

Fatores de risco de recidiva de lesões intra-epiteliais cervicais após conização por cirurgia de alta frequência em mulheres portadoras e não portadoras do vírus da imunodeficiência humana

Risk factors for cervical intraepithelial lesions after loop electrosurgical excision procedure in HIV-infected and non-infected women

Maria Inês de Miranda Lima¹, Victor Hugo Melo², Alexandre Tafuri³, Ângela Cristina Labanca⁴,
Luiza de Miranda Lima⁵

Resumo

Objetivos: avaliar os fatores de risco associados à recidiva das lesões intra-epiteliais, após conização do colo com cirurgia de alta frequência. **Métodos:** estudo caso-controle aninhado em coorte de 201 pacientes que se submeteram à conização com cirurgia de alta frequência por apresentarem lesão intra-epitelial cervical, acompanhadas, em média, por dois anos. Participaram 94 portadoras do HIV e 107 não-portadoras do vírus. A conização cervical foi realizada por cirurgia de alta frequência e a peça cirúrgica encaminhada para exame histopatológico, que avaliou o grau da lesão, as margens e a ocupação glandular. Após a cirurgia, as pacientes foram examinadas a cada seis meses com citologia oncótica e colposcopia. Foram consideradas recidivas as lesões que, após a cirurgia, foram confirmadas novamente por biópsia. Neste estudo, foram considerados casos as pacientes com recidiva e controles as sem recidiva. As comparações entre os grupos foram realizadas pelo teste do χ^2 e a análise multivariada pela regressão logística. Para a análise de sobrevida foi utilizado o método de Kaplan-Meier (teste log-rank). **Resultados:** houve recidiva das lesões em 40 pacientes. As variáveis que inicialmente apresentaram significância estatística foram: número de parceiros, soropositividade, margens do cone e envolvimento glandular, como indicadores do risco para recidiva. A ocorrência simultânea de ocupação glandular e margens comprometidas apresentou as recidivas mais frequentes. Após análise pela regressão logística, permaneceram significativamente associados à recorrência das lesões: ocupação glandular (OR=9,1; IC a 95%:13,0-27,5); presença do HIV (OR=4,6; IC a 95%:1,1-6,3); margens comprometidas (OR=2,6; IC a 95%:1,9-11,2). **Conclusões:** os fatores de risco associados à recidiva das lesões intra-epiteliais cervicais foram: soropositividade, ocupação glandular e margens comprometidas.

PALAVRAS-CHAVE: Neoplasia intra-epitelial cervical; Conização; Infecções por HIV; Recidiva local de neoplasia; Displasia do colo do útero

Abstract

Purpose: to evaluate risk factors associated with cervical intraepithelial lesion recurrence after LEEP conization. **Methods:** nested case-control study in a cohort of 201 patients with cervical intraepithelial lesion, that were submitted to LEEP conization. Average follow-up of these patients was 2 years. Ninety-four HIV-infected women and 107 non-infected were enrolled. Cervical conization was achieved by the Loop Electrosurgical Excision Procedure (LEEP). Evaluated surgical biopsy histopathological characteristics were lesion grade, lesion borders and glandular involvement. After surgery all patients were submitted to a colposcopy and cytological evaluation every six months. Recurrent lesions were defined it confirmed by biopsy after surgery. Cases were patients with and controls patients without recurrence. χ^2 test and multivariable analysis by logistic regression

1 Doutora em Ginecologia; Médica da Patologia do Colo do Posto de Atendimento Médico Sagrada Família da Prefeitura Municipal de Belo Horizonte (MG), Brasil.

2 Professor Adjunto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG), Brasil.

3 Patologista do Laboratório Tafuri de Patologia – Belo Horizonte (MG), Brasil.

4 Médica do Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias Orestes Diniz da Prefeitura Municipal de Belo Horizonte (MG), Brasil.

5 Acadêmica de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais – FCMMG – Belo Horizonte (MG), Brasil.

Correspondência: Maia Inês de Miranda Lima

Rua Manoel Teixeira Sales, 35 – Mangabeiras – 30210-130 – Belo Horizonte-MG – Fone/fax (31) 3225-4219 – e-mail: mariaines@lifecenter.com.br

were used for group comparisons. Kaplan Meier's method was performed for the survival analyses (log-rank test). **Results:** 40 patients had lesion recurrence. Initially, significant variables were: partner number, HIV-infection, lesion borders and glandular involvement. The most frequent recurrence occurred when there were simultaneous association between positive margins and glandular involvement as indicator for recurrence risk. After logistic regression analysis the main factors associated with lesion recurrence were: glandular involvement (OR-9.1; 95% CI:13.0- 27.5); HIV-infection (OR-4.6; 95% IC:1.1-6.3); compromised margins (OR-2.6; 95% IC:1.9-11.2). **Conclusions:** risk factors associated with cervical intraepithelial lesion recurrence were HIV-infection, glandular involvement and compromised margins.

KEYWORDS: Cervical intraepithelial neoplasia; Conization; HIV infections; Neoplasm recurrence, local; Uterine cervical dysplasia

Introdução

O diagnóstico e o tratamento da lesão intra-epitelial cervical são de fundamental importância, tendo em vista que é a oportunidade de atuar impedindo sua evolução para carcinoma invasor. A citologia, aliada à colposcopia e à biópsia, permite fazer diagnósticos e atuações precoces. Para o tratamento da lesão intra-epitelial de alto grau, o tratamento-padrão é a conização do colo uterino. A conização por técnica cirúrgica com bisturi exige internação, anestesia de bloqueio e tem alto custo. A cirurgia de alta frequência (CAF)¹, introduzida na prática clínica na década de 90, veio tornar simples e ambulatorial procedimentos que antes exigiam internação e anestesia, sem prejuízos para a qualidade do material obtido². Essa técnica é considerada eficaz no diagnóstico e tratamento dessas lesões, sem prejuízo para diagnóstico, tratamento e recorrência, comparada à cirurgia convencional². Apesar da eficácia desse método, o seguimento pós-conização revela índices de recidiva que variam de 5 a 64%³.

