cancer of the Uterus: The Vaginal Smear in Its Diagnosis.** Cal West Med. 1943 Ago;59(2):121–122.

Pereyra EAG, Guerra DMM, Fochi J, Fonseca AM, Pinotti J. **Indicações da colposcopia.** In: *Pereyra EAG. Atlas de colposcopia.* São Paulo, BYK Quimica, 1994:8.

Pessini SA, Salcedo MMP, Anselmi MCB, Bassols KPM, Fridman FZ, Uratani F. **Neoplasias intra-epiteliepiteliais do trato genital inferior.** In Silveira GPG, Pessini SA, Silveira GGG. *Ginecologia baseada em evidências*, 3ª Ed. São Paulo, Atheneu, 2012;32:349-378.

Phelps JY, Ward JA, Szigeti J, Bowland CH, Mayer AR. **Cervical cone margins as a predictor for residual dysplasia in post-cone hysterectomy specimens.** *Obstet Gynecol.* 1994;84:128-30.

Prediville W, Cullimore J, Norman S. **Large loop excision of the transformation zone (LLETZ). A new method of management for women with cervical intraepithelial neoplasia.** *Br J Obstet Gynaecol.* 1989;96:1054-60.

Ramchandani SM, Houck KL, Hernandez E, Gaughan JP. **Predicting Persistent/Recurrent Disease in the Cervix After Excisional Biopsy.** *Med Gen Med.* 2007;9(2):24.

Reich O, Lahousen M, Pickel H, Tamussino K, Winter R. **Cervical intraepithelial neoplasia III: long term follow up after cold-knife conization with involving margins.** *Obstet Gynecol.* 2002;99:193-196.

Richart RM. **Cervical intraepithelial neoplasia.** *Pathol Annu.* 1973;8:301-28.

Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N et al. **Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis.** *Lancet Infect Dis.* 2007 Jul;7(7):453-9.

Sarian LO, Derchain SF, Andrade LA, Tambascia J, Morais SS, Syrjänen KJ. **HPV DNA test and Pap smear in detection of residual and recurrent disease following loop electrosurgical excision procedure of high-grade cervical intraepithelial neoplasia.** *Gynecol Oncol.* 2004 Jul;94(1):181-6.

Siriaree S, Srisomboon J, Kietpeerakool C, Khunamompong S, Siriaunkgul S, Natpratan A, et al. **High-grade squamous intraepithelial lesion with endocervical cone margin involvement after cervical loop electrosurgical excision: what should a clinician do?** *Asian Pac J Cancer Prev.* 2006 Jul-Sep;7(3):463-6.

Sherman ME, Abdul-Karim FW, Berek JS, Powers CN, Sidawy MK, Tabbara SO. **Atypical Squamous Cells.** In *Solomon D, Nayar R. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology*, 2ª Ed. Nova Iorque, Springer, 1994-2004;4:67-87.

Syrjanen K. **Current concepts of human papillomavirus infection in the genital tract and intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma.** *Obstetric Gynecol Surv.* 1984;39:252.

Tyler LN, Andrews N, Parrish RS, Hazlett LJ, Korourian S. **Significance of margin and extent of dysplasia in loop electrosurgery excision procedure biopsies performed for high-grade squamous intraepithelial lesion in predicting persistent disease.** *Arch Pathol Lab Med.* 2007 Apr;131(4):622-4.

Vedel P, Jakobsen H, Kryger-Baggesen N, Rank F, Bostofte E. **Five-years follow up for patients with cervical intraepithelial neoplasia in the cone margins after conization.** *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003;50:71-76.

Wang T, Kong WM, Li BZ, Wu YM. **Clinical management of patients with positive excision margin after cervical conisation: analysis of 148 cases.** *Zhonghua Yi Xue Za Zhi,* 2008 Mai20;88(19):1331-4.

World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. *Globocan 2008.* Lyon, 2008. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr/> Acesso em 2012.

Woo YL, Badley C, Jackson E, Crawford R. **Long-term cytological and histological outcomes in women managed with loop excision treatment under local anaesthetic for high-grade cervical intraepithelial neoplasia.** *Cytopathol.* 2011;22:334–39.

Wright TC, Gatscha RM, Luff RD, Prey MU. **Epithelial Cell Abnormalities: Squamous.** *In Solomon D, Nayar R. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology, 2^a Ed.* Nova Iorque, Springer, 1994-2004;5:89-121.

Wright TCJ, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. **2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ.** *Am J Obstet Gynecol.* 2007;4(197):340-54.

3. JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS

3.1. JUSTIFICATIVA

A presença de anormalidades cervicais relacionadas à neoplasia invasora ou à lesão intraepitelial escamosa cervical é frequente na população brasileira.

Reconhecendo a história natural do câncer de colo uterino, é possível dizer que se trata de uma neoplasia evitável, tendo em vista que é possível interferir de forma contundente nos processos relacionados à sua evolução para doença invasora.

É sabido que, utilizando-se de qualquer forma de tratamento excisional, ocorre redução de até 95% de progressão das neoplasias intraepiteliais até neoplasias invasoras (Hamont, 2006).

A acessibilidade a um método seguro, eficaz, de baixa complexidade e baixo custo é fundamental quando se opta entre as diversas modalidades de tratamento. Neste sentido, a cirurgia de alta frequência tem se destacado como método de eleição.

O presente trabalho visa descrever a experiência do Serviço de Ginecologia da Santa Casa na realização desta técnica cirúrgica, principalmente no que diz respeito ao comprometimento de margens de ressecção.

Há poucos trabalhos descrevendo os desfechos relacionados ao CAF, especialmente no que se refere a sua segurança, e taxas de sucesso clínico. Além disso, os poucos relatos disponíveis se referem a uma amostra reduzida.

3.2. OBJETIVO PRINCIPAL:

Estimar a prevalência de margens comprometidas por lesão intraepitelial escamosa em peças de conização por cirurgia de alta frequência (CAF) realizadas no Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre (CHSCPA) pelo Serviço de Ginecologia.

3.3. OBJETIVOS SECUNDÁRIOS:

3.3.1. Comparar a profundidade das peças de CAF que apresentaram limites comprometidos com aquelas que apresentaram limites livres.

