

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
DEPARTAMENTO DE TOCOGINECOLOGIA
ESPECIALIZAÇÃO EM GINECOLOGIA

CICATRIZAÇÃO DO COLO UTERINO APÓS TRATAMENTOS EXCISIONAIS
DAS NEOPLASIAS INTRAEPITELIAIS: UMA VISÃO PRÁTICA

CURITIBA

2012

CIBELE FEROLDI MAFFINI

CICATRIZAÇÃO DO COLO UTERINO APÓS TRATAMENTOS EXCISIONAIS
DAS NEOPLASIAS INTRAEPITELIAIS: UMA VISÃO PRÁTICA

Monografia apresentada ao Departamento de Tocoginecologia da Universidade Federal do Paraná como parte do Programa de Especialização em Tocoginecologia Avançada, área de concentração em Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia..

Orientador: Profa. Rita Maira Zanine

CURITIBA

2012

SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO.....	01
1.1. OBJETIVO GERAL.....	01
1.2.OBJETIVO ESPECÍFICO.....	02
2. PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS DAS TÉCNICAS MAIS UTILIZADAS PARA A CONIZAÇÃO.....	03
2.1. PRINCIPAIS MEIOS PARA A EXCISÃO.....	03
2.1.1 Cirurgia de Alta Frequencia.....	03
2.1.2 Bisturi a Frio.....	05
2.2. MEIOS PARA HEMOSTASIA.....	05
2.2.1 Sutura de Sturmdorf.....	06
2.2.2. Suturas nas Paracervicais.....	06
2.2.3. Pasta de Monsel.....	07
2.2.4. Eletrocoagulação.....	08.
3. PRINCIPAIS ETAPAS DO PROCESSO DE CICATRIZAÇÃO CERVICAL.....	10
3.1. REEPITELIZAÇÃO.....	10
3.2 REGENERAÇÃO DO CÓRION.....	11
4. PRINCIPAIS COMPLICAÇÕES TRANSITÓRIAS E PERMANENTES ENVOLVODAS NO PROCESSO DE CICATRIZAÇÃO CERVICAL.....	13
4.1. PARTO PREMATURO	13
4.1.1 Volume Excisado.....	13
4.1.2 Tempo Transcorrido Entre a Cirurgia e a Gravidez.....	14
4.1.3. Alterações Imunológicas.....	15.
4.2. FERTILIDADE.....	16

4.3. ESTENOSE CERVICAL, ESCLEROSE.....	16
4.4. DIFICULDADES PARA RASTREIO DE NOVAS LESÕES.....	18
4.4.1. Citologia.....	18
4.4.2. Colposcopia.....	19
4.5. IMUNIDADE CONTRA NOVAS LESÕES POR HPV.....	20
5. CONCLUSÃO.....	21
REFERENCIAS BIBLIOGRÀFICAS.....	22

RESUMO

Os tratamentos excisionais constituem a principal modalidade de tratamento para as lesões intraepiteliais de alto grau na cérvix uterina. Uma vez terminado o procedimento excisional inicia-se uma complexa e ainda pouco elucidada trama cicatricial cujo resultado final pode ter repercussões desastrosas para o futuro reprodutivo da paciente, e também influir negativamente no rastreio de novas lesões. Aspectos relacionados as técnicas utilizadas para o tratamento excisional e para a hemostasia do leito cirúrgico podem interferir negativamente no processo cicatricial, como eletrocoagulações desnecessárias, excisões teciduais maiores que o necessário para tratar e abuso de suturas hemostáticas. Após o tratamento, determinadas orientações podem influir no futuro reprodutivo da paciente e na qualidade do colo para o rastreio de futuras lesões. Relação de estrogênio e progesterona de anticoncepcionais hormonais, tempo transcorrido entre o tratamento e uma gestação, uso de condom no pós operatório, também são outros fatores com influência no resultado pós cicatricial. Dessa forma, a análise dos diversos fatores relacionados ao processo de cicatrização cervical tem grande valia quando orienta escolhas com a finalidade de obter o melhor resultado para o futuro reprodutivo da paciente, bem como para o rastreio de novas lesões.

Palavras Chave: Colo do Útero, Conização, Cicatrização

1 INTRODUÇÃO

A conização ou a exérese da zona de transformação é o tratamento de eleição tanto para tratamento das LIEAG quanto para detecção de micro invasão ou lesões glandulares.

O objetivo principal de qualquer conização é a remoção da lesão com a produção de uma boa peça para avaliação histopatológica e com o menor dano possível causado a paciente.

Após o tratamento excisional, inicia-se o complexo e pouco elucidado processo de cicatrização cervical e ao final deste, o colo pode ou não ser capaz de reassumir seu papel no futuro reprodutivo da paciente.

Visando o melhor resultado funcional da cérvix e sem subtratar a paciente, é de extrema importância o conhecimento do processo cicatricial e das características físicas e biológicas dos meios utilizados para excisão cirúrgica da zona de transformação.

Com este conhecimento o cirurgião pode aperfeiçoar suas escolhas e sua conduta terapêutica de modo a diminuir a morbidade a ela relacionada.

1.1. OBJETIVO GERAL

Determinar as principais variáveis nas técnicas mais utilizadas para a conização (bisturi a frio e alça diatérmica) e suas principais implicações no processo de cicatrização do colo uterino.

1.2. OBJETIVO ESPECÍFICO

- a. Relatar as características das principais técnicas utilizadas para a conização
- b. Descrever as principais etapas do processo de cicatrização cervical.
- c. Discorrer sobre as principais complicações transitórias e permanentes envolvidas no processo de cicatrização cervical e sua relação com o tratamento realizado.

2 PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS DAS TÉCNICAS MAIS UTILIZADAS PARA A CONIZAÇÃO.

Para a conização os meios possíveis de serem utilizados são o bisturi, alças diatérmicas e laser. Devido ao maior custo dos equipamentos necessários para o tratamento com laser, o bisturi e as alças diatérmicas tornaram-se mais populares, e a literatura relacionada a eles também é mais vasta.