Os fatores de risco associados à recidiva das lesões intra-epiteliais cervicais são, geralmente: as margens cirúrgicas, o envolvimento glandular e o número de mitoses⁴. Associa-se a isso o fato de que a idade avançada da paciente, a lesão em vários quadrantes e a gravidade da lesão também poderiam ser fatores preditivos para a doença residual⁵. Para outros autores, é necessário avaliar se na recorrência das lesões intra-epiteliais o grau da lesão se manteve o mesmo de antes do procedimento ou se houve agravamento ou regressão⁶.

A incidência de recidiva registrada em portadoras do vírus da imunodeficiência humana (HIV) é muito alta e a literatura indica nesses casos conização para todos os graus da lesão intra-epitelial cervical. O controle clínico e laboratorial da paciente infectada pelo HIV, mediante a contagem das células CD4⁺ e a quantificação da carga viral, parece estar intimamente relacionado à persistência e/ou recidiva da lesão, tendo sido verificados altos índices de recidiva após todas as modalidades

de tratamento nas imunossuprimidas, mesmo após histerectomia⁶⁻⁸.

A porcentagem de acometimento das margens de peças cirúrgicas de conização varia de 4,1 a 43,5% e essas taxas independem da técnica utilizada durante a conização⁹⁻¹¹. A hipótese de que a CAF resultaria em menores taxas de recorrência devido aos seus efeitos de termocoagulação, que eventualmente auxiliariam na destruição de células residuais, não se mostrou verdadeira¹². A excisão incompleta da lesão ocorre mais freqüentemente nas displasias mais graves, com lesões mais extensas e quando há lesão endocervical^{10,13}. Estudo realizado no Brasil demonstrou que 60,7% das peças cirúrgicas de histerectomias realizadas após conização com margens comprometidas apresentavam doença residual¹⁴. Entretanto, margens livres não asseguraram a ausência de lesão residual, que foi encontrada em 16,5% das pacientes que, após conização, se submeteram ao acompanhamento citológico¹⁵.

Além das margens positivas, o envolvimento glandular também tem sido valorizado como fator predisponente para a recidiva da lesão¹⁶. As células displásicas podem permanecer nas glândulas endocervicais recobertas pelo epitélio normal, podendo progredir para graus mais avançados de displasia ou até mesmo invadir o estroma cervical, sem que se altere a citologia ou a colposcopia. Esse fenômeno pode explicar a detecção de carcinoma invasor em pacientes previamente submetidas à conização e que, no seguimento após a cirurgia, apresentavam resultados de exames citológicos normais^{17,18}. Um estudo recente identifica como fatores associados à recidiva: a idade (> 35anos), a imunossupressão e a margem endocervical comprometida, indicando melhor seguimento no primeiro ano, quando a recorrência é maior³.

Com base nessas observações, o presente estudo objetivou avaliar os fatores de risco para recidiva das lesões intra-epiteliais cervicais após conização por CAF em mulheres portadoras e não-portadoras do HIV, para identificar as que necessitam de seguimento mais rigoroso ou mesmo de um segundo procedimento cirúrgico.

Métodos

Trata-se de estudo caso-controle, aninhado em coorte prospectiva, dinâmica, iniciada em janeiro de 1999 e encerrada em maio de 2004, envolvendo 201 pacientes, das quais 94 infectadas pelo HIV e 107 não portadoras desse vírus. Esta coorte foi inserida em um Serviço de Patologia do colo, referência secundária da Prefeitura de Belo Horizonte que recebe pacientes de diversos postos de atendimento primário, encaminhadas por apresentarem alteração citológica ou citologia normal com teste de Schiller positivo, para serem submetidas a colposcopia, biópsia e tratamento adequado.

O protocolo do Serviço de Patologia do Colo indica colposcopia em todas as pacientes, e biópsia das lesões suspeitas. O critério de indicação para CAF é lesão de alto grau (NIC II e NIC III), lesão de baixo grau persistente ou recidivada e discordância cito-histológica.

As portadoras do vírus da imunodeficiência humana eram encaminhadas do Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias Orestes Diniz, tendo controle clínico e laboratorial. Para as pacientes soropositivas, foi indicada conização em todos os graus de lesão (protocolo da época do início do estudo). Todas tinham o teste sorológico para o HIV, seguindo a orientação da Portaria 488, de junho de 1988, da Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde. Foram submetidas à conização do colo com CAF, após biópsia colposcopicamente dirigida, evidenciando lesão intra-epitelial cervical, excluídas as que ficaram grávidas durante o seguimento e aquelas cujo resultado histopatológico do material obtido da conização revelou cervicite crônica, microinvasão ou invasão.

Seguindo protocolo, após a cirurgia as pacientes retornaram em 30 dias, para avaliação pós-operatória e análise do resultado histopatológico. A seguir, foi realizado seguimento com avaliação citológica e colposcópica a cada seis meses. Na ocorrência de alteração colposcópica, nova biópsia era realizada, independentemente do resultado citológico, e considerado recidiva qualquer grau de lesão intra-epitelial cervical, independentemente do tempo transcorrido da conização, e excluídos os diagnósticos de cervicite crônica. O tempo médio de seguimento das pacientes foi de 24 meses. A última paciente selecionada para o estudo foi submetida à conização no início de 2002.