3.3.2. Identificar o tipo de lesão (baixo ou alto grau) presente junto à margem da peça com limites comprometidos.

3.3.3. Identificar o tipo de margem comprometida (endo ou ectocervical).

3.3.4. Analisar a idade como fator de risco para limites comprometidos.

3.3.5. Estimar a frequência do tabagismo entre as pacientes que apresentaram limites comprometidos e analisá-la como fator de risco para limites comprometidos.

4. ARTIGO CIENTÍFICO

ANALYSIS OF SURGICAL MARGINS OF CERVICAL CONIZATION SPECIMENS BY LEEP FOR SIL IN A REFERECE CENTER IN BRAZIL – PREVALENCE, CHARACTERISTICS AND ASSOCIATED FACTORS.

**Todeschini DP, Pessini SA, Salcedo MMBP, Morais EFM, Vieira GB, Ré C,
Silveira GPG.**

ABSTRACT

Background: The squamous intraepithelial lesion (SIL) is the precursor of invasive cervical cancer and has great prevalence in our population. It has great cure rates, so that, the invasive disease can be easily preventable. The conization by loop electrosurgical excision procedure (LEEP) is a practice, low cost and with less complications method. **Objectives:** To describe the experience of the Department of Gynecology of Santa Casa in performing this surgical technique, especially regarding the commitment of margins. **Methods:** We performed a 10-year retrospective study and reviewed 713 files of patients who had undergone LEEP from January/2002 to January/2012. Surgical

specimen size, diagnosis, margins status, age and tobacco abuse were recorded. Results: After excluding incomplete data and surgical specimen with invasive/glandular disease we obtained 425 cases with SIL diagnosis. 291 (68.5%) presented free margins and 134 (31.5%), positive margins (43.3% endocervical, 12.7% ectocervical and 44.0% both). Age (difference mean age of more 3.3 years) and lesion grade (CIN 3) presented correlation with positive margins ($p = 0.002 / < 0.001$, respectively). Profundity and tobacco abuse not reach statistical significance. Conclusions: Our study corroborates the data already described, with prevalence of positive margins of LEEP conization similar to those described by the traditional technique (cold-knife), demonstrating that LEEP, besides being faster, less expensive and with lower complications rates, presents similar results in terms of positive margins. Follow-up data of those patients are needed for a better assessment of the residual/recurrent disease in this population.

Keywords: Squamous intraepithelial lesion, cervical conization, loop electrosurgical excision procedure, margins.

INTRODUCTION:

According to Instituto Nacional do Câncer (INCA, 2012), the cervical cancer is the third most common tumor among women in Brazil. In the 1990s, 70% of diagnosed cases were of invasive disease, however, due to the greater range of tests for prevention, such as Pap-smear, currently 44% of cases present as non-invasive disease at the diagnosis, lesions denominated as squamous intraepithelial lesions (SIL) and glandular intraepithelial lesions (INCA, 2012).

The cervical squamous intraepithelial lesion, a precursor lesion of cervical cancer, has a high prevalence and is often associated with infection with Human Papillomavirus (HPV) high oncogenic potential (subtypes 16 and 18, mostly). The diagnosis is made by cytological examination, the Schiller test, colposcopy and histopathology.

According to the classification of Bethesda (2001), cervical squamous intraepithelial lesions are divided into low-grade squamous intraepithelial lesions (L-SIL) and high-grade squamous intraepithelial lesions (H-SIL) (Sherman et al., 2004; Wright et al., 2004; IARC).

The L-SIL's are the previously denominated cervical intraepithelial neoplasia grade one (CIN I). They affect one third of the thickness of the

epithelium and have greater tendency to regression. The H-SIL's represent CIN II and CIN III and correspond to the involvement of two-thirds to the entire thickness of the epithelium, with the possibility of progression to invasive lesion in up to 10 % of cases (Richart, 1973).

Considering treatment, the L-SIL's can be managed with expectant management with cytological and colposcopic control. H-SIL's should be treated with excisional techniques. The excision technique used for the treatment of H-SIL is the conization, which can be realized by the traditional technique, with a cold knife, or by LEEP, which uses high frequency alternating electrical currents for cutting and cauterizing (Prendville et al, 1989; INCA/Brazilian Health Ministry, 2011; Woo et al, 2011).

Since the emergence of techniques for high-frequency surgery, first described in 1989 by Prendville, conization by LEEP has become election for treatment of SIL in some specialized services. Conization by LEEP presents itself as a safe, fast, practical, lower cost and with lower rates of complications when compared to traditional conization. Moreover, it's a procedure that can be easily learned and performed in ambulatorial patients, using local anesthesia (Mints et al, 2006; Woo et al, 2011; Foster et al, 2012).

According Hamont (2006), it is considered a successful treatment when there was no recurrence in a follow-up period of 24 months, reaching success rates ranging between 81-98 %. The great majority of treatment failures occurs within the first two years of follow-up, and may occur due to failure of

the initial treatment - residual disease - or the appearance of new lesions - recurrence of the disease.

The presence of positive cone margins, either by cold knife or LEEP, can be seen as a marker of increased risk of residual disease or recurrence (Murdoch et al, 1992; Felix et al, 1994; Phelps et al, 1994; Chang et al, 1996; Gardeil et al, 1997). Over the years, many studies have been performed demonstrating the largest association of positive margins with the occurrence of residual/recurrent disease, but this data are still controversial. These studies demonstrate that the prevalence of residual lesions in hysterectomy pathological specimens post-cone ranges from 16.5 to 85 % in case of the positive margins and 5 to 23% in cases of negative ones (Murdoch et al, 1992; Felix et al, 1994; Phelps et al, 1994; Gardeil et al, 1997). Thus, it is concluded that, even with free margins, hysterectomy pathological specimens post-conization for cervical intraepithelial lesion may present residual lesion (Phelps et al, 1994; Chang et al, 1996). On the other hand, the absence of involved margins makes the possibility of persistence of advanced lesions very remote (Chang et al, 1996).

Another controversial issue in the literature is the correlation between the type of compromised margin (endocervical, ectocervical or both) and outcomes in relation to residual or recurrent disease. Reich (2002), in a large study which followed 390 patients with positive margins for CIN III in cold-knife conizations, showed 22% of persistence or recurrence of disease, and this outcome was significantly more frequent in patients with both margins

(endocervical and ectocervical) compromised. On the other hand, Vedel (2003), in a study with similar numbers of patients (385) did not show the influence of the location of compromised margins on the persistence or recurrence of the disease. Other studies, however, show that the commitment of endocervical margins would have greater influence on the risk of residual disease/recurrence (Husseinzadehm et al, 1989; Ramchandani et al, 2007).

