



UNICEPLAC
CENTRO UNIVERSITÁRIO

Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos - UNICEPLAC
Curso de Medicina
Trabalho de Conclusão de Curso

**Desfechos gestacionais após tratamento excisional para lesões
intraepiteliais cervicais**

Gama-DF
2021

**GABRIELA TOMAZINI RODRIGUES PEREIRA AMORIM
REBECA MENDES PERES**

**Desfechos gestacionais após tratamento excisional para lesões
intraepiteliais cervicais**

Artigo apresentado como requisito para conclusão do curso de Bacharelado em Medicina pelo Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac.

Orientadora: Prof. Dra. Marta Alves de Freitas

Gama-DF

2021

**GABRIELA TOMAZINI RODRIGUES PEREIRA AMORIM
REBECA MENDES PERES**

Desfechos gestacionais após tratamento excisional para lesões intraepiteliais cervicais

Artigo apresentado como requisito para conclusão do curso de Bacharelado em Medicina pelo Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac.

Gama-DF, 06 de novembro de 2021.

Banca Examinadora

Profa. Dra. Marta Alves de Freitas
Orientadora

Prof. MSc. Alessandro Ricardo Caruso da Cunha
Examinador

Prof. MSc. Flávio Dutra de Moura
Examinador

Desfechos gestacionais após tratamento excisional para lesões intra cervicais

Gabriela Tomazini Rodrigues Pereira Amorim¹
Rebeca Mendes Peres²

Resumo:

Embora a triagem e o tratamento precoce das lesões pré malignas intra cervicais (NIC) tenham diminuído a taxa de câncer de colo uterino, também foi reconhecida que as intervenções usadas para controlar a displasia cervical pré-maligna, como procedimento de excisão eletrocirúrgica de alça (CAF), conização com bisturi a frio (CKC) e a laser, são frequentemente implicados a desfechos gestacionais indesejados. Esta revisão narrativa reuniu 19 estudos que evidenciaram o parto prematuro e o aborto espontâneo como as complicações gestacionais mais frequentes decorrentes dos tratamentos excisionais, bem como relataram as principais causas envolvidas, como estenose e incompetência istmo cervical. Dentre as três técnicas, a CAF apresenta menor taxa de desfechos gestacionais negativos, sendo então considerado o método de escolha devido a sua capacidade de erradicar o NIC, possuir melhor controle do tamanho da excisão e as menores taxas de desfechos negativos gestacionais, deve ser considerado o método de escolha.

Palavras-chave: conização; NIC; laser.

Abstract:

Although screening and early treatment of intracervical premalignant lesions (CIN) has decreased the rate of cervical cancer, it has also been recognized that interventions used to control premalignant cervical dysplasia, such as electrosurgical loop excision procedure (CAF), cold scalpel (CKC) and laser conization are often implicated in unwanted gestational outcomes. This narrative review gathered 19 studies that showed that preterm birth and miscarriage are the most frequent pregnancy complications, and among the three techniques, CAF has the lowest related risk factor, being considered the method of choice due to its ability to eradicate CIN, have better control over the size of the excision and the lowest rates of negative gestational outcomes.

Keywords: conization; NIC; Laser;

¹Graduanda do Curso Medicina, do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac.
E-mail: gabamorim13@gmail.com.

² Graduada do Curso Medicina, do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac.
E-mail: rebecamendes12@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

O HPV (Papilomavírus Humano) é bem documentado como um dos maiores causadores do carcinoma do colo uterino, sendo considerada a doença maligna ginecológica mais comum em todo o mundo, responsável por 7,5% das mortes por câncer em mulheres (KYRGIYOU *et al.*, 2017; VIEIRA *et al.*, 2004). Sua presença no colo uterino é capaz de produzir metaplasia, células anormais diferentes das típicas do tecido local, que evolui para as lesões precursoras do câncer cervical, chamada de NIC (VIEIRA *et al.*, 2004).

A neoplasia intra epitelial cervical (NIC) é classificada histopatologicamente como neoplasia intraepitelial escamosa de baixo grau (NIC I) e neoplasia intraepitelial escamosa de alto grau (NIC II, NIC III e carcinoma "in situ"), a qual pode progredir para o câncer invasivo se deixada sem tratamento (VIEIRA *et al.*, 2004). O NIC é uma condição assintomática que é detectada no papanicolau na avaliação citológica, realizada no exame ginecológico de rotina. Quando as lesões são identificadas, inicia-se a conduta de acordo com a idade da paciente, o nível da lesão e a progressão da patologia. Geralmente, é realizada intervenção em mulheres com NIC de grau superior (NIC 2 ou 3) (LATIF *et al.*, 2015).

O tratamento é baseado na remoção ou destruição do tecido que contém as células anormais. Os procedimentos de destruição são chamados de ablativos, enquanto os de remoção são os excisionais. Dentre os excisionais incluem-se: conização com bisturi a frio, procedimento de excisão eletrocirúrgica de alça [CAF] (também chamada de excisão de grande loop da zona de transformação [LLETZ]) e conização a laser (NAM *et al.*, 2010).

Essas intervenções retiram ou destroem a parte anormal e deixam a maior parte do colo e o útero preservados (NAM *et al.*, 2010). Teoricamente, as técnicas excisionais são superiores às ablativas, pois permitem uma ampla avaliação histológica do tecido excisado, com avaliação precisa das margens de excisão. Ambos apresentam baixa morbidade e são igualmente bem sucedidos, em termos de erradicação do NIC e na prevenção do câncer cervical invasivo (LATIF *et al.*, 2015). Por outro lado, alguns estudos associam essas intervenções excisionais com estenose cervical, insuficiência istmo cervical e subsequente, perda da gravidez, parto prematuro e outros desfechos negativos gestacionais. Dessa forma, os métodos de tratamento excisionais devem ser bem avaliados a fim de minimizar o impacto em gestações futuras.