A injúria tecidual não é causada apenas na exérese da zona de transformação, mas também sofre variações conforme a técnica usada para a hemostasia do leito cirúrgico. Então, a ferida operatória final será em essência uma úlcera a ser fechada por segunda intenção (metaplasia).

2.1. PRINCIPAIS MEIOS PARA EXCISÃO

2.1.1. Cirurgia de Alta Frequência

Introduzido por Prendville a cirurgia de alta frequência (CAF) é o método mais amplamente utilizado para a exérese da zona de transformação nas displasias cervicais. (PRENDVILLE, W.; CULLIMORE, J.; NORMAN, S, 1989)

As modernas unidades eletrocirúrgicas operam em uma frequência entre 500kHz e 4 milhões de Hz. As Alças Diatérmicas com a fonte geradora na função corte, geram uma corrente elétrica contínua que eleva a temperatura no tecido rapidamente a mais de 100 graus Celsius, o que leva a vaporização do tecido e o efeito corte, no qual a mínima lesão térmica é formada na peça, o que possibilita um melhor estudo de margens pelo patologista. (APGAR, B.S.; BROTZMAN, G.L.; SPITZER, M. p.506-17, 2010)

Sabe-se que para um menor dano térmico fatores operador dependente são determinantes. Para uma volatilização ideal do tecido deve-se empregar ondas com frequência igual ou menor a 550kHz. (TURNER, R.J. *et al*, 1992) Além disso, a habilidade do operador em determinar a velocidade de passagem da alça interferem no dano térmico gerado. Mover a alça demasiado rapidamente faz colapsar muito rapidamente o envoltório de vapor e coloca o eletrodo em contato direto com o tecido. Isto reduz a densidade de energia, e o efeito eletrocirúrgico reverte para dessecção, em vez de corte. A alça para de cortar, e ocorre dano térmico ao tecido. (APGAR, B.S.; BROZMAN, G.L.; SPITZER, M. p.506-17, 2010)

Taha et al 2001, avaliaram o dano tissular causado nas peças cirúrgicas de 100 pacientes submetidas á Cirurgia de Alta Frequência. Demonstram que o dano térmico tissular ocorrerá em todas as pacientes submetidas a cirurgia de alta frequência. Na grande maioria das pacientes, (em 91%) a lesões tissulares foram classificadas como leve ou Grau I. Os autores ainda salientam que a lesão térmica é maior na endocérvice onde o tecido é mais delgado e as altas temperaturas tem uma facilidade maior em penetrar no tecido. A avaliação das margens foi prejudicada em apenas 1% devido a lesões térmicas tissulares severas (grau III). Em concordância com a literatura que estima uma variação de danos térmicos tissulares severos de 0,5 a 3,3%.

Dessa forma, a lesão térmica tissular causada pela alça na função corte interfere pouco na avaliação das margens, entretanto, a profundidade que essas lesões atingem no tecido, principalmente na endocérvice, e as alterações transitórias e permanentes que elas podem ocasionar no tecido conjuntivo cervical e sua interferência no processo cicatricial como um todo não são esclarecidos pela literatura.

2.1.2. Bisturi a frio

O primeiro método efetivo utilizado para o tratamento das lesões cervicais, a conização a frio com bisturi mantém sua indicação principalmente para tratamento de lesões endocervicais e nos casos em que a avaliação da peça histológica é crítica, ou seja, na suspeita de carcinoma invasor, microinvasor e adenocarcinoma *in situ*.

O volume da peça cirúrgica retirada e a profundidade da cratera deixada na conização a frio são variáveis, porém tradicionalmente maiores devido a sua indicação. (ARBYN, M. *et al.*2008)

Assim como são relatadas maiores taxas de complicação pós operatória principalmente no que diz respeito a complicações hemorrágicas e maiores índices de colposcopias insatisfatórias no seguimento. (APGAR, B.S.; BROTZMAN, G.L.; SPITZER, M. p.506-17, 2010)

2.2. MEIOS PARA HEMOSTASIA

Nas conizações a hemostasia pode ser obtida pela confecção de suturas hemostáticas nas paracervicais e suturas que visam o pregueamento do epitélio sobre o leito operatório. Outra possibilidade para adquirir a hemostasia é a aplicação da pasta de Monsel. Ainda assim, o meio mais utilizado para hemostasia cervical é a eletrocoagulação.

2.2.1 Suturas de Sturmdorf

Fazem parte da rotina para hemostasia da cratera cirúrgica gerada na conização a frio. A tradicional sutura de Sturmdorf é uma sutura de colchoeiro vertical que pregueia o epitélio cervical remanescente para dentro do leito da conização e tampona os vasos sangrantes. Embora eficaz para obter hemostasia, esta técnica distorce a anatomia cervical e torna muito difícil visualizar adequadamente a ZT no futuro. (APGAR, B.S.; BROTZMAN, G.L.; SPITZER, M. p.506-17, 2010)

2.2.2 Suturas nas paracervicais

Na técnica tradicional de conização a frio são confeccionadas suturas hemostáticas na topografia das paracervicais 3 e as 9 horas. Porém, a eficácia dessas suturas podem ser questionadas.

Brown HW, 1995, avaliou 97 pacientes que seriam submetidas a histerectomia, antes da histerectomia foram confeccionados suturas nas paracervicais, e o que realmente essas suturas continham foram avaliadas microscopicamente. Seus resultados foram, das 184 suturas avaliadas 27% não continham nenhum ramo arterial importante.

Essas suturas demandam tempo cirúrgico, e apesar de pouco mais de um quarto das suturas realizadas nas paracervicais não conterem nenhum ramo arterial importante a incidência de complicações hemorrágicas na conização com bisturi frio ficam entre 5 e 10%. (Jones H.W. 1995)

Por esse motivo, vários autores apontam vantagens na não realização de suturas hemostáticas no colo uterino durante os procedimentos de conização a frio.

Tangtrakul S, et al 1995, compararam a realização de suturas hemostáticas com a não realização das mesmas. Nestas últimas, a hemostasia era obtida através de um tampão contendo solução de Monsel. 142 pacientes distribuídas em dois grupos, o

grupo onde não foram realizadas suturas obteve menor tempo cirúrgico e menor sangramento pós operatório.

