

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA E EFETIVIDADE  
DA TERMOCOAGULAÇÃO NO TRATAMENTO  
DA NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL DE ALTO GRAU**

VALENTINO ANTONIO MAGNO

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Pandolfi Passos

Coorientador: Prof. Dr. Paulo Naud

Tese apresentada como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Medicina: Ciências Médicas, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas.

Porto Alegre

2015

## **FOLHA DE ROSTO**

Valentino Antonio Magno

Avaliação da segurança e efetividade da termocoagulação no tratamento da Neoplasia Intraepitelial Cervical de alto grau.

Tese apresentada como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Medicina: Ciências Médicas, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas.

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Pandolfi Passos

Coorientador: Prof. Dr. Paulo Naud

Porto Alegre

Ano Apresentação: 2015

## CIP - Catalogação na Publicação

MAGNO, VALENTINO ANTONIO  
Avaliação da Segurança e Efetividade da  
Termocoagulação no tratamento da neoplasia  
intraepitelial de alto grau / VALENTINO ANTONIO  
MAGNO. -- 2015.  
89 f.

Orientador: EDUARDO PANDOLFI PASSOS.  
Coorientador: PAULO SÉRGIO NAUD.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio  
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-  
Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto  
Alegre, BR-RS, 2015.

1. Neoplasia intraepitelial cervical. 2. Câncer  
cervical. 3. Aparelho de Semm. 4. Termocoagulação. I.  
PASSOS, EDUARDO PANDOLFI, orient. II. NAUD, PAULO  
SÉRGIO, coorient. III. Título.

A Vera, Antonio e Andrea

Por existirem

## AGRADECIMENTOS

Ao mestre e grande amigo professor Eduardo Passos por todo o apoio ao longo dessa minha breve trajetória na medicina, incentivando, criando oportunidades e me dando exemplos. Muito obrigado. Graziemile.

Ao professor Paulo Naud. Nunca conseguirei retribuir todo o incentivo e apoio desde os tempos de acadêmico. Meu grande mestre e amigo. Sei que conto contigo em cada passo que eu dou. Muito obrigado por todos esses anos.

Aos professores Edison Capp e Wolnei Caumo, espero sempre aprender muito com vocês e poder contribuir um dia com a difícil tarefa da pós- graduação. Muito obrigado pelos ensinamentos.

Ao professor Sérgio Martins Costa, chefe e exemplo. Muito obrigado.

A equipe de Oncologia Genital:

Ao professor Waldemar Rivoire. Orgulho da medicina gaúcha. Obrigado pelos ensinamentos.

A Dra. Heleusa Monego. Cada cirurgia que eu faço tem muito de ti e será assim para sempre. Palavras não descrevem meu respeito e amor por ti. Estarei sempre ao teu lado. Muito obrigado.

A professora Márcia Appel, parte de tudo o que eu sou ou poderei ser um dia na medicina. Aprendo todos os dias contigo a ser melhor médico e ser humano. Desejo longos anos ao teu lado minha amiga. Muito obrigado por todos os minutos que perde me ensinando.

A professora Maria Celeste Wender. Incentivo, oportunidade e carinho ao longo de todos esses anos. Exemplo de ser humano e profissional. Aprendo sempre contigo. Muito obrigado.

Ao professor Ricardo dos Reis. Sinto tua falta meu amigo. Muito obrigado pelo legado deixado no coração e na mente de todos nós da oncologia genital.

Ao Dr. Jean Mattos, meu parceiro nessa jornada difícil. Muito obrigado por poder contar sempre contigo.

A Sra. Vera Vargas Ribeiro, sem tua ajuda nada disso seria possível. Muito obrigado.

Aos professores do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da UFRGS, responsáveis pela minha formação. Muito obrigado a cada um de vocês.

Aos meus colegas médicos contratados do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia.

Aos residentes e bolsistas desse projeto pelo apoio na execução.

Aos funcionários da Zona 6 pelo convívio diário e carinho.

A todos o meu agradecimento.

“Não é o mais forte que sobrevive,  
nem o mais inteligente,  
mas o que melhor se adapta às mudanças.”

Leon Megginson

**BANCA EXAMINADORA**

Prof. Dr. Edison Capp

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde: Ciências Médicas

Profa. Dra. Maria Celeste Osório Wender

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde: Ciências Médicas

Profa. Dra. Mila Salcedo

Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Prof. Dra. Jaqueline Neves Lubianca

Universidade Federal do Rio Grande do Sul



## RESUMO

**Base Teórica:** O Câncer cervical é uma neoplasia maligna comum no mundo, especialmente nos países menos desenvolvidos. O diagnóstico e tratamento de lesões intraepiteliais de alto grau do colo do útero através de programas de rastreamento provaram ser eficazes na redução da mortalidade por câncer. Diferentes métodos estão disponíveis para o tratamento de lesões de alto grau. Métodos de excisão são geralmente preferidos em todo o mundo, porque eles são seguros e fornecem uma quantidade grande de material para o patologista, mas eles exigem uma estrutura que não é sempre disponível nos países em desenvolvimento. Métodos ablativos também são usados para tratar lesões de alto grau com altas taxas de sucesso sendo, geralmente, mais práticos e menos dispendiosos. A termocoagulação (*cold coagulation*) é um método ablativo que usa um instrumento portátil e de baixo custo que pode ser uma boa opção de tratamento, especialmente em países com recursos limitados. **Objetivo:** Neste artigo avaliamos a efetividade e a segurança da termocoagulação para o tratamento de lesões intraepiteliais cervicais de alto grau. **Métodos:** 52 mulheres de 25 a 59 anos com lesão intraepitelial de alto grau confirmada em biópsia e sem tratamento prévio foram convidadas a fazer parte deste estudo de janeiro de 2013 a dezembro de 2013. **Resultados:** A idade média foi de 34.2 anos. Um total de 52 pacientes foram tratadas com a termocoagulação sendo 61,5% com neoplasia intraepitelial cervical grau 3 (NIC 3) e 38,5% NIC 2. Após 6 meses, nenhuma das pacientes teve suspeita de lesão de alto grau persistente no exame citopatológico ou colposcopia. Após 12 meses, 2 pacientes tiveram NIC 3 confirmada em biópsia. A taxa de cura após a termocoagulação foi de 96,1% após um ano (IC 87.9% a 99.4%). Nenhum efeito adverso grave foi documentado durante ou após o tratamento. **Conclusão:** A termocoagulação é um método seguro e eficaz para o tratamento de lesões intraepiteliais de alto grau. Este tratamento pode ser uma alternativa útil especialmente em países com recursos limitados. Estes são os primeiros resultados publicados utilizando a termocoagulação para o tratamento da displasia cervical de alto grau no Brasil encontrados na literatura.

**Palavras chave:** neoplasia intraepitelial cervical, câncer cervical, termocoagulação, aparelho de Semm.

## ABSTRACT

**Background:** Cervical Cancer is a common malignant neoplasia in the world, specially in poor countries. The diagnosis and treatment of high grade intraepithelial lesions (HSIL) of the cervix through screening programs proved to be effective in reducing cancer mortality. Different methods are available for treating high grade lesions. Excisional methods are usually preferred all over the world because they are safe and give a lot of material to the pathologist but they require a structure to be performed that is not always available in developing countries. Ablative methods are also used to treat HSIL with extremely high rates of success and they are usually more practical and less expensive. Cold Coagulation is an ablative method that uses a portable and inexpensive instrument that can be a good treatment choice specially in countries with limited resources. **Objective:** In this article we present the data to evaluate the effectiveness and safety of the cold coagulation to treat high grade cervical intraepithelial lesions. **Methods:** 52 women from 25 to 59 years old with HSIL confirmed in a biopsy and no previous treatment were invited to be part of this study from January 2013 to December 2013. **Results:** The mean age of the patients was 34.2 years old. A total of 52 patients were treated with cold coagulation being 61.5% with Cervical Intraepithelial Neoplasia grade 3 (CIN3) and 38.5% CIN2. After 6 months none of the patients had any suspicion of persistent high grade lesion at citopathologic exam or colposcopy. After 12 months, 2 patients had CIN3 confirmed in a biopsy. The cure rate after cold coagulation was 96.1% after 1 year (CI 87.9% a 99.4%). No serious adverse effect was documented during or after the treatment. **Conclusion:** Cold Coagulation is a very effective and safe way of treating HSIL. It can be an useful alternative specially in countries with limited resources. These are the first published results using cold coagulation for the treatment of HSIL in Brazil.

**Keywords:** Cervical Intraepithelial Neoplasia, Cervical Cancer, Cold Coagulation, Semm's device.

**LISTA DE FIGURAS**

Figura 1. Classificação Internacional do Câncer de colo uterino.....	27
Figura 2. Tratamento de acordo com o Estadio.....	28
Figura 3. Relação entre estadiamento e sobrevida.....	30
Figura 4. Inserção do DNA viral.....	34
Figura 5. Replicação do HPV.....	35
Figura 6. Caráter evlutivo das lesões cervicais.....	38
Figura 7. Tratamento das lesões de colo uterino.....	39
Figura 8. Aparelho de Semm para Termocoagulação.....	49
Figura 9. Palavras-chave.....	53
Figura 10. Diagrama de estratégia de busca.....	54

**LISTA DE TABELAS**

Tabela 1: Patient characteristics.....	83
Tabela 2: Biopsy specimen histology prior to cold coagulation.....	84
Tabela 3: Result of follow up cervical citology and biopsy at 6 and 12 months.....	85

## LISTA DE ABREVIATURAS

HPV- Papiloma vírus humano

NIC – Neoplasia Intra Epitelial Cervical

CAF – Cirurgia de Alta Frequência

PCR – Reação em Cadeia da Polimerase

FEBRASGO – Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia

OMS – Organização Mundial da Saúde

DNA – Ácido Desoxirribonucléico

LEEP –Loop Electrosurgical Excision Procedure

IARC – International Agency for Research on Cancer

WHO – World Health Organization

HSIL – High Grade Squamous Intraepithelial Lesion

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

CIN – Cervical Intraepithelial Neoplasia

ASCUS – Atypical squamous cells of undertermined significance

FIGO – Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia

AIDS – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

ILV – Invasão Linfovascular

## ÍNDICE

1.	INTRODUÇÃO.....	15
2.	REVISÃO DA LITERATURA.....	18
2.1	O Câncer de Colo de Útero.....	18
2.1.1	Histórico.....	18
2.1.2	Fatores associados ao câncer cervical.....	22
2.1.3	Histopatologia.....	22
2.1.4	Clínica e Diagnóstico.....	23
2.1.5	Rotas de disseminação.....	25
2.1.6	Estadiamento.....	25
2.1.7	Tratamento.....	28
2.1.8	Fatores Prognósticos.....	30
2.2	Papiloma Vírus.....	33
2.3	Displasias Cervicais.....	37
2.3.1	Diagnóstico.....	39
2.3.2	Tratamento.....	41
2.4	Termocoagulação (Cold Coagulation).....	49
3.	Estratégias de busca da informação.....	53
4.	JUSTIFICATIVA.....	55
5.	OBJETIVOS.....	56
6.	BIBLIOGRAFIA.....	57
7.	ARTIGO EM INGLÊS.....	69
8.	CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS.....	86
9.	ANEXOS.....	87

## INTRODUÇÃO

O câncer de colo de útero é o terceiro tumor mais frequente na população feminina, atrás apenas do câncer de mama e do colorretal, e a quarta causa de morte por tumores em mulheres no Brasil. Para o ano de 2014, estima-se um total de 15.590 novos casos e cerca de um terço destes casos evoluirão para o óbito [1].

Em muitos países em desenvolvimento, esta neoplasia é a mais prevalente em mulheres, sendo a principal causa de morte por tumores. Além disso, ao contrário da maioria dos tumores mais prevalentes, o câncer de colo uterino atinge muitas mulheres jovens ocasionando assim mais perda para a sociedade do que qualquer outro tumor [2,3].

A lesão maligna do colo de útero é causada pela infecção persistente por alguns tipos (chamados oncogênicos) de Papilomavírus Humano (HPV). A infecção cervical por esse vírus é muito frequente na população e não causa doença na maior parte das vezes, entretanto, em alguns casos, podem ocorrer alterações celulares capazes de evoluir para displasias de alto grau e até para o câncer [2,3].

As alterações celulares pré-invasoras podem ser detectadas facilmente através dos exames preventivos e são curáveis na quase totalidade dos casos. Por este motivo, a realização periódica dos exames preventivos e a detecção precoce das alterações celulares são de extrema importância [4].

O objetivo do rastreamento do câncer do colo do útero é a prevenção da ocorrência de lesão invasiva e a redução das mortes através da detecção e tratamento eficaz da Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC), que são as lesões precursoras da doença invasora [5].

Além do diagnóstico e tratamento das lesões pré-malignas do colo, a prevenção primária do câncer de colo de útero envolve a diminuição do risco de contágio pelo HPV. Por este motivo, fatores de risco como a multiplicidade de parceiros sexuais, o início precoce das atividades sexuais e o tabagismo, devem ser evitados. Por outro lado, o uso de preservativo durante as relações sexuais e, mais recentemente, a vacinação contra o HPV são as principais medidas para evitar o contágio pelo vírus [4].

O tratamento das displasias cervicais de alto grau é realizado por uma variedade de métodos que levam à destruição ou à excisão da zona de transformação alterada, controlando assim o risco para evolução da doença. A eficácia, segurança, tolerabilidade e custo dos métodos utilizados para o tratamento das displasias cervicais têm sido amplamente investigados em países desenvolvidos e têm se mostrado muito eficaz na cura da grande maioria (cerca de 90%) das displasias na primeira aplicação do tratamento [6]. No entanto, as diversas modalidades terapêuticas, cirúrgicas ou destrutivas, apresentam características específicas que podem ser utilizadas para programar o tratamento específico de cada paciente de acordo com as necessidades individuais. Além disso, a procura por métodos de tratamento mais práticos e com menor custo deve ser objeto constante da prática médica, especialmente em países com recursos financeiros limitados como o Brasil.

Desde 1990, a conização do colo do útero com a cirurgia de alta frequência (CAF) vem sendo utilizada como o método mais comumente utilizado no tratamento da NIC, já que permite avaliação histológica da área avaliada e excisão da lesão displásica em um procedimento ambulatorial. No entanto, não é um procedimento isento de riscos (sangramento, estenose cervical, incompetência cervical, riscos anestésicos entre outros), possui custo elevado e necessita bloco cirúrgico na maioria das vezes [7].

Nos últimos anos, paralelo ao desenvolvimento da CAF, tem havido um interesse renovado em usar métodos de tratamento destrutivos locais, como a termocoagulação, especialmente em países em desenvolvimento. Nestes os custos da prática em larga escala dos métodos excisionais podem ser proibitivos ou a comodidade do tratamento precisa ser levada em consideração [8,9].