Esse artigo foi elaborado com o objetivo de relatar as consequências pós-conização nas gestantes, fornecendo informações dos desfechos gestacionais dos principais métodos excisionais

(conização com bisturi a frio, CAF e conização a laser), a fim de fornecer informações que auxiliem na escolha da técnica a ser utilizada.

2 METODOLOGIA

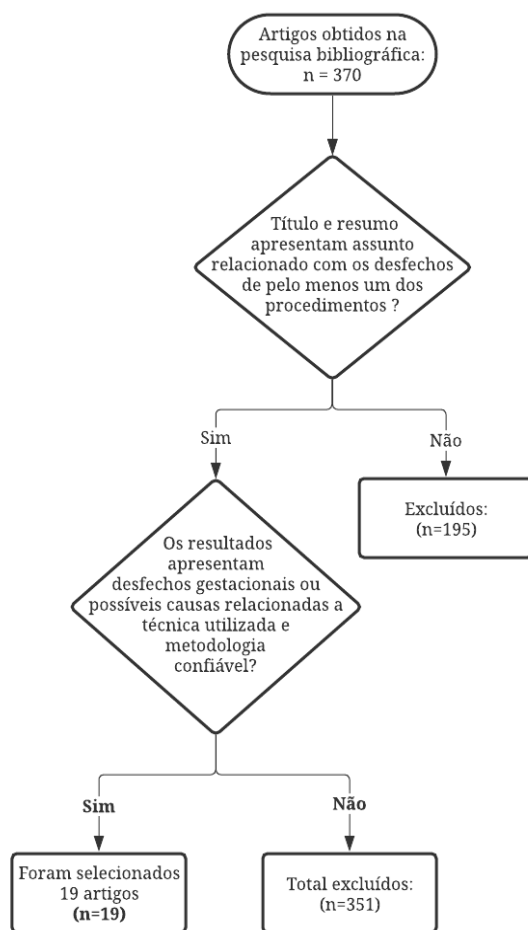
Trata-se de uma revisão narrativa, em que o levantamento de dados ocorreu no período de Janeiro 2021 a Setembro 2021. Buscou-se artigos que fornecessem informações a respeito das técnicas excisionais para o tratamento das NIC (faca fria, laser ou CAF), relatando os desfechos gestacionais indesejados e as causas relacionadas a técnica, para que assim, fossem fornecidas informações ao leitor que auxilie na tomada de decisões.

Os artigos foram selecionados nas plataformas Cochrane, UpToDate e Pubmed. Utilizou-se os descritores "complications", "conization" e "pregnancy". Após o levantamento da base bibliográfica, analisou-se o título, o resumo e os resultados, respectivamente. Para seleção, verificou-se se o conteúdo do título, o resumo e os resultados apresentavam desfechos gestacionais (parto prematuro, estenose cervical, aborto espontâneo, gravidez ectópica e outros) ou se relatavam efeitos adversos relacionados as técnicas excisionais (perda de sangue pós-operatória, tamanho do cone, margens e incompetência istmo cervical). Após a triagem os artigos foram selecionados caso apresentassem dados a respeito de pelo menos uma técnica excisional e uma avaliação de desfechos gestacionais. Foram priorizados ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas e metanálises.

3 RESULTADOS

Aplicando a metodologia escolhida identificamos 19 estudos elegíveis que preencheram os critérios de inclusão desta revisão. Foram encontrados na biblioteca Cochrane 10 artigos, sendo selecionados 3 ensaios clínicos e 1 revisão sistemática. Utilizando os mesmos descritores foram selecionados na plataforma UpToDate 2 revisões de 67 estudos encontrados e na plataforma PubMed 13 (dentre elas estudos experimentais, observacionais e revisões) de 293. A pesquisa sistematizada é demonstrada na Figura 1.

Figura 1 – Fluxograma Seleção Bibliografia



Fonte: Elaborada pelos autores, 2021.

Foram selecionados os artigos que apresentaram análise das gestantes após tratamentos excisionais ou ablativos e as evidências sobre os métodos, uma vez que o embasamento científico foi necessário para garantia de que os métodos excisionais, são superiores e mais utilizados.

Revisões de análise comparativa entre os métodos excisionais foram considerados relevantes para os objetivos deste estudo. Ensaios clínicos randomizados e metanálises que acompanharam um número significativo de gestantes e forneceram informações da gestação pós tratamento foram selecionados por conseguirem relatar os desfechos gestacionais. Todos os artigos abordaram a relação das técnicas excisionais de conização com desfechos pós gestacionais.

4 REVISÃO DE LITERATURA

A incidência do câncer de colo uterino caiu significativamente desde a introdução do rastreamento como parte do acompanhamento ginecológico de rotina. Embora a triagem e o tratamento precoce tenham diminuído a taxa de câncer cervical, também foi reconhecida que as intervenções usadas para controlar a displasia cervical pré-maligna, como procedimento de excisão eletrocirúrgica de alça (CAF), conização com bisturi a frio (CKC) e a laser, são frequentemente implicados como fatores de risco para complicações gestacionais, principalmente parto prematuro e aborto espontâneo (GATTA; KULLER; RHEE, 2017; JAKOBSSON; BERGHELLA, 2020).

As técnicas excisionais baseiam-se na remoção de um segmento do colo do útero que é examinado histologicamente. Em procedimentos ablativos (crioterapia, vaporização a laser, coagulação fria, diatermia) o tecido é destruído, mas permanece no local, não sendo possível a confirmação histológica do diagnóstico realizado (JAKOBSSON; BERGHELLA, 2020).

Os desfechos indesejados gestacionais são mais relatados após procedimentos excisionais do que ablativos e estão relacionados com estenose e incompetência istmo cervical, que são complicações decorrentes das técnicas excisionais e justificam o mecanismo (MATHEVET *et al.*, 2002; BERGHELLA, 2021). A seguir, apresentamos os dados obtidos da base de dados bibliográfica em relação a cada complicação e desfechos gestacionais encontrados.