Rimailho et al 1994, realizaram 118 conizações com bisturi frio, sem confecção de suturas hemostáticas e observaram menor incidência de cicatriz retrátil, colposcopia satisfatória em 90% das pacientes no seguimento 6 meses após.

2.2.3 Pasta de Monsel

Solução, ou pasta de Monsel (subsulfato férrico), é uma solução hemostática utilizada em leitos de biópsias e também pode ser aplicada na cratera de uma conização.

De forma bastante eficaz, a solução de Monsel promove a esclerose dos vasos sanguíneos pela deposição de sais de ferro que fazem as proteínas se precipitar. (APGAR, B.S.; BROTZMAN, G.L.; SPITZER, M, p.112-113 2010)

Lipscomb et al 2006, realizaram um estudo randomizado com 100 pacientes, a pasta de Monsel apresentou a mesma capacidade de hemostasia que a eletrofulguração. Ainda assim, o tempo para hemostasia com solução de Monsel foi menor que o tempo necessário para conseguir hemostasia utilizando eletrocautério. Outra vantagem da solução de Monsel mostrada por este trabalho foi menor dor referida pelas pacientes.

Uma das poucas complicações do emprego da solução de Monsel é quando raramente esses depósitos de ferro mantêm-se visíveis por debaixo do epitélio e podem criar a chamada tatuagem de Monsel (SHALINE RAO *et al* 2007) Podendo, dessa forma, prejudicar a avaliação colposcópica do seguimento.

Além da tatuagem de Monsel, Davis JR et al (DAVIS, J.R et al , 1984) , alertam sobre a possibilidade de outras complicações relacionadas ao uso da solução de Monsel, entre elas necrose e atraso na reepitelização por até 3 semanas. Além disso, alerta sobre

a impregnação de sais de ferro no colágeno por até 3 meses e ocasionalmente a formação de granulomas por corpo estranho.

Spitzer M e Chernys AE 1996, avaliaram as peças histológicas de 24 conizações realizada em pacientes previamente biopsiadas cuja hemostasia das biópsias fora obtida a partir do uso da solução de Monsel. Este estudo concluiu que a solução de Monsel pode criar artefatos nas peças cirúrgicas e interferir na identificação de lesões quando o cone é realizado em até 3 semanas da utilização da solução de Monsel.

A possibilidade da solução de Monsel ser um vetor para a transmissão de infecções hospitalares foi aventada e descartada por dois trabalhos: (RUPP, M.E, et al 2003) (GARRETT A.P.et al 2002)

Que concluíram que por mais que a solução seja contaminada por qualquer agente infeccioso, a mesma possui propriedades que impedem o crescimento bacteriano e isso faz da solução um improvável vetor de infecções hospitalares.

2.2.4 Eletrocoagulação.

O meio hemostático mais amplamente difundido. Utiliza-se de eletrodos bola que variam em tamanhos de 3 e 5mm, estes condensam a corrente elétrica alternante da função coagulação das fontes geradoras. Desta forma a elevação da temperatura no tecido ocorre mais lentamente, o que leva a coagulação das proteínas e a retração dos vasos sanguíneos do tecido conjuntivo. (APGAR, B.S.; BROTZMAN, G.L.; SPITZER, M, p.516, 2010)

Dane et al 2008 , fizeram um estudo com 78 pacientes que iriam ser submetidas a conização a frio, elas foram randomizadas em dois grupos, um teria hemostasia realizada com eletrocauterio, e outro com suturas hemostáticas. Compararam questões intraoperatórias e morbidade a curto e longo prazo. A conclusão do estudo foi que a

sutura hemostática é mais eficaz que o eletrocauterio em atingir hemostasia, pois promoveu menor perda sanguínea em menor tempo cirúrgico com menor taxa de complicação intraoperatória.

A literatura não esclarece quanto aos possíveis efeitos que a eletrocauterização tem na reepitelização, além disso, a profundidade que o efeito térmico alcança no tecido conjuntivo é imprevisível.

3- PRINCIPAIS ETAPAS DO PROCESSO DE CICATRIZAÇÃO CERVICAL

Ao término do tratamento proposto uma complexa e não ainda totalmente elucidada seqüência de eventos cicatriciais tentam recuperar o colo uterino para o adequado desempenho de suas funções.

3.1. REEPITELIZAÇÃO

O complexo processo de reepitelização trouxe ao longo do tempo uma diversidade de questionamentos e teorias quanto a origem do novo epitélio.

A primeira teoria foi proposta por Meyer em 1910, de que o novo epitélio seria formado a partir dos bordos da lesão e das criptas glandulares remanescentes através do fenômeno da metaplasia escamosa.

Mais tarde Carmichael e Jefferison, 1941; Howard et al., 1951; Rosenthal et al., 1952; Fluhmann, 1954, 1961; Bajardi 1961; de Brux e Dupre-Froment, 1961; Von Haam e Old, 1964 elaboraram a teoria de uma origem epitelial a partir da diferenciação das assim chamadas células de reserva, células pequenas e poliédricas situadas entre o epitélio cilíndrico ou pavimentoso e a membrana basal. (REID, B.L.; SINGER, A.; COPPELSON, M., 1967)

Uma teoria para a origem das células de reserva foi feita por Witkiewicz AK et al 2005. Através da imunohistoquímica teorizaram um modelo no qual as células de reserva podem ter sua origem na hiperplasia microglandular durante a vida adulta, quando células colunares se especializam em células de reserva, ou durante a metaplasia escamosa. Esse processo cria uma população estável de células de reserva.