Apesar desse crescente interesse nos métodos destrutivos para o controle e tratamento das lesões pré-invasoras do colo do útero, há uma escassez enorme de dados de sua utilização no Brasil. Em alguns métodos específicos como a termocoagulação, uma inexistência completa de dados no nosso país.

Com base nas informações descritas acima, objetivando facilitar o tratamento das lesões cervicais pré-invasoras em países com recursos financeiros limitados, será apresentado dados para avaliar a opção terapêutica da termocoagulação para uso no tratamento das lesões cervicais intraepiteliais de alto grau numa população brasileira.



Nas páginas seguintes é apresentada a revisão da literatura sobre o conhecimento acumulado acerca do câncer cervical e do diagnóstico e tratamento das displasias cervicais.

## REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 O Câncer de Colo de Útero

#### 2.1.1 Histórico

O câncer de colo do útero é o terceiro tipo de câncer mais comum na população feminina no mundo todo, sendo responsável por cerca de 280 mil óbitos ao ano, o que corresponde a quase 50 % do total de casos de câncer cervical diagnosticados por ano. No Brasil, é esperado para 2014 cerca de 15.590 novos casos [1]. Além disso, atinge mulheres jovens, em torno dos 35 anos, o que causa uma enorme perda para a sociedade. Estas mulheres estão no auge de sua vida familiar e produtiva, trazendo enormes perdas para os laços familiares e para a comunidade [10].

É um grande problema de saúde pública em países subdesenvolvidos, pois é uma doença altamente relacionada com o grau de desenvolvimento socioeconômico dos países. Não apenas o diagnóstico como também o estágio do tumor no momento da descoberta é associado ao grau de desenvolvimento do país [11]. A América Latina, África e o Sudeste Asiático são as regiões que apresentam as maiores taxas de incidência e mortalidade da doença. Em algumas destas regiões, o câncer cervical é a principal causa de óbito em mulheres adultas, devido à alta prevalência e aos programas de detecção precoce inadequados [11,12].

Nos países ricos a incidência do câncer de colo uterino pode não ultrapassar 10 casos para cada 100.000 mulheres, chegando a 5/100.000 mulheres na Finlândia; nos países pobres a sua incidência pode alcançar até 90 casos para cada 100.000 mulheres. No Brasil, país de dimensões continentais, sua incidência varia amplamente. Assim, enquanto no Sul e Sudeste alcança 20 casos para cada 100.000 mulheres, no Norte e Nordeste chega a 90 casos por 100.000 mulheres. Sabe-se também que, como em todos os países pobres, nossas estatísticas são falhas e, portanto, podemos apresentar números ainda maiores [13]. No mundo todo, as estatísticas relatam em torno de 500.000 novos casos a cada ano, sendo 80 % nos países pobres. Deste enorme contingente de pacientes, metade terão ido ao óbito após 5 anos do

diagnóstico da doença. Paradoxalmente, apenas 5% dos recursos mundiais destinados a este tipo de câncer são reservados aos países em desenvolvimento [3,11,13].

Com base nestes dados, qualquer esforço para melhorar as políticas de rastreamento e os protocolos de tratamento desta patologia, especialmente nos países em desenvolvimento, deve ser estimulado.

É uma doença prevenível e, talvez seja o único câncer com tal característica. Os demais tipos de tumores podem ter detecção em estágios precoces com medidas preventivas, mas não podem ser evitados de forma tão clara. A prevenção do câncer através do exame citopatológicocervico vaginal detecta alterações celulares precoces e não invasoras potencialmente, curáveis na sua totalidade [14].

O colo uterino é um órgão de destaque na Ginecologia Oncológica por ser um sítio frequente de malignidade. Além disso, nenhum outro órgão é tão acessível ao Ginecologista. O carcinoma de colo uterino se caracteriza, na maioria das vezes, por uma lesão de crescimento lento, que passa por estágios de lesões intra-epiteliais e microinvasoras antes de atingir a forma clássica invasora. Estes estágios pré-invasivos podem ser curados em, praticamente, 100% dos casos, constituindo-se no único câncer genital feminino que pode ser realmente prevenido por uma técnica efetiva e barata de rastreamento [15].

Na primeira metade do século 20, o câncer cervical era a neoplasia do trato genital feminino mais comum nos Estados Unidos. Desde 1950, tanto a incidência quanto a taxa de óbito diminuíram neste país, de modo que a incidência, atualmente, se situa atrás do carcinoma endometrial e a taxa de óbito perde para o câncer de ovário. O progresso na redução das taxas descritas deveu-se à introdução do rastreamento da neoplasia como parte integral do exame ginecológico, pois apesar de sua alta incidência, é uma doença passível de rastreamento e tratamento precoces [16,17].

O rastreamento iniciou através do exame de Papanicolau nos anos 40. Em 1943, Papanicolau evidenciou que, através do raspado de células do colo uterino, era possível detectar células alteradas precocemente. Isto resultou em um aumento dos casos de lesões intra-epiteliais escamosas detectadas e tratadas, prevenindo, assim, o desenvolvimento posterior do câncer invasor em muitas mulheres [18]. A partir deste momento, cada país adotou a sua política de rastreamento com resultados variados. Segundo Day, em 10 anos, os programas de rastreamento populacional nos países escandinavos resultaram em redução

significativa da incidência e da mortalidade desta doença [17]. Adami e cols. estudaram 17.377 pacientes com câncer cervical invasor diagnosticados na Suécia de 1960 a 1984 e concluíram que o rastreamento citológico reduziu a mortalidade, de forma significativa, devido ao diagnóstico precoce [19,20].

Também decorrente da prática do rastreamento, 35% a 50% dos casos de doença invasora têm sido detectados no estágio I, um avanço significativo nos últimos 30 anos. Essa redução dos casos de doença invasora em estágios avançados também vem ocorrendo em níveis mundiais, conforme evidenciado desde 1988 no Relatório Anual publicado pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO). Este dado é de extrema importância já que 90% das pacientes portadoras de doença no Estágio I sobrevivem em 5 anos, em contraste com 50% das pacientes com doença local avançada e 12% das com doença à distância [15,16,21].

O passo seguinte, que revolucionou a história do câncer de colo uterino, ocorreu na década de 70 com a descoberta da associação entre as neoplasias intra-epiteliais cervicais e o câncer cervical com o Papilomavírus Humano (HPV). Após várias décadas de pesquisa, sabe-se, atualmente, que o HPV é o principal fator associado ao desenvolvimento das lesões cervicais. Assim, alguns autores afirmam que a possibilidade de qualquer neoplasia cervical na ausência da infecção pelo HPV fica, praticamente, excluída [22,23].

A infecção persistente por tipos oncogênicos de HPV é o principal mecanismo responsável pela carcinogênese nas células do colo uterino. Entretanto, nem todas as mulheres infectadas pelo HPV irão desenvolver câncer e outros fatores de risco podem estar associados na progressão das lesões cervicais, entre eles o tabagismo, deficiências nutricionais, o tipo de vírus HPV e o estado imunológico da paciente [24].

Nas pacientes que a infecção persistente pelo HPV oncogênico se estabelecer, poderemos ter o desenvolvimento da Neoplasia Intraepitelial (NIC) de alto grau e a consequente progressão para a doença invasora do colo do útero. Esta progressão tende a ser lenta e nas formas pré-invasoras há grandes chances de detecção através dos exames preventivos e cura [24].

No Brasil, a principal estratégia adotada para a detecção precoce das lesões pré-malignas é a realização periódica da citologia cervico-vaginal ou Exame de Papanicolaou.

Como já descrito, a realização do exame cervico vaginal é mundialmente reconhecida como segura e eficaz para a detecção das lesões precursoras do câncer cervical ou para o diagnóstico precoce das lesões já invasoras. No mundo todo, os dados mostram uma diminuição efetiva das taxas de incidência e mortalidade por este câncer quando o rastreamento é realizado de forma organizada. De acordo com as alterações presentes no exame citológico, a investigação diagnóstica prossegue através do exame colposcópico e, se necessário, da biópsia.

Apesar de pouco acessível no Brasil, a dosagem de HPV através de técnicas de captura híbrida ou reação em cadeia da polimerase (PCR) também vem sendo usada mundialmente para ajudar nos exames citológicos alterados ou no rastreamento da população [25].

Os programas de prevenção do câncer de colo do útero adotados no mundo todo procuram a detecção precoce e o tratamento adequado das lesões pré- invasoras e assim reduzem, de forma efetiva, a incidência e a mortalidade das lesões invasoras [26]. No entanto, a taxa de mortalidade apresentou pouca modificação nos últimos anos, apesar dos avanços tecnológicos, demonstrando as falhas no rastreamento e tratamento adequado das lesões pré-invasoras.

No Brasil, o rastreamento com citologia cervico vaginal de alto grau indica a necessidade de realização de exame colposcópico com biópsia dirigida nos casos alterados. Definido o diagnóstico, após a biópsia, é estabelecida a melhor opção terapêutica levando em consideração o grau da lesão, as opções disponíveis em cada centro, os custos e características individuais da paciente ou da sua lesão [27]. No caso da lesão invasora, o tratamento atual envolve cirurgias conservadoras ou radicais além do tratamento radioterápico associado à quimioterapia. A decisão da melhor opção terapêutica para a lesão invasora é sempre individualizada para cada caso e envolve decisões que fogem do objetivo desse trabalho [4].

Apesar de todo o conhecimento acumulado, este câncer potencialmente curável e factível de prevenção eficaz, ainda não foi eliminado e continua sendo uma doença importante e muitas vezes fatal. Como não existe um programa universal de detecção precoce e muitos países realizam este rastreamento de forma ineficaz, ainda é necessário tratar diversas mulheres com tumores avançados, sabendo que os métodos de tratamento podem ocasionar complicações significativas [28].

### **2.1.2 Fatores associados ao câncer cervical**

Vários fatores têm sido associados ao desenvolvimento do câncer cervical. As diferenças relacionadas às questões sociais e de renda já foram mencionadas e representam um enorme problema para os países em desenvolvimento.

Pacientes com risco aumentado incluem profissionais do sexo, presidiárias, pacientes com múltiplos parceiros ou portadoras de doenças sexualmente transmissíveis (DST). Outros fatores de risco incluem início precoce das atividades sexuais, hábitos de higiene pessoal precários e parceiro sem circuncisão [15,29]. Pacientes portadoras de Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (AIDS) também apresentam doença pré-invasora e maligna do colo uterino com maior frequência, bem como as demais deficiências de imunidade [30].

Como já descrito anteriormente, devido à importância do rastreamento populacional, as mulheres que não realizam exames citopatológicos de rotina apresentam maior risco de lesão invasora por não diagnosticarem as lesões precursoras. Shy e cols. observaram um risco aumentado de 3.9 vezes nas mulheres com exames a cada três anos em comparação às com exames anuais. Também evidenciaram um risco aumentado em 12.3 vezes nas mulheres que não possuíam exame de rastreamento na última década [31].

Sem dúvida, o maior fator de risco para o desenvolvimento das lesões pré-malignas e invasoras do colo uterino é a infecção pelo Papilomavirus Humano (HPV).

### **2.1.3 Histopatologia**

O principal tipo histológico do câncer cervical é a lesão escamosa (epidermóide), a qual ocorre em cerca de 80 % a 90 % dos casos. Em 1923, Martsloff classificou estes tumores escamosos em três subtipos e graus histológicos principais. Os tumores I apresentam células bem diferenciadas, queratina e pérolas escamosas; os tumores II são os mais comuns, sendo compostos por células grandes de transição do tipo não-queratinizadas; os tumores III são os menos conhecidos e formados por células pequenas basais e indiferenciadas [32]. Esta classificação não teve muita utilidade clínica, principalmente porque não se sabia se a área biopsiada representava todo o tumor em termos celulares. Entretanto, o trabalho de Martsloff estimulou diversos autores a continuarem classificando os tipos histológicos e os graus de diferenciação dos tumores cervicais de células escamosas, estudando seu comportamento clínico e sua resposta ao tratamento [33,34].

Uma forma rara de câncer de células escamosas do colo uterino é o carcinoma verrucoso. Trata-se de uma neoplasia de células escamosas papilíferas, bem diferenciadas e com queratinização extensa, geralmente se apresentando como um tumor volumoso do colo uterino. Nestes casos, existe uma linha bem diferenciada entre o tumor e o estroma cervical, estando também associado ao HPV e podendo apresentar um pior prognóstico caso seja submetido à radioterapia [35,36].

Os adenocarcinomas constituem o segundo grupo de histologia mais freqüente dos tumores cervicais. Diversos estudos têm demonstrado que eles constituem de 5 % a 30 % das neoplasias do colo e, mundialmente, observa-se um aumento na sua freqüência nos últimos anos, especialmente em mulheres jovens. Com pouca freqüência diagnostica-se lesão *in situ* no adenocarcinoma e sua história natural é pouco conhecida. Apresentam uma maior taxa de recidiva e maior acometimento linfonodal [37,38].

Além do adenocarcinoma endocervical puro, outros padrões histológicos são descritos, incluindo o adenoma maligno, adenoacantoma, adenóide cístico, endometrióide, adenoescamoso e de células claras. Não é raro observar a presença do adenocarcinoma ao lado de tumores epidermóides no mesmo colo; e, para a maioria dos autores, com exceção dos tumores de células claras e dos adenoescamosos, que possuem pior prognóstico, a diferenciação têm pouco valor no seguimento das pacientes [39,40].

Diversos sarcomas do colo uterino já foram descritos e representam menos de 1 % das neoplasias. Já os linfomas cervicais, em geral, representam a evidência de uma doença linfomatosa generalizada [41,42].

#### **2.1.4 Clínica**

O câncer de colo uterino pode se originar de células da junção escamo-colunar ou da endocérvice. Do ponto de vista clínico, as lesões podem ser de três tipos. A forma mais comum é a lesão exofítica que se origina da ectocérvice e cresce, formando uma lesão polipóide, friável e vegetante. Algumas vezes, se originam no canal endocervical e o distende criando a chamada lesão *barrel-shape* (forma de barril), igualando os diâmetros do colo e do corpo uterino. O segundo tipo se caracteriza por ser um tumor infiltrante e que tende a mostrar pouca ulceração visível ou massa exofítica. Nesta forma, o colo uterino fica com consistência pétreia. A terceira modalidade é representada pelo tumor ulcerado, podendo estender-se para os fôrnices vaginais, com infecção local e secreção sero-purulenta [15].

Além do sintoma clássico de sangramento uterino anormal ou secreção fétida vaginal, outros achados mais tardios podem ser encontrados, entre eles a perda de peso e apetite e a dor lombar por compressão ureteral [43]. O diagnóstico, na maioria das vezes, evidente no exame físico, é confirmado através da biópsia. A conização cirúrgica é desnecessária na presença de lesão macroscópica, podendo até ser contra-indicada por alguns autores por adiar o tratamento definitivo [44,45].