This study aims to estimate the prevalence of positive margins for cervical squamous intraepithelial lesions in LEEP conization specimens surgeries performed at the Department of Gynecology of Santa Casa Hospital Complex at a ten-year period (January 2002 to January 2012), as well as determine the type of lesion (low or high grade) and kind of positive margin (ectocervical, endocervical or both). The study also aims to evaluate the association between age and smoking as risk factors for positive margins.

MATERIALS AND METHODS

The study was conducted by analyzing files of patients who had undergone cervical conization by LEEP at the Complexo Hospitalar Santa Casa in the city of Porto Alegre, in southern Brazil. The study took place from January 2002 to January 2012. Patients with invasive or glandular disease and patients with insufficient data or fragmentation of the surgical specimen were excluded from the study.

The variables studied were age, tobacco abuse (current or past), immunodeficiency (HIV, chronic renal failure, kidney or liver transplantation), results of previous colposcopy and Pap-smear test, size of the surgical specimen (average diameter and profundity), margin status (positive or negative cone margins), local of positive margins (endocervical, ectocervical or both).

The protocol was approved by the ethics committee of the institution/Plataforma Brasil (protocol n. 359.719/13), under the supervision of Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA) (protocol n. 1633/12).

STUDY DESIGN AND STATISTICAL ANALYSIS

Continuous variables were described by mean and standard deviation (SD) and categorical variables as absolute and relative frequencies.

To compare means between groups, Student's t-test was applied. For comparison of proportions, the chi-square test was used.

In case of statistical significance testing of adjusted residuals was applied.

The level of significance was set at 5%. Analyses were performed using SPSS version 21.0.

RESULTS

Seven hundred thirteen records of patients undergoing LEEP conization in a 10-year period were reviewed. Six cases were excluded due to insufficient data and one was excluded because fragmentation of the surgical specimen (loss of 1 % of the sample).

Of the remaining 706 cases, the prevalence of lesion in the surgical specimen was about 62.7% (443 cases). Twelve cases were excluded because they have invasive lesion (eight cases - 1.2%: four of cervical squamous cell carcinoma - 0.6% and four of cervical adenocarcinoma - 0.6%), microinvasive lesion (two cases - 0.3%), glandular intraepithelial lesion (one case - 0.1%) or when the invasion can not be excluded (one case - 0.1%), taking a prevalence of 61.0% (431 cases) of squamous intraepithelial lesions in the total of the sample (Table 1).

The mean age of patients included in the study was 34.2 years (SD + / - 10.1 years). Data of immunosuppression and smoking were found in 407 of 431 files. Thirty-nine patients (9.6%) have some kind of immunosuppression (19 to 48.7%: HIV/AIDS; 1 to 2.6%: chronic renal failure; 17 to 43.6%: kidney transplantation; 2 to 5.1%: liver transplantation). Seventy-two patients (17.7%) were smokers and three patients (0.7 %) were ex-smokers (Table 1).

Evaluating indications for LEEP conization, we identified 90.3% of abnormal Pap-smear prior to procedure (CIN II/CIN III: 44.6%; CIN I/abnormalities consistent with HPV infection: 28.7%; ASCUS/AGC: 16.0%; abnormalities consistent with carcinoma: 1%) and 85.6% of abnormal colposcopy prior to procedure (Table 1; Figure 1).

The mean largest diameter of the specimens diagnosed with SIL was 1.92 cm (SD \pm 0.54cm) and the mean depth was 0.74cm (SD \pm 0.35cm). The presence of lesion in surgical specimens was characterized as follows: 145 cases (33.6%) with CIN I at diagnosis, 129 (29.9%) with CIN II and 157 (36.4%) with CIN III (Table 2).

Four hundred and twenty-five specimens were evaluated for the commitment of margins. Six specimens (1.4%) were excluded from the analysis because the limits of the surgical specimens were not evaluated. Among the analyzed, 291 (68.5 %) presented free limits and 134 (31.5%) had positive margins (Figure 2). The L-SIL showed 20.9% of positive margins, while the H-SIL showed 36.8% of them committed (Figure 3), with higher grade lesions (CIN III) as responsible for the largest increase in the commitment margins of the H-SIL.

Considering the lesion grade present in specimens, the CIN III showed higher correlation with positive margins (55.2% versus 27.1% free margins), whereas CIN I and CIN II showed higher correlation with free margins (38.8%

free margins versus 22.4% of positive margins for CIN I and 34.0% of free margins versus 22.4% of positive margins for CIN II) ($p < 0.001$) (Table 3).

Regarding the location of the commitment, 58 specimens (43.3%) had the endocervical margin positive, 17 (12.7%) the ectocervical and 59 specimens (44.0%) had both committed margins (Figure 4).

Regarding the involvement of margins, age and grade of lesion (H-SIL) were statistically significant. The difference in mean age, although significant, was minor. The mean age of patients with positive margins was 36.4 years ($SD \pm 10.5$ years), while the mean age of patients with negative margins was 3.3 years lower – 33.1 years ($SD \pm 9.7$ years) ($p = 0.002$) (Table 3).

Depth and smoking variables showed no statistical correlation with the involvement of margins. Specimens with positive margins had a mean depth of 0.69cm ($SD \pm 0.32$ cm), while the specimens with negative margins had an mean depth of 0.76cm ($SD \pm 0.36$ cm) ($p = 0.056$). The frequency of smoking was similar between the two groups (22.8% of smokers and ex-smokers among patients with positive margins and 16.3% among those with negative margins) ($p = 0.291$) (Table 3).

DISCUSSION

The prevalence of positive margins of cervical conization found in this study (31.5% of SIL positive margins – both low or high grade) meets the worldwide published data, which show rates ranging from 18.6 to 42.0% of positive margins (Chang et al, 1996; Woo et al, 2010; Lubrano et al, 2012).

When comparing specific data regarding positive margins with H-SIL (36.8% of compromised margins in our study), the data are even more similar, for example, compared to 42.0% found by Woo et al. (2011). Still analyzing the involvement of margins by H-SIL, Woo et al. (2011) also showed, as in our analysis, that patients with CIN III is more likely to present positive margins to when compared to patients with CIN II ($p < 0.001$), confirming that the severity of injury influences the commitment of margins, as evidenced Ramchandani et al. (2007).