Entre 1943 e 1964 a teoria de que o novo epitélio teria uma contribuição do estroma subjacente foi elaborada (Hartmann, 1943; Dardin, 1955; Geschickter e

Fernandez, 1962; Song 1964; Reid e Coppelson, 1964; Gross, 1964). Segundo essa teoria, o novo epitélio formado seria proveniente de células estromais mononucleares semelhantes a macrófagos que se aglomerariam em monocamadas ou em múltiplas camadas para posterior diferenciação nos epitélios colunar e escamoso respectivamente. (REID, B.L.; SINGER, A.; COPPELSON, M.,1967)

Essa teoria foi contestada anos mais tarde por Sharp et al, 1984; Lawrence e Shingleton 1980 ; Bellina et al 1978 ; Dorsey e Diggs 1979, em trabalhos onde a participação do estroma na formação do novo epitélio, assim como referida anteriormente, não foi notada. Porém, esses trabalhos confirmam o papel das células de reserva e da metaplasia escamosa

Dessa forma, atualmente as teorias mais aceitas para a reepitelização da cratera formada pelos tratamentos da cérvix são que o novo epitélio seja formado a partir dos bordos da lesão e das criptas glandulares remanescentes, através da metaplasia escamosa e também com a diferenciação das células de reserva.

A migração de células a partir da borda da lesão ocorre em 7 a 14 dias, sob meio ácido, que incentiva a metaplasia escamosa (SHARP, G.L.M,1984), o leito da lesão estará totalmente coberto entre 14 e 28 dias (ALLEN, J.M.1983). Em meio alcalino, o epitélio irá regenerar-se com ilhas de granulação na superfície. (ANDERSON, M,1996)

3.2. REGENERAÇÃO DO CÓRION

O encurtamento cervical relacionado aos tratamentos excisionais são tradicionalmente associados a grande morbimortalidade obstétrica.

Entretanto, teorias recentes suportam a existência de um processo regenerativo verdadeiro no colo do útero de mulheres submetidas a conização, no qual em um período de 6 meses o comprimento cervical teria retornado totalmente as dimensões pré

tratamento. Esses estudos não evidenciaram encurtamento permanente do colo uterino após conização por CAF, demonstrando que o processo de regeneração estaria praticamente completo no sexto mês pós-operatório.(GENTRY, D.J. et al, 2000) (PARAKEVAIDIS,E et al 2002)

Na tentativa de quantificar este poder regenerativo do colo Paptousis et al em 2012, acompanharam o processo regenerativo do colo uterino de 112 mulheres submetidas a LLETZ, na tentativa de determinar possíveis variáveis para a regeneração da cervix uterina após 6 meses do procedimento realizado. Com esse estudo, chegaram ao seguinte modelo matemático:

$$\% \text{Vol (a - b/a)} = 0.909 + 0.002 \text{ age} - 1.370\% \text{ V.Exc.} - 2.4 * e^{-0.05} \text{ volume of cervix}$$

$$\% \text{Vol (a- b/a)} = -0.461 + 0,002 \text{ age} + 1,370\% \text{ Vol.Rem.} - 2.4 * e^{-0.05} \text{ volume of cervix}$$

Com base neste modelo, para atingir uma regeneração tissular superior a 75% em 6 meses, o volume cervical excisado não pode exceder 14% do volume cervical inicial. Por exemplo, se o volume cervical inicial for 20 cm³ e o volume do cone for maior 2,8cm³ (14% do volume cervical inicial) 6 meses após, haverá um déficit no tecido remanescente na topografia da cratera cirúrgica de 0,7cm³ (25% do volume inicial do cone)

4. PRINCIPAIS COMPLICAÇÕES TRANSITÓRIAS E PERMANENTES ENVOLVIDAS NO PROCESSO DE CICATRIZAÇÃO CERVICAL.

4.1. PARTO PREMATURO

O parto prematuro é sem dúvida uma das maiores causas de morbimortalidade relacionada aos procedimentos cervicais.

História prévia de conização cervical é um tradicional fator de risco para prematuridade recentemente confirmado por Armanik S et Al; 2011, em um levantamento de 104.670 partos, no qual 53 tinham história prévia de conização, a maioria das quais havia sido realizada por CAF. O risco de parto prematuro (antes de 34 semanas) foi significativamente maior no grupo que tinha história prévia de conização quando comparado com o grupo controle, mesmo após correção das variáveis idade materna, tabagismo e incompetência istmocervical (OR 2.8 95% CI 1.3-6.1, $p = 0.008$).

Entretanto, outros fatores relacionados ao procedimento cervical podem isoladamente ou em conjunto representar maior ou menor risco para o parto prematuro pois podem garantir uma melhor ou pior qualidade do processo cicatricial

4.1.1. Volume Excisado

O encurtamento cervical permanente é o principal fator de risco para trabalho de parto prematuro, seu acontecimento está relacionado a peças cirúrgicas maiores, provavelmente nestas circunstâncias a proporção ideal proposta por Paptousis et al 2012 não seja mantida.

Nam et al 2010 analisou outros fatores de risco associando a conização ao trabalho de parto prematuro. O tipo de conização, o volume da peça cirúrgica e o comprimento cervical no segundo trimestre foram os possíveis fatores de risco para o

parto prematuro. Entretanto, após o ajuste de variáveis na análise multivariada, apenas o comprimento do colo no segundo trimestre foi fator de risco significativo para o parto prematuro.

Berghela et al 2004 ao acompanhar 109 mulheres submetidas previamente a conização, 55 CAF, 45 conização com bisturi frio e 9 conização a laser. Das 30 (28%) que tinham colo curto entre 16 e 24 semanas 9 evoluíram para parto prematuro antes de 34 semanas. Dentre os restantes 72% que não tinham colo curto apenas 5 evoluíram para parto prematuro. Dessa forma também relaciona o colo curto a prematuridade.

Kyrgiou M. et al 2006 em uma revisão de 27 artigos concluiu que todos os procedimentos excisionais para tratar lesões intraepiteliais cervicais possuem efeitos adversos de morbimortalidade semelhantes no desfecho gestacional. Mas determina como principal fator de risco para trabalho de parto prematuro a profundidade do cone retirado.

4.1.2. Tempo Transcorrido Entre a Cirurgia e a Gravidez

É importante lembrar que o processo de regeneração do comprimento cervical demanda um tempo não necessariamente aguardado pelas pacientes antes de engravidar.