Diante da confirmação ou suspeita de um caso de câncer cervical, torna-se necessário uma avaliação de todos os órgãos pélvicos, que possam estar associados, para determinar se o tumor está confinado ao colo ou se houve extensão para estruturas adjacentes [13,15]. O exame clínico, através do toque vaginal e retal, é o instrumento mais importante para o diagnóstico do grau de doença e é o critério utilizado para o estadiamento tumoral oficial. Como parte da avaliação, são solicitados exames de imagem (rx de tórax e ecografia abdominal), provas de função hepática e renal. Nos casos de doença avançada, a uretrocistoscopia e a retossigmoidoscopia são instrumentos auxiliares, bem como a utilização da tomografia computadorizada (TC) ou da ressonância magnética (RM) para avaliação mais adequada do comprometimento linfonodal. Nos casos de doença avançada e com dor óssea, solicita-se a cintilografia óssea [13,15].



### **2.1.5 Rotas de disseminação**

As principais rotas de disseminação do carcinoma de colo uterino são [15]:

- 1) em direção à mucosa vaginal, estendendo-se microscopicamente, sem possibilidade de visualização ou palpação;
- 2) em direção ao miométrio, segmento uterino baixo e corpo, particularmente em lesões endocervicais;
- 3) em direção aos vasos linfáticos paracervicais e para os linfonodos pélvicos (obturadores, hipogástricos, ilíacos);
- 4) extensão direta para as estruturas adjacentes e paramétrios, acometendo até a fáscia do obturador e a parede pélvica;
- 5) hematogênica (rara) para pulmão, fígado e ossos.

### **2.1.6 Estadiamento do câncer cervical**

Em 1937, a Organização de Saúde da Liga das Nações adotou uma classificação clínica para o câncer cervical, sendo o primeiro a ser classificado. Em 1950 esta classificação foi alterada, passando a incluir o carcinoma *in situ* (pré-invasivo), o qual foi designado como estágio zero. Novas recomendações para a classificação clínica foram adotadas durante a Assembléia Geral da FIGO em 1961 e várias outras modificações foram feitas desde então [16,46].

Com o passar dos anos, praticamente todos os tumores conhecidos foram classificados de alguma forma, constituindo o chamado estadiamento tumoral. A partir das suas descrições clássicas, este instrumento tem auxiliado a comunicação mundial em termos de diagnóstico, acompanhamento e conduta das neoplasias malignas. No entanto, a Oncologia, como todo o restante da Medicina, sofre uma revolução diária e novas classificações são realizadas continuamente.

O câncer de colo de útero persiste como a única grande neoplasia ginecológica que ainda é classificada através de parâmetros clínicos. Todos os demais tumores sofreram mudanças na sua classificação e utilizam características cirúrgicas e patológicas para serem classificados [47]. Apesar do estadiamento clínico preconizado pela FIGO, prever o desfecho da doença, é observado uma evolução muito diferente em pacientes do mesmo estágio em diversos casos. Além disso, a taxa de mortalidade apresentou pouca modificação nos últimos anos, apesar dos avanços tecnológicos, especialmente no campo da radioterapia, demonstrando que outros fatores, não abordados no estadiamento clínico, devem estar envolvidos no desfecho [47,48].

**Figura 1 – Classificação Internacional do Câncer de Colo Uterino (Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia - FIGO, 1994).**

---

Estádio 0	Carcinoma in situ/ NIC III/ Carcinoma intra-epitelial
Estadio I	Carcinoma confinado ao colo uterino
Estádio Ia	Invasão estromal de até 5 mm de profundidade e 7 mm de extensão
Estadio Ia1	Invasão estromal $\leq 3$ mm, até 7 mm de extensão
Estadio Ia2	Invasão estromal $> 3$ mm - $\leq 5$ mm, até 7 mm de extensão
Estádio Ib	Lesão clínica confinada ao colo uterino
Estádio Ib1	Lesão clínica $\leq 4$ cm
Estádio Ib2	Lesão clínica $> 4$ cm
Estádio II	Terço superior da vagina ou paramétrio não chegando à parede.
Estádio IIa	Envolvimento da vagina sem evidência parametrial
Estádio IIb	Infiltração do paramétrio não chegando à parede pélvica
Estádio III	Terço inferior da vagina ou paramétrio até a parede pélvica.
Estádio IIIa	Terço inferior da vagina, paramétrio não atinge a parede pélvica
Estádio IIIb	Parametrial até a parede pélvica, ou hidronefrose.
Estádio IV	Extensão além do trato reprodutivo
Estádio IVa	Envolvimento da mucosa da bexiga ou reto
Estádio IVb	Metástases à distância ou doença fora da verdadeira pelve

---

### 2.1.7 Tratamento

Verifica-se, conforme a figura 2, que nos tumores avançados não há divergências na escolha do melhor tratamento, pois a associação de radioterapia e cisplatina (radio sensibilizante) é a melhor opção conforme a literatura [49,50]. No entanto, nos tumores iniciais (IB1 e IIA) os tratamentos descritos abaixo são igualmente eficazes e cada um possui um perfil diferente de efeitos adversos e limitações que devem ser levados em conta na hora da decisão [13,16].

**Figura 2– Tratamento de acordo com o Estádio**

ESTADIAMENTO	TRATAMENTO
Estádio IB1 e IIA	Irradiação e Quimioterapia ou Cirurgia Radical
Estádio IB2, IIB, III e IV	Radioterapia associada à Quimioterapia (Cisplatina)

**Fonte: Berkowitz RP. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. Obstet Gynecol. 2012**

A cirurgia radical realizada nos tumores cervicais é chamada de Operação de Wertheim-Meigs ou Cirurgia de Piver III. Envolve a remoção do útero, os 25 % superiores da vagina, os ligamentos útero sacro, útero vesical e paramétrios até próximo a parede pélvica. Além disso, é realizada a linfadenectomia pélvica bilateral com retirada dos gânglios ureterais, obturadores, hipogástricos e ilíacos. A retirada dos ovários não faz parte da operação, porém é realizada em grande parte dos tumores epidermóides e na maioria dos tumores adenocarcinomas [15]. A morbidade do procedimento cirúrgico situa-se em torno de 37% e o índice de mortalidade é de menos de 1%. As complicações intra-operatórias mais comuns envolvem o trato urinário e a hemorragia. Já as maiores complicações pós-operatórias

são as infecções urinárias (20%), a disfunção vesical (10%) e as fístulas vesicovaginais e ureterovaginais (3%). Entre as suas vantagens em relação à radioterapia estão: o tempo mais curto de tratamento, menos dano aos tecidos normais, remoção da lesão primária, melhor definição da real extensão da doença, possibilidade de preservação da função ovariana e das atividades sexuais. Pacientes obesas possuem contra-indicação relativa ao procedimento, bem como as pacientes com provável extensão da doença para os linfonodos pélvicos [13,15,51].

A combinação de Radioterapia com Quimioterapia sensibilizante (Cisplatina) é o tratamento opcional à cirurgia radical. A recomendação para o emprego desta associação baseia-se em trabalhos que apontam a melhoria da sobrevida global e do intervalo livre de doença com a associação [49,50]. Apesar da imensa melhora dos efeitos colaterais com os avanços da radioterapia, ainda persistem como possíveis efeitos adversos a cistite e a retite actínica (menos de 5%), a disfunção sexual (> 40%), que melhora com o passar do tempo após o término do tratamento, e a falência ovariana (em quase todos os casos) [48,52,53].

É consenso que nas pacientes submetidas à cirurgia radical com linfonodos pélvicos comprometidos no exame patológico é obrigatória a irradiação pélvica complementar. Como já descrito, este critério (linfonodos pélvicos), apesar de sabidamente alterar o prognóstico das pacientes, não é levado em conta no atual estadiamento clínico do câncer cervical [54,55]. Dessa forma, não é raro que diversas pacientes se submetam aos dois tratamentos devido à nossa limitação atual em prever a real extensão tumoral. Com a combinação dos tratamentos aumenta, significativamente, o número e a potência dos eventos adversos devendo ser evitada sempre que possível [13,15,48].

As alternativas atuais para a melhora na avaliação da extensão de doença é o emprego de exames de imagem como a Ressonância Magnética (RM), A Tomografia Computadorizada (TC) e a Tomografia com emissão de positron (PET). Estes exames possuem boa acurácia para delimitar a extensão parametrial e vaginal da doença, bem como para a detecção de gânglios aumentados, porém possuem pouco valor nos gânglios de tamanho normal, os quais só podem ser avaliados, corretamente, através da sua retirada e posterior análise histológica. Além disso, a utilização dos exames de imagem aumenta de forma significativa os custos na avaliação pré-operatória das pacientes [56,57].

Assim, após a avaliação pré-operatória com exames de imagem, a maioria dos centros inicia o procedimento cirúrgico com a linfadenectomia seguida de exame de congelação; no caso de positividade, o procedimento é suspenso, já que a radioterapia é inevitável.

Além dos linfonodos, outros fatores estão sendo utilizados atualmente, e sem consenso mundial, como indicadores da necessidade de tratamento radioterápico complementar. Para analisá-los de forma correta é preciso conhecer os prováveis fatores prognósticos do câncer cervical.

### 2.18. Fatores prognósticos

A avaliação clínica do tumor é o determinante mais importante do prognóstico tumoral e sua importância já foi descrita. É o único critério adotado na avaliação do estadiamento atual, apesar das evidências cumulativas de falhas em prever a evolução da doença. Possui relação direta com a incidência de metástases em linfonodos pélvicos e paraaórticos, os quais são os maiores fatores prognósticos adicionais comprovados [13,58]. (Figura 3)

**Figura 3 – Relação entre estadiamento, linfonodos pélvicos e aórticos e sobrevida em 5 anos**

<b>Estadiamento</b>	<b>Linfonodos Pélvicos (+)</b>	<b>Linfonodos Paraaórticos (+)</b>	<b>Sobrevida 5 anos</b>
I	15,5 %	6,3 %	80,0 %
II	28,6 %	16,5 %	64,2 %
III	47,0 %	8,6 %	38,3 %
IV	?	?	14,0 %

Além da avaliação clínica do tumor (estadiamento clínico) e do comprometimento linfonodal, vários outros fatores estão sendo relacionados ao prognóstico, e alguns são importantes no planejamento terapêutico.

Com a revolução atual na Oncologia gerada por novos conhecimentos diários, diversos fatores vêm sendo estudados e alguns já, comprovadamente, apresentam efeito no prognóstico das pacientes. Entre eles:

### ***Volume tumoral***

Em todos os estágios é um dado importante. Piver observou que lesões com diâmetro menor que 3 cm apresentavam menor risco de metástases, assim as pacientes IB com tumores até 3 cm apresentavam sobrevida em 5 anos de 90 % contra 65 % daquelas com tumores maiores [59,60].

### ***Configuração macroscópica do tumor***

Sabe-se que as lesões volumosas endofíticas e exofíticas, especialmente aquelas em forma de barril, apresentam pior prognóstico. Além disso, pela necrose tumoral mais extensa ocorre uma resposta inferior à radioterapia [15,16,59].

### ***Margens cirúrgicas***

Possui papel importante na recidiva tumoral e é critério para tratamento complementar nos casos de margens comprometidas [15,16].

### ***Tipo histológico do tumor***

Como já descrito anteriormente, os adenocarcinomas apresentam pior prognóstico que os tumores epidermóides; já os carcinomas adenoescamosos e os tumores de células claras parecem possuir o pior prognóstico entre todos os outros [15,16,59].

Outros fatores necessitam maior investigação, pois possuem valor prognóstico duvidoso até o momento. Entre eles [15,16,59]:

#### ***Grau histológico do tumor***

Pode haver maior incidência de metástases linfonodais e menor taxa de cura em pacientes portadoras de tumores indiferenciados. A grande dificuldade é a mistura de tipos celulares no mesmo tumor, impedindo uma avaliação fiel [61,62].

#### ***Invasão estromal profunda***

Pode ter algum papel no prognóstico tumoral, porém após diversos estudos não demonstrou-se benefício do tratamento radioterápico complementar nos casos onde só este fator adicional foi encontrado [63,64].

#### ***Densidade microvascular***

A angiogênese tem papel fundamental no crescimento tumoral e a densidade vascular pode ser determinada através de técnicas de imunohistoquímica (IHC). No entanto, diversos estudos não demonstraram relação deste fator com piora do desfecho [65].

#### ***Fator de crescimento vascular endotelial***

Avaliado através de imunohistoquímica, possui papel importante na angiogênese e parece estar elevado nos casos de pior prognóstico. Falta comprovação como fator prognóstico isolado [66,67].



### ***Receptores de estrogênio e progesterona***

Persiste em investigação, sem comprovação até o momento [15,59].

### ***Invasão linfovascular***

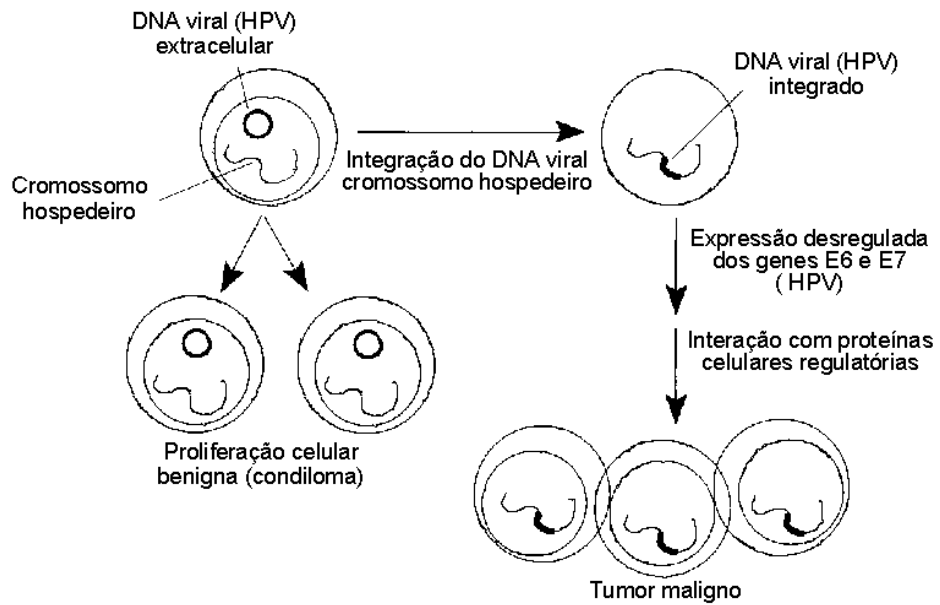
Apesar de, freqüentemente, passar despercebida, a presença de Invasão linfovascular (ILV) é um dado importante do exame patológico dos tumores do colo uterino. Sua prevalência varia amplamente nos diversos estudos, e, a menos que fatores demográficos estejam envolvidos (pouco provável), esta ampla variação não está correta.