In our study, we found a prevalence of positive margins arranged as follows: 12.7% of ectocervical involvement, 43.3% of endocervical involvement and 44.0% of commitment of both limits. In the literature, these values vary widely - some studies show the ectocervical involvement ranging from 17 to 55%, the endocervical 10.8 to 44.0 % and the commitment of both turning around 55% (Reich et al, 2002; Ramchandani et al, 2007; Lubrano et al, 2012). Many studies not even mention these values. Important data to be

alert in our study is the greater involvement of endocervical and both margins, which are cited in some studies as major risk factors for residual or recurrent disease (Husseinzadehm et al, 1989; Reich et al, 2002; Ramchandani et al, 2007). However, this conclusion, in our population, could only be established whether a follow-up study was conducted.

Still thinking on the prevalence of positive margins in published studies, few articles are specific to assess the involvement of margins in cases of conization only by LEEP. The development of more specific studies of LEEP becomes important, once the LEEP is a safe, fast, low cost and with lower complications rates procedure when compared with the traditional procedure (cold-knife conization). However, the demonstration that the data from this study (specific of LEEP) are similar to others (which include both LEEP and cold-knife conization), confirms the great importance that LEEP must acquire among us.

When analyzing age as a risk factor for the positive margins, our study found statistical significance, but with a difference in mean age very little expressive in clinical practice (difference in mean age of 3.3 years more for patients with the positive margins – $p = 0.002$). Few studies in the literature show that analysis. Ramchandani et al. (2007) performed this analysis, but it showed no significance. The mean age of patients who undergo the procedure varies about 34-39 years in the literature, similar to that found in the present study (Reich et al, 2002; Ramchandani et al, 2007; Lubrano et al, 2012).

Great part of the published studies about the involvement of margins in conization are follow-up studies (the average follow-up time of them varies widely, from 6 months to 19 years). These studies demonstrate the monitoring with cytology, colposcopy, histopathology or, in most cases, with data analysis after conducting post-cone hysterectomy, allowing an appropriate assessment of indices of persistence and recurrence of the disease (Vedel et al, 1993; Phelps et al, 1994; Reich et al, 2002; Ramchandani et al, 2007; Woo et al, 2010; Lubrano et al, 2012). Literature data show, based on this monitoring, residual disease/recurrence ranging from 16.5 to 85% in case of positive margins and 5 to 23% in case of negative ones (Murdoch et al, 1992; Felix et al, 1994; Phelps et al, 1994; Gardeil et al, 1997).

The present study aimed to evaluate an overview of the experience of the Department of Gynecology of the Santa Casa Hospital of Porto Alegre, proposing to stipulate epidemiological data on the evaluation of LEEP specimens of the period. As the present study did not assess the follow-up of the patients, unlike other studies cited above, it can't evaluate data related with residual disease or recurrence in this population.

An adequate analysis of the follow-up of these patients with positive margins is of great importance to our Department, so that we can extrapolate the data of residual disease and its recurrence to our population.

TABLE 1 – SAMPLE CHARACTERIZATION

Variables	n = 431
Age (years) – mean \pm SD	34.2 \pm 10.1
Immunosuppression – n/total (%)	39/407 (9.6)
HIV	19/39 (48.7)
Chronic renal failure	1/39 (2.6)
Kidney transplantation	17/39 (43.6)
Liver transplantation	2/39 (5.1)
Tobacco abuse – n/total (%)	
Non smoking	332/407 (81.6)
Smoking	72/407 (17.7)
Ex-smoking	3/407 (0.7)
Previous colposcopy – n/total (%)	
Normal	59/411 (14.4)
Abnormal	352/411 (85.6)

FIGURE 1 – PREVALENCE OF PRIOR CYTOPATHOLOGIC FINDINGS IN PATIENTS WITH CERVICAL SQUAMOUS INTRAEPITHELIAL LESIONS

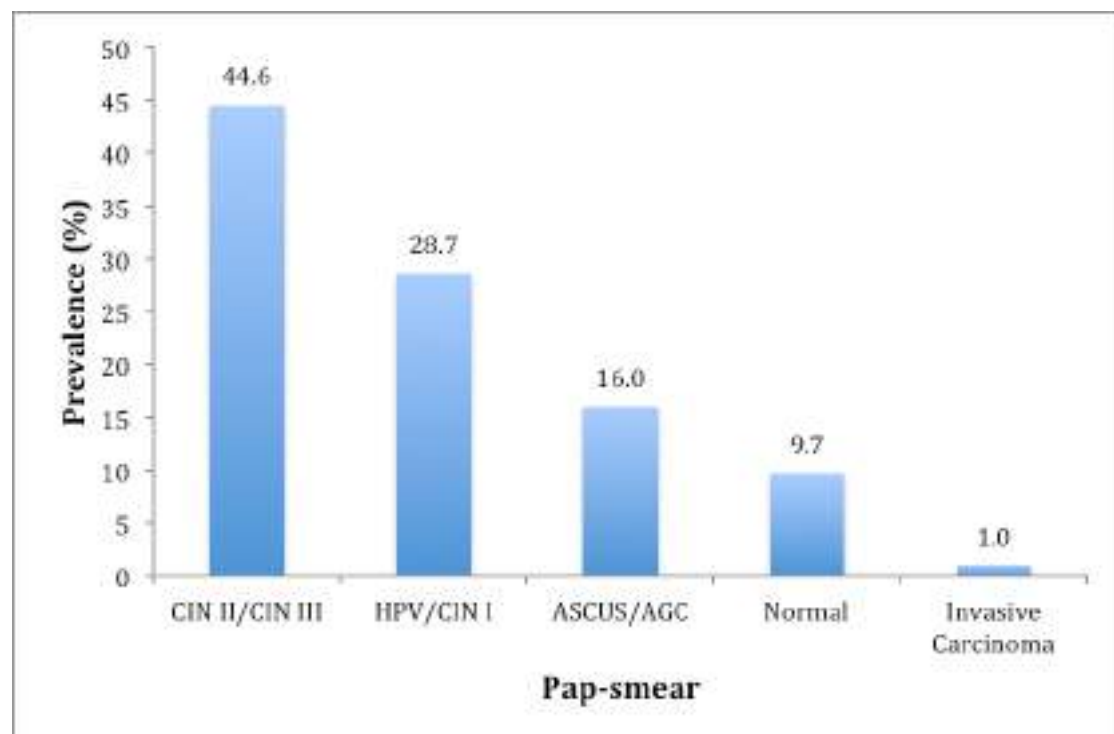


TABLE 2 – SURGICAL SPECIMENS CHARACTERIZATION

Variables	n = 431
Largest diameter – mean \pm SD	1.92 \pm 0.54
Depth (cm) - mean \pm SD	0.74 \pm 0.35
Lesion grade – n (%)	
CIN I	145 (33.6)
CIN II	129 (29.9)
CIN III	157 (36.4)