Himes KP, Simhan HN 2007, não encontraram uma associação entre o tipo de conização (cone a frio ou LEEP) e a prematuridade, mas sim uma relação entre o tempo transcorrido entre o procedimento e a gravidez. Concluíram que a mulheres que tiveram parto prematuro engravidaram em um intervalo de tempo médio de 337 dias da conização, enquanto as que tiveram parto no termo engravidaram em média 581 dias da conização.

4.1.3. Alterações Imunológicas

Existe evidência para que fatores imunológicos também tenham influência na gênese do trabalho de parto prematuro.

A redução do muco cervical que ocorre nas mulheres após procedimentos cervicais a deixa suscetível a infecções, o que pode corroborar para o parto prematuro. (JOLLEY, J.A.; WING, D.A 2008)

Sabe-se ainda, que o ambiente imunológico cervical pode ter participação na gênese do parto prematuro como avaliaram Simhan HN, Krohn MA em 2009, ao acompanhar 218 gestantes em um coorte e concluir que mulheres com um ambiente inflamatório cervical relativamente hiporesponsivo no início da gestação tem um risco maior para trabalho de parto prematuro.

Pouco se sabe sobre o ambiente imunológico especificamente nas mulheres pós conização, e sua influência na gênese do trabalho de parto prematuro.

Alguns autores evocam que o risco de prematuridade seja maior pela diferença na qualidade do colágeno no colo cicatrizado ou pela diminuição dos mecanismos antimicrobianos de defesa e modificação da microbiota vaginal, resultantes da remoção das glândulas endocervicais (GOMEZ, R.; GHEZZI, F.; ROMERO, R. et al, 1995) (SVARE, J.A.; ANDERSEN, L.F.; LANGHOFF-ROOS, J. et al.1994).

Dessa forma, há evidência literária forte o bastante para evitar o sobretratamento das lesões cervicais e evitar cauterizações desnecessárias visando melhor retorno das funções cervicais para redução dos índices de parto prematuro.

4.2. FERTILIDADE

As cervicites são as principais causas de infertilidade relacionadas ao colo uterino. Entretanto, outros fatores potenciais para infertilidade como alterações na qualidade do muco cervical e a formação de anticorpos antiespermatozóide podem ter sua origem nos procedimentos excisionais do colo uterino.

Nicholson et al 1996 Avaliaram 33 mulheres submetidas a LEEP e as compararam com 30 mulheres em um grupo controle. Amostras séricas foram coletadas antes do procedimento e 4 meses após. Antes do procedimento nenhuma paciente possuía níveis séricos significativos de anticorpos anti espermatozóide. Entretanto houve aumento relevante dos níveis séricos de anticorpos anti espermatozóide na coleta 4 meses após o procedimento. Não houve elevação dos níveis de anticorpos nas pacientes no grupo controle. Os autores sugerem o uso de método de barreira até que a reepitelização cervical esteja completa.

Ragni G et al 1988 acompanharam 35 mulheres submetidas a diatermocoagulação cervical, utilizaram a escala de Moghissi para avaliação do muco endo e ectocervical. Concluíram a existência de uma queda do score do muco cervical nos primeiros dois meses pós tratamento. Esse score retornou aos níveis pré tratamento dentro de um ano. Dessa forma houve uma redução temporária da qualidade do muco cervical pós diatermocoagulação uterina.

4.3. ESTENOSE CERVICAL, ESCLEROSE

Após inflamação importante e repetida, ou que tenha provocado uma necrose, a reparação das lesões é feita as expensas de modificações do tecido conjuntivo. Este tecido conjuntivo é pouco vascularizado e freqüentemente, a mucosa pavimentosa ou

glandular que recobre é frágil e ulcera-se facilmente. Ao longo de vários anos a esclerose faz aparecer a estenose progressiva do orifício externo. (CARTIER, R,1986)

Dessa forma, qualquer procedimento que leve a uma destruição e necrose do tecido conjuntivo tem potencial evolutivo maior para esclerose e estenose cervicais.

A estenose cervical é uma complicação pós-operatória dos procedimentos para tratamento das lesões pré-invasivas do colo uterino e assume importância particular tanto pelas repercussões clínicas associadas como pela limitação causada nos acompanhamentos citológico e colposcópico (MONTEIRO, A.C.et al,2008)

A incidência da esclerose é variável, pois é dependente da técnica cirúrgica empregada e do dano ao conjuntivo que ela gera. Além disso, a mensuração de sua incidência pela literatura também não é regular, pois adota critérios e tempos de seguimento diferentes. Ainda assim, alguns autores caracterizam como estenose critérios subjetivos visuais, enquanto outros utilizam-se de velas de Hägar para quantificar a estenose.

Alguns autores estimam a incidência de estenoses entre 1 e 4% (ANDERSON, M., et al 1996) entretanto, Baldauf JJ et al 1997 Encontrou uma taxa um pouco maior ao acompanhar 277 mulheres submetidas a LEEP por um período de 16 meses pós procedimento e encontrou uma taxa de estenose de 4,3%, e Monteiro et al 2008 Encontrou uma taxa maior ainda no acompanhamento de 274 pacientes submetidas a conização eletrocirúrgica por um período mínimo de 6 meses. A incidência bruta de estenose foi de 7,66%.

Os autores não encontraram nenhuma variável específica predisponente para a estenose, porém observaram um nível de relevância limítrofe em relação as complicações hemorrágicas peri e pos operatórias.

A influência específica que fatores hormonais tem na gênese da estenose cervical é ainda incerto, porém a relação estrogênio progesterona tem grande influência na arquitetura do tecido conjuntivo, pois quanto maior for esta relação mais permeável é a cervix, tornando o tecido conjuntivo mais frouxo e os receptores estrogênicos endoteliais beta fazem a permeabilidade vascular do colo aumentar.