Na análise, considerou-se caso a paciente que apresentou recidiva após a CAF e controle quando a recidiva não ocorreu. Como este não foi o objetivo desta pesquisa, considerou-se recidiva

lesão de qualquer grau encontrada no seguimento à paciente, comprovado por biópsia.

Foram analisados os seguintes fatores de risco para a recidiva após a CAF: idade, paridade, soropositividade para o HIV, citologia, biópsia, número de parceiros sexuais e resultado histopatológico da CAF, avaliando-se o grau de lesão intra-epitelial, margens do cone e envolvimento glandular. Os métodos clínicos e laboratoriais usados foram: coleta de material cervical para citologia oncológica, utilizando espátula de Ayre e escova, com a adoção, para o diagnóstico, da classificação de Bethesda 2001; colposcopia, utilizando aparelho Vasconcelos e avaliação padronizada, com solução de ácido acético a 3%, solução de Schiller e bisulfito de sódio a 5%; biópsia dirigida pela colposcopia, utilizando pinça de Gaylor, com fixação do material em formol e processamento para estudo histopatológico de rotina (hematoxilina-eosina). As conizações foram efetuadas por meio da CAF, utilizando o aparelho Wavetronic 5000 acoplado ao aspirador de fumaça. Esse procedimento era realizado no bloco cirúrgico nos moldes de uma pequena cirurgia, com anestesia local nos quatro quadrantes do colo uterino, e o material obtido era encaminhado para cortes semi-seriados e para análise por um único patologista. Em todas as cirurgias foi retirada a junção escamo-colunar (JEC). Nas lesões de alto grau em pacientes com idade mais avançada, com JEC no canal, foi utilizada a segunda retirada com a alça de canal. Após o procedimento, a paciente era orientada a abster-se de relações sexuais e retornar em 30 dias ou mais cedo, caso ocorressem anormalidades.

A avaliação histopatológica foi cega: o patologista não tinha conhecimento do resultado sorológico da paciente. No laudo histopatológico, avaliaram-se: o grau da lesão; as margens da peça, se comprometidas ou não, e se houve envolvimento glandular. Para a análise e descrição histopatológica, foi seguida a orientação de Tillmanns et al.¹⁹, que se baseou na classificação proposta por Richart, em 1973. Assim, quanto ao grau, considerou-se lesão intra-epitelial de baixo grau (LSIL) o achado de cervicite com sinais de HPV e/ou neoplasia intra-epitelial cervical I (NIC I), e como lesão intra-epitelial de alto grau (HSIL) a presença de NIC II e/ou NIC III (carcinoma *in situ*).

Para a análise estatística, foi realizada análise univariada (teste do χ^2 com correção de Yates ou teste exato de Fisher) para verificar se os casos (recidivas) e os controles (não recidivas) eram homogêneos, comparando-se as variáveis categóricas das pacientes e as características histológicas da peça cirúrgica (grau da lesão, margens e extensão glandular). Utilizou-se o programa Epi-Info versão

6.04 para a confecção do banco de dados e para a análise estatística inicial. Para a análise de sobrevivência, foi utilizado o método de Kaplan-Meier (teste log-rank bicaudal) e considerou-se o nível de significância de 5% ($p < 0,05$). Para a análise multivariada, empregou-se o pacote estatístico SPSS para Windows®, selecionando-se inicialmente para entrarem no modelo as variáveis com resultados de $p < 0,25$. Essas variáveis foram, então, submetidas ao modelo de análise multivariada (regressão logística) e, após análise inicial, foram retiradas uma a uma até que restassem apenas aquelas com significância estatística ($p < 0,05$).

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do Posto de Atendimento Médico da Sagrada Família, da Prefeitura Municipal de Belo Horizonte, em janeiro de 1999, quando foi iniciado. Todas as pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Resultados

Como características das 201 pacientes que fizeram parte da análise, destacam-se: 126 (63%) tinham menos de 35 anos; 142 (71%) tiveram até 5 parceiros sexuais durante toda sua vida; 68 (34%) eram tabagistas; 94 (47%) eram soropositivas para

o HIV. Quando foram selecionadas para a realização da CAF, 62 (31%) pacientes apresentaram diagnóstico de HSIL à citologia, ao passo que 114 (57%) tiveram diagnóstico de HSIL como resultado da biópsia cervical.

Entre as 201 pacientes acompanhadas, ocorreram 40 recidivas (19,9%). Assim, foram consideradas 40 pacientes como casos (recidiva) e 161 como controles (não-recidiva). A idade variou de 18 a 71 anos para as 201 pacientes e, dicotomizando-se a idade em menor ou maior de 35 anos, não houve associação significativa com a recidiva. O início da atividade sexual variou de 13 a 29 anos, com mediana de 17 anos. Não houve diferença significativa entre os grupos em relação a essa variável.