## **2.2 Papilomavírus Humano (HPV)**

O papiloma vírus humano (HPV) é a infecção mais prevalente do trato genital feminino entre as mulheres em idade reprodutiva e com vida sexual ativa. Estima-se que até 20% das mulheres sexualmente ativas apresentam positividade em testes moleculares de detecção do HPV e uma parcela muito maior apresenta contato temporário com o vírus, levando alguns autores a afirmar que a maioria das mulheres irá entrar em contato com o HPV em algum momento da sua vida, sem necessariamente, gerar lesão cervical. A incidência da infecção viral aumenta ainda mais entre as mulheres com múltiplos parceiros sexuais, tabagistas ou imunodeprimidas [1,68].

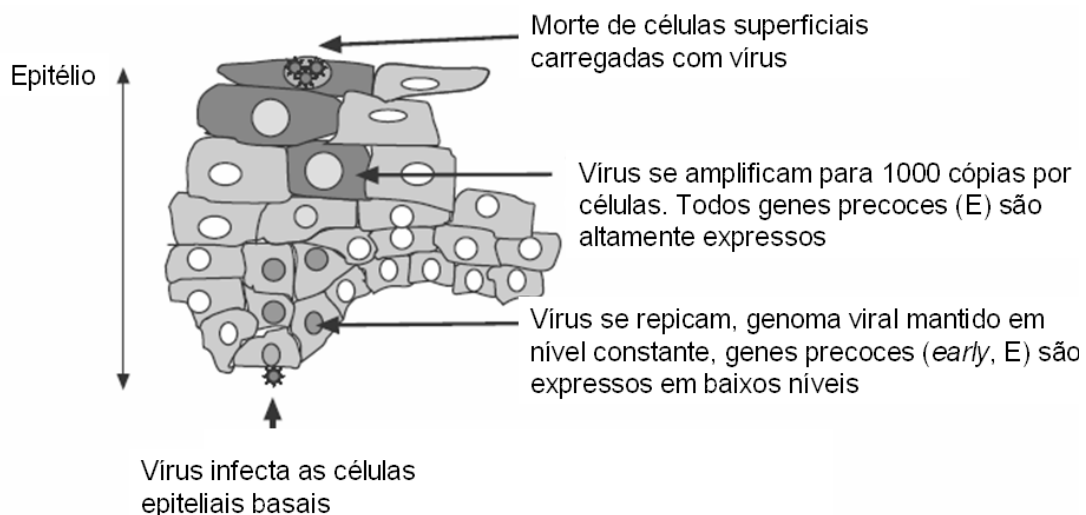
O HPV pertence à família *Papillomaviridae* possui diversos subtipos. É um vírus epiteliotrópico e alguns subtipos possuem potencial oncogênico. Cerca de 40 tipos são encontrados no trato genital feminino. Destes, são considerados oncogênicos os tipos 16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,68,73 e 82 considerados de alto risco devido à sua associação com as lesões intra epiteliais de alto grau ou câncer. Entre estes, o 16 e 18 são os mais relacionados à lesão persistente e progressiva [69].

São vírus com uma cadeia de DNA circular, em dupla hélice, que se reproduzem no interior da célula hospedeira, rompendo seu genoma circular e integrando-se ao DNA da célula [70]. (Figura 4)



**Figura 4 – Inserção do DNA viral no genoma da células epiteliais**

Este ciclo de infecção do HPV é bastante relacionado com a diferenciação celular do epitélio cervical. Na cérvix, o epitélio se desenvolve a partir das camadas basais, sendo uma área de intensa divisão celular. É nesta porção do tecido (camada basal) que se inicia a replicação viral junto com a divisão celular. À medida que as células infectadas migram para a superfície do epitélio, a quantidade de material genético do vírus é amplificada até atingir as camadas mais externas. Neste local, o DNA viral é encapsulado e o vírus liberado das células para infectar novos hospedeiros [71,72]. Na cérvix, o HPV estimula continuamente a divisão celular e, através das proteínas E6 e E7, permite o acúmulo de mutações genéticas que levam ao desenvolvimento do câncer [73]. (Figura 5)



**Figura 5 – Replicação do papiloma vírus nas células cervicais.**

Os vírus 6 e 11, na maioria das vezes provocam somente infecção, tendo como resultado a morte celular. Os vírus 16 e 18, ao invés de levarem à morte celular, induzem a sua imortalização, oportunizando o processo oncogênico.

A infecção persistente por tipos oncogênicos do HPV é o principal e decisivo fator de risco para o desenvolvimento das lesões cervicais pré-malignas e do câncer de colo de útero [74]. As mulheres com infecção persistente pelo HPV dos tipos oncogênicos, têm aproximadamente 5% de risco de desenvolverem lesão cervical de alto grau em 3 anos e 20% se a infecção persistir por 10 anos [1].

As verrugas genitais são conhecidas desde Celsus no ano de 25AC. Sua origem viral foi postulada pela primeira vez por Ciuffo em 1907 que inoculou na própria mão material proveniente das verrugas e comprovou assim a etiologia ligada a um microorganismo. Em 1826, Brossuais sugeriu a relação entre o comportamento sexual e o desenvolvimento do câncer de colo de útero. Já em 1842, Rigoni afirmou que o câncer de colo de útero era raro em pacientes sem vida sexual ativa. Gagnon em 1950 e Jones em 1958 ressaltaram a influência sexual no desenvolvimento tumoral definindo como fatores de risco a multiplicidade de

parceiros sexuais e o início precoce das atividades sexuais. As alterações citológicas do HPV foram reconhecidas pela primeira vez por Koss em 1956 e receberam o termo de coilocitose [75]. Por fim, em 1966, Rouss recebeu o prêmio Nobel pela descoberta dos tumores induzidos por vírus [76,77].

Em 1974, Zur Hausen e colaboradores sugeriram ser o HPV o possível agente etiológico das neoplasias intraepiteliais do colo do útero após identificação deste por hibridização molecular em lesões displásicas dando início a inúmeros estudos que nos levaram aos conhecimentos atuais [77]. No entanto, o real significado das descobertas, só começou a ser conhecido anos após quando Meislen e Fortin descreveram a associação entre HPV e displasia cervical [78].

A transmissão da infecção pelo HPV ocorre por via sexual, presumidamente através de abrasões microscópicas na mucosa ou pele da região anogenital. Na presença de solução de continuidade, o vírus penetra nas células da camada basal do epitélio cervical. Os vírions perdem seus capsídeos protéicos e o genoma viral alcança o núcleo da célula hospedeira, aproximando-se do genoma e instalando-se em forma epissomal. Esse processo determina proliferação epitelial que pode regredir ou desviar em sentido neoplásico [79]. Por depender de micro lesões no epitélio, o uso de preservativos durante a relação sexual com penetração protege, parcialmente, do contágio pelo HPV, que também pode ocorrer através do contato com a pele da vulva, região perineal, perianal e bolsa escrotal [68].

A maioria das infecções pelo HPV é assintomática, e regride espontaneamente. A imunidade humoral, mediada pelo anticorpo anti IG-A, e a imunidade celular atuam no colo do útero. Estão presentes macrófagos como as células de Langherans e linfócitos que atuam na vigilância imunitária quando ocorre a infecção pelo vírus e irão definir o destino da paciente atingida. A presença do vírus é necessária, mas não suficiente para desencadear o processo displásico o qual vai depender dos fatores descritos acima. Quando estabelecida, a infecção pode ficar latente, sendo diagnosticada apenas por testes moleculares; subclínica, evidenciada pelos exames citológicos, colposcópicos ou histológicos ou clínica com lesão macroscópica compatível com condiloma ou lesão invasora [80,81].

Nesta tese, será abordado as lesões subclínicas causadas pelo HPV, responsáveis pelas alterações em exames citológicos, colposcópicos ou histológicos para melhor

compreendermos as opções terapêuticas disponíveis atualmente e melhor caracterizar o objeto do estudo.

### **2.3 Displasias Cervicais**

Displasias cervicais são consideradas as lesões pré-malignas do colo uterino. São divididas em lesões de alto grau (NIC II e NIC III) e lesões de baixo grau (NIC I) de acordo com a gravidade e espessura do epitélio afetado. São as lesões subclínicas da porção escamosa do colo do útero e podem ser precursoras do câncer cervical [68].

Em 1966, Richardt introduziu o termo NIC (Neoplasia Intraepitelial Cervical) e os seus três graus. Já em 1988, o grupo de Bethesda criou a classificação que leva seu nome, dividindo as lesões em alto e baixo grau. Independente da classificação adotada, acredita-se que todo o processo se inicia com a infecção pelo HPV de alto ou baixo grau, podendo gerar a respectiva lesão cervical de maior ou menor gravidade [82-84].

A concepção de contínuo biológico, ou seja, de que toda a lesão de alto grau teria se originado de uma lesão de baixo grau é pouco aceita atualmente. A maioria das lesões precursoras não irá progredir para o câncer e, está cada dia mais evidente, tratar-se de duas lesões distintas. As displasias de alto grau seriam causadas por tipos específicos de HPV e teriam potencial para a forma invasora; já as de baixo grau teriam um comportamento indolente na maioria das vezes. A possibilidade de co-infecção por subtipos variados de HPV também não pode ser desconsiderada e é capaz de alterar a história natural das pacientes [82-84].

A maior parte das displasias e dos tumores de colo de útero inicia na área chamada de zona de transformação, delimitada pela mucosa glandular e escamosa. Nessa área, as células imaturas podem ser infectadas pelo HPV gerando alterações celulares. A displasia cervical, também chamada de neoplasia intraepitelial cervical (NIC), é o estágio pré-maligno dessas alterações, pois as células neoplásicas ainda não ultrapassaram a membrana basal [25]. É importante ressaltar que o termo NIC é derivado de achados histológicos de biópsias e não deve ser utilizado em resultado de exames citopatológicos.

A displasia leve, chamada de NIC I, é a alteração celular das camadas basais até o terço inferior do epitélio cervical. São lesões transitórias e com regressão espontânea na

grande maioria dos casos. Aproximadamente, 80 % dos casos irão desaparecer em 24 meses. Em geral, não apresentam um potencial invasor e são manejadas de forma conservadora [85].

A displasia moderada (NIC II) e a acentuada (NIC III) atingem, respectivamente, dois terços e mais de dois terços da espessura do epitélio, sem invadir o tecido conjuntivo adjacente [86]. Apesar de também ocorrer regressão espontânea destas lesões existe a possibilidade de progressão para uma lesão invasora, e, portanto, exceto em situações especiais, como nas adolescentes, toda NIC de alto grau (NIC II e NIC III) irá exigir tratamento imediato [86].

Diversos fatores têm sido associados com o risco de progressão das lesões, entre eles: a infecção por determinados subtipos de HPV, especialmente o 16 e o 18; tabagismo; imunodeficiências; uso de anticoncepcionais orais e a coexistência de outras doenças sexualmente transmissíveis (DSTs). Porém, mesmo nas lesões de alto grau, o risco de evolução é pequeno e a regressão espontânea também pode ocorrer. Além disso, o caráter evolutivo é lento e são necessários vários meses para uma lesão pré-invasora transformar-se em carcinoma invasor, permitindo assim um longo período para o rastreamento e cura das alterações precursoras [86,87].

**Figura 6 – Caráter evolutivo das lesões cervicais**

	<b>Regressão</b>	<b>Persistência</b>	<b>Progressão NIC III</b>	<b>Progressão Câncer</b>
<b>NIC I</b>	<b>57 %</b>	<b>32 %</b>	<b>11 %</b>	<b>&lt; 1 %</b>
<b>NIC II</b>	<b>43 %</b>	<b>35 %</b>	<b>22 %</b>	<b>5 %</b>
<b>NIC III</b>	<b>32 %</b>	<b>56 %</b>	<b>-</b>	<b>12 %</b>

**Fonte: Castle PE, Schiffman M, Wheeler CM, Solomon D. Evidence for frequent regression of cervical intraepithelial neoplasia-grade 2. Obstet Gynecol. 2009**

O tratamento das lesões de baixo grau é bastante controverso, não existindo um consenso mundial. Tanto a destruição tecidual local, realizada de diversas formas, como o simples acompanhamento das lesões, através do manejo conservador, pode ser adotado. Por outro lado, nas lesões de alto grau as diversas formas de tratamento (cone com bisturi, crioterapia, alça diatérmica ou laser) não apresentam diferenças significativas na persistência ou resolução das lesões, e evitam uma futura progressão para as formas invasoras [88,89].

### **2.3.1 Diagnóstico**

As lesões pré-invasoras são normalmente assintomáticas e detectadas apenas nos exames preventivos. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) e a Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) o rastreamento do câncer de colo de útero e de suas lesões precursoras é feito através do exame citopatológico da população com vida sexual ativa, com início aos 25 anos no Brasil. A redução da incidência e da mortalidade do câncer cervical está diretamente relacionado com o nível de cobertura do rastreamento da população e no Brasil os dados ainda precisam melhorar muito [27].

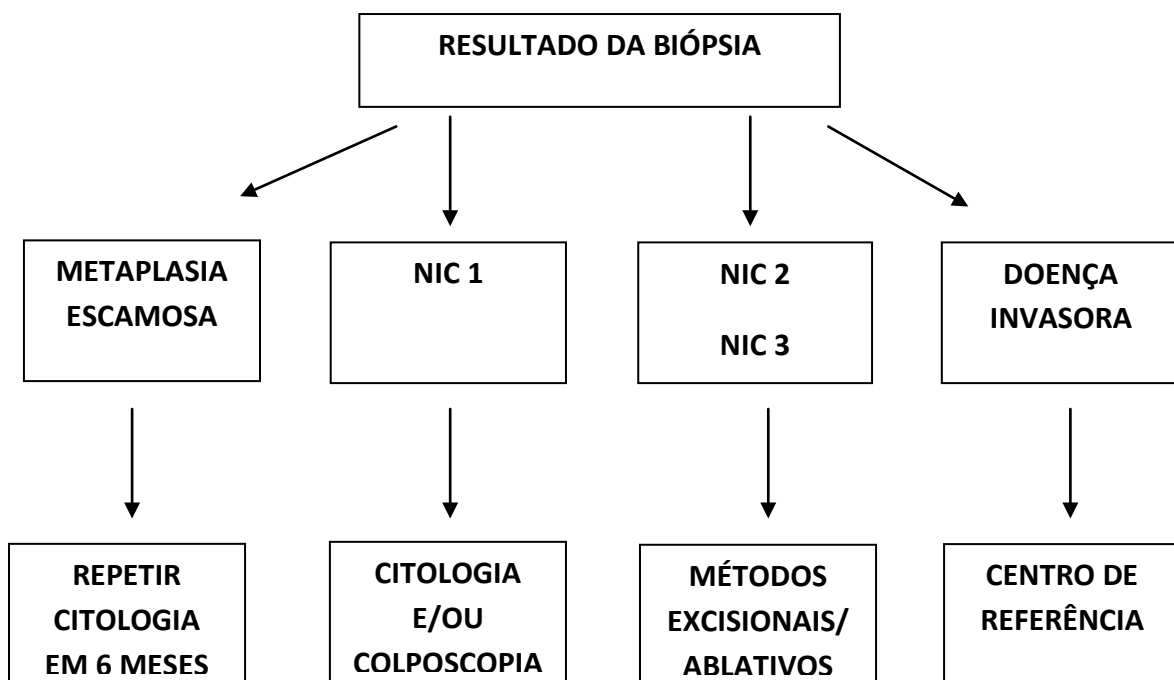
Os sinais e sintomas das displasias cervicais, mesmo nos estágios mais avançados, são praticamente inexistentes e a infecção subclínica é detectada apenas através dos exames citológico ou colposcópico. Diante de um resultado citopatológico alterado, respeitando as diferenças conforme cada faixa etária definidos pela FEBRASGO, realiza-se o exame colposcópico. No exame colposcópico, iremos confirmar se existe a lesão displásica e, se existente, realiza-se a biópsia para determinação patológica do grau de envolvimento cervical. Conforme o nível de comprometimento da displasia, NIC 1,2 ou 3, é determinado a necessidade ou não de tratamento conforme será descrito posteriormente [1,27].