FIGURE 2 – COMMITMENT OF MARGINS CHARACTERIZATION

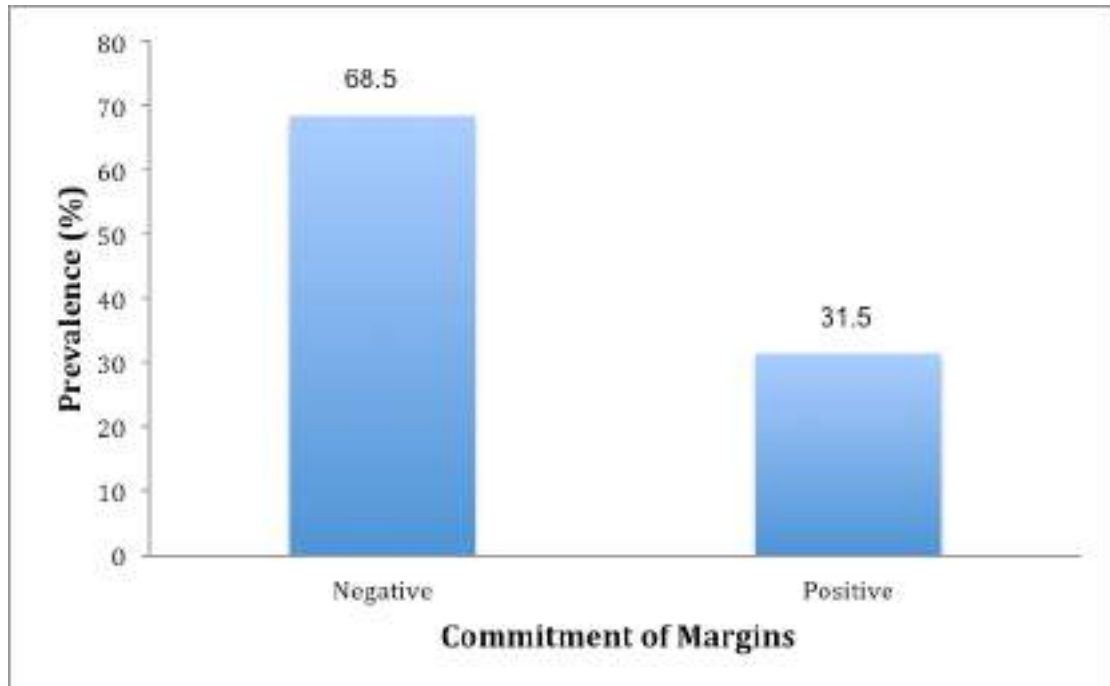


FIGURE 3 – COMMITMENT OF MARGINS RELATED TO LESION GRADE

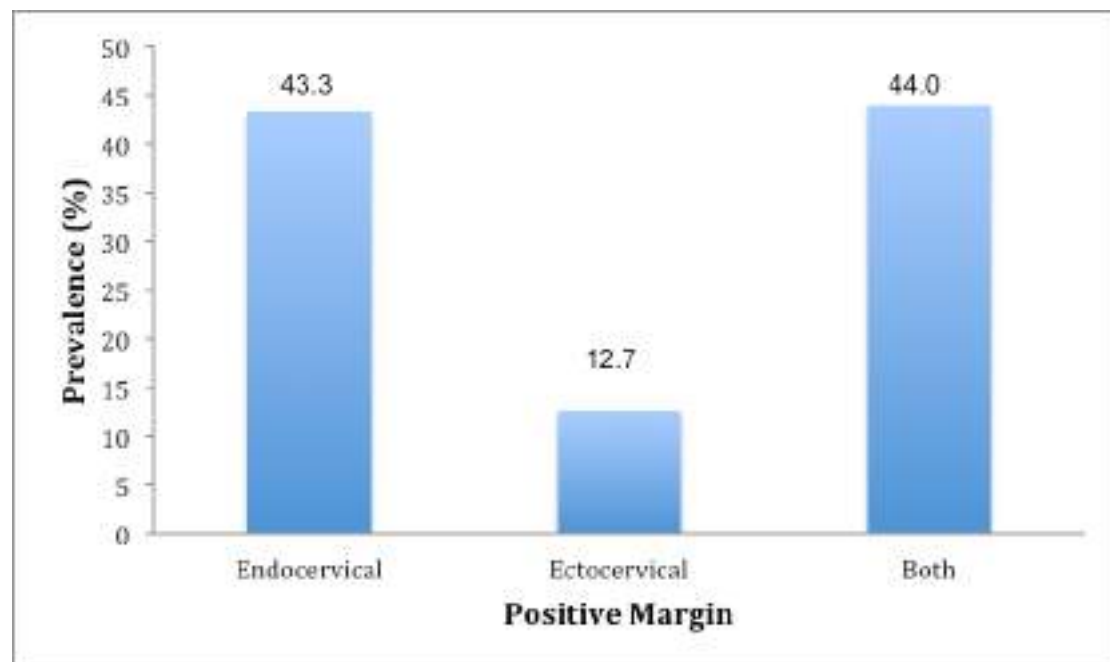


TABLE 3 – ASSOCIATION OF VARIABLES WITH POSITIVE MARGINS

Variables	Negative Margins	Positive Margins	p
Age (years) – mean ± SD	33.1 ± 9.7	36.4 ± 10.5	0.002
Depth (cm) – mean ± SD	0.76 ± 0.36	0.69 ± 0.33	0.056
Lesion grade – n (%)			< 0.001
CIN I	113 (38.8)*	30 (22.4)	
CIN II	99 (34.0)*	30 (22.4)	
CIN III	79 (27.1)	74 (55.2)*	
Tobacco abuse – n (%)			0,291
Non smoking	230 (83.6)	98 (77.2)	
Smoking	43 (15.6)	28 (22.0)	
Ex-smoking	2 (0.7)	1 (0.8)	

* Statistically significant association by the adjusted residuals test at 5% significance.