A análise univariada para os possíveis fatores de risco de recidiva após a CAF está apresentada na Tabela 1. Verifica-se que, para a biópsia e o grau de lesão após a conização, não foi verificada associação significativa com a ocorrência da recidiva ($p > 0,05$). As variáveis que apresentaram essa associação significativa foram: citologia, número de parceiros sexuais, soropositividade para o HIV, margens do cone e envolvimento glandular. Dentre estas, o envolvimento glandular (Figura 1) apresentou-se como o fator de risco mais importante,

Tabela 1 - Análise univariada dos fatores preditivos para a recidiva das lesões intra-epiteliais cervicais, após a cirurgia de alta frequência.

| Variáveis | Casos (n = 40) | Controles (n = 161) | p | OR | IC a 95% |
|-----------------------|-------------------|------------------------|---------|------|--------------|
| Citologia | | | 0,02* | 3,02 | 1,12 - 8,56 |
| Normal e LSIL | 34 | 105 | | | |
| HSIL | 6 | 56 | | | |
| Biópsia | | | 0,33 | 0,71 | 0,34 - 1,51 |
| HSIL | 20 | 94 | | | |
| LSIL | 20 | 67 | | | |
| Histopatologia do CAF | | | 0,50 | 1,39 | 0,62 - 3,14 |
| HSIL | 28 | 101 | | | |
| LSIL | 12 | 60 | | | |
| Número de parceiros | | | 0,008* | 2,53 | 1,18 - 5,43 |
| ≥5 | 21 | 49 | | | |
| <5 | 19 | 112 | | | |
| Sorologia para o HIV | | | 0,000* | 5,36 | 2,26 - 13,05 |
| Positiva | 31 | 63 | | | |
| Negativa | 9 | 98 | | | |
| Margens do cone | | | <0,001* | 3,53 | 1,54 - 8,08 |
| Comprometidas | 17 | 28 | | | |
| Livres | 21 | 122 | | | |
| Ocupação glandular | | | 0,000* | 11,8 | 3,98 - 36,3 |
| Sim | 14 | 7 | | | |
| Não | 26 | 154 | | | |

OR (*odds ratio*); IC (intervalo de confiança); LSIL (lesão intra-epitelial de baixo grau); χ^2 de Yates ou Mantel Haenszel; HSIL (lesão intra-epitelial de alto grau); CAF (cirurgia de alta frequência).

confirmado posteriormente pela análise multivariada. Entre as 40 pacientes que recidivaram, 28 apresentavam HSIL e 12 de LSIL. Restaram 101 com HSIL e 60 com LSIL, que não apresentaram recidivas. Verificou-se que, das 40 lesões recidivadas, o grau de lesão predominante da recidiva foi o baixo grau, que ocorreu em 29 casos (77,5%). O grau da lesão não foi significativo como possível fator de risco de recidiva.

A frequência da recidiva na presença da infecção pelo HIV (n=31; 77,5%) foi significativamente maior (OR=5,36; IC a 95%:2,26-13,05), tendo a primeira ocorrido aos cinco meses e a última aos 30 meses. A média do tempo para recidiva nesse grupo foi de 11 meses, ao passo que a média entre as pacientes soronegativas foi de 15 meses, conforme mostra a Figura 2.

Entre as nove pacientes soronegativas que recidivaram, sete (66,7%) apresentaram recidiva da lesão em baixo grau, evidenciando que o evento mais freqüente foi a regressão da lesão. Das duas pacientes restantes, em uma a lesão persistiu e na outra se agravou. Entre as 31 infectadas pelo HIV, foram identificadas 14 (45,2%) lesões que se mantiveram no mesmo grau (persistência), 15 (48,4%) sofreram regressão e apenas duas (6,4%) apresentaram agravamento, sendo uma de NIC I para NIC III e a outra de NIC I para NIC II.

Nenhuma paciente evoluiu para carcinoma invasor. Cinco soropositivas evoluíram para óbito por causas não relacionadas às lesões do colo uterino. Quatro tiveram a segunda recidiva, sendo que apenas uma delas era soronegativa. Em todas

foi realizado um segundo procedimento. Apenas uma apresentou a terceira recidiva e foi submetida à terceira conização, mas manteve-se controlada com colposcopia e citologia normal.

Quanto às margens do cone, no grupo que ocorreu a recidiva elas estavam comprometidas em 42,5 versus 18,6% no grupo que não apresentou recidiva. Essa diferença foi significativa na análise univariada ($p < 0,001$).

O envolvimento glândular por lesão intra-epitelial cervical ocorreu em 14 (35%) pacientes que apresentaram recidivas, porém estava ausente nas 26 restantes. Essa diferença mostrou-se significativa na análise univariada ($p < 0,001$).

Analizou-se a ocorrência simultânea de margens comprometidas e envolvimento glandular pela lesão, para verificar se havia maior risco na presença dessa associação. Foram denominados grupo A: ocorrência simultânea de margens e envolvimento glandular (11 casos, nove recidivas); grupo B: margem livre, mas com envolvimento glandular (10 casos, cinco recidivas); grupo C: margem comprometida, mas sem envolvimento glandular (34 casos, oito recidivas); grupo D: margem livre, sem envolvimento glandular (133 casos, 16 recidivas); grupo E: quando as margens não foram avaliadas (13 casos, duas recidivas). Este resultado é apresentado na Figura 3, dando-se destaque aos grupos A e B, aglutinando-se os grupos restantes. As diferenças encontradas foram significantes na análise de Kaplan-Meier ($p = 0,00$).