4.1 Mecanismos relacionados aos desfechos adversos gestacionais

O tratamento utilizando os métodos excisionais podem ter complicações como estenose e incompetência istmo cervical o que influencia, em parte, na ocorrência dos principais desfechos gestacionais, como parto prematuro e aborto espontâneo.

4.1.1 Estenose Cervical

Define-se estenose cervical como junção não vista (mesmo usando retrator endocervical) pois há estreitamento do orifício interno do colo uterino. Após procedimentos excisionais para neoplasia intraepitelial cervical (NIC), a estenose cervical foi relatada em até 8% dos pacientes. Foi demonstrado que os principais fatores de risco são idade acima de 50 anos, ressecção superior a 20 mm e grande volume do espécime em cone (MATHEVET *et al.*, 2002).

A estenose cervical pode impedir o fluxo menstrual, a passagem de instrumentos (por

exemplo, cânula) através do canal endocervical e a visualização adequada da zona de transformação. Há também uma preocupação teórica de que a migração de espermatozóides para a cavidade uterina será impedida, embora esse risco seja provavelmente muito pequeno. Pode também, impedir a dilatação cervical durante o trabalho de parto ou tornar o feto mais vulnerável a forças de cisalhamento, potencialmente levando a parto prematuro e ruptura de membranas (PPROM). Se persistente, também determina distocia no trabalho de parto e, se negligenciada, a ruptura de útero. A dilatação digital suave pode ser tentada, enquanto uma abordagem vigorosa deve ser evitada, pois pode resultar em laceração do colo do útero e do segmento uterino inferior. O parto cesáreo é a melhor opção se o colo do útero não dilatar (JAKOBSSON; BERGHELLA, 2020).

Exceto pelo tipo de tratamento, o outro preditor de estenose cervical foi o volume do cone (volume médio de 2,1 cm³ no grupo de estenose cervical versus 1,1 cm³ no grupo de estenose não cervical). Verificou-se que todos os casos de estenose cervical observados no seguimento de longo prazo também estavam presentes no controle, 6 meses após a cirurgia. Além disso, aqueles casos de estenose cervical interferiram na avaliação colposcópica, mas em nenhum caso interferiram na avaliação citológica. Não foram observadas outras complicações de longo prazo (MATHEVET *et al.*, 2002).

No ensaio clínico triplo de Mathevet *et al.* (2002), realizado com 86 pacientes submetidos a conização, a única sequela observada foi estenose cervical. No grupo laser nenhum caso foi relatado, no grupo CAF uma paciente, e no grupo faca fria foram encontrados quatro casos. Apenas duas cerclagens cervicais foram realizadas, ambas em uma paciente tratada com CAF, após diagnóstico de colo curto, diagnosticado por ultrassonografia vaginal.

4.1.2 Incompetência Istmo Cervical

O colo do útero é composto por tecido conjuntivo, musculatura lisa e fibras elásticas, que são essenciais para o correto funcionamento na gravidez. Excisões grandes podem causar disfunção, deixando o colo frouxo, acometimento conhecido como incompetência istmo cervical, que explica e determina maior taxa de partos prematuros e abortos espontâneos (YI LIU *et al.*, 2014).

O American College of Obstetricians and Gynecologists define a insuficiência cervical como "a incapacidade do colo uterino de manter a gravidez no segundo trimestre, na ausência de

contrações clínicas, trabalho de parto ou ambos". Pode ocorrer em uma única gravidez ou recorrer em gravidezes consecutivas. A história obstétrica clássica de mulheres com fraqueza cervical estrutural levando a insuficiência cervical recorrente, é caracterizada por perdas no segundo trimestre, partos que foram associados a nenhum ou mínimos sintomas, muitas vezes antes da 24ª semana de gestação.

Anormalidades cervicais, congênicas ou como resultado de trauma, são fatores de risco para fraqueza cervical estrutural e, por sua vez, insuficiência cervical recorrente. Trauma cervical, que é mais comum do que uma anomalia congênita, pode resultar de trabalho de parto (espontâneo, com fórceps ou assistido a vácuo, cesariana), dilatação cervical mecânica rápida antes de um procedimento ginecológico ou tratamento de neoplasia intraepitelial cervical (NIC). (BERGHELLA, 2021).

A presença de fatores de risco para insuficiência cervical estrutural apoia o diagnóstico. Fraqueza estrutural do colo do útero pode ser tratada de forma eficaz com suporte de cerclagem, que deve ser realizada entre 12 a 14 semanas de gestação. Na 16ª semana de gestação, inicia-se a suplementação de progesterona vaginal, diária e continua até 36 semanas. No entanto, o uso rotineiro de progesterona é controverso, em parte porque nenhum ensaio randomizado avaliou a eficácia da terapia combinada (cerclagem e suplementação de progesterona). Em uma revisão sistemática de cinco estudos observacionais (546 mulheres) avaliando esta questão, a terapia combinada não foi associada a uma redução no parto prematuro recorrente espontâneo ou melhora nos resultados perinatais em comparação com cerclagem isolada (BERGHELLA, 2021).

4.1.3 Alteração sistema imunológico local

Os procedimentos de excisão podem alterar a flora bacteriana vaginal que constitui o sistema imunológico local; uma vez alterada, prejudica os mecanismos de defesa, que então, predispõem infecções (CRANE; DELANEY; HUTCHENS, 2006; YI LIU *et al.*, 2014). Ocorre então, um aumento de partos prematuros decorrentes de infecções causadas por *Bacteroides Fragilis* e *Streptococcus* do Grupo B, que ao liberar fosfolipase A2 ou enzimas proteolíticas estimulam contrações uterinas (YI LIU *et al.*, 2014).

