

# A regeneração do colo uterino após tratamentos excisionais das neoplasias intraepiteliais cervicais: repercussões futuras

Uterine cervix regeneration after excisional treatment for cervical intraepithelial neoplasia: future implications

Cibele Feroldi Maffini<sup>1</sup>  
Rita Maira Zanine<sup>2</sup>

## Palavras-chave

Regeneração  
Colo do Útero  
Neoplasia Intraepitelial Cervical

## Keywords

Regeneration  
Cervix Uteri  
Cervical Intraepithelial Neoplasia

## Resumo

Os tratamentos excisionais para as neoplasias intraepiteliais cervicais podem ter como consequência o trabalho de parto prematuro e a colposcopia inadequada em decorrência da estenose do canal cervical, além da possibilidade de comprometimento da resposta imune aferente contra novas lesões. Algumas escolhas feitas pelo cirurgião podem otimizar o processo cicatricial e minimizar esses efeitos. São elas: evitar o tratamento desnecessário das lesões, as cauterizações profundas e as suturas em demasia, bem como orientar a paciente sobre o período de tempo que deverá ser aguardado antes de uma possível gestação.

## Abstract

Excisional treatments for cervical intraepithelial neoplasia may result in preterm labor and inadequate colposcopy, as a consequence of cervical canal stenosis, in addition to the possibility of reducing the afferent immunologic response against new lesions. Some choices made by the surgeon can optimize the healing process and minimize these effects, such as: avoiding unnecessary treatment of the lesions, deep cauterizations and excessive sutures, as well as advising the patient about the proper time to wait before a possible pregnancy.

Estudo realizado no Departamento de Tocoginecologia da Universidade Federal do Paraná (UFPR) – Curitiba (PR), Brasil.

<sup>1</sup>Médica Colaboradora do Departamento de Tocoginecologia da UFPR – Curitiba (PR), Brasil.

<sup>2</sup>Professora Associada da Disciplina de Tocoginecologia da UFPR – Curitiba (PR), Brasil.

**Endereço para correspondência:** Cibele Feroldi Maffini – Rua Desembargador Otávio do Amaral, 738, apto. 182 – Bigorrião – CEP: 80730-400 – Curitiba (PR), Brasil – E-mail: cimaffini@gmail.com

**Conflito de interesses:** não há.

## Introdução

O carcinoma de colo de útero é a segunda neoplasia que mais acomete a mulher brasileira, com cerca de 5.160 óbitos registrados em 2011 e sendo esperados 15.590 novos casos em 2014. A história natural desta doença é longa e tem seu início com as formas pré-invasoras, as quais são passíveis de abordagens terapêuticas conservadoras, com uma taxa de cura em torno de 97%. A conização é o procedimento de escolha para o tratamento das neoplasias intraepiteliais cervicais. Sua realização sob a forma de cirurgia de alta frequência é a forma mais frequentemente utilizada. Entretanto, a conização com bisturi frio é a modalidade mais apropriada nos casos de doença glandular e microinvasora, quando a avaliação das margens é fundamental<sup>1</sup> (B).

Nos meses subseqüentes ao tratamento, um complexo e pouco elucidado processo de cicatrização e de regeneração se desenrola. Ao término deste, o colo deve ser capaz de reassumir seu papel no futuro reprodutivo da paciente, ter o seu sistema imune competente, evitando o surgimento de novas lesões, além de possibilitar a coleta de um esfregaço citológico e um exame colposcópico adequados para a identificação precoce de novas lesões.

Uma análise criteriosa de algumas variáveis que atuam diretamente no procedimento cirúrgico se faz necessária para que não ocorram consequências nefastas, tanto no âmbito da esfera reprodutiva, quanto no que concerne ao rastreamento do câncer de colo de útero.

A presente revisão tem como objetivo identificar as principais consequências de um processo cicatricial não ideal após procedimentos excisionais utilizados para o tratamento das lesões intraepiteliais cervicais, bem como estabelecer o papel que cada variável cirúrgica desempenha neste processo.

## Métodos

Trata-se de uma revisão bibliográfica realizada ao longo do ano de 2013, de publicações entre 1986 e 2013, utilizando as seguintes bases de dados: Medical Literature Analysis and Retrieval System onLine (MEDLINE), por meio do Public MEDLINE (PubMed), Scientific Electronic Library (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe e Ciências da Saúde (LILACS). Para alcançar os objetivos deste estudo, foram pesquisadas as seguintes palavras-chave “*Cervix Regeneration*”, “*Cervix Healing*”, “*LEEP Complications*”, “*Conization and Preterm Birth*”, “*Cervix Stenosis*” “*Cervix and Langerhans Cells*”.