De acordo com o observado na Figura 3, quando ocorreu simultaneamente envolvimento

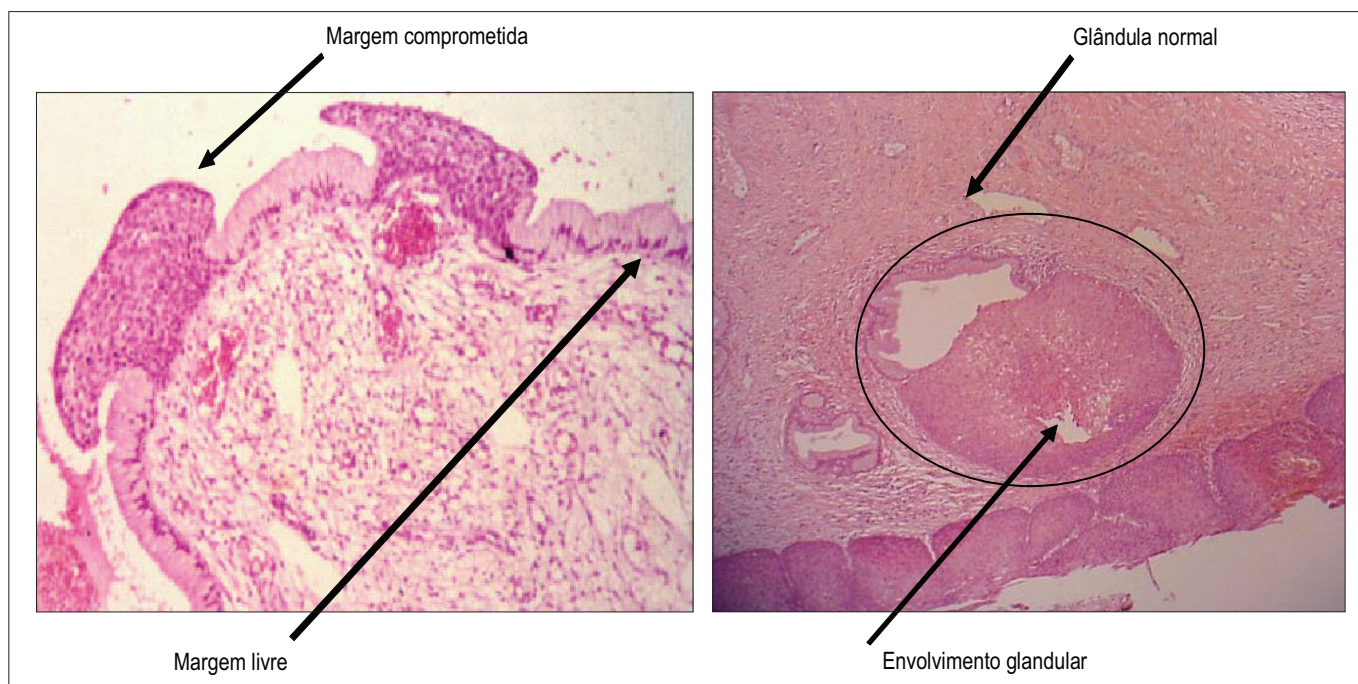


Figura 1 - Envolvimento glandular e margem endocervical comprometida por lesão intra-epitelial de alto grau em peça de conização.

glandular e comprometimento das margens (grupo A), a recidiva ocorreu com mais frequência e em menos tempo. Além disso, metade das recidivas ocorreu em menos de 10 meses e, entre as 11 pacientes que apresentaram essa situação, nove (81,8%) recidivaram. Considerando a margem livre, mas com ocupação glandular (grupo B), que ocorreu praticamente no mesmo número de pacientes, as recidivas foram mais tardias e em menor número.

Para o modelo da análise multivariada, foram incluídas todas as variáveis que apresentaram valor de $p < 0,25$ na análise inicial (univariada). Assim, foram incluídos: grau da lesão à citologia, número de parceiros sexuais, sorologia para o HIV, margens do cone e comprometimento glandular.

Realizada a análise multivariada a partir da regressão logística, o envolvimento glandular, a soropositividade para o HIV e o comprometimento das margens demonstraram ser os fatores de risco independentes para a maior ocorrência de recidiva, conforme apresentado na Tabela 2. Destaca-se o grande risco associado ao envolvimento glandular para a recidiva da lesão (OR=9,1; IC a 95%:3,0-27,4). Essa análise foi realizada em 188 pacientes, tendo em vista que 13 foram excluídas por não terem as margens da peça da CAF avaliadas.

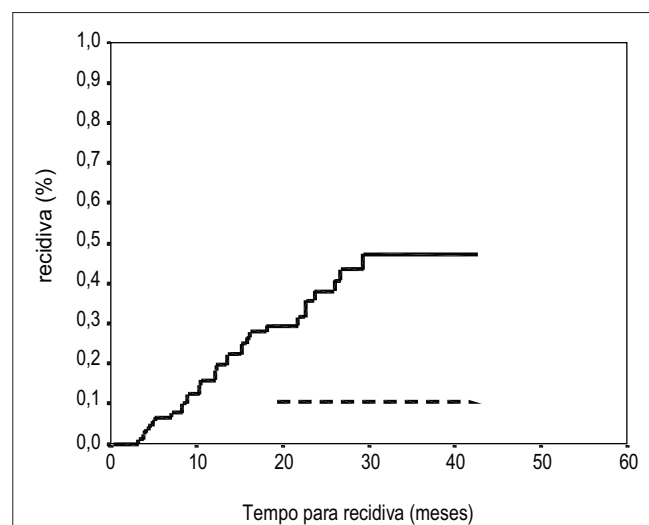


Figura 2 - Recidiva em 201 pacientes submetidas a conização, acompanhadas no período de 1999 a 2004, de acordo com a presença ou não do vírus da imunodeficiência humana (Kaplan-Meier).