FIGURE 4 – LOCATION OF POSITIVE MARGIN



REFERENCES

Chang DY, Cheng WF, Tornog PL. **Prediction of residual neoplasia based on histopathology and margin status of conization specimens.** Gynecologic Oncology. 1996;80:37-43.

Felix JC, Muderspach LI, Duggan BD, Roman LD. **The significance of positive margins in loop electrosurgical cone biopsies.** Obstet Gynecol. 1994 Dez;84(6):996-1000.

Foster AB, Simonds I. **A comparative study of efficacy and outcomes of large loop excision of the transformation zone procedure performed under general anaesthesia versus local anaesthesia.** Austr and New Zealand J of Obstet and Gynaecol. 2012;152:128–132.

Gardeil F, Barry-Walsh C, Prendiville W, Clinch J, Turner MJ. **Persistent intraepithelial neoplasia after excision of cervical intraepithelial grade III.** Obstet Gynecol. 1997;89(3):419-22.

Hamont VD, Ham VMA, Zanden PHSV, Keijser KG, Bulten J, Melchers WJ, *et al.* **Long term follow-up large loop excision of the transformation zone: evaluation of 22 years treatment of high-grade cervical intraepithelial neoplasia.** Int J Gynecol Cancer. 2006;16:615–619.

Husseinzadehm N, Shbaro I, Wesseler T. **Predictive value of cone margins and pos-cone endocervical curettage with residual disease in subsequent hysterectomy.** Gynecol Oncol. 1989;33(2):198-200.

International Agency for Research on Cancer (IARC)/World Health Organization (WHO). IARC Screening Group. **Sistema de Bethesda 2001.** Disponível em: <http://screening.iarc.fr/atlasclassifbethesda.php?lang=4>. Acesso em janeiro de 2014.

INCA. **Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero Estimativa 2012 - Incidência de Câncer no Brasil.** Disponível em: <http://www.inca.gov.br>. Acesso em: janeiro de 2014.

INCA. Atlas de Mortalidade. Disponível em: <http://mortalidade.inca.gov.br/Mortalidade/> Acesso em: outubro de 2013.

Lubrano A, Medina N, Benito V, Arencibia O, Falcón JM, Leon L, *et al.* **Follow-up after LLETZ: a study of 682 cases of CIN 2 – CIN 3 in a single institution.** Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2012 Mar;161(1):71-74.

Mints M, Gaberi V, Andersson S. **Miniconization procedure with C-LETZ conization electrode for treatment of cervical intraepithelial neoplasia: A Swedish study.** *Acta Obst Gynecol Scand.* 2006;85:218-23.

Murdoch JB, Morgan PR, Lopes A, Monaghan JM. **Histological incomplete excision of cin after large loop excision of the transformation zone (LLETZ) merits careful follow-up, not retreatment.** *Br J Obstet Gynecol.* 1992;99(12):990-93.

Phelps JY, Ward JA, Szigeti J, Bowland CH, Mayer AR. **Cervical cone margins as a predictor for residual dysplasia in post-cone hysterectomy specimens.** *Obstet Gynecol.* 1994;84:128-30.

Prediville W, Cullimore J, Norman S. **Large loop excision of the transformation zone (LLETZ). A new method of management for women with cervical intraepithelial neoplasia.** *Br J Obstet Gynaecol.* 1989;96:1054-60.

Ramchandani SM, Houck KL, Hernandez E, Gaughan JP. **Predicting Persistent/Recurrent Disease in the Cervix After Excisional Biopsy.** *Med Gen Med.* 2007;9(2):24.

Reich O, Lahousen M, Pickel H, Tamussino K, Winter R. **Cervical intraepithelial neoplasia III: long term follow up after cold-knife conization with involving margins.** *Obstet Gynecol.* 2002;99:193-196.

Richart RM. **Cervical intraepithelial neoplasia.** *Pathol Annu.* 1973;8:301-28.

Sherman ME, Abdul-Karim FW, Berek JS, Powers CN, Sidawy MK, Tabbara SO. **Atypical Squamous Cells.** *In Solomon D, Nayar R. The Bethesda System for Reporting Cervical Citology, 2^a Ed.* Nova Iorque, Springer, 1994-2004;4:67-87.

Vedel P, Jakobsen H, Kryger-Baggesen N, Rank F, Bostofte E. **Five-years follow up for patients with cervical intraepithelial neoplasia in the cone margins after conization.** *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003;50:71-76.

Woo YL, Badley C, Jackson E, Crawford R. **Long-term cytological and histological outcomes in women managed with loop excision treatment under local anaesthetic for high-grade cervical intraepithelial neoplasia.** *Cytopathol.* 2011;22:334-39.

Wright TCJ, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. **2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ.** *Am J Obstet Gynecol.* 2007;4(197):340-54.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo avaliou o panorama geral da experiência do serviço de Ginecologia do Complexo Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, determinando os dados epidemiológicos sobre a avaliação das peças de conização por CAF em um período de dez anos. Os dados encontrados de prevalência de comprometimento de margens mostraram-se concordantes com os dados já publicados na literatura mundial.

A média dos maiores diâmetros e as profundidades das peças não demonstraram correlação com o comprometimento de margens. Da mesma maneira, o tabagismo (atual ou passado) também não demonstrou influência sobre o comprometimento de margens.

Por não avaliar o seguimento das pacientes, o presente estudo, diferentemente dos demais citados ao longo da dissertação, não está apto para, em relação a esta amostra, avaliar dados relacionados à doença residual ou recorrência dela nesta população.

É de grande importância para o nosso serviço uma adequada análise do acompanhamento destas pacientes que apresentaram limites comprometidos para que possamos extrapolar os dados em relação à doença residual e recidiva da mesma em relação ao acompanhamento da nossa população.