O citopatológico do colo uterino e a colposcopia não são capazes de identificar o vírus HPV, mas sim as alterações celulares e teciduais causadas pela infecção viral. Para detecção da presença e do subtipo de HPV presente no trato genital existem exames específicos que detectam a presença do DNA viral. Estes exames específicos para detecção viral vêm ganhando muito espaço e popularizando-se entre médicos e pacientes, porém é importante ficar claro que seu uso tem restrições e não é prática rotineira a sua solicitação até o momento. Em alguns países desenvolvidos, pela facilidade de realização, estes exames estão substituindo os tradicionais exames de rastreamento, porém no Brasil não é a prática correta

utilizá-los para guiar qualquer situação diagnóstica ou terapêutica até o momento. Atualmente no Brasil, a solicitação do DNA viral está indicada apenas para auxiliar casos específicos onde existe dúvida com a tríade citologia, colposcopia e biópsia [1,27].

Após o diagnóstico da displasia cervical, é determinado o grau da lesão através da biópsia. Durante a fase de displasia, que é curável na quase totalidade dos casos, existe a possibilidade de regressão espontânea da lesão, persistência ou progressão para o câncer cervical. Mesmo nos estágios mais avançados (NIC 3) cerca de 70 % dos processos displásicos sofreriam regressão espontânea, porém devido à possibilidade real de progressão para a doença invasora o tratamento das lesões de alto grau é indicado na paciente adulta. (Figura 7)

**Figura 7 - Tratamento das lesões de colo uterino**



**Fonte: Nomenclatura brasileira para laudos cervicais e condutas preconizadas: recomendações para profissionais de saúde. INCA, 2006.**



### 2.3.2 Tratamento

O objetivo do estudo é o tratamento das displasias cervicais de alto grau após definido a necessidade de tratamento através da biópsia. Após a definição da necessidade de tratamento para cada faixa etária, existem algumas modalidades terapêuticas que o médico poderá optar. A melhor opção terapêutica vai depender da possibilidade de acesso ao tratamento em cada centro, do grau histológico da lesão e sua extensão, da experiência do cirurgião, do envolvimento endocervical, da concomitância com outras patologias ou gestação, idade da paciente e seu desejo reprodutivo. Este fator é de extrema importância, pois inúmeros estudos mostram desfechos obstétricos desfavoráveis para as pacientes após os procedimentos no colo uterino, esse tópico será detalhado mais adiante [25,27].

Por se tratar de uma doença que atinge principalmente mulheres jovens, o melhor tratamento será aquele que tratar a lesão da paciente e causar o menor dano possível.

A seguir apresentam-se os tratamentos mais utilizados para as displasias de alto grau no nosso país após a sua indicação.

Diante do diagnóstico de displasia de alto grau existem duas alternativas: o tratamento excisional ou ablativo e a observação seguida de perto com citologia, colposcopia e tipagem HPV. A decisão de optar pelo tratamento ou a observação vai depender do risco de progressão da doença, do risco dos procedimentos, do desejo reprodutivo e do comprometimento da paciente para realizar o que for proposto. As possibilidades e as consequências do tratamento e da progressão da doença precisam ser bem esclarecidas à paciente e ela deve ajudar no processo decisório. Apesar de inúmeras publicações demonstrarem altas taxas de regressão espontânea mesmo nos casos de displasias de alto grau, o tratamento ablativo ou excisional é a opção mais aceita nos grandes centros mundiais, exceto em pacientes jovens, e é a prática adotada no Hospital de Clínicas de Porto Alegre [87,88].

O melhor dado científico disponível que avaliou a progressão natural da displasia cervical para doença invasora foi o estudo que observou 143 mulheres com lesão de alto grau através de manejo conservador, sem intervenção terapêutica e comparou com 593 pacientes que receberam tratamento após a definição diagnóstica. A incidência cumulativa de doença

invasora ao longo dos anos foi significativamente maior no grupo sem tratamento e em alguns subgrupos chegou a 50 % de progressão [89].

Nas pacientes jovens, abaixo dos 25 anos, as displasias de alto grau possuem uma taxa grande de regressão espontânea e talvez esse grupo possa ser manejado de forma mais conservadora, desde que a observação contínua com exames de controle seja realizada. Diversos estudos prospectivos demonstraram taxas de regressão espontânea de até 70 % nessas pacientes [90-93].

Não existe evidência científica de que alguma das modalidades terapêuticas, ablação ou excisão, seja mais efetiva do que a outra e o melhor tratamento deve sempre ser individualizado. Em ambas as modalidades terapêuticas, ablação ou excisão, a taxa de sucesso é em torno de 90% [25].

Uma metanálise randomizada que incluiu 5 estudos comparou tratamentos ablativos com excisionais em mulheres com qualquer grau de NIC. Não houve diferença significativa na eficácia entre os diferentes métodos terapêuticos [6].

Um estudo demonstrou superioridade do LEEP em relação a crioterapia, no entanto os resultados não diferenciaram as lesões entre alto ou baixo grau dificultando a aplicabilidade dos resultados. Neste estudo, a taxa de doença residual após 12 meses foi menor no LEEP do que na crioterapia (3.6% versus 11.2%, RR 0.32 IC 0.13-0.78). Estes dados foram baseados em apenas 6 casos de doença residual no grupo tratado com LEEP e 18 casos tratados com crioterapia [94].

## **MÉTODOS EXCISIONAIS**

Conização é o nome dado ao procedimento de retirada parcial do colo do útero resultando em uma peça cirúrgica em formato de cone. Esse procedimento pode ser realizado de diversas formas conforme o método disponível em cada centro, a experiência do cirurgião, o local e tipo histológico da lesão displásica.

A conização clássica é realizada com bisturi convencional e necessita centro cirúrgico e suporte anestésico. Retira-se a peça cirúrgica através de uma incisão circular na ectocérvice aprofundando-se a incisão em direção ao canal. A peça retirada deverá conter toda a lesão visível na ectocérvice e um comprimento de canal cervical adequado conforme a extensão da

lesão, em geral entre 1.5 e 2.0 cm de canal é o suficiente. Além do objetivo terapêutico, este procedimento fornece ao patologista uma peça cirúrgica de excelente qualidade, pois não sofre artefatos pela passagem de corrente elétrica. Além disso, toda a porção retirada do colo do útero pode ser avaliada pelo patologista e definir com exatidão o grau de extensão da lesão e excluir doença invasora ou microinvasora [95].

O procedimento de conização também pode ser realizado por cirurgia de alta frequência (CAF) que consiste na excisão cervical com uma alça de eletrocautério capaz de remover uma porção significativa do colo para análise patológica e tratamento da maioria das lesões displásicas visíveis na ectocervice. O aparelho de eletrocautério utilizado corta e coagula simultaneamente sem que ocorra grande dano térmico ao tecido removido. Possui a vantagem de menor risco de sangramento, possibilidade de ser realizado de forma ambulatorial e com anestesia local, além do menor custo. No nosso centro é realizado com anestesia geral e em bloco cirúrgico. Esta técnica ganhou muito espaço no tratamento das lesões do colo uterino e é, atualmente, o método de escolha para o tratamento das lesões cervicais devido à sua alta eficácia e baixo risco de complicações. Entre as contra indicações para esse método estão a suspeita de lesão invasora, lesão com extensão importante para o canal cervical, reconização e nas lesões glandulares [96,97].

Além de remover a lesão promovendo o controle local da doença, a CAF fornece material patológico de boa qualidade ao patologista para determinar a extensão da doença. O risco de dano térmico com comprometimento das margens da peça cirúrgica existe e merecedo especial do cirurgião durante a execução do procedimento.

A conização do colo do útero também pode ser realizada com o aparelho de laser com eficácia semelhante à técnica tradicional, porém devido ao alto custo e por ser tecnicamente difícil de ser realizada, é pouco utilizada. Em diversos centros esta técnica não está disponível [1,6].

A maior parte dos centros de referência de tratamento das patologias cervicais realiza a conização por alguma das modalidades descritas previamente após a confirmação diagnóstica de displasia de alto grau em biópsia da lesão. Em casos específicos, a conização também é realizada para o manejo das displasias de baixo grau. Os protocolos de “ver e tratar”, quando não se realiza biópsia previamente ao tratamento, também possuem extenso embasamento científico e são realizados rotineiramente em muitos centros, porém não é a prática adotada por nenhum local de referência no nosso estado e não será descrito nesse estudo [25].

Independente da técnica cirúrgica utilizada, a conização possui risco de recidiva após a cirurgia, além do risco da necessidade de novo procedimento por persistência de doença não retirada na primeira cirurgia. Considera-se doença residual aquela alteração identificada no primeiro ano após o tratamento e recidiva quando a alteração surge após esse período. Os índices de recidiva variam muito entre os estudos e estimativas de cada centro, oscilando entre 5 a 60 % [98]. É considerado como principal fator de risco para a recidiva a retirada incompleta da lesão, permitindo o desenvolvimento de doença residual. Nos casos de margens comprometidas da lesão, até 2/3 das pacientes poderão apresentar progressão da lesão necessitando novo tratamento [99].

## MÉTODOS ABLATIVOS

Os métodos ablativos (crioterapia, termocoagulação ou laser) utilizam uma energia para destruir a zona de transformação alterada. Não existe nenhuma evidência científica que determine se são mais ou menos efetivos que os métodos excisionais e a escolha terapêutica será baseada em eventos adversos, custo e conveniência de cada local [25].

A grande crítica com relação aos tratamentos ablativos é a limitação em fornecer peça cirúrgica para análise. Portanto, uma avaliação e seleção criteriosa dos casos antes da escolha terapêutica são essenciais para o sucesso no tratamento. Nas mulheres em que a doença invasora ou microinvasora é suspeita, a opção excisional sempre deverá ser a escolhida, bem como nos casos de dúvidas diagnósticas, doença glandular ou dentro do canal cervical.

Um estudo evidenciou o risco de doença invasora oculta ou doença glandular oculta detectado por conização em 1189 pacientes. Neste estudo, 6 pacientes (0,5%) apresentaram doença escamosa microinvasora e 15 (1,3%) adenocarcinoma *in situ*. No entanto, estas pacientes foram avaliadas previamente a conização apenas com citologia cervical e colposcopia e a realização de biópsias não foi realizada de rotina previamente a conização, limitando o achado [100]. Outra série de casos avaliou 3738 pacientes submetidas à ablação com laser e reportou apenas 9 casos (0.24%) de doença invasora durante o seguimento [101].

Com relação à doença glandular também existe a preocupação nos tratamentos ablativos, pois podem estar localizadas dentro do canal cervical e, frequentemente, não são

contínuas (*skip lesions*). Nestes casos, a biópsia dirigida por colposcopia pode ser insuficiente para o diagnóstico [100].

A Sociedade Americana de colposcopia e patologia cervical inclui os tratamentos ablativos como modalidades terapêuticas adequadas para o tratamento de pacientes com NIC 1 persistente após 2 ou mais anos e para os casos bem selecionados (como já descrito previamente) de NIC 2 ou 3. Segundo as diretrizes internacionais, as pacientes candidatas à tratamento ablativo não devem apresentar suspeita de doença invasora ou endocervical [24]. Por este motivo é necessário satisfazer os seguintes critérios abaixo:

- colposcopia adequada e satisfatória (visualização de toda a junção escamo colunar)
- biópsia confirmando a presença e o tipo de lesão (apenas a citologia não é satisfatória)
- ausência de lesão endocervical em colposcopia ou curetagem de canal endocervical
- ausência de disparidade diagnóstica entre os métodos utilizados

Apesar de não existir dados com relação às pacientes gestantes, os métodos ablativos devem ser evitados neste grupo devido a potenciais riscos obstétricos.

A crioterapia e a termocoagulação são procedimentos ambulatoriais, já a eletrocoagulação ou a ablação por laser são tratamentos dolorosos e necessitam anestesia geral em ambiente cirúrgico. Não são necessários exames laboratoriais, culturais ou profilaxia antibiótica para nenhuma modalidade [6].

As lesões intraepiteliais podem se estender para dentro das criptas glandulares e, portanto, todos os métodos ablativos utilizados precisam atingir uma profundidade mínima de 4 mm em qualquer técnica utilizada. Assim, teremos mais de 99% de eficácia no tratamento das lesões [102].

- a) Crioterapia:** utiliza um gás refrigerante (dióxido de carbono ou óxido nitroso) para congelar a cérvix através de um dispositivo metálico. A temperatura deverá atingir -20 graus Celsius para cristalizar a água intracelular e destruir a lesão. Não existe consenso quanto ao melhor formato de dispositivo utilizado e um estudo randomizado que avaliou 117 pacientes não identificou diferença no tratamento utilizando os diversos formatos de dispositivos disponíveis para a crioterapia

[103]. Por outro lado, quando comparado os gases utilizados, o óxido nitroso parece ser superior ao dióxido de carbono para penetrar nos tecidos [104,105]. Esta técnica apresenta a limitação de necessidade constante de suprimentos gasosos com custo considerável e não disponível em centros remotos.

- b) Laser de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>):** só deve ser realizado por profissionais treinados. O laser é direcionado na lesão cervical sob visualização coloscópica. A água presente nos tecidos absorve o laser e o tecido é destruído por vaporização. Para ser efetivo é necessário que a penetração tecidual atinja em torno de 5mm. A técnica varia conforme o cirurgião e não existem estudos comparando as diversas formas de aplicação do laser. Atualmente, a maior parte dos cirurgiões prefere técnicas que diminuam o risco de dano aos tecidos adjacentes a lesão [106].
- c) Diatermia (eletrocoagulação):** esta técnica significa aquecimento induzido por eletricidade. Destrói o tecido cervical através de um dispositivo conectado a um gerador de corrente elétrica. Em geral, necessita anestesia devido a dor que gera na paciente. Não existe consenso quanto ao melhor valor de corrente elétrica, em geral 30 a 35 watts é o suficiente [107,108].
- d) Termocoagulação:** por ser este método o objetivo do nosso estudo, será abordado em um tópico separado.