Discussão

Qualquer que seja o método utilizado para o tratamento das lesões intra-epiteliais cervicais, há sempre a possibilidade de recidiva. Um modo de prever a sua ocorrência torna-se de extrema relevância à medida que, durante o acompanhamento pós-operatório das pacientes submetidas à conização, a detecção de possíveis fatores de risco de recidiva poderia auxiliar na seleção para um seguimento mais intensivo ou até mesmo para a conduta intervencionista. Estudo recente discutiu o uso da CAF, o risco de supertratamentos e uma forma de individualizar os casos, usando critérios para identificar pacientes que se beneficiariam do uso da segunda alça (*top hat*), indicando a segunda alça para pacientes com idade superior a 34 anos e maior paridade. Concluíram que o potencial de recorrência depende não só da completa remoção da displasia, mas também dos hábitos sexuais, da resposta imune e da oncogenicidade do HPV envolvido²⁰.

Neste trabalho usou-se a segunda alça nas pacientes com prole constituída, com idade mais avançada e na presença de NIC III com JEC no canal. Esse critério, porém, é às vezes intuitivo e carece de mais pesquisas para defini-lo melhor,

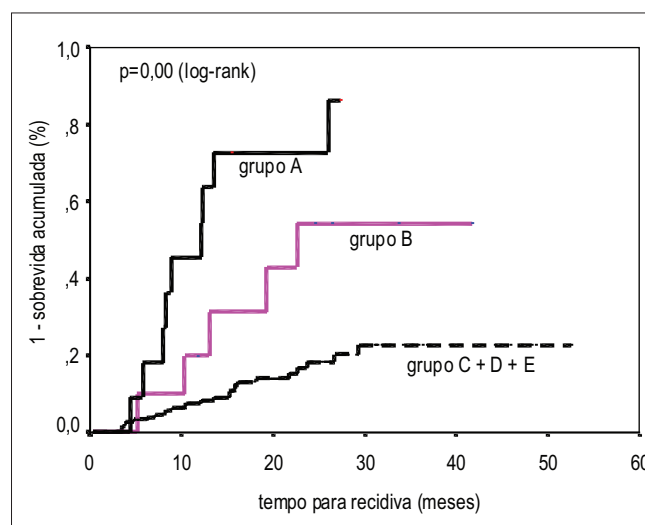


Figura 3 - Recidiva de 201 pacientes submetidas à conização, por ocorrência simultânea de margens comprometidas e envolvimento glandular (Kaplan-Meier).

Tabela 2 - Resultado final do modelo de análise multivariada (regressão logística).

| Variável | OR | IC 95% | Valor p |
|--|------|--------------|---------|
| Envolvimento glandular (sim x não) | 9,11 | 3,02 - 27,48 | <0,001 |
| Margem do cone (comprometida x normal) | 2,59 | 1,07 - 6,27 | 0,034 |
| Soropositividade | 4,60 | 1,88 - 11,21 | <0,001 |

OR = odds ratio; IC 95% = intervalo de confiança a 95%.

porque certamente o fato de a CAF ser procedimento relativamente simples leva muitas pacientes a serem lesadas por ressecções de maior profundidade que a necessária. Em um estudo morfométrico²¹, avaliaram-se 319 espécimes de conização, verificando-se que 90% das lesões se localizam em torno da JEC e apenas 10% se localizam alto no canal, especialmente em mulheres acima de 50 anos.

Ressalte-se que as pacientes triadas pela citologia de lesão de alto grau foram apenas 31%, lembrando que a maior indicação de colposcopia que chega aos serviços de patologia do colo são citologia normal e área iodo-negativa. No grupo de 201 pacientes, 66 apresentavam citologia normal, mostrando os índices de falha da citologia como *screening* para essas lesões, que segundo alguns autores pode variar de 5 a 32%¹⁹. É importante observar que após a biópsia identificaram-se 57% de HSIL e após conização chegou-se a 64%, realçando que a análise de maior amostra mostra lesões que não foram detectadas pela citologia e biópsia. Esses dados estão de acordo com os de diversos autores²². As portadoras do HIV mostram maior prevalência de lesão intra-epitelial cervical, mais persistência de lesões e evolução mais freqüente para carcinoma invasor^{6,7}. A incidência de recidiva varia de 15 a 42%, sendo registradas taxas de até 87%, quando a contagem de linfócitos T CD4⁺ era menor que 200 células/mm³, com quatro vezes mais risco associado à soropositividade⁶. Neste estudo, a recidiva alcançou 33% nas soropositivas, sendo que com CD4 < 200 cels/mm³ ocorreu em quase a metade das pacientes, considerando-se ainda cinco óbitos que ocorreram nesse grupo.

Na presente casuística, quando se avaliou o grau da lesão intra-epitelial associado à recidiva, não foi encontrada diferença significativa em ambas as análises (univariada e multivariada). Considerando-se as lesões de alto e baixo grau, há mais tendência à recidiva no alto grau. Alguns autores²³ relatam recidiva de 9,1% em pacientes submetidas à CAF por lesões de alto grau, não avaliadas quanto à infecção pelo HIV, e atribuíram como fatores de risco desse evento a gravidade da lesão e a idade acima de 40 anos. No entanto, em estudo semelhante ao nosso, a gravidade da lesão também não foi fator preditivo de recidiva, quando foram avaliadas pacientes com todos os graus de lesão⁶. Entre as pacientes deste estudo, chamam a atenção as recidivas que ocorreram em número significativo nas lesões de baixo grau das soropositivas. Provavelmente, essa análise fica prejudicada em função da maior freqüência de lesões de baixo grau nesse grupo de pacientes. Na época, de acordo com a literatura⁶⁻⁸, o protocolo

do serviço indicava CAF às pacientes soropositivas que apresentassem lesões de qualquer grau, e vale ressaltar que, apesar de elas apresentarem maior freqüência de lesões de baixo grau, tiveram mais incidência de recidiva, reforçando os cuidados que devem ser dados a essas pacientes.