6. ANEXOS

6.1. ANEXO 1 – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

COMPLEXO HOSPITALAR SANTA CASA DE PORTO ALEGRE
SERVIÇO DE GINECOLOGIA-SETOR DE PATOLOGIA DO TRATO GENITAL
INFERIOR E COLPOSCOPIA

IDENTIFICAÇÃO/Endereço:

Equipe/médico assistente: _____ Médico responsável: _____

Idade: _____ Método contraceptivo: _____ DUM: _____
Paridade: _____ IRS: _____ nº total de parceiros: _____
Comorbidades associadas: _____

Motivo do encaminhamento: _____

Resultado da citologia (data) _____ Laborat: _____

COLPOSCOPIA:

JEC _____

ZT _____

TESTE DE SCHILLER _____

VULVOSCOPIA: _____


VAGINOSCOPIA: _____

PROCEDIMENTO INDICADO:
 BIÓPSIA RESSECÇÃO DA LESÃO LLETZ CONE LEEP EM PEÇA ÚNICA
 CONE LEEP EM 2-3 PEÇAS

ALÇA UTILIZADA:
CORRENTE EMPREGADA EM CUT/LOW BLEND:
CORRENTE EMPREGADA EM BLEND/HI BLEND:
ANESTESIA: sim não
RESULTADO ANATOMOPATOLÓGICO: _____

CONDUTA: ALTA AMBULATORIAL FOLLOW UP RE-CONE

6.2. ANEXO 2 – CONSENTIMENTO PÓS INFORMADO PARA REALIZAÇÃO DA CONIZAÇÃO POR CAF


 SANTA CASA
 INSTITUIÇÃO DE SAÚDE

Consentimento Informado para a realização de Cirurgia de Alta Frequência (CAF)

Nome paciente: _____ Idade: _____
 Endereço: _____
 Cidade: _____ Telefone: _____
 Registro Hospitalar: _____ NIP: _____
 RG: _____ Data de Nascimento: _____

Declaro que o Doutor _____ CRM _____
 explicou-me e que eu entendi que devo me submeter:

1. Cirurgia de Alta Frequência com retirada de parte do colo uterino.
2. Descrição da técnica do procedimento:
 - posição ginecológica, introdução de espéculo vaginal, realização de colposcopia e identificação da lesão no colo do útero; limpeza do colo do útero e anestesia local, que pode ser por spray, pomada anestésica ou injeção de anestésico local e colocação de placa de metal sob a nádega;
 - realização do procedimento com retirada de parte do colo do útero através de Cirurgia de Alta Frequência e cauterização após para evitar hemorragia;
 - possibilidade de colocação de tampão vaginal (gaze dentro da vagina) ou realização de pontos, caso ocorra um pequeno sangramento após a cauterização (o tampão deve ser retirado em casa após 8-12 horas);
 - encaminhamento da parte retirada do colo do útero para exame anatomopatológico.
3. Existe a possibilidade de ocorrer algumas complicações como hemorragia, infecção, persistência de parte da lesão, possibilidade de diagnosticar-se câncer, dificuldade para gestação e risco de abortamento numa próxima gestação (risco extremamente pequeno), entre outras, que são inerentes ao procedimento, que não demonstram inabilidade da equipe médica e que podem ocorrer por situações clínicas individuais não previsíveis.
4. Existe a possibilidade de que seja necessário uma complementação da cirurgia num outro momento caso tenha-se o diagnóstico de que parte da lesão tenha ficado no colo do útero; isso poderá ser realizado por uma nova Cirurgia de Alta Frequência, por cirurgia convencional no Bloco Cirúrgico ou por outra forma que a Equipe Médica achar mais conveniente para o seu caso.

Porto Alegre, _____ de _____ de 200 _____

_____ assinatura do paciente

_____ assinatura do(a) médico(a)

_____ testemunha

_____ responsável

6.3. ANEXO 3 - PARECER COMITÊ DE ÉTICA – UFCSPA

Parecer Consubstanciado de Projeto de Pesquisa


Título do Projeto: Análise do comprometimento de margens cirúrgicas de peças de conização por cirurgia de alta frequência (CAF) de colo uterino por lesão intraepitelial escamosa cervical - prevalência, características e fatores associados	
Pesquisador Responsável Gustavo Py Gomes da Silveira	Parecer 1633/12
Data da Versão 22/03/2012	Cadastro 539/12
Data do Parecer 19/04/2012	
Grupo e Área Temática III - Projeto fora das áreas temáticas especiais	
Objetivos do Projeto	
Estimar a prevalência de margens comprometidas por lesão intraepitelial escamosa em peças de conização por cirurgia de alta frequência (CAF) realizadas no Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre (CHSPA) pelo Departamento de Ginecologia.	
Sumário do Projeto	
Itens Metodológicos e Éticos	Situação
Título	Adequado
Autores	Adequados
Local de Origem na Instituição	Adequado
Projeto elaborado por patrocinador	Não
Aprovação no país de origem	Não necessita
Local de Realização	Outro (citar no comentário)
Outras instituições envolvidas	Não
Condições para realização	Adequadas
Comentários sobre os itens de identificação: A coleta de dados junto ao Serviço de Ginecologia da Santa Casa foi autorizada pelo responsável.	
Introdução	Adequada
Comentários sobre a introdução	
Objetivos	Adequados
Comentários sobre os Objetivos	
Pacientes e Métodos	
Definimento	Adequado
Tamanho de amostra	Total 800 Local 800
Cálculo do tamanho da amostra	Não informado
Participantes pertencentes a grupos especiais	Não
Seleção equitativa dos indivíduos participantes	Adequada
Critérios de inclusão e exclusão	Adequados
Relação risco-benefício	Não se aplica
Uso de placebo	Não utiliza
Período de suspensão de uso de drogas (wash out)	Não utiliza
Monitoramento da segurança e dados	Ausente
Avaliação dos dados	Adequada - quantitativa
Privacidade e confidencialidade	Adequada
Termo de Consentimento	Outro tipo (bases e prontuários)
Adequação às Normas e Diretrizes	Sim
Comentários sobre os itens de Pacientes e Métodos	
Cronograma	Adequado
Data de início prevista	04/2012
Data de término prevista	12/2013
Orçamento	Adequado

Página 1-2

Fonte de financiamento externa	Não
Comentários sobre o Cronograma e o Orçamento	
Referências Bibliográficas	Adequadas
Comentários sobre as Referências Bibliográficas	
Recomendação	
Aprovar	
Comentários Gerais sobre o Projeto	