Todos os métodos ablativos citados são efetivos e com baixas taxas de recidiva ou persistência de doença (inferior a 10%) em mais de 5 anos de seguimento [109-111].

As taxas de complicações também são baixas, em torno de 1 a 2 % [111]. Entre as complicações mais comuns podemos citar o aumento da secreção vaginal após a crioterapia e a diatermia e a hemorragia após o laser. A secreção vaginal aumentada pode permanecer por até algumas semanas após o tratamento, já as complicações hemorrágicas tendem a ocorrer nas primeiras horas ou dias após o tratamento. O risco de infecção pélvica é pequeno [6,112].

Todas as modalidades de tratamento ablativo modificam menos a cérvix uterina tratada do que os tratamentos excisionais e este motivo é muitas vezes o principal na escolha destes tratamentos. Ou seja, o fato de modificarem menos o colo uterino tem repercussões no acompanhamento posterior e melhor desfecho obstétrico. No entanto, alguns tratamentos ablativos também podem gerar repercussões no colo uterino tratado. As maiores séries de casos descritos relatam risco de estenose cervical em torno de 1% nas pacientes tratadas com laser ou crioterapia [113,114].

### **A escolha do método- ablativo x excisional**

A grande diferença para os defensores dos métodos excisionais é o fornecimento de material anatómico patológico. No entanto, nas pacientes bem avaliadas com as características descritas previamente, ambas as modalidades terapêuticas podem ser utilizadas com taxa de sucesso bastante semelhantes. Não existe nenhuma evidência científica importante de que um tipo de tratamento seja superior ao outro e a escolha será feita individualmente obedecendo às características pessoais de cada paciente bem como da disponibilidade e experiência de cada centro médico. Apesar de escassa evidência científica, uma metanálise avaliou algumas modalidades terapêuticas entre si. Este estudo avaliou a ablação por laser comparada ao LEEP e não demonstrou diferença significativa na efetividade dos métodos (OR 1,0, 95% IC 0,6-1,6). Quando o laser foi comparado à crioterapia também não foi detectada diferença (OR 0,96, 95% IC 0,67- 1,36) [6].

O único ensaio clínico randomizado que comparou LEEP com a crioterapia avaliou 400 pacientes com lesões de alto grau (NIC 2 ou 3) e demonstrou uma maior taxa de persistência ou recorrência da doença nas pacientes tratadas com o método ablativo (12 *versus* 4%) [115]. Demonstrando a discrepância entre as limitadas referências disponíveis comparando os métodos.

Por outro lado, uma grande literatura especializada demonstra que os métodos excisionais estão associados com aumento do risco de desfechos obstétricos desfavoráveis quando comparados aos métodos ablativos. Grandes estudos observacionais demonstraram maior risco de perda gestacional de segundo trimestre, ruptura prematura de membranas e parto prematuro. Além disso, quando os métodos excisionais foram comparados entre si, o LEEP mostrou superioridade em relação ao cone tradicional nos desfechos obstétricos [116-118]. Esses dados precisam ser apresentados às pacientes e utilizados na escolha do melhor método para tratamento das lesões cervicais de acordo com cada caso.

Outros tratamentos também podem ser utilizados para o manejo das neoplasias intraepiteliais do colo do útero. Entre eles a terapia fotodinâmica, inibidores da ciclooxigenase, vacinas, agentes tópicos como ácido retinóico e cidofovir [119-122]. No entanto, são opções ainda experimentais. A histerectomia não é a primeira escolha para o

tratamento das displasias cervicais devido a sua maior morbidade, no entanto, em casos selecionados, pode ser utilizada.

Qualquer que seja a modalidade terapêutica, ablativa ou excisional, o tratamento das displasias cervicais reduz o risco de desenvolvimento do câncer cervical em torno de 95%. No entanto, o risco de desenvolvimento de doença invasora nas pacientes tratadas, permanece superior ao risco da população geral, exigindo um seguimento adequado após o tratamento [123-125].

Independente do tipo de tratamento, alguns fatores são responsáveis pela maior taxa de recorrência ou persistência de doença e devem ser utilizados para programar o acompanhamento das pacientes. Entre eles, os principais fatores são: tamanho da lesão, envolvimento das glândulas endocervicais, margens comprometidas nos tratamentos excisionais e persistência da infecção viral pelo HPV [6,95,126,127].



## 2.4 Termocoagulação (*Cold Coagulation*):

A coagulação a frio utiliza um gerador elétrico portátil leve (3kg), desenvolvido por Kurt Semm na Alemanha em 1966, para aquecer uma sonda entre 90 a 120°C, que é aplicada no colo do útero por aproximadamente 40 - 60 segundos para destruir a zona de transformação alterada. O aparelho foi usado inicialmente por Semm para a destruição das lesões benignas, mas tem sido usado para o tratamento da NIC de alto grau desde 1970. O aparelho é utilizado como um procedimento ambulatorial e sem anestesia. (Figura 8)

**Figura 8 - Aparelho de Semm para Termocoagulação**



Todos os graus de displasia cervical podem ser tratados através da termocoagulação. Os critérios para a utilização do aparelho na zona de transformação alterada são bem estabelecidos e incluem: lesão totalmente visível, ambos os limites endo e ectocervicais da zona de transformação precisam ser visualizados. No caso de suspeita de lesão microinvasora ou glandular a excisão da zona de transformação é mandatória [128].

Com base em 343 biópsias de conizações, foi demonstrado que a profundidade média das criptas envolvidos nas NICs foi de 1,24mm, assim, uma profundidade de destruição de 3mm seria suficiente para erradicar todas as criptas envolvidas em 95% dos casos, e com destruição de 3,8mm em 98% [129]. Semm, utilizando o coagulante frio descobriu que uma aplicação poderia conseguir uma profundidade da destruição variando de 2.5 – 4 mm após o tratamento a 100 °C por 30 segundos, e sempre superior a 4mm após tratamento a 120°C por 30 segundos. Portanto, é razoável concluir que a destruição do tecido superior a 4mm de profundidade pode ser obtida no epitélio cervical após tratamento a 100°C por aproximadamente 45 segundos [128-130].

Dados históricos de estudos mostram que as taxas de cura da NIC após a coagulação a frio variam entre 93-99%, dependendo do tamanho da lesão, grau histológico e do número de aplicações do tratamento [109,111,131-136].

Em um grande estudo que avaliou 1628 mulheres com NIC 3, na Escócia, a taxa de cura de 95% após uma única aplicação da termocoagulação foi relatada. Nesse estudo, obtiveram-se taxas de controle superior a 80% quando os pacientes com NIC recorrentes (devido à falha do primeiro curso de coagulação a frio) foram submetidos a tratamento pela segunda vez [111].Loobuyck estudou em 1993, 680 pacientes com NIC 2 e detectou uma taxa de cura de 96.1 % após uma única aplicação da Termocoagulação e de 99% quando a aplicação foi repetida nos casos refratários. Em sua avaliação, nenhuma paciente desenvolveu câncer cervical durante o acompanhamento e apenas 1 % teve recidiva da NIC de alto grau [133].

Estudos recentes por todo o mundo apontam para a efetividade da Termocoagulação no tratamento das displasias cervicais. Grubisic avaliou pacientes tratadas com LEEP, conização tradicional ou Termocoagulação na Croácia e não detectou diferença significativa entre os grupos durante o acompanhamento [137]. O'Dwyer também afirmou em 2013 a

validade de um método simples e efetivo, a termocoagulação, para o tratamento das displasias cervicais [138].

Parry-Smith revisou retrospectivamente 557 pacientes tratadas com coagulação a frio para displasia cervical entre 2001 e 2011 no Reino Unido. A taxa de cura após 12 meses de seguimento foi de 95,7 % concluindo como opção adequada e segura para as pacientes sem suspeita de lesão invasora [139].

A validade de qualquer tratamento depende não só da sua efetividade, mas também da sua segurança que depende de fatores como os eventos adversos e taxa de complicações. Segundo os dados da publicação de Duncan, apenas 1 % das pacientes tratadas com o aparelho de Semm reclamaram de secreção vaginal aumentada e 3,5 % tiveram sangramento aumentado. O risco aumentado de infecção pélvica não foi detectado e a taxa de estenose do canal cervical foi evidenciada em apenas 1 % das pacientes [132].

Singh relatou em 1988 que todas as pacientes tratadas toleraram bem o tratamento sem desconforto [140]. Hussein em 1985 também não reportou eventos adversos significativos bem como Farquharson na sua série de 714 pacientes tratadas e Goodman em 1991 [141-143].

Diversas outras publicações avaliando os efeitos colaterais, como dor, ansiedade, sangramento pós-tratamento, secreção vaginal aumentada, doença inflamatória pélvica (DIP) e estenose cervical, concluíram serem estes insignificantes indicando que a termocoagulação é um tratamento seguro e aceitável para as mulheres [109,111,131-136].

Muitas mulheres que necessitam de tratamento para as displasias cervicais são jovens e ainda não completaram a sua prole. Por esse motivo, é essencial que o tratamento tenha mínimas repercussões na sua fertilidade e no seu futuro obstétrico.

Em um grande grupo de 1628 mulheres tratadas com a Termocoagulação, uma taxa de concepção de 94% em 2 anos de seguimento foi relatada [111]. Outras séries de casos com 924 e 71 respectivamente, também não demonstrou pior desfecho obstétrico [131,144].

O tratamento imediato (ver e tratar) com a Termocoagulação pode resultar em ocultação de cânceres invasivos e lesões glandulares em uma pequena proporção dos casos, que podem ser, inadvertidamente e inadequadamente, tratadas. Realizar biópsia antes do tratamento fornece uma rede de segurança em tais casos.

O Termocoagulador de Semm é pequeno, leve e portátil e não despende de muita energia elétrica. O seu funcionamento é simples, silencioso e durante o tratamento a temperatura de 100°C por 30-45 segundos é suficiente para produzir carbonização. A conseqüente ausência de fumaça e cheiro evita o custo adicional da aspiração e contribui para uma alta aceitabilidade dos profissionais de saúde e pacientes. A maioria das mulheres relata achar o tratamento desconfortável, mas tolerável, devido à curta duração não necessitando nenhum tipo de anestesia. Sangramento no pós-operatório não é um problema para a maioria dos casos tratados e a fertilidade parece não estar prejudicada.

## ESTRATÉGIAS DE BUSCA DA INFORMAÇÃO

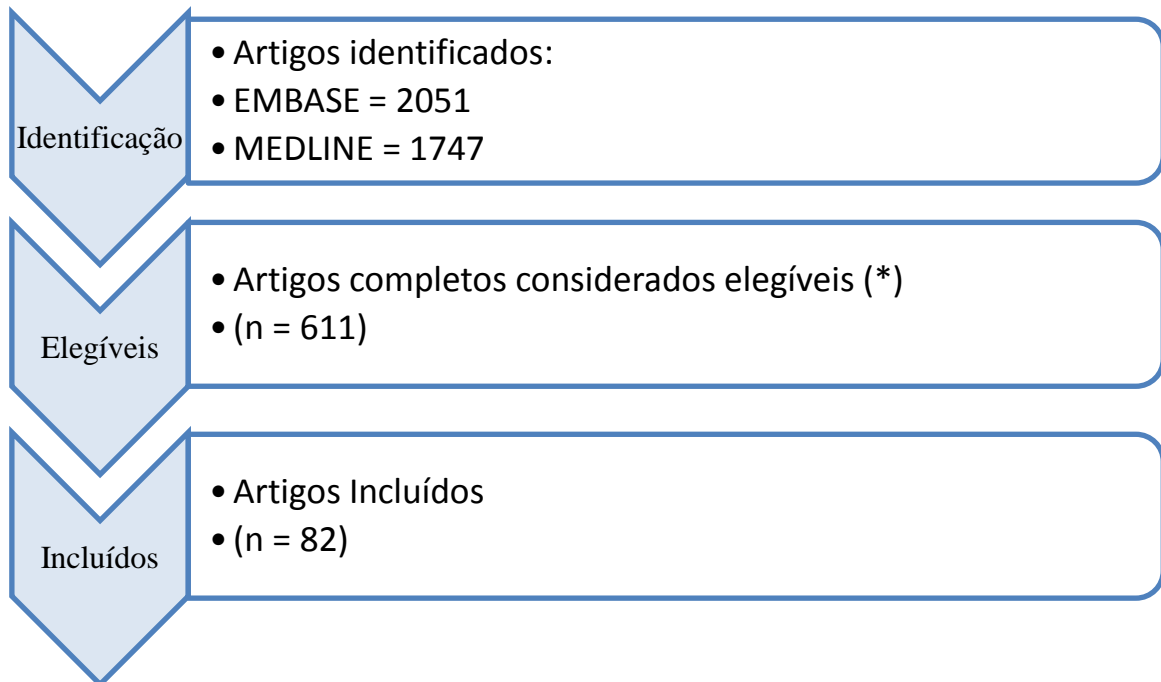
Foram utilizadas para busca de periódicos as seguintes bases de dados:

- Pubmed ([www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed));
- Lilacs (<http://www.lilacs.bvsalud.org>).

Foram selecionados os artigos que apresentavam dados sobre o tratamento das Neoplasias Intraepiteliais Cervicais e sobre a termocoagulação. Especificamente selecionados artigos sobre tratamentos ablativos e excisionais das neoplasias intraepiteliais cervicais e termocoagulação com aparelho de Semm. Por último, tentamos localizar estudos que combinassem estas duas variáveis.

**Figura 9 - Palavras-chave**

<b>Palavras-chave utilizadas</b>
Cervical intraepithelial neoplasia
Uterine cervical dysplasia
Cervical câncer
HPV
Cold knife conization
LEEP
Cryotherapy
Cold coagulation
Electrosurgery

**Figura 10 -Diagrama de estratégia de busca**

\* Razões de exclusão dos artigos:

- Sem tratamento ou desfechos de interesse
- Ausência de informação diagnóstica pré tratamento sobre biópsia confirmatória
- Populações com imunodeficiências ou gestantes
- Artigos envolvendo desfechos em pacientes com NIC 1
- Tradução não disponível (Norueguês ou Japonês)
- Artigos não disponíveis na íntegra

## JUSTIFICATIVA

O controle do câncer de colo de útero deve ser primordial em países em desenvolvimento como o Brasil pela enorme população de mulheres atingidas. Além de políticas de rastreamento efetivas e abrangentes, o diagnóstico e tratamento precoce das lesões intraepiteliais de alto grau precursoras do Câncer de colo uterino são armas indispensáveis para o sucesso.