A avaliação das margens como fator de recidiva é objeto de estudo dos procedimentos cirúrgicos convencionais e também da CAF. A porcentagem de acometimento das margens de peças cirúrgicas varia de 4,1 a 43%^{10,11}. Inicialmente, diante de margens comprometidas, tinha-se a conduta de histerectomia, freqüentemente não se encontrando lesão residual. A presença de doença residual em úteros de pacientes submetidas à histerectomia imediatamente após a conização, com laudo histopatológico de margens comprometidas, mostrou que as taxas de positividade para doença residual nestas peças variam de 19 a 84%^{12,24}. A maioria desses trabalhos relatou que menos da metade possuía células displásicas no útero remanescente. Essa porcentagem é estatisticamente insuficiente para caracterizar o comprometimento de margens como fator independente de doença residual e para indicar procedimentos mais invasivos, como a histerectomia²⁴. No entanto, as margens livres não asseguram ausência de recorrência. Por sua vez, Chang et al.¹¹, em avaliação retrospectiva, encontraram lesão residual em peças de histerectomia principalmente de pacientes com margens comprometidas e lesões de alto grau. No entanto, os índices encontrados e as complicações do procedimento não justificam histerectomia, que deveria ser reservada para casos de microinvasão e de outras morbidades concomitantes, considerando-se a opção de uma segunda conização de menos morbidade. Avaliadas as margens em peças de conização a bisturi, com margens comprometidas, no seguimento 78% se mantiveram livres de recidiva. Quando elas aconteceram, 53% foram no primeiro ano¹⁸.

Entre os fatores preditivos de recorrência de lesão após a CAF, algumas pesquisas^{11,20} referem que em relação às margens não há consenso, porque no seguimento de pacientes que fizeram CAF com margens comprometidas pode-se não verificar recidiva, provavelmente devido à destruição do tecido restante com a cauterização. E a recidiva pode variar de acordo com a técnica e a destruição tecidual usada¹². Outros autores²⁵, no acompanhamento a pacientes submetidas à conização, em que a peça revelou margens comprometidas, encontraram recidiva das lesões em 14,5% após tempo médio de um ano, indicando segunda conização apenas se confirmada por biópsia, como no protocolo do nosso serviço. Neste trabalho

verificou-se recidiva em 37,7% das pacientes que tinham margens comprometidas versus 14,6% das que tinham margens livres.

No acompanhamento colposcópico a pacientes submetidas à conização com CAF, cujas margens do cone apresentavam-se livres de lesão, foram considerados casos as com recidiva da doença e controles as demais. Houve 4,9% de recidiva com margens livres e envolvimento glandular. Este fato sugere que o envolvimento glandular deve ser mais valorizado que o comprometimento das margens, principalmente pela dificuldade de detecção colposcópica e citológica que pode se seguir¹⁶.

Existem explicações para a presença de células displásicas remanescentes após a aparente excisão completa da lesão. Inicialmente, o resultado histopatológico poderia estar incorreto devido a número insuficiente de cortes da peça cirúrgica. Uma segunda hipótese seria a de que o epitélio displásico é friável e pode ser facilmente separado do estroma, ocorrendo dano durante a remoção da peça cirúrgica. Alternativamente, existe a possibilidade de as lesões intra-epiteliais serem multifocais dentro da zona de transformação. Uma última hipótese, que deve ser sempre lembrada, é a do surgimento de nova lesão não relacionada àquela diagnosticada anteriormente²⁶.

Para identificar os fatores preditivos da recorrência de lesão após CAF, indicada pela presença de NIC III, foram avaliadas margens, envolvimento glandular e comprometimento dos quadrantes²³. Em uma análise geral, esses autores encontraram 27,5% de recorrência e, quando a margem estava comprometida com envolvimento glandular simultâneo, a taxa de recidiva foi maior, atingindo

40%. Quando as margens estavam livres de lesão, mas a peça evidenciava lesão nas glândulas, a recidiva ocorreu em 20%. No presente estudo, a presença de envolvimento glandular com margem comprometida apresentou recidiva em torno de 80%, apesar do pequeno número de casos de ocorrência simultânea. Esses dados possibilitam estabelecer o prognóstico da recidiva e a orientação para intensificar os cuidados no acompanhamento a essas pacientes.

A cirurgia de alta frequência apresenta abordagens menos agressivas, com baixos índices de complicações, e foi eficaz para evitar evolução para carcinoma invasor. Na ocorrência da recidiva, a possibilidade de nova conização deve ser considerada e apresenta menos morbidade que a histerectomia. Toda paciente submetida à conização deve ser conscientizada da importância do controle citológico e colposcópico semestral e das possibilidades de recidiva da lesão. Identificar os fatores de risco de recidiva após a cirurgia de alta frequência foi o principal desafio deste estudo. Concluímos que a soropositividade para o HIV, as margens comprometidas e a ocupação glandular são os principais fatores e quando um deles estiver presente deve-se intensificar os cuidados com as pacientes. Naquelas de difícil controle, caso seja necessária outra intervenção, deve ser realizada uma segunda conização.

Agradecimentos

Agradecimento especial ao Laboratório Tafuri de Patologia pela dedicação a este trabalho.