Página 2/2

6.4. ANEXO 4 – PARECER COMITÊ DE ÉTICA – SANTA CASA PLATAFORMA BRASIL

<p>IRMANDADE DA SANTA CASA DE MISERICORDIA DE PORTO ALEGRE - ISCMPA</p> 
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA
Título da Pesquisa: Análise do Comprometimento de Margens Cirúrgicas de Peças de Conização por Cirurgia de Alta Frequência (CAF) de Colo Uterino por Lesão Intraepitelial Escamosa Cervical - Prevalência, Características e Fatores Associados
Pesquisador: Gustavo Py Gomes da Silveira
Área Temática:
Versão: 1
CAAE: 14372713.5.0000.5335
Instituição Proponente: Irmandade da Santa Casa da Misericórdia de Porto Alegre - ISCMPA
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio
DADOS DO PARECER
Numero do Parecer: 359.719
Data da Relatoria: 06/08/2013
Apresentação do Projeto:
O presente estudo visa identificar a frequência de margens comprometidas por lesão intraepitelial escamosa cervical em peças de conização por cirurgia de alta frequência (CAF), evidenciando suas características e fatores associados. Trata-se de um estudo observacional retrospectivo, com base na análise de prontuários e fichas de atendimento de pacientes submetidas ao procedimento no Serviço de Ginecologia da ISCMPA no período entre janeiro de 2002 e janeiro de 2012. Critério de Inclusão: Pacientes submetidas conização por CAF de colo uterino no período de janeiro de 2002 a janeiro de 2012, tendo como resultado da análise patológica lesão intraepitelial escamosa (baixo ou alto grau). Critério de Exclusão: Presença de lesão invasora ou lesão acometendo epitélio glandular na análise patológica de peça cirúrgica.
Objetivo da Pesquisa:
Objetivo Primário: Estimar a prevalência de margens comprometidas por lesão intraepitelial escamosa cervical em peças de conização por cirurgia de alta frequência (CAF) realizadas no Complexo Hospitalar Santa Casa pelo Departamento de Ginecologia
Objetivo Secundária: 1. Comparar a profundidade das peças de CAF que apresentaram limites comprometidos com aquelas que apresentaram limites livres; 2. Identificar o tipo de lesão (baixo ou alto grau) presente junto à margem da peça com limites comprometidos; 3. Identificar o tipo de
<p>Endereço: R. Prof. Arnes Dias 260 Hosp. Dom Vicente Scherer Bairro: Glândia - Centro CEP: 90.020-090 UF: RS Município: PORTO ALEGRE Telefone: 5133-1465 Fax: 5133-1465 E-mail: cep@sentacasa.sc.br</p>
Página 01 de 03

IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICORDIA DE PORTO
ALEGRE - ISCMPA



Continuação do Parecer: 288.718

margem comprometida (endo ou ectocervical); 4. Analisar a idade como fator de risco para limites comprometidos; 5. Estimar a frequência do tabagismo entre as pacientes que apresentaram limites comprometidos e compará-la com a frequência do tabagismo entre aquelas que apresentaram limites livres e com a população feminina de mesma média de idade do Rio Grande do Sul.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Risco: As pacientes em estudo não serão submetidas a qualquer risco, uma vez que só será feita análise de fichas de atendimento e revisão de prontuários, sem alterar o tratamento ou o seguimento da patologia.
Benefícios: A avaliação do comprometimento de margens de peças de corizações por CAF em nosso meio poderá comprovar, em associação com dados de custos e complicações do método, a efetividade do tratamento, podendo tornar este o tratamento preconizado no Serviço de Ginecologia da ISCMPA para tal patologia, além de contribuir para o estabelecimento de tal método em outros centros.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Prevê a inclusão de 800 indivíduos neste centro. Autores solicitam a dispensa do TCLE por se tratar de um estudo retrospectivo observacional, sem intervenção ou abordagem dos pacientes. Conseqüentemente, não haverá retenção de amostras para armazenamento em banco.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Cronograma apresentado para início da revisão de dados de prontuário em 15/08/13 e término em 28/02/14. Orçamento descrito de R\$ 850,00 incluindo material de escritório, análise estatística, formatação e tradução do artigo a ser absorvido pelos pesquisadores (financiamento próprio). Apresentadas de forma adequada as declarações de isenção de ônus para ISCMPA, uso e publicação dos dados, confidencialidade, termo de uso de prontuários.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não.

Endereço: R. Frei Amós Dias, 265 Hosp Dom Vicente Scherer
Bairro: 6º andar - Centro CEP: 90.020-090
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: 5132-1485 Fax: 5132-1485 E-mail: cep@santacasa.tche.br

IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICORDIA DE PORTO
ALEGRE - ISCMPA



Continuação do Parecer: 395.118

Considerações Finais a critério do CEP:

Após avaliação do protocolo acima descrito, o presente comitê não encontrou óbices quanto ao desenvolvimento do estudo em nossa instituição e poderá ser iniciado a partir da data deste parecer.

Obs.: 1 - O pesquisador responsável deve encaminhar à este CEP, Relatórios de Andamento dos Projetos desenvolvidos na ISCMPA, Relatórios Parciais (pesquisas com duração superior a 6 meses), Relatórios Finais (ao término da pesquisa) e os Resultados Obtidos (cópia da publicação).

2 - Para o início do projeto de pesquisa, o investigador deverá apresentar a chefe do serviço (onde será realizada a pesquisa), o Parecer Consubstanciado de aprovação do protocolo pelo Comitê de Ética.

PORTO ALEGRE, 14 de Agosto de 2013

Assinador por:
Claudio Teloken
(Coordenador)

Endereço: R. Prof. Annes Dias 285 Hosp. Dom Vicente Scherer
Bairro: Jardim - Centro CEP: 91.020-080
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: 51 32-1485 Fax: 51 32-1485 E-mail: osp@santacasa.icha.br

Catálogo na Publicação

Todeschini, Débora Poletto

Análise do comprometimento de margens cirúrgicas de peças de conização por cirurgia de alta frequência (CAF) de colo uterino por lesão intraepitelial escamosa cervical - prevalência, características e fatores associados / Débora Poletto Todeschini. -- 2014.

82 f. : graf., tab. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Patologia, 2014.

Orientador(a): Gustavo Py Gomes da Silveira ;
coorientador(a): Suzana Arenhart Pessini, Mila de Moura Behar Pontremoli Salcedo.

1. Lesão intraepitelial escamosa cervical. 2. Conização. 3. CAF. 4. Comprometimento de margens. I. Título.