## Resultados

Ao todo foram localizados 51 artigos correlacionados ao tema. Desses, 25 foram selecionados e estudados, entre eles um *guideline* e duas revisões sistemáticas. Na ausência de revisões sistemáticas e metanálises, vários artigos de revisão foram encontrados, dentre os quais foram selecionadas quatro que se adequavam melhor ao tema. Além desses, foram avaliados ainda quatro estudos caso-controle e dois estudos de coorte. Demais estudos observacionais, sendo três retrospectivos e sete prospectivos analíticos, também foram incluídos na avaliação. Além disso, foram considerados comentários e citações contidos em livros consagrados de colposcopia.

## Discussão

### Trabalho de Parto Prematuro

Tradicionalmente, o histórico de conização se correlaciona com prematuridade e com aumento da morbidade perinatal<sup>2-4</sup> (A).

Os principais fatores apontados para isso são a falta de sustentação mecânica, questões imunológicas e, recentemente, a expressão da qualidade do colágeno (principalmente o colágeno tipo I) do tecido cicatricial<sup>3,5,6</sup> (B).

A sustentação mecânica está diretamente relacionada ao volume cervical, cujo processo de regeneração depende diretamente da quantidade de tecido excisado. Dessa forma, o comprimento do cone, o volume excisado e a espessura do espécime são frequentemente apontados como fatores de risco para prematuridade em diferentes trabalhos<sup>4,7</sup> (A).

Conforme o volume excisado, dentro de um período de 6 a 12 meses após a conização, a regeneração terá recuperado parcialmente ou completamente o comprimento cervical<sup>8-10</sup> (B). Alguns autores apontam o tempo entre a Exérese da Zona de Transformação (EZT) e a gestação como um fator de risco para trabalho de parto prematuro, dizendo ser recomendável aguardar um período de 12 meses para uma gestação<sup>4,7,11,12</sup> (B).

A redução do muco cervical, causada pela remoção das glândulas endocervicais no procedimento cirúrgico, leva à modificação da microbiota vaginal e redução dos mecanismos antimicrobianos de defesa<sup>13,14</sup> (B). Apesar de não haver estudos avaliando especificamente a resposta imunológica em um colo previamente conizado, sabe-se que um ambiente inflamatório cervical relativamente hiporesponsivo no início da gravidez leva a um risco maior de trabalho de parto prematuro<sup>15</sup> (B).

### Colposcopias e Citologias Insatisfatórias

A amostragem cervical para citologia oncótica fica prejudicada nos casos em que a cicatrização cervical evolui para estenose importante, pois esse fator muitas vezes impossibilita a coleta de material endocervical.

Dunn et al. avaliaram a citologia de 1.190 mulheres submetidas a EZT e encontraram ausência de células endocervicais em 13,64%, na primeira consulta de seguimento. Ao comparar com citologias do grupo controle provenientes de mulheres da população geral, a taxa de ausência de células endocervicais foi de 7%<sup>16</sup> (B).

Algumas alterações do colo uterino decorrentes de intervenções excisionais podem causar problemas para o exame colposcópico pela dificuldade na visualização da junção escamo-colunar, causada pela fibrose do tecido conjuntivo.

A literatura relata maiores taxas de estenose de canal cervical decorrentes da conização com bisturi de lâmina fria. Este fato se deve provavelmente às suturas que fixam a mucosa vaginal sobre o leito da cratera e levam a junção escamo-colunar para dentro do canal cervical. Esse efeito pode ser minimizado quando tais suturas não são realizadas. É o que Rimailho et al. evidenciaram ao não realizar suturas em 118 procedimentos, obtendo hemostasia pelo uso de tampão vaginal embebido em solução de Monsel. No seguimento, 6 meses depois, conseguiram uma taxa de 90% de colposcopias adequadas<sup>17</sup> (B).

Da mesma forma, o epitélio regenerativo que recobre o colo do útero poderá causar dificuldades no exame colposcópico pela presença de células com núcleos grandes e cromatina densa, que se traduzirão em imagens acetobranças, passíveis de erros de interpretação<sup>18</sup> (B).

### Estenoses e Escleroses

A esclerose se forma após um processo inflamatório importante que tenha provocado uma necrose, quando então a reparação dos tecidos é feita às expensas de modificações do tecido conjuntivo com alterações na vascularização do mesmo, sendo que o epitélio que se encontra acima deste tecido terá menor aporte de nutrientes, o que causará uma fragilidade epitelial acompanhada de ulcerações frequentes. Ao longo de vários anos, a esclerose fará aparecer a estenose progressiva do orifício cervical externo<sup>19</sup> (D).

Os procedimentos excisionais requerem a hemostasia do coto cirúrgico, que geralmente é realizada através da eletrocauterização, sendo que os danos térmicos decorrentes desta etapa são imprevisíveis em todos os tecidos. O epitélio glandular, por possuir uma única camada celular, é mais vulnerável a qualquer tipo de agressão. Devido a esta característica do epitélio, o dano térmico atinge maiores proporções.