A remoção das glândulas cervicais pode alterar o muco cervical, reduzindo a quantidade ou diminuindo a secreção de compostos antimicrobianos no muco. As mudanças, bem como diminuição da resistência à tração do estroma, podem facilitar a migração da flora cervicovaginal

através das membranas fetais durante gravidez (JAKOBSSON; BERGHELLA, 2020).

4.2 Desfechos gestacionais relatados após procedimentos excisionais

Grandes excisões podem causar estenose, incompetência istmo cervical e aumentam os riscos para infecção. Esses mecanismos implicam em aumento das taxas de aborto espontâneo e parto prematuro (YI LIU *et al.*, 2014; MATHEVET *et al.*, 2002; BERGHELLA, 2021; CRANE; DELANEY; HUTCHENS, 2006).

4.2.1 Aborto espontâneo

O aborto espontâneo é definido como interrupção involuntária de uma gravidez que acontece antes da 20ª semana (cerca de 5 meses) de gestação (KYRGIU *et al.* 2016). Uma história anterior de tratamento para NIC está associada a um risco aumentado de perdas no segundo trimestre. Em uma meta-análise de 15 estudos, principalmente os retrospectivos, comparando os resultados de pacientes tratados com qualquer tipo de tratamento para NIC versus nenhum tratamento, o risco de perda de gravidez no segundo trimestre em pacientes tratadas e não tratadas foi de 1,6 e 0,4 por cento, respectivamente, e o risco de perda de gravidez no primeiro trimestre foi de 9,8 e 8,4 por cento, respectivamente. No entanto, esses resultados precisam ser interpretados com cautela, dado que a meta-análise não foi capaz de ajustar; o tamanho do tecido cervical excisado e os resultados de cada técnica individual (JAKOBSSON *et al.*, 2020).

Entretanto, no ensaio clínico triplo de Mathevet *et al.* (2003) não foram observados casos de aborto espontâneo tardio, quanto à taxa de aborto espontâneo precoce, o pequeno aumento no grupo laser provavelmente está relacionado à malformação uterina. Se excluirmos os abortos espontâneos precoces na paciente com malformação uterina, a taxa é semelhante nos três grupos.

4.2.2 Parto Prematuro

Sua fisiopatologia é multifatorial, sendo definido como nascimento entre 28 a 36 semanas. As técnicas excisionais usadas para tratar a displasia cervical, são frequentemente citadas como fatores de risco para trabalho de parto prematuro em gestações subsequentes. A revisão sistemática de Gatta (2017) avaliou 7 metanálises e demonstrou importante correlação entre a profundidade da excisão, quando é superior a 10 - 12mm. Os procedimentos de excisão podem levar ao nascimento

premature espontâneo por redução do suporte mecânico e/ou pelo encurtamento do colo uterino. Além disso, a destruição do epitélio glandular prejudica os mecanismos de defesa que predisõem infecções e estimula contrações uterinas (CRANE; DELANEY; HUTCHENS, 2006; YI LIU *et al.*, 2014).

A metanálise mostrou que qualquer tratamento para displasia cervical aumenta o risco de parto prematuro. Os resultados confirmaram que as mulheres com NIC têm um risco basal maior de parto prematuro, e o tratamento cervical, especialmente a excisão mais profunda, aumenta esse risco (KYRGIU *et al.* 2016).

4.2.3 Fertilidade

A revisão sistemática de Kyrgiou *et al.* (2016) que avaliou 69 estudos com um total de 6.357.823 grávidas sendo 65.098 tratadas, relatou que o tratamento excisional aumenta o risco de prematuridade, porém não há evidências que sugiram que o tratamento afete significativamente a fertilidade. Tal dado revela que mesmo que as técnicas possam intervir na continuidade da gestação, elas não interferem na concepção, ou seja, a capacidade de iniciar uma gravidez.

4.3 Relação com as dimensões da excisão

Os estudos mostraram que há relação entre as dimensões removidas de tecido com os desfechos indesejados gestacionais. Ricciotti *et al.* (1995) e Mazouni *et al.* (2005) relataram haver maior risco de parto prematuro quando o cone excisado é maior que 10mm, enquanto Sadler *et al.* apresentam rotura prematura de membranas quando cone maior que 17mm e estenose cervical quando maior que 20mm (SADLER *et al.* apud YI LIU *et al.*, 2014, p.243).

O artigo de Jakobsson *et al.* (2020) apresenta um estudo de base populacional norueguês que avaliou os resultados da gravidez associados a tratamentos específicos para NIC. Foi descoberto que o tratamento excisional anterior, em comparação com nenhum tratamento, está associado a um aumento do risco de perda de gravidez entre 16 e 22 semanas, particularmente após o procedimento de excisão eletrocirúrgica de loop ou conização a laser. O aumento do peso e do volume do tecido removido aumentou o risco de perda de gravidez, embora a tendência não tenha sido estatisticamente significativa.

Já Maria Kyrgiou *et al.* (2016) analisam estatisticamente diversas metanálises que apresentaram dados de pacientes com e sem intervenção cirúrgica, subcategorizadas pela

profundidade do tecido do colo excisado, concluindo que os tratamentos apresentam um risco ainda maior quando a excisão revela profundidade maior que 10-12mm. A profundidade da excisão cervical e o risco associado de parto prematuro para mulheres com uma profundidade de cone de menos de 10 a 12 mm foi de 1,54, com mais de 10 a 12 mm foi de 2,77, e com mais de 15 a 17 mm o RR foi de 4,91.

Dentre as metanálises houveram 4 estudos que consideraram a profundidade do cone de menos de 10 a 12 mm, mostrando um risco de parto prematuro de 7,0% versus 5,0% para as mulheres tratadas versus não tratadas. Para profundidade de tratamento de mais de 10 a 12 mm, um risco de 9,6% versus 5,0%, e para uma profundidade de mais de 15 a 17 mm, um risco de 9,6% versus 4,3% (KYRGIU *et al.*, 2016). Assim, os dados apresentados revelam estatisticamente que excisões maiores estão significativamente relacionadas a maior risco de parto prematuro ou aborto espontâneo, enquanto pequenas excisões (<10-12 mm) sugerem nenhum risco apreciável.