A avaliação constante dos tipos de tratamento das pacientes disponíveis em cada país deve motivar as pesquisas, pois pode alterar, drasticamente, a conduta. Sabe-se que apesar de a Termocoagulação ser declaradamente um método simples e eficaz no tratamento ambulatorial de mulheres com NIC a base publicada, como demonstrada previamente, para a sua efetividade e segurança vem quase exclusivamente dos países desenvolvidos. Além disso, a sobrevida das pacientes com câncer do colo uterino sofreu pouca alteração nos últimos anos nos países pouco desenvolvidos, apesar do enorme avanço de conhecimento. Diante desse fato, acredita-se que avaliar outras modalidades terapêuticas, que não estão sendo avaliadas, possa exercer papel importante no prognóstico destas pacientes.

Considerando as informações na literatura, evidencia-se que existem poucas informações sobre a eficácia da Termocoagulação com base em estudos de grande escala nos países em desenvolvimento e nenhum dado significativo de sua utilização no Brasil. Assim, parece ser justificável responder qual o papel da Termocoagulação no tratamento das pacientes com lesões intraepiteliais de alto grau no Brasil.

Considerando que as informações na literatura são escassas, ou até mesmo, ausentes em determinadas populações e que esses conhecimentos são essenciais, realizamos um Estudo de Coorte para avaliar a efetividade e segurança da termocoagulação nas lesões intraepiteliais de alto grau do colo do útero.

## **OBJETIVOS**

### **Geral**

Avaliar a efetividade e segurança da termocoagulação através do aparelho de SEMM nas pacientes com displasia de alto grau (NIC 2 e NIC 3) no colo uterino confirmada por biópsia atendidas no ambulatório de ginecologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre no período de janeiro de 2013 a dezembro de 2013.

### **Específico**

Avaliar a taxa de cura das displasias de alto grau tratadas com termocoagulação através do aparelho de Semm com exames citopatológicos e colposcópicos aos 6 e 12 meses.

Avaliar a presença de eventos adversos nas pacientes com displasia de alto grau tratadas com termocoagulação através do aparelho de Semm.



## BIBLIOGRAFIA

1. Instituto Nacional do Câncer [homepage na internet]. Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero. Último acesso em março de 2015. Disponível em [http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acoes\\_programas/site/home/nobrasil/programa\\_nacional\\_controle\\_cancer\\_colo\\_uterio](http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acoes_programas/site/home/nobrasil/programa_nacional_controle_cancer_colo_uterio).
2. Arrossi S, Sankaranarayanan R, Parkin DM. Incidence and mortality of cervical cancer in Latin America. *Salud Publica Mex.* 2003;45 Suppl 3:S306-14.
3. Waggoner SE. Cervical cancer. *Lancet.* 2003 Jun 28;361(9376):2217-25.
4. Berkowitz RP. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Obstet Gynecol.* 2012 Aug;122 (2 Pt 1):393.
5. Sankaranarayanan R, Budukh AM, Rajkumar R. Effective screening programmes for cervical cancer in low- and middle-income developing countries. *Bulletin of the World Health Organization.* 2001;79(10):954-62.
6. Martin-Hirsch PP, Paraskevaidis E, Bryant A, Dickinson HO. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *The Cochrane database of systematic reviews.*2013; 12:CD001318.
7. Sellors J, Lewis K, Kidula N, Muhombe K, Tsu V, Herdman C. Screening and management of precancerous lesions to prevent cervical cancer in low-resource settings. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2003 Jul-Sep;4(3):277-80.
8. Sankaranarayanan R, Rajkumar R, Esmey PO, Fayette JM, Shanthakumary S, Frappart L, et al. Effectiveness, safety and acceptability of 'see and treat' with cryotherapy by nurses in a cervical screening study in India. *British journal of cancer.* 2007 Mar 12;96(5):738-43.
9. Nene BM, Hiremath PS, Kane S, Fayette JM, Shastri SS, Sankaranarayanan R. Effectiveness, safety, and acceptability of cryotherapy by midwives for cervical intraepithelial neoplasia in Maharashtra, India. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics.* 2008 Dec;103(3):232-6.
10. Franco EL, Campos Filho N, Villa LL, Torloni H. Correlation patterns of cancer relative frequencies with some socioeconomic and demographic indicators in Brazil: an ecologic study. *International journal of cancer.* 1988 Jan 15;41(1):24-9.

11. Bermudez A. Can we do the same in the developing world? *Gynecol Oncol*. 2005 Dec;99(3 Suppl 1):S192-6.
12. PAHO P. *Cervical Cancer in Latin America and the Caribbean. Fact Sheet*. 2001.
13. Freitas F MC, Rivoire WA, Passos EP. *Rotinas em Ginecologia*. 5 ed. Porto Alegre: Artmed; 2006.
14. Chew GK, Jandial L, Paraskevaidis E, Kitchener HC. Pattern of CIN recurrence following laser ablation treatment: long-term follow-up. *Int J Gynecol Cancer*. 1999 Nov;9(6):487-90.
15. DISAIA PJ CW. *Clinical Gynecology Oncology*. 6 ed. ST. Louis: Mosby; 2002.
16. ROCK JA TJ. Câncer do Colo Uterino. *Ginecologia Operatória*. 1999(8):1121-91.
17. Day NE. Effect of cervical cancer screening in Scandinavia. *Obstet Gynecol*. 1984 May;63(5):714-8.
18. PAPANICOLAOU G TH. *Diagnosis of Uterine cancer by Vaginal Smear*. Common Wealth Fund. 1943.
19. Gustafsson L, Ponten J, Zack M, Adami HO. International incidence rates of invasive cervical cancer after introduction of cytological screening. *Cancer Causes Control*. 1997 Sep;8(5):755-63.
20. Adami HO, Ponten J, Sparen P, Bergstrom R, Gustafsson L, Friberg LG. Survival trend after invasive cervical cancer diagnosis in Sweden before and after cytologic screening. 1960-1984. *Cancer*. 1994 Jan 1;73(1):140-7.
21. Arulkumaran S. FIGO Triennial Congress: the World Congress in Gynecology and Obstetrics. *Int J Gynaecol Obstet*. 2004 Aug;86(2):217-23.
22. zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer*. 2002 May;2(5):342-50.
23. ACOG practice bulletin. Diagnosis and treatment of cervical carcinomas. Number 35, May 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet*. 2002 Jul;78(1):79-91.
24. Wright TC, Jr., Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol*. 2007 Oct;197(4):346-55.
25. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis*. 2013; Apr;17(5 Suppl 1):S1-S27.

26. Siriaree S, Srisomboon J, Kietpeerakool C, Khunamornpong S, Siriaunkgul S, Natpratan A, et al. High-grade squamous intraepithelial lesion with endocervical cone margin involvement after cervical loop electrosurgical excision: what should a clinician do? *AsianPac J Cancer Prev.* 2006 Jul-Sep;7(3):463-6.
27. Diretrizes Brasileira para o rastreamento do câncer do colo do útero. 2011. Disponível em pdf. [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/rastreamento\\_cancer\\_colo\\_uterio.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/rastreamento_cancer_colo_uterio.pdf)
28. Lunt R. Worldwide early detection of cervical cancer. *Obstet Gynecol.* 1984 May;63(5):708-13.
29. Devesa SS. Descriptive epidemiology of cancer of the uterine cervix. *Obstet Gynecol.* 1984 May;63(5):605-12.
30. Rellihan MA, Dooley DP, Burke TW, Berkland ME, Longfield RN. Rapidly progressing cervical cancer in a patient with human immunodeficiency virus infection. *Gynecol Oncol.* 1990 Mar;36(3):435-8.
31. Shy K, Chu J, Mandelson M, Greer B, Figge D. Papanicolaou smear screening interval and risk of cervical cancer. *Obstet Gynecol.* 1989 Dec;74(6):838-43.
32. KH M. Carcinoma of the cervix : a pathological and clinical study with particular reference to the relative malignancy of the neoplastic process as indicated by the predominant type of cancer cell. *Bull John Hopkins Hosp.* 1923;34:141.
33. Wentz WB, Reagan JW. Survival in cervical cancer with respect to cell type. *Cancer.* 1959 Mar-Apr;12(2):384-8.
534. Reagan JW, Wentz WB. Changes in the mouse cervix antedating induced cancer. *Cancer.* 1959 Mar-Apr;12(2):389-95.
35. Zbroch T, Grzegorz Knapp P, Knapp PA. Verrucous carcinoma of the cervix--diagnostic and therapeutic difficulties with regards to HPV status. Case report. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2005;26(2):227-30.
36. Pantanowitz L, Upton MP, Wang HH, Nasser I. Cytomorphology of verrucous carcinoma of the cervix. A case report. *Acta Cytol.* 2003 Nov-Dec;47(6):1050-4.
37. Chung HH, Jang MJ, Jung KW, Won YJ, Shin HR, Kim JW, et al. Cervical cancer incidence and survival in Korea: 1993-2002. *Int J Gynecol Cancer.* 2006 Sep-Oct;16(5):1833-8.
38. Ihekweazu C. Worldwide distribution of HPV types in women with normal cervical cytology and in women with cervical adenocarcinoma. *Euro Surveill.* 2006;11(3):E060323 6.

39. Wang SS, Sherman ME, Silverberg SG, Carreon JD, Lacey JV, Jr., Zaino R, et al. Pathological characteristics of cervical adenocarcinoma in a multi-center U.S.-based study. *Gynecol Oncol.* 2006 Nov;103(2):541-6.
40. Schmidt D. [Cervical carcinoma. Current aspects of diagnosis and therapy]. *Pathologe.* 2005 Jul;26(4):253-4.
41. Fadare O. Uncommon sarcomas of the uterine cervix: a review of selected entities. *Diagn Pathol.* 2006;1:30.
42. Iida T, Yasuda M, Kajiwara H, Minematsu T, Osamura RY, Itoh J, et al. Case of uterine cervical carcinosarcoma. *J Obstet Gynaecol Res.* 2005 Oct;31(5):404-8.
43. STENCHEVER MA DW, HERBST A, MISHELL DR. *Comprehensive Gynecology.* 4 ed. ST LOUIS: MOSBY; 2001.
44. Alvarez RD, Helm CW, Edwards RP, Naumann RW, Partridge EE, Shingleton HM, et al. Prospective randomized trial of LLETZ versus laser ablation in patients with cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol.* 1994 Feb;52(2):175-9.
45. Luesley DM, Cullimore J, Redman CW, Lawton FG, Emens JM, Rollason TP, et al. Loop diathermy excision of the cervical transformation zone in patients with abnormal cervical smears. *Bmj.* 1990 Jun 30;300(6741):1690-3.
46. Benedet JL, Bender H, Jones H, 3rd, Ngan HY, Pecorelli S. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet.* 2000 Aug;70(2):209-62.
47. Creasman WT, Kohler MF. Is lymph vascular space involvement an independent prognostic factor in early cervical cancer? *Gynecol Oncol.* 2004 Feb;92(2):525-9.
48. Peters WA, 3rd, Liu PY, Barrett RJ, 2nd, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol.* 2000 Apr;18(8):1606-13.
49. Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med.* 1999 Apr 15;340(15):1137-43.
50. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Muderspach LI, Chafe WE, Suggs CL, 3rd, et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med.* 1999 Apr 15;340(15):1154-61.

51. Barter JF, Soong SJ, Shingleton HM, Hatch KD, Orr JW, Jr. Complications of combined radical hysterectomy-postoperative radiation therapy in women with early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 1989 Mar;32(3):292-6.
52. Perez CA, Kao MS. Radiation therapy alone or combined with surgery in the treatment of barrel-shaped carcinoma of the uterine cervix (stages IB, IIA, IIB). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1985 Nov;11(11):1903-9.
53. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med.* 1999 Apr 15;340(15):1144-53.
54. Sardi JE, Giaroli A, Sananes C, Ferreira M, Soderini A, Bermudez A, et al. Long-term follow-up of the first randomized trial using neoadjuvant chemotherapy in stage Ib squamous carcinoma of the cervix: the final results. *Gynecol Oncol.* 1997 Oct;67(1):61-9.
55. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, Lentz SS, Muderspach LI, Zaino RJ. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol.* 1999 May;73(2):177-83.
56. Marnitz S, Kohler C, Roth C, Fuller J, Hinkelbein W, Schneider A. Is there a benefit of pretreatment laparoscopic transperitoneal surgical staging in patients with advanced cervical cancer? *Gynecol Oncol.* 2005 Dec;99(3):536-44.
57. Hertel H, Kohler C, Elhawary T, Michels W, Possover M, Schneider A. Laparoscopic staging compared with imaging techniques in the staging of advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2002 Oct;87(1):46-51.
58. PECORELLI S CW, PETTERSSON F, et al. FIGO ANNUAL REPORT ON THE RESULTS OF TREATMENT IN GYNAECOLOGICAL CANCER. *J EPIDEMIOL BOESTATISTICS.* 1998;23.
59. Trattner M, Graf AH, Lax S, Forstner R, Dandachi N, Haas J, et al. Prognostic factors in surgically treated stage ib-iib cervical carcinomas with special emphasis on the importance of tumor volume. *Gynecol Oncol.* 2001 Jul;82(1):11-6.
60. Piver MS, Chung WS. Prognostic significance of cervical lesion size and pelvic node metastases in cervical carcinoma. *Obstet Gynecol.* 1975 Nov;46(5):507-10.
61. Patsner B, Sedlacek TV, Lovecchio JL. Para-aortic node sampling in small (3-cm or less) stage IB invasive cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 1992 Jan;44(1):53-4.

62. Chung CK, Nahhas WA, Zaino R, Stryker JA, Mortel R. Histologic grade and lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol.* 1981 Dec;12(3):348-54.
63. Shimada M, Kigawa J, Takahashi M, Minagawa Y, Okada M, Kanamori Y, et al. Stromal invasion of the cervix can be excluded from the criteria for using adjuvant radiotherapy following radical surgery for patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2004 Jun;93(3):628-31.
64. Allam M, Feely C, Millan D, Nevin J, Davis J, Siddiqui N. Depth of cervical stromal invasion as a prognostic factor after radical surgery for early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2004 Jun;93(3):637-41.
65. Rutgers JL, Mattox TF, Vargas MP. Angiogenesis in uterine cervical squamous cell carcinoma. *Int J Gynecol Pathol.* 1995 Apr;14(2):114-8.
66. Gaffney DK, Haslam D, Tsodikov A, Hammond E, Seaman J, Holden J, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) and vascular endothelial growth factor (VEGF) negatively affect overall survival in carcinoma of the cervix treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 Jul 15;56(4):922-8.
67. Lee IJ, Park KR, Lee KK, Song JS, Lee KG, Lee JY, et al. Prognostic value of vascular endothelial growth factor in Stage IB carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002 Nov 1;54(3):768-79.
68. SaúdeMd. Prevenção do Câncer de colo de útero- Manual técnico. 2002. Disponível em [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/manual\\_profissionaisdesaude.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/manual_profissionaisdesaude.pdf)
69. Campos NG, Burger EA, Sy S, Sharma M, Schiffman M, Rodriguez AC, et al. An Updated Natural History Model of Cervical Cancer: Derivation of Model Parameters. *American journal of epidemiology.* 2014 Jul 31.
70. Longworth MS, Laimins LA. Pathogenesis of human papillomaviruses in differentiating epithelia. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2004 Jun;68(2):362-72.
71. Hebner CM, Laimins LA. Human papillomaviruses: basic mechanisms of pathogenesis and oncogenicity. *Rev Med Virol.* 2006 Mar-Apr;16(2):83-97.
72. Zheng ZM, Baker CC. Papillomavirus genome structure, expression, and post-transcriptional regulation. *Front Biosci.* 2006;11:2286-302.
73. Doorbar J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci (Lond).* 2006 May;110(5):525-41.
74. Gross G. [To prevent HPV-associated neoplasia]. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946).* 2014; Aug;139(31-32):1605.