A estenose cervical assume importância particular, tanto pelas repercussões clínicas a ela associadas (hematometra e

infertilidade), como pelas limitações no rastreamento do câncer de colo de útero.

A incidência da estenose é variável, pois é dependente da técnica cirúrgica empregada. Além disso, a sua real incidência é muito controversa na literatura, pois os estudos são na maioria retrospectivos, com uma amostragem pequena, além de não obedecerem a um padrão regular de medidas do que seria reconhecido como estenose. Alguns autores se utilizam de critérios clínicos para o diagnóstico desta entidade, enquanto outros levam em conta a medida do diâmetro do canal cervical através do uso das velas de Hegar, sendo considerado a de número 2 como ponto de corte. Deste modo, a incidência estimada de estenose na literatura varia de 1 a 7,66%<sup>18,20</sup> (B).

Monteiro et al. não encontraram nenhum fator de risco específico para o processo estenótico do colo uterino, porém observaram um nível de significância limítrofe em relação às complicações hemorrágicas peri- e pós-operatórias<sup>20</sup> (B).

A influência específica dos fatores hormonais na gênese deste achado é ainda incerta. Porém, a relação estrogênio-progesterona tem grande influência na arquitetura do tecido conjuntivo, pois quanto maior for esta relação, mais permeável é a cérvice, tornando o tecido conjuntivo mais frouxo.

Nesta linha de pensamento, Martorosian et al. entrevistaram 257 mulheres submetidas a EZT quanto ao método contraceptivo utilizado. Foram incluídas 127 dessas pacientes, pois completaram um mínimo de 1 ano e 6 meses de seguimento. 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, foi de apenas 16%<sup>21</sup> (B).

### Resposta Aferente Contra Novas Lesões

Após o processo de cicatrização cervical estar completo, 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. sugerem que a densidade das células de Langerhans desempenhem um papel fundamental contra a gênese do câncer cervical, e que sua supressão favorece o desenvolvimento desta doença<sup>22,23</sup> (B).

Campaner et al. compararam a densidade de células de Langerhans em áreas correspondentes a neoplasia intraepitelial cervical grau 3 (NIC 3) e em regiões de epitélio sadio da mesma peça cirúrgica. Como grupo controle, utilizaram amostras cervicais provenientes de úteros histerectomizados por miomatose uterina, com colposcopia e citologia oncótica e colposcopia negativas prévias à cirurgia. Seus resultados encontraram uma densidade significativamente maior

nas áreas de NIC 3 do 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<sup>24</sup> (B).

Camara e Simões demonstraram que a densidade de células de Langerhans pós-cauterização cervical é significativamente menor do que na pré-cauterização<sup>25</sup> (B).

## Considerações Finais

Após cuidadosa análise das múltiplas variáveis envolvendo os procedimentos de conização, podemos concluir que determinadas condutas por parte do cirurgião poderiam otimizar o processo cicatricial do colo uterino:

- Evitar o tratamento desnecessário ou o muito agressivo, pois quanto menor a quantidade de tecido excisado, melhor e mais completo será o processo regenerativo do colo uterino, e as alterações do comprimento deste serão mínimas, não interferindo de maneira negativa no prognóstico obstétrico da paciente.

- Evitar o uso eletrocoagulações excessivas, principalmente no canal cervical, onde a extensão do dano térmico é mais profunda no tecido conjuntivo. Este tem relação direta com a piora do ambiente imunológico cervical contra futuras infecções virais, pela diminuição da densidade das células de Langerhans.
- Realizar apenas as suturas hemostáticas necessárias, de forma a reduzir o tempo cirúrgico e o percentual de colposcopias inadequadas no seguimento.
- Orientar a paciente a aguardar o término do período de cicatrização da cérvix uterina, que será de cerca de um ano, antes de uma próxima gestação.

Dessa forma, os danos permanentes no colo causados pelos tratamentos excisionais poderiam ser minimizados e, com eles, suas conseqüências no futuro reprodutivo da paciente. No entanto, mais estudos são necessários para mensurar o real efeito positivo dessas posturas na regeneração e na restauração das funções cervicais após uma conização.