4.4 Tempo de concepção após o tratamento de NIC

Intuitivamente, o colo uterino deve estar curado antes que a paciente tente engravidar. Contudo, não há evidências do período mais apropriado para permitir cura adequada para otimizar o resultado da gravidez. Sugere-se que as pacientes esperem aproximadamente três meses após o procedimento, porém esta recomendação é baseada apenas em dados limitados e em opinião de especialistas (JAKOBSSON *et al.*, 2020).

A idade materna deve ser levada em consideração, pois uma maior espera pode ter um impacto negativo na fertilidade das pacientes após 30 anos do que nas mais jovens. Um estudo de caso-controle concluiu que conceber dentro de 2 a 3 meses após a conização pode estar associada a risco aumentado de parto prematuro; um estudo populacional verificou que o risco aumenta num período menor que 12 meses pós cirurgia (JAKOBSSON *et al.*, 2020).

O processo regenerativo após CAF foi avaliado num estudo de coorte prospectivo de mulheres em idade reprodutiva (idade média, $33,9 \pm 5,9$ anos) submetidas a procedimentos de CAF, onde o comprimento cervical inicial, avaliado por ultrassom, antes e após procedimento em série com 1, 3, 6, 9 e 12 meses. O desfecho primário medido foi a proporção regenerada (%) do colo após CAF. A excisão eletrocirúrgica em alça removeu em média $11,2 \pm 3,8$ mm, deixando um comprimento cervical médio de $29,5 \pm 4,0$ mm ou uma remoção inicial de $38,9\% \pm 13,8\%$ do comprimento original. Entre as 75 mulheres que completaram a ultrassonografia transvaginal a

cada 3 meses durante 1 ano, houve um aumento estatisticamente significativo no comprimento cervical, entretanto nenhum aumento significativo adicional foi observado de 6 a 12 meses. Após 1 ano, o comprimento cervical era $94,3\% \pm 10,3\%$ do comprimento cervical basal ($P < 0,001$). O estudo concluiu que existe um processo distinto de regeneração após a excisão, com o comprimento cervical retornando a 94,3% do valor basal, com crescimento significativo ocorrendo nos primeiros 6 meses após a conização (GATTA; KULLER; RHEE, 2017).

4.5 Comparação dos desfechos entre os métodos

Dentre artigos selecionados, foram coletados resultados a respeito de cada técnica excisional: conização a faca fria (CKC), a laser e CAF. De acordo com os efeitos adversos mais relacionados às três técnicas: observou-se maior risco geral para efeitos adversos como aborto espontâneo e parto prematuro. Esses desfechos indesejados podem ser causados pela incompetência istmo cervical e estenose cervical. A seguir, apresentamos dados comparacionais entre as três técnicas e os seus desfechos gestacionais.

Foi observado que mulheres que realizaram CAF, CKC ou conização a laser, todas tinham comprimentos cervicais mais curtos do que mulheres que não realizaram o tratamento, e comprimentos cervicais semelhantes a mulheres com história de parto prematuro espontâneo anterior. Os procedimentos de excisão eletrocirúrgica de alça e conização a bisturi frio foram associadas ao nascimento prematuro espontâneo com menos de 37 semanas de gestação (CRANE; DELANEY; HUTCHENS, 2006).

A conização pode falhar em 5 a 15% das pacientes desenvolvendo doença residual ou recorrente. Em geral, a taxa de sucesso cirúrgico de conização para NIC é maior que 90%, mesmo assim, o acompanhamento após a conização e a detecção precoce da falha do tratamento são importantes. Envolvimento marginal, idade, estado da menopausa, persistência do papilomavírus humano (HPV) e grau citológico são fatores de risco declarados para persistência ou recorrência de NIC após conização (KANAYAMA *et al.*, 2014).

Os três grupos foram semelhantes em relação à idade do paciente, gravidade da lesão e extensão endocervical e ectocervical da displasia. A perda de sangue e o tempo de operação foram menores no grupo LEEP. Os volumes dos cones foram menores na CAF e no grupo do laser. A coagulação das margens do cone estava presente em mais da metade dos cones de CAF e laser. As complicações pós-operatórias foram semelhantes nos 3 grupos (2 casos de sangramento pós-

operatório em cada grupo e nenhuma diferença estatística entre os 3 grupos em termos de estenose cervical.) (MATHEVET *et al.*, 2003).

Mulheres nos grupos de CAF e CKC, com história de parto prematuro espontâneo anterior, tiveram comprimentos cervicais médios significativamente mais curtos em comparação com o grupo de controle de baixo risco (CRANE; DELANEY; HUTCHENS, 2006).

4.5.1 Conização a faca fria

A técnica de conização a faca fria (CKC) é um procedimento cirúrgico usado para diagnosticar e tratar displasia cervical ou câncer cervical precoce. Consiste na excisão de parte do colo do útero, com faca fria na sala cirúrgica, geralmente sob anestesia geral, visando remover lesões cervicais e a zona de transformação (COOPER; CARUGNO; MENEFE, 2021).

Dentre os estudos analisados, foram encontrados desfechos diferentes para o mesmo tipo de técnica. Um estudo feito para analisar a conização a faca fria, dos 134 pacientes examinados, 5 mulheres ficaram estéreis e 13 mulheres apresentaram partos prematuros. Evidenciou-se também, que os efeitos adversos na gravidez, como aumento do risco de nascimento prematuro e o número de bebês nascidos com baixo peso, foram significativamente maiores após realizar a técnica com bisturi a faca fria, comparado a outros métodos. Nenhum caso de mortalidade neonatal ocorreu durante o processo (YI LIU *et al.*, 2014).