Nesta linha de pensamento, Martitosian et al, 2010 Entrevistaram 257 mulheres submetidas a LEEP quanto ao método contraceptivo utilizado. 127 dessas pacientes foram incluídas pois completaram um mínimo de 1 ano e 6 meses de follow up. Dessas 22 faziam uso de medroxiprogesterona de depósito, e 105 usavam outros métodos contraceptivos. A incidência de estenose cervical no grupo de usuárias de medroxiprogesterona de depósito foi de 41%, enquanto no grupo das não usuárias de medroxiprogesterona de depósito foi de apenas 16%.

4.4.DIFICULDADES PARA RASTREIO DE NOVAS LESÕES

A colposcopia e a citologia são os métodos de eleição para o seguimento das pacientes que já foram submetidas a tratamentos excisionais cervicais. Entretanto, as características cervicais pós tratamento podem dificultar esse rastreio.

4.4.1. Citologia

A amostragem cervical para citologia oncótica fica prejudicada nos casos em que a cicatrização cervical evolui para esclerose importante, uma vez que a coleta de material endocervical fica muitas vezes impossibilitada.

Amostras hipocelulares ou acelulares também podem ser causa de uma amostragem insatisfatória para avaliação oncótica em pacientes submetidas a tratamentos excisionais. (ANDERSON, M., 1996)

Dunn et al 2007 Avaliaram a citologia de 1.190 mulheres submetidas a LEEP e encontraram ausência de células endocervicais em 13,64%, no primeiro follow up. Ao comparar com citologias controle do mesmo serviço, coletadas de pacientes sem LEEP prévio a taxa de ausência de células endocervicais foi de 7%.

Além das possíveis dificuldades em amostragem, as alterações celulares relacionadas ao epitélio regenerativo podem ser um fator de confusão tanto para o patologista quanto para o colposcopista.

Uma vez que as células do epitélio reparativo possuem núcleo grande e cromatina densa, podem fazer o patologista ter dificuldades para diferenciar pela citologia oncótica a célula reparativa e a célula metaplásica das células com neoplasia intraepitelial de baixo grau. Histologicamente esta diferenciação pode ser feita pois pode avaliar outros fatores, como inflamação do estroma subjacente e posição da célula em relação a membrana basal. (YELVERTON, C.L, et al 1996)

Ueki M et al, 1992 Sugerem que células de reparação atípicas surgem entre 1 a 8 semanas após o procedimento de conização a laser, não há estudos semelhantes envolvendo outros tratamentos excisionais.

4.4.2. Colposcopia

Algumas alterações cervicais após os procedimentos excisionais levam a dificuldade de avaliação colposcópica subseqüentes. Além da possibilidade de estenose cervical, como já discutido, a visualização da junção escamo colunar pode ficar prejudicada.

A conização a frio tem maiores taxas de colposcopia insatisfatória, e isso provavelmente se deve as suturas hemostáticas que rodam o epitélio escamoso sobre o leito da cratera. Esse efeito é minimizado quando tais suturas não são realizadas e a

hemostasia é adquirida através de um tampão contendo solução de Monsel, dessa forma a colposcopia torna-se satisfatória em 90% dos casos pós conização a frio. (RIMAILHO, J. et al 1994)

Da mesma forma, as células com núcleo grande e cromatina densa do epitélio reparativo podem ter um efeito de acetobranqueamento que pode ser um fator de confusão também para o colposcopista. (ANDERSON, M 1996)

4.5. IMUNIDADE CONTRA NOVAS LESÕES POR HPV

Após completado o processo de cicatrização cervical, o mesmo deve ser capaz de manter um ambiente imunológico favorável para o combate a novas lesões causadas pela infecção pelo HPV

As células de Langerhans são o componente aferente da resposta imune e Bonilla et al 1987 sugerem que a densidade das células de Langerhans desempenhem um fundamental papel contra a gênese do câncer cervical, e que sua supressão favoreça o desenvolvimento desta doença.

Campaner et al 2007 compararam a densidade de células de Langerhans em áreas adjacentes a alterações celulares histopatologicamente reconhecidas como NIC 3 e a em controles retirados de áreas consideradas de epitélio normal. Seus resultados encontraram uma densidade significativamente maior nas áreas de NIC 3 que nos controles. Os autores acreditam que as células de Langerhans migram para as áreas de alteração epitelial em uma tentativa de inibir a evolução da neoplasia intraepitelial. O tabagismo não pareceu interferir nesta migração

D, Camara e Simões 1994, demonstraram que a densidade de células de Langerhans pós cauterização cervical é significativamente menor do que a da pré cauterização.

5. CONCLUSÃO

As técnicas mais utilizadas para a conização são a clássica conização com bisturi frio e a cirurgia de alta frequência. A conização a frio com bisturi mantém sua indicação principalmente para tratamento de lesões endocervicais e nos casos em que a avaliação da peça histológica é crítica, ou seja, na suspeita de carcinoma invasor, microinvasor e adenocarcinoma in situ. Nas demais situações a cirurgia de alta frequência é o método mais amplamente utilizado para a conização e exérese da zona de transformação em lesões totalmente visualizadas na colposcopia.

Ao término do tratamento excisional realizado a cicatrização pode ser dividida em duas etapas, reepitelização e regeneração do córion.

Dentre as principais complicações transitórias e permanentes relacionadas ao processo de cicatrização cervical o parto prematuro tem sua ocorrência diretamente relacionada com o volume do colo excisado, o tempo transcorrido entre a cirurgia cervical e a gravidez e a alterações no ambiente imunológico cervical. A fertilidade da paciente pode ficar transitoriamente reduzida pela diminuição qualiquantitativa do muco cervical e pela produção de anticorpos antiespermatozóide. Após a conização o rastreio de novas lesões pode ser comprometido pela dificuldade de coleta endocervical, amostras insatisfatórias, dificuldade de diferenciação entre epitélio reparativo e neoplasia intraepitelial, estenoses, escleroses e impossibilidade de visualização da JEC. Ao término da cicatrização a redução da densidade das células de Langerhans pode tornar a resposta imunológica contra novas lesões pelo HPV deficiente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLEN, J.M.; STEIN, D.S.; SHINGLETON, H. M.; Regeneration of cervical epithelium after laser vaporization.. *Obstet Gynecol.* vol 62(6) p. 700-6. 1983