## Leituras suplementares

1. Brasil. Ministério da saúde. Instituto nacional de câncer [internet]. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero. Rio de Janeiro: Inca; 2011 [cited 2013 nov 20]. Available from: <[http://www1.inca.gov.br/inca/arquivos/diretrizes\\_rastreamento\\_cancer\\_colo\\_uterio.pdf](http://www1.inca.gov.br/inca/arquivos/diretrizes_rastreamento_cancer_colo_uterio.pdf)>
2. Bruinisma fj, quinn ma. The risk of preterm birth following treatment for precancerous changes in the cervix: a systematic review and meta-analysis. *Bjog*. 2011;118(9):1031-41.
3. Gomez r, ghezzi f, romero r, muñoz h, tolosa je, rojas i. Premature labor and intra-amniotic infection. Clinical aspects and role of the cytokines in diagnosis and pathophysiology. *Clin perinatol*. 1995;22(2):281-342.
4. Kyrgiou m, kolopoulos g, martin-hirsch p, arbyn m, prentiville w, paraskevaïdis e. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2006;367(9509):489-98.
5. Svare ja, andersen lf, langhoff-roos j, madsen h, jensen et, bruun bg et al. Relation between cervical conization, microbial colonization and threatening preterm labor. *Ugeskr laeger*. 1994;156(24):3636-8.
6. Phadnis sv, atilade a, bowring j, kyrgiou m, young mpa, evans h et al. Regeneration of cervix after excisional treatment for cervical intraepithelial neoplasia: a study of collagen distribution. *Bjog*. 2011;118(13):1585-91
7. Khalid s, dimitriou e, conroy r, paraskevaïdis e, kyrgiou m, harrity c, et al. The thickness and volume of ILETZ specimens can predict the relative risk of pregnancy-related morbidity. *Bjog*. 2012;119(6):685-91
8. Gentry dj, baggish ms, brady k, walsh pm, hungler ms. The effects of loop excision of the transformation zone on cervical length: implications for pregnancy. *Am j obstet gynecol*. 2000;182(3):516-20.
9. Paraskevaïdis e, bilirakis e, kolopoulos g, lolis ed, kalantaridou s, paschopoulos m, et al. Cervical regeneration after diathermy excision of cervical intraepithelial neoplasia as assessed by transvaginal sonography. *Eur j obstet gynecol reprod biol*. 2002;102(1):88-91.
10. Papoutsis d, rodolakis a, mesogitis s, sotiropoulou m, antsaklisa a. Regeneration of uterine cervix at 6 months after large loop excision of the transformation zone for cervical intraepithelial neoplasia. *Bjog*. 2012;119(6):678-84
11. Himes kp, simhan hn. Time from cervical conization to pregnancy and preterm birth. *Obstet gynecol*. 2007;109(2 Pt 1):314-9.
12. Jolley ja, wing da. Pregnancy management after cervical surgery. *Curropinobstet gynecol*. 2008;20(6):528-33.
13. Ragni g, gois f, wyssling h, bestetti o, de lauretis l, guercilena s. Changes in cervical mucus after diathermocoagulation of the cervix. *Int j fertil*. 1988;33(1):36-9.
14. Becher n, adams waldorf k, hein m, uldbjerg n. The cervical mucus plug: structured review of the literature. *Acta obstet gynecol scand*. 2009;88(5):502-13.
15. Simhan hn, krohn mae. First-trimester cervical inflammatory milieu and subsequent early preterm birth. *Am j obstet gynecol*. 2009;200(4):377.E1-4.
16. Dunn ts, landry e, ring c, martin c. Absent endocervical cells on pap smears after loop electrosurgical excision procedure. *J low genit tract dis*. 2007;11(3) 138-40.
17. Rimailho j, puyuelo l, escourrou g, hoff j. Value of cold-knife conization without hemostatic sutures. *J gynecol obstet biol reprod*. 1994;23(2):145-8.
18. Anderson m, jordan j, morse a, sharp f. A text and atlas of integrated colposcopy; for colposcopists, histopathologists and cytologists. 2<sup>nd</sup> edition. New york; chappman & hall medical: 1996.
19. Cartier, r. Colposcopia prática. 2ª edição. São paulo; roca: 1986.
20. Monteiro ac, russomano fb, camargo mj, silva ks, veiga fr, oliveira rg. Estenose cervical após conização eletrocirúrgica. *São paulo med j*. 2008;126(4):209-14.
21. Martorosiente, smith sc, baras as, 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*. 2010;14(1):37-42
22. Bonilla-munsoles f, castells a, simón c, serra v, pellicer a, ramírez a, et al. Importance of langerhans cells in the immune origin of carcinoma of the uterine cervix. *Eur j gynaecol oncol*. 1987;8(1):44-60.
23. Jimenez-flores r, mendez-cruz r, ojeda-ortiz j, muñoz-molina r, balderas-carrillo o, de la luz diaz-soberanes m, et al. High-risk human papilloma virus infection decreases the frequency of dendritic langerhans' cells in the human female genital tract. *Immunology*. 2006;117(2):220-8.
24. Campaner ab, nadais rf, galvão ma, santos re, aoki t. Evaluation of density of langerhans cells in human cervical intraepithelial neoplasia. *Acta obstet gynecol scand*. 2007;86(3):361-6.
25. Camara pad, simoes m. Aspectos histopatológicos e imunopatológicos do colo uterino antes e após eletrocauterização. *Rev bras ginec obstet*. 1994;16(2):59-67.