De acordo com Michelin *et al.* (2009), as gestações que ocorreram após essa técnica, acontecem mais rapidamente se comparadas a métodos como CAF, sendo mais frequente também abortos espontâneos e gestações prematuras. A complicação mais significativa após cone a faca fria, é uma hemorragia, podendo ser sangramento intraoperatório ou prolongado por até duas semanas. O sangramento intraoperatório pode ser controlado com várias técnicas utilizando sutura, e até mesmo a histerectomia (COOPER; CARUGNO; MENEFE, 2021).

Em um estudo feito com 120 pacientes, 19 apresentaram ruptura prematura das membranas ovulares (RPMO); 27 induziram o parto; 18 realizaram cesárea; 9 usaram ocitocina; 10 usaram prostaglandinas e 100 apresentaram líquido amniótico transparente. Para cada 6 conizações a faca fria realizada e subsequente gravidez, haveria 1 nascimento prematuro adicional (CRANE; DELANEY; HUTCHENS, 2006).

A maior parte dos estudos e artigos revisados mostraram que o cone a faca fria está mais associado ao aumento do risco de parto prematuro com menos de 37 semanas e aumento da

mortalidade perinatal comparado aos outros métodos. A RPMO também aumenta após o tratamento, sendo maior com o CKC, seguido do CAF (KYRGIU *et al.*, 2016).

A revisão sistemática de Santesso *et al.* (2016) avalia ensaios clínicos randomizados que comparam as três técnicas de tratamento e relata que a recorrência de NIC 2 e 3 e a taxa de sangramento durante o procedimento são menores na CKC. No entanto, apresenta para outras complicações uma taxa maior e recorrência de parto prematuro e aborto espontâneo quando comparado com o CAF. Relata também, que o CKC está relacionado a maior taxa de infecções. (SANTESSO *et al.*, 2016).

A primeira meta-análise realizada de CKC foi concluída em 1993 e revisou 5 estudos de coorte retrospectivos que agregou nos resultados da gravidez de 381 mulheres. O risco relativo (RR) de parto prematuro foi de 3,23 quando mulheres com CKC anterior foram comparadas com a população geral sem displasia. Esses dados apoiam a suposição de que a capacidade do colo uterino para suportar mecanicamente uma gravidez a termo, foi prejudicada após a remoção de uma porção considerável de sua anatomia. A incompetência cervical após CKC tradicional era uma associação bem conhecida, mas o efeito de medidas mais conservadoras, incluindo CAF, ainda não tinha sido bem determinado (GATTA; KULLER; RHEE, 2017).

4.5.2 Conização a laser

Nesta técnica é usado laser de CO₂ na ectocérvice para excisionar o tecido lesado. No estudo de Mathevet *et al* (2003) o pequeno aumento de aborto precoce no grupo laser não foi relacionado ao procedimento, mas à malformação uterina. E apenas um caso de infertilidade secundária foi observado no grupo laser.

Jakobsson, Berghella (2020) relatam um estudo de base populacional norueguês que avaliou os resultados da gravidez associados a tratamentos específicos para NIC, descobriu que o tratamento excisional anterior, em comparação com nenhum tratamento, foi associado a aumento no risco de perdas entre 16 e 22 semanas, particularmente após o procedimento de CAF ou conização a laser. O estudo também concluiu que após a ablação a laser, a estenose cervical foi muito menos comum (≤ 1 por cento).

O estudo de Kyrgiou *et al* (2017), realizado no Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Muensterlingen na Suíça, de 1 de agosto de 1986 a 31 de dezembro de 1994 constatou que, em 31 de dezembro de 1996, 117 gestações ocorreram em 78 pacientes submetidos à conização a laser.

A conização a laser foi realizada em 228 mulheres com menos de 35 anos de idade com NIC, sendo que 26 mulheres foram perdidas após o tratamento. Das 78 pacientes, foram então incluídas 64 tratadas a laser. Não houve diferenças entre casos e controles na incidência de parto prematuro (6 de 64 versus 3 de 64, respectivamente), ruptura prematura das membranas (16 de 64 versus 14 de 64 respectivamente) ou peso médio ao nascer (3331 ± 516 g versus 3312 ± 494 g). A duração mediana da gravidez foi semelhante entre os grupos (39,5 semanas nos casos e 39,7 semanas nos controles). Em 26 múltiparas que também tiveram pelo menos uma gravidez antes da conização cervical, a incidência de parto prematuro aumentou, embora não significativamente, após a conização a laser (3,8% versus 11,5%). (KYRGIU et al 2017).

4.5.3 LETTZ/LEEP/CAF

O tratamento com o procedimento de excisão eletrocirúrgica foi associado a desfechos adversos gestacionais, dentre eles: parto prematuro, ruptura prematura de membranas, cesárea de emergência, estenose cervical e baixo peso ao nascer. (YI LIU *et al.*, 2014).

O estudo randomizado prospectivo triplo de Yi Liu *et al.* (2014), acompanhou 269 pacientes grávidas que realizaram CAF (124) e CKC (120). Dentre as gestantes acompanhadas após CAF: 3 obtiveram desfecho de aborto espontâneo (< 24 semanas), 6 partos prematuros e 115 partos à termo. Enquanto, nas pacientes submetidas a CKC, apresentaram para os mesmos desfechos 5, 13 e 102, respectivamente. Dessa forma, os dois desfechos apresentados tanto no grupo CAF quando no CKC, foram: aborto espontâneo e parto prematuro. O sucesso gestacional considerado após o tratamento dessas pacientes é o parto à termo (>36 semanas). Assim, podemos considerar que as pacientes que realizaram CAF obtiveram melhores resultados (93%), uma vez que a taxa de parto à termo foi superior à do CKC (83%). Nenhum caso de mortalidade neonatal ocorreu durante o processo e a admissão na UTI neonatal não foi significativamente diferente (YI LIU *et al.*, 2014).