ANDERSON, M.; JORDAN, J.; MORSE, A.; SHARP, F. Follow up After Treatment; Regenerating/Healing Epithelium **A Text and Atlas of Inegrated Colposcopy; for colposcopists, histopatologists and cytologists.** Follow Up After Treatment. London and New York Chappman&Hall Medical 2a Edição. P.162-169, 1996

APGAR, B.S.; BROTZMAN, G.L.; SPITZER, M. **Colposcopia, Princípios e Prática:** Opções Terapêuticas Práticas para Tratamento de Neoplasia Intraepitelial Cervical. São Paulo, Elsevier, 2ª Edição; p. 506-17 2010

Colposcopia, Princípios e Prática: Princípios e Técnicas do Exame Colposcópico. São Paulo, Elsevier, 2ª Edição; 112-113. 2010

ARBYN, M. *et al.* Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. **BMJ** , 337: a1284, sep 18 2008,

ARMARNIK, S.; SHEINER, E.; PIURA, B.; MEIROVITZ, M.; ZLOTNIK, A.; LEVY, A.. Obstetric outcome following cervical conization. **Arch Gynecol Obstet.** vol.283(4) p.765-9 Apr 2011

BALDAUF, J.J.; DREYFUS, M.; WERTZ, J.P.; CUÉNIN, C.; RITTER, J.; PHILIPPE, E. Consequences and treatment of cervical stenoses after laser conization or loop electrosurgical excision. **J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)** , vol 26(1) p. 64-70. 1997

BELLINA, J.H. VOROS J.I. KURPEL, J.E. Carbon dioxide laser microsurgery in gynaecology. **IntAdv Surg Oncol** vol.1 p.227-36. 1978

BERGHELLA, V.; PEREIRA, L.; GARIEPY,A. SIMONAZZI, G.. Prior cone biopsy: prediction of preterm birth by cervical ultrasound. **Am J Obstet Gynecol.** vol.191 p.1393–1397, 2004

BONILLA-MUNSOLES, F.; CASTELLS,A.; SIMON, C.; et al.: Importance of Langerhans' cells in the imune origin of carcinoma of the uterine cervix. **Eur J Gynaec Oncol**, , vol. 8(1) p.44-60 1987

BROWN, H.W.; *et al* Lateral hemostatic sutures in cold knife conization of the cervix. What do they accomplish? **J Reprod Med**; vol.40(9): p.611- 3,..Sep. 1995

CAMARA, P.A.D.; SIMOES, M. Aspectos Histopatologicos e imunopatologicos do colo uterino antes e após eletrocauterização **Rev Bras Ginec Obstet**, , 16:xx, 1994

CAMPANER, A.B.; NADAIS, R.F.; GALVAO, M.A.; SANTOS, R.E.; AOKI, T. Evaluation of density of Langerhans cells in human cervical intraepithelial neoplasia. **Acta Obstet Gynecol Scand**; vol 86(3) p. 361-6. 2007

CARTIER, R. **Colposcopia Prática: Sequelas da Inflamação e da Ulceração: As Escleroses**, Roca, 2ª Edição São Paulo.; 90-91, 1986

DANE, C.; DANE, B.; CETIN,A.; ERGINBAS, M. Haemostasis after cold-knife conisation: a randomised prospective trial comparing cerclage suture versus electrocauterization. : Aust N Z J Obstet Gynaecol; vol. 48(3): p.343-7, 2008 Jun

DAVIS, J.R.; STEINBRONN, K.K; GRAHAM, A.R; DAWSON, B.V. Effects of Monsel's solution in uterine cervix. **Am J Clin Pathol.** vol 82(3) p.332-5. 1984

DORSEY, J.H.; DIGGS, E.S.; Microsurgical conization of the cervix by carbon dioxide laser. **Obstet Gynecol** vol54 p.565-70. 1979

DUNN, T.S.; LANDRY, E.; RING, C.; MARTIN, C. Absent endocervical cells on Pap smears after loop lectrosurgical excision procedure. **J Low Genit Tract Dis**; , , vol.11(3) p.138-40. 2007 Jul

GARRETT A.P., WENHAM, R.M.; ONDERDONK, A.B.; SHEETS, E.E.J. Can Monsel's Transmit Nosocomial Infections? A Microbiological Investigation. **Low Genit Tract Dis.** ; vol.6(4) p228-31. 2002 Oct

GENTRY, D.J.; BAGGISH, M.S.; BRADY, K. et al. The effects of loop excision of the transformation zone on cervical length: Implications for pregnancy. **Am J Obstet Gynecol**; vol.182 p.516-20. 2000

GOMEZ, R.; GHEZZI, F.; ROMERO, R. et al. Premature labor and intra-amniotic infection. Clinical aspects and role of the cytokines in diagnosis and pathophysiology. **Clin Perinatol** vol.22 p.281-342. 1995

HIMES, K.P.; SIMHAN, H.N. Time from cervical conization to pregnancy and preterm birth. **Obstet Gynecol.** vol.109(2 Pt 1) p.314–319. 2007

JOLLEY, J.A.; WING, D.A. Pregnancy management after cervical surgery. **Curr Opin Obstet Gynecol.** vol. 20 p.528–533. 2008

JONES, H.W 3rd. Cone biopsy and hysterectomy in the manegement of cervical intraepithelial neoplasia. **Clin Obstet Gynecol** vol 9 p.221-36. 1995

KYRGIU, M.; KOLIOPOULOS, G.; MARTIN-HIRSCH, P., ARBYN, M.; PRENDVILLE, W. PARASKEVAIDIS, E.; Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. **Lancet.** vol.367 p.489–498. 2006

LAWRENCE, W.D.; SHINGLETON, H.M. Early physiologic squamous metaplasia of the cervix: light and electron microscopic observations. **Am J Obstet Gynecol** vol. 137 p.661-71. 1980

LIPSCOMB, G.H.; ROBERTS, K.A.; GIVENS, V.M; ROBBINS D. A trial that compares Monsel's paste with ball electrode for hemostasis after loop electrosurgical excision procedure. **Am J Obstet Gynecol.** ;194(6):1591-4; discussion 1595. 2006 Jun.