Referências

1. Prendiville 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(9):1054-60.
2. Duggan BD, Felix JC, Muderspach LL, Gebhardt JA, Groshen S, Morrow CP, et al. Cold-knife conization versus conization by the loop electrosurgical excision procedure: a randomized, prospective study. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180(2 Pt 1):276-82.
3. Brockmeyer AD, Wright JD, Gao F, Powell MA. Persistent and recurrent cervical dysplasia after loop electrosurgical excision procedure. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(5):1379-81.
4. Maluf PJ, Adad SJ, Murta EF. Outcome after conization for cervical intraepithelial neoplasia grade III: relation with surgical margins, extension to the crypts and mitoses. *Tumori.* 2004;90(5):473-7.
5. Moore BC, Higgins RV, Laurent SL, Marroum MC, Bellitt P. Predictive factors from cold-knife conization for residual cervical intraepithelial neoplasia in subsequent hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173(2):361-6.
6. Fruchter RG, Maiman M, Sedlis A, Bartley L, Camilien L, Arrastia CD. Multiple recurrences of cervical intraepithelial neoplasia in women with the human immunodeficiency virus. *Obstet Gynecol.* 1996;87(3):338-44.
7. Wright TC Jr, Koulos J, Schnoll F, Swanbeck J, Ellerbrock TV, Chiasson MA, et al. Cervical intraepithelial neoplasia in women infected with the human immunodeficiency virus: outcome

- after loop electrosurgical excision. *Gynecol Oncol.* 1994;55(2):253-8.
8. Tate DR, Anderson RJ. Recrudescence of cervical dysplasia among women who are infected with the human immunodeficiency virus: a case-control analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186(5):880-2.
 9. Huang LW, Hwang JL. A comparison between loop electrosurgical excision procedure and cold knife conization for treatment of cervical dysplasia: residual disease in a subsequent hysterectomy specimen. *Gynecol Oncol.* 1999;73(1):12-5.
 10. Costa S, De Nuzzo M, Infante FE, Bonavita B, Marinelli M, Rubino A, et al. Disease persistence in patients with cervical intraepithelial neoplasia undergoing electrosurgical conization. *Gynecol Oncol.* 2002;85(1):119-24.
 11. Chang DY, Cheng WF, Torng PL, Chen RJ, Huang SC. Prediction of residual neoplasia based on histopathology and margin status of conization specimens. *Gynecol Oncol.* 1996;63(1):53-6.
 12. Kalogirou D, Antoniou G, Karakitsos P, Botsis D, Kalogirou O, Giannikos L. Predictive factors used to justify hysterectomy after loop conization: increasing age and severity of disease. *Eur J Gynaecol Oncol.* 1997;18(2):113-6.
 13. Livasy CA, Maygarden SJ, Rajaratnam CT, Novotny DB. Predictors of recurrent dysplasia after a cervical loop electrocautery excision procedure for CIN-3: a study of margin, endocervical gland, and quadrant involvement. *Mod Pathol.* 1999;12(3):233-8.
 14. Murta EF, Resende AV, Souza MA, Adad SJ, Salum R. Importance of surgical margins in conization for cervical intraepithelial neoplasia grade III. *Arch Gynecol Obstet.* 1999;263(1-2):42-4.
 15. Dietrich CS 3rd, Yancey MK, Miyazawa K, Williams DL, Farley J. Risk factors for early cytologic abnormalities after loop electrosurgical excision procedure. *Obstet Gynecol.* 2002;99(2):188-92.
 16. Paraskevaidis E, Lolis ED, Koliopoulos G, Alamanos Y, Fotiou S, Kitchener HC. Cervical intraepithelial neoplasia outcomes after large loop excision with clear margins. *Obstet Gynecol.* 2000;95(6 Pt 1):828-31.
 17. Demopoulos RJ, Horowitz LF, Vamvakas EC. Endocervical gland involvement by cervical intraepithelial neoplasia grade III. Predictive value for residual and/or recurrent disease. *Cancer.* 1991;68(9):1932-6.
 18. Reich O, Lahousen M, Pickel H, Tamussino K, Winter R. Cervical intraepithelial neoplasia III: long-term follow-up after cold-knife conization with involved margins. *Obstet Gynecol.* 2002;99(2):193-6.
 19. Tillmanns TD, Falkner CA, Engle DB, Wan JY, Mannel RS, Walker JL, et al. Preoperative predictors of positive margins after loop electrosurgical excisional procedure-cone. *Gynecol Oncol.* 2006;100(2):379-84.
 20. Abdul-Karim FW, Nunez C. Cervical intraepithelial neoplasia after conization: a study of 522 consecutive cervical cones. *Obstet Gynecol.* 1985;65(1):77-81.
 21. Wright TC Jr, Ellerbrock TV, Chiasson MA, Van Devanter N, Sun XW. Cervical intraepithelial neoplasia in women infected with immunodeficiency virus: prevalence, risk factors, and validity of Papanicolaou smears. *Obstet Gynecol.* 1994;84(4):591-7.
 22. Del Priore G, Gilmore PR, Maag T, Warshal DP, Cheon TH. Colposcopic biopsies versus loop electrosurgical excision procedure cone histology in human immunodeficiency virus-positive women. *J Reprod Med.* 1996;41(9):653-7.
 23. Cecchini S, Visioli CB, Zappa M, Ciatto S. Recurrence after treatment by loop electrosurgical excision procedure (LEEP) of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Tumori.* 2002;88(6):478-80.
 24. Milojkovic M. Residual and recurrent lesions after conization for cervical intraepithelial neoplasia grade 3. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002;76(1):49-53.
 25. Bretelle F, Cravello L, Yang L, Benmoura D, Roger V, Blanc B. Conization with positive margins: what strategy should be adopted? *Ann Chir.* 2000;125(5):444-9.
 26. Costa S, De Simone P, Venturoli S, Cricca M, Zerbini ML, Musiani M, et al. Factors predicting human papillomavirus clearance in cervical intraepithelial neoplasia lesions treated by conization. *Gynecol Oncol.* 2003;90(2):358-65.