Soma-se a esse achado o ensaio clínico de Michelim *et al.* (2009) que em sua análise comparativa entre a CKC e o CAF, apresenta maior ocorrência de abortos espontâneos e gestações prematuras nas pacientes submetidas à conização a faca fria (26% e 23%) do que no CAF (5,2% e 5,5%). Tal fato pode ser explicado pela técnica de CAF permitir melhor controle do tamanho máximo do espécime excisionado, enquanto a CKC é menos precisa, podendo o cone ser muito grande ou alto (YI LIU *et al.*, 2014).

A revisão de Gatta (2017) relata um estudo que realizou ultrassonografia transvaginal

tridimensional para obter o volume do cone da linha de base após a CAF, e correlacionou com a repetição da ultrassonografia 6 meses depois para determinar a regeneração do volume cervical. O volume médio do cone excisado variou entre 1 e 5 cm³ (mediana, 2,2 cm³), ou 4,2% a 31,9% do volume cervical inicial, relatando regeneração de tecido em 6 meses.

A partir dos bancos de dados de patologia cervical de 5 hospitais principais da Espanha, foram identificadas 2.472 mulheres submetidas à conização, foi feita uma análise comparativa entre as mulheres tratadas com CAF antes da gravidez (Grupo A), durante a gravidez (Grupo B) e sem tratamento realizado (Grupo C). As pacientes que realizaram a conização tiveram taxas de parto prematuro significativamente maiores em comparação com as mulheres sem intervenção anterior, mas nenhuma diferença foi encontrada entre os grupos CAF tratados antes ou durante a gravidez.

Não foram encontradas diferenças significativas no tipo de parto, o número de pacientes que foram submetidas a parto cesáreo para distocia de parto, ou a taxa de parto cesáreo nos 3 grupos. Os pesos médios ao nascer foram 3156g, 3119g e 3328g nos grupos A, B e C, respectivamente. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos nos escores de Apgar em 1 minuto, nem na gasometria do cordão umbilical. O tempo médio entre a conização e o parto no grupo A foi de 2,8 anos. Foi encontrada uma associação positiva significativa entre o tempo de conização até o parto e a idade gestacional aumentando proporcionalmente com o tempo de conização até o parto. A gravidez em mulheres após a conização foi associada a um risco de parto prematuro e baixo peso ao nascer em comparação com a população em geral. No entanto, não foram encontradas diferenças significativas entre esse grupo e aqueles que tiveram conização após o parto, indicando que outros fatores subjacentes associados à patologia do colo uterino podem estar envolvidos no parto prematuro além dos aspectos mecânicos do procedimento CAF (ANDÍA, *et al.* 2011).

Portanto, a CAF deve ser a principal técnica para o tratamento da NIC devido à sua facilidade técnica e custos reduzidos. A conização com bisturi a frio que fornece cones maiores, deve ser realizada apenas em casos de lesões grandes ou casos de alta extensão endocervical (MATHEVET *et al.*, 2002).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Deste modo, concluímos que os principais desfechos gestacionais pós tratamento excisional, são: parto prematuro e aborto espontâneo. Apesar dos dados serem controversos, é nítido que a utilização de qualquer uma das três técnicas aumentam as chances desses desfechos gestacionais ocorrerem, uma vez que são resultados presentes em todos os ensaios clínicos analisados.

No entanto, não podemos deixar de utilizar essas técnicas quando necessário, uma vez que são indispensáveis para erradicar o NIC e evitar a progressão para câncer de colo uterino, lembrando que a utilização das técnicas são causas possíveis e não determinantes dos desfechos negativos na gravidez. É necessário lembrar que os procedimentos excisionais não devem ser usados rotineiramente para tratar mulheres com células escamosas atípicas na ausência de NIC confirmada por biópsia, uma vez que as lesões devem ser acompanhadas pois podem regredir espontaneamente e a utilização da técnica poderia ser evitada.

Além dos objetivos deste estudo, sugerimos a priorização da técnica CAF como método de escolha para o tratamento excisional. Observamos que a técnica de CAF possui um melhor prognóstico para risco de parto prematuro e aborto espontâneo, uma vez que, com ele é possível melhor controle do tamanho da excisão, sendo retirado somente o necessário, poupando assim, mais tecido saudável. Assim, a chance de ocorrência de incompetência istmo cervical e/ou o encurtamento do colo, fica reduzida, evitando, conseqüentemente, o parto prematuro ou o aborto espontâneo.

Em síntese, a técnica CAF demonstrou-se método de escolha eficaz, em que unimos nessa técnica a capacidade em erradicar o NIC e menores taxas de desfechos negativos gestacionais. Porém, é importante salientar que a escolha do método deve levar em consideração a disponibilidade do ambiente hospitalar, a experiência do cirurgião com a técnica e o desejo gestacional do paciente. Mesmo que o CAF apresente riscos reduzidos, consideramos importante informar às pacientes que possuem desejo reprodutivo sobre estes riscos, assegurando que é uma causa não determinante e que são ainda mais evitados quando o cirurgião possui ciência da causa-efeito, dominando a técnica a ser aplicada e controlando a excisão a fim de evitar ao máximo que ultrapasse 10mm de profundidade, quando a extensão da lesão permitir.