MARTOROSIAN, T.E.; SMITH, S.C.; BARAS, A.S.; DARRACOTT, M.M.; Depot medroxyprogesterone acetate: a risk factor for cervical stenosis after loop electrosurgical excisional procedure management of cervical intraepithelial neoplasia? **J Low Genit Tract Dis;** . vol.14(1) p.37-42 2010 Jan

MONTEIRO, A.C.; RUSSOMANO, F.B.; CAMARGO, M.J.; SILVA, K.S.; VEIGA, F.R.; OLIVEIRA, R.G. Cervical stenosis following electrosurgical conization/ Estenose cervical após conização eletrocirúrgica, **Sao Paulo Med J;** vol 126(4) p. 209-214. July 2008

NAM, K.H.; KWON, J.Y.; KIM, Y.H.; PARK, Y.W. Pregnancy outcome after cervical conization: risk factors for preterm delivery and the efficacy of prophylactic cerclage. **J Gynecol Oncol.** vol.21 p. 225–229. 2010

NICHOLSON, S.C.; ROBINSON, J.N.; SARGENT, I.L.; HALLAM, N.F.; CHARNOCK, F.M.; BARLOW, D.H. Does large loop excision of the transformation zone of the cervix predispose to the development of antisperm antibodies in women? **Fertil Steril** vol 65(4) p.871-3,. 1996 Apr

PAPTOUSIS, D.; RODOLAKIS, A.; MESOGITIS, S.; SOTIROPOULOU, M.; ANASTAKLISA, A. Regeneration of uterine cervix at 6 months after large loop excision of the transformation zone for cervical intraepithelial neoplasia **BJOG.** ; vol. 119(6) p.678-84 2012 May

PARASKEVAIDIS, E.; BILIRAKIS, E.; KOLIOPOULOS, G. et al. Cervical regeneration after diathermy excision of cervical intraepithelial neoplasia as assessed by transvaginal sonography. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol** vol. p. 102:88-91. 2002

PRENDVILLE, 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;** vol 96 p.1054-60. 1989

RAGNI, G.; GOISIS, F.; WYSSLING, H.; BESTETTI, O.; De LAURETIS, L.; GUERCILENA, S. Changes in cervical mucus after diathermocoagulation of the cervix. **Int J Fertil.** vol.33(1) p.36-9. 1988 Jan-Feb

REID, B.L.; SINGER, A.; COPPELSON, M.. The process of cervical regeneration after electro-cauterisation. A histochemical, autoradiographic and pH study. **Aust NZ J Obstet Gynecol** vol.7 p.125-35. 1967

RIMAILHO, J.; PUYUELO, L.; ESCOURROU, G.; HOFF, J. Value of cold-knife conization without hemostatic sutures. **J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)**. ; vol23(2) p.145-8. 1994

RUPP, M.E.; MEDCALF, S.J.; FEY, P.D., HANDKE, L.D., MARION, N.D. Monsel's solution: a potential vector for nosocomial infection? **Infect Control Hosp Epidemiol**. ; vol.24(2) p.142-4. Feb 2003

SHALINE RAO *et al.* **Comparison** of Treatment Options for a Monsel Tattoo. **Arch Dermatol Vol. 143 No 11. nov 2007**

SHARP, G.L.M.; CORDINER, J.W.; MURRAY, L.E.; MORE, I.A.R. J. Healing of cervical epithelium after laser ablation of cervical intraepithelial neoplasia. **Clin Pathol** vol 37p. 611-615. 1984

SIMHAN, H.N.; KROHN, M.A. First-trimester cervical inflammatory milieu and subsequent early preterm birth. **Am J Obstet Gynecol**. vol200(4) 377.e1-4. 2009 Apr

SPITZER, M.; CHERNYS, A.E Monsel's solution-induced artifact in the uterine cervix. **Am J Obstet Gynecol**. ; vol 175(5) p.1204-7. 1996 Nov

SVARE, J.A.; ANDERSEN, L.F.; LANGHOFF-ROOS, J. et al. Relation between cervical conization, microbial colonization and threatening preterm labor. **Ugeskr Laeger** vol.156 p.3636-8. 1994

TAHA, A.*et al.* Lima. Evaluation of the Intensity and the Extension of Thermal Alterations Produced by High Frequency Surgery in the Uterine Cervix. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**; vol 23 p.47-51. 2001

TANGTRAKUL,S.; SRISUPUNDIT, S.; LINASMITA, V.; BULLANGPOTI, S.; ISRANGURA, N., WILAIKAK, PANIJAYANUSONDTHI, O.; A randomized study comparing suture with non-suture cold-knife conization. **J Obstet Gynaecol (Tokyo)** . ; vol21(6) p.587-91. 1995 Dec

TURNER, R.J. *et al.*, Analysis of tissues margins of cone biopsy specimens obtained with cold knife, CO2 and Nd:YAG lasers and radiofrequency surgical unit. **J Reprod Med** vol. 37 p. 607-10. 1992;

UEKI, M.; UEDA, M.; KUROKAWA, A.; MORIKAWA, M., KUSAKABE, T.; Cytologic study of the tissue repair cells of the uterine cervix. With special reference to their origin. **Acta Cytol**. ; vol36(3) p.310-8. 1992 May-Jun

WITKIEWICZ A.K.; HECHT, J.L; CVIKO, A.; McKEON, F.D.; INCE, T.A.; CRUM, C.P. Microglandular hyperplasia: a model for the de novo emergence and evolution of endocervical reserve cells. **Hum Pathol**.; vol.36(2) p.154-61, 2005 Feb

YELVERTON, C.L.; BENTLEY, R.C.; OLENICK, S.; KRIGMAN, H.R.; JOHNSTON, W.W.; ROBBOY, S.J. Epithelial repair of the uterine cervix: assessment of morphologic features and correlations with cytologic diagnosis. **Int J Gynecol Pathol**; , vol.15(4) p.338-44 1996 Oct.