REFERÊNCIAS

- ANDÍA, Daniel *et al.* Pregnancy outcome in patients treated with cervical conization for cervical intraepithelial neoplasia. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v. 112, n. 3, p. 225-228, 2011. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0020729210005825> Acesso em: 19 Jul. 2021.
- BERGHELLA, Vincenzo. Cervical insufficiency. **FACOG. UptoDate**, 2021. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/cervical-insufficiency/contributor-disclosure> Acesso em 12 set. 2021.
- CRANE, Joan; DELANEY, Tina; HUTCHENS, Donna. Transvaginal ultrasonography in the prediction of preterm birth after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. **Obstetrics & Gynecology**, v. 107, n. 1, p. 37-44, 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16394037/> Acesso em: 19 mai. 2021.
- COOPER, Danielle; CARUGNO, Jose; MENEFE, Gary. Conization Of Cervix. **Treasure Island (FL): StatPearls Publishing**; 30 jan. 2021. Disponível em: <https://europepmc.org/article/NBK/nbk441845> Acesso em 24 Abr 2021.
- GATTA, Luke; KULLER, Jeffrey.; RHEE, Eleanor. Resultados da gravidez após conização cervical ou procedimentos de excisão eletrocirúrgica em alça. **Levantamento obstétrico e ginecológico**, v. 72, n. 8, pág. 494-499, 2017. Disponível em: https://journals.lww.com/obgynsurvey/Abstract/2017/08000/Pregnancy_Outcomes_Following_Cervical_Conization.19.aspx. Acesso em: 19 mai 2021.
- JAKOBSSON, Maija; BERGHELLA, Vincenzo. Reproductive effects of cervical excisional and ablative procedures. **UpToDate**, 2020. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/reproductive-effects-of-cervical-excisional-and-ablative-procedures> Acesso em: 02 Set. 2021.
- KANAYAMA, Seiji *et al.* Outcomes of laser conization for cervical intraepithelial neoplasia 2-3 and microinvasive cervical cancer. **World journal of oncology**, v. 5, n. 2, p. 62, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5649875/> Acesso em: 19 mai. 2021.
- KYRGIU, Maria *et al.* Fertility and early pregnancy outcomes after treatment for cervical intraepithelial neoplasia: systematic review and meta-analysis. **Bmj**, v. 349, 2014. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/349/bmj.g6192.full.pdf+html> Acesso em: 19 mai. 2021.
- KYRGIU, Maria *et al.* Desfechos obstétricos adversos após o tratamento local para doença cervical pré-invasiva e invasiva precoce de acordo com a profundidade do cone: revisão sistemática e meta-análise. **BMJ**, v. 354, 2016. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012847/full> Acesso em: 08 abr 2021.

KYRGIU, Maria *et al.* Obstetric outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial lesions and early invasive disease. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 11, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29095502/> Acesso em: 08 abr 2021.

LATIF, Nawar A. *et al.* Management of adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: a comparison of loop electrosurgical excision procedure and cold knife conization. **Journal of lower genital tract disease**, v. 19, n. 2, p. 97-102, 2015. Disponível em: https://journals.lww.com/jlgt/Abstract/2015/04000/Management_of_Adenocarcinoma_In_Situ_of_the.3.aspx Acesso em: 02 Set. 2021.

LIU, Yi *et al.* Pregnancy outcome after the treatment of loop electrosurgical excision procedure or cold-knife conization for cervical intraepithelial neoplasia. **Gynecologic and obstetric investigation**, v. 77, n. 4, p. 240-244, 2014. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00995004/full> Acesso em: 08 Abr 2021.

MATHEVET, Patrice *et al.* Long-term outcome of a randomized study comparing three techniques of conization: cold knife, laser, and LEEP. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 106, n. 2, p. 214-218, 2003. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0301211502002452> Acesso em: 19 mai. 2021.

MAZOUNI, Chafika *et al.* Transvaginal sonographic evaluation of cervix length after cervical conization. **Journal of ultrasound in medicine**, v. 24, n. 11, p. 1483-1486, 2005. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.7863/jum.2005.24.11.1483> Acesso em: 02. Set. 2021.

MICHELIN, M. A. *et al.* Pregnancy outcome after treatment of cervical intraepithelial neoplasia by the loop electrosurgical excision procedure and cold knife conization. **Clinical and experimental obstetrics & gynecology**, v. 36, n. 1, p. 17-19, 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19400411/> Acesso em: 19 mai. 2021.

NAM, Ka Hyun *et al.* Pregnancy outcome after cervical conization: risk factors for preterm delivery and the efficacy of prophylactic cerclage. **Journal of gynecologic oncology**, v. 21, n. 4, p. 225, 2010. Disponível em: <https://ejgo.org/Synapse/Data/PDFData/1114JGO/jgo-21-225.pdf> Acesso em: 08 Abr. 2021.

RICCIOTTI, H. A. *et al.* Ultrasound evaluation of cervical shortening after loop excision of the transformation zone (LETZ). **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v. 50, n. 2, p. 175-178, 1995. Disponível em: [https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1016/0020-7292\(95\)02432-C](https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1016/0020-7292(95)02432-C) Acesso em: 02. Set. 2021.

SANTESSO, Nancy *et al.* Systematic reviews and meta-analyses of benefits and harms of cryotherapy, LEEP, and cold knife conization to treat cervical intraepithelial neoplasia. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v. 132, n. 3, p. 266-271, 2016. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002072921500689X>. Acesso em: 19 mai. 2021.

VIEIRA, Lara Henriques de Carvalho *et al.* Acompanhamento das lesões intra-epiteliais escamosas cervicais. **HU rev**, p. 28-32, 2004. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-613185> Acesso em: 08 Abr. 2021.

Agradecimentos

Agradecemos primeiramente a Deus, que permitiu que todos esses sonhos e etapas fossem concluídos e que em seu perfeito caminho selecionou as melhores pessoas para estarem ao nosso lado. Agradecemos a nossa orientadora Dra. Marta Alves de Freitas, pelo seu desempenho e por disponibilizar tempo para nos ensinar, auxiliar e orientar. Gostaríamos de agradecer, também, ao nosso professor da matéria "Trabalho de Conclusão de Curso", Dr. Alessandro Caruso, que sempre se mostrou solícito a nos ajudar e sanar nossas dúvidas na produção desse trabalho. Não podemos deixar de agradecer uma rede de apoio fundamental, nossa família e amigos, que estão conosco tanto nos momentos de conquistas e ação de graças, quanto nos momentos de aflição e sacrifício, motivando e apoiando, não medindo esforços para nos ajudar e que fazem toda a diferença no estímulo a continuar dando o nosso melhor.