75. Koss LG, Stewart F, Foote FW, Jordan MJ, Bader GM, Day E. Some Histological Aspects of Behavior of Epidermoid Carcinoma in Situ and Related Lesions of the Uterine Cervix. a Long-Term Prospective Study. *Cancer*. 1963 Sep;16:1160-211.
76. Knapp R. Principles and Practice of Gynecologic Oncology. New York: McGraw- Hill Inc; 1993.
77. Krebs H. Milestones in HPV Research In: Company JL, editor. Clinics Obstetrics and Gynecology. Pennsylvania; 1989.
78. Meisels A, Fortin R, Roy M. Condylomatous lesions of the cervix. II. Cytologic, colposcopic and histopathologic study. *Acta Cytol*. 1977 May-Jun;21(3):379-90.
79. Campion MJ. Clinical manifestations and natural history of genital human papillomavirus infection. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. 1987 Jun;14(2):363-88.
80. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *American journal of clinical pathology*. 2012; Apr;137(4):516-42.
81. Fontaine PL, Saslow D, King VJ. ACS/ASCCP/ASCP guidelines for the early detection of cervical cancer. *American family physician*. 2012; Sep 15;86(6):501, 6-7.
82. RM R. Natural History of Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Clin Obstet Gynecol*. 1967;10:748.
83. Franco EL, Schlecht NF, Saslow D. The epidemiology of cervical cancer. *Cancer J*. 2003 Sep-Oct;9(5):348-59.
84. Monson J, Bosch FX, Coursaget P, Cox JT, Franco E, Frazer I, et al. Cervical cancer control, priorities and new directions. *Int J Cancer*. 2004 Jan 20;108(3):329-33.
85. Obstetrícia FBdAdGe. Neoplasia Intraepitelial Cervical (diagnóstico e tratamento). Manual de Orientação Trato Genital Inferior. FEBRASGO. 2010.
86. Waxman AG, Chelmon D, Darragh TM, Lawson H, Moscicki AB. Revised terminology for cervical histopathology and its implications for management of high-grade squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Obstet Gynecol*. 2012; Dec;120(6):1465-71.
87. Castle PE, Schiffman M, Wheeler CM, Solomon D. Evidence for frequent regression of cervical intraepithelial neoplasia-grade 2. *Obstet Gynecol*. 2009 Jan;113(1):18-25.
88. Nucci MR, Crum CP. Redefining early cervical neoplasia: recent progress. *Adv Anat Pathol*. 2007 Jan;14(1):1-10.

89. McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, Baranyai J, Medley G, Jones RW, et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2008 May;9(5):425-34.
90. Moscicki AB, Ma Y, Wibbelsman C, Darragh TM, Powers A, Farhat S, et al. Rate of and risks for regression of cervical intraepithelial neoplasia 2 in adolescents and young women. *Obstet Gynecol.* 2010; Dec;116(6):1373-80.
91. Moscicki AB, Schiffman M, Burchell A, Albero G, Giuliano AR, Goodman MT, et al. Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers. *Vaccine.* 2012; Nov 20;30 Suppl 5:F24-33.
92. McAllum B, Sykes PH, Sadler L, Macnab H, Simcock BJ, Mekhail AK. Is the treatment of CIN 2 always necessary in women under 25 years old? *Am J ObstetGynecol.* 2011;Nov;205(5):478 e1-7.
93. Matsumoto K, Oki A, Furuta R, Maeda H, Yasugi T, Takatsuka N, et al. Predicting the progression of cervical precursor lesions by human papillomavirus genotyping: a prospective cohort study. *International journal of cancer.* 2011; Jun 15;128(12):2898-910.
94. Chirenje ZM, Rusakaniko S, Akino V, Mlingo M. A randomised clinical trial of loop electrosurgical excision procedure (LEEP) versus cryotherapy in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *J ObstetGynaecol.* 2001 Nov;21(6):617-21.
95. Ghaem-Maghani S, Sagi S, Majeed G, Soutter WP. Incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia and risk of treatment failure: a meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2007 Nov;8(11):985-93.
96. Brismar S, Johansson B, Borjesson M, Arbyn M, Andersson S. Follow-up after treatment of cervical intraepithelial neoplasia by human papillomavirus genotyping. *Am J Obstet Gynecol.* 2009 Jul;201(1):17 e1-8.
97. Ryu A, Nam K, Kwak J, Kim J, Jeon S. Early human papillomavirus testing predicts residual/recurrent disease after LEEP. *J GynecolOncol.* 2012; Oct;23(4):217-25.
98. Baloglu A, Uysal D, Bezircioglu I, Bicer M, Inci A. Residual and recurrent disease rates following LEEP treatment in high-grade cervical intraepithelial lesions. *Archives of gynecology and obstetrics.* 2010 Jul;282(1):69-73.
99. 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; Feb;99(2):188-92.



100. Ferenczy A, Choukroun D, Arseneau J. Loop electrosurgical excision procedure for squamous intraepithelial lesions of the cervix: advantages and potential pitfalls. *Obstet Gynecol.* 1996 Mar;87(3):332-7.
101. Pearson SE, Whittaker J, Ireland D, Monaghan JM. Invasive cancer of the cervix after laser treatment. *Br J ObstetGynaecol.* 1989 Apr;96(4):486-8.
102. Abdul-Karim FW, Fu YS, Reagan JW, Wentz WB. Morphometric study of intraepithelial neoplasia of the uterine cervix. *Obstet Gynecol.* 1982 Aug;60(2):210-4.
103. Stienstra KA, Brewer BE, Franklin LA. A comparison of flat and shallow conical tips for cervical cryotherapy. *The Journal of the American Board of Family Practice / American Board of Family Practice.* 1999 Sep-Oct;12(5):360-6.
104. Mariategui J, Santos C, Taxa L, Jeronimo J, Castle PE. Comparison of depth of necrosis achieved by CO<sub>2</sub>- and N<sub>2</sub>O-cryotherapy. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics.* 2008 Jan;100(1):24-6.
105. Pierce JG, Jr., Bright S. Performance of a colposcopic examination, a loop electrosurgical procedure, and cryotherapy of the cervix. *Obstetrics and gynecology clinics of North America.* 2013; Dec;40(4):731-57.
106. Yoon BS, Seong SJ, Song T, Kim ML, Kim MK. Risk factors for treatment failure of CO<sub>2</sub> laser vaporization in cervical intraepithelial neoplasia 2. *Archives of gynecology and obstetrics.* 2014; Jul;290(1):115-9.
107. Schuurmans SN, Ohlke ID, Carmichael JA. Treatment of cervical intraepithelial neoplasia with electrocautery: report of 426 cases. *Am J Obstet Gynecol.* 1984 Mar 1;148(5):544-6.
108. Giles JA, Walker PG, Chalk PA. Treatment of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) by radical electrocoagulation diathermy: 5 years' experience. *Br J ObstetGynaecol.* 1987 Nov;94(11):1089-93.
109. Chanen W, Rome RM. Electrocoagulation diathermy for cervical dysplasia and carcinoma in situ: a 15-year survey. *Obstet Gynecol.* 1983 Jun;61(6):673-9.
110. Cirisano FD. Management of pre-invasive disease of the cervix. *SeminSurgOncol.* 1999 Apr-May;16(3):222-7.
111. Gordon HK, Duncan ID. Effective destruction of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 3 at 100 degrees C using the Semm cold coagulator: 14 years experience. *Br J ObstetGynaecol.* 1991 Jan;98(1):14-20.

112. Hillard PA, Biro FM, Wildey L. Complications of cervical cryotherapy in adolescents. *J Reprod Med.* 1991 Oct;36(10):711-6.
113. Kalstone C. Cervical stenosis in pregnancy: a complication of cryotherapy in diethylstilbestrol-exposed women. *Am J Obstet Gynecol.* 1992 Feb;166(2):502-3.
114. 1. Schmidt G, Fowler WC, Jr. Cervical stenosis following minor gynecologic procedures on DES-exposed women. *Obstet Gynecol.* 1980 Sep;56(3):333-5.
115. Kleinberg MJ, Straughn JM, Jr., Stringer JS, Partridge EE. A cost-effectiveness analysis of management strategies for cervical intraepithelial neoplasia grades 2 and 3. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 May;188(5):1186-8.
116. Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevaidis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2006 Feb 11;367(9509):489-98.
117. Spracklen CN, Harland KK, Stegmann BJ, Saftlas AF. Cervical surgery for cervical intraepithelial neoplasia and prolonged time to conception of a live birth: a case-control study. *Bjog.* 2013; Jul;120(8):960-5.
118. Castanon A, Brocklehurst P, Evans H, Peebles D, Singh N, Walker P, et al. Risk of preterm birth after treatment for cervical intraepithelial neoplasia among women attending colposcopy in England: retrospective-prospective cohort study. *Bmj.* 2012, 345:e5174.
119. Yamaguchi S, Tsuda H, Takemori M, Nakata S, Nishimura S, Kawamura N, et al. Photodynamic therapy for cervical intraepithelial neoplasia. *Oncology.* 2005;69(2):110-6.
120. Bodner K, Bodner-Adler B, Wierrani F, Kubin A, Szolts-Szolts J, Spangler B, et al. Cold-knife conization versus photodynamic therapy with topical 5-aminolevulinic acid (5-ALA) in cervical intraepithelial neoplasia (CIN) II with associated human papillomavirus infection: a comparison of preliminary results. *Anticancer Res.* 2003 Mar-Apr;23(2C):1785-8.
121. Del Priore G, Gudipudi DK, Montemarano N, Restivo AM, Malanowska-Stega J, Arslan AA. Oral diindolylmethane (DIM): pilot evaluation of a nonsurgical treatment for cervical dysplasia. *GynecolOncol.* 2010; Mar;116(3):464-7.
122. Van Pachterbeke C, Bucella D, Rozenberg S, Manigart Y, Gilles C, Larsimont D, et al. Topical treatment of CIN 2+ by cidofovir: results of a phase II, double-blind, prospective, placebo-controlled study. *GynecolOncol.* 2009 Oct;115(1):69-74.
123. Strander B, Andersson-Ellstrom A, Milsom I, Sparen P. Long term risk of invasive cancer after treatment for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study. *Bmj.* 2007 Nov 24;335(7629):1077.

124. Melnikow J, McGahan C, Sawaya GF, Ehlen T, Coldman A. Cervical intraepithelial neoplasia outcomes after treatment: long-term follow-up from the British Columbia Cohort Study. *J Natl Cancer Inst.* 2009 May 20;101(10):721-8.
125. Rebolj M, Helmerhorst T, Habbema D, Looman C, Boer R, van Rosmalen J, et al. Risk of cervical cancer after completed post-treatment follow-up of cervical intraepithelial neoplasia: population based cohort study. 2012; *Bmj.*345:e6855.
126. Manchanda R, Baldwin P, Crawford R, Vowler SL, Moseley R, Latimer J, et al. Effect of margin status on cervical intraepithelial neoplasia recurrence following LLETZ in women over 50 years. *Bjog.* 2008 Sep;115(10):1238-42.
127. Gok M, Coupe VM, Berkhof J, Verheijen RH, Helmerhorst TJ, Hogewoning CJ, et al. HPV16 and increased risk of recurrence after treatment for CIN. *GynecolOncol.* 2007 Feb;104(2):273-5.
128. Semm K. New apparatus for the "cold-coagulation" of benign cervical lesions. *Am J Obstet Gynecol.* 1966 Aug 1;95(7):963-6.
129. Anderson MC, Hartley RB. Cervical crypt involvement by intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol.* 1980 May;55(5):546-50.
130. de Cristofaro D, Fontana P, Pezzoli C. Pathologic study of the cervix after cold coagulation. *Am J Obstet Gynecol.* 1988 Nov;159(5):1053-4.
131. Staland B. Treatment of premalignant lesions of the uterine cervix by means of moderate heat thermosurgery using the SEMM coagulator. *Ann ChirGynaecol.* 1978;67(3):112-6.
132. Duncan ID. The Semm cold coagulator in the management of cervical intraepithelial neoplasia. *ClinObstet Gynecol.* 1983 Dec;26(4):996-1006.
133. Loobuyck HA, Duncan ID. Destruction of CIN 1 and 2 with the Semm cold coagulator: 13 years' experience with a see-and-treat policy. *Br J ObstetGynaecol.* 1993 May;100(5):465-8.
134. Rogstad KE, Dixon CA, Ahmed IH. The management of subclinical wart virus infection of the cervix in a genitourinary clinic. *Genitourin Med.* 1992 Oct;68(5):307-8.
135. Williams OE, Bodha M, Alawattagama AB. Outcome of cold coagulation for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia in a department of genitourinary medicine. *Genitourin Med.* 1993 Feb;69(1):63-5.
136. Zawislak A, Price JH, McClelland HR, Storey RG, Caughley L. Efficacy of cervical intrarepithelial neoplasia (CIN) treatment by cold coagulation. *Ulster Med J.* 2003 May;72(1):10-5.

137. Grubisic GG, et al. Cytologic follow-up in patients with CIN treated by LLETZ, cold knife conization and Semm's Cold coagulation. *CollAntropol.* 2009.
138. O'Dwyer V, Madden M, Hickey K. Cold coagulation to treat cervical intraepithelial neoplasia. *Bjog.* 2013; Mar;120(4):510.
139. Parry-Smith W, Underwood M, De Bellis-Ayres S, Bangs L, Redman CW, Panikkar J. Success Rate of Cold Coagulation for the Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Retrospective Analysis of a Series of Cases. *J Low Genit Tract Dis.* 2015; May 22.
140. Singh PHJLKea. Cold coagulation versus cryotherapy for treatment of cervical intraepithelial neoplasia: results of a prospective randomised trial. *Colposcopy and Gynecologic Laser Surgery.* 1988;4:211- 21.
141. Hussein IG, RK. Use of the cold coagulator in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 1985;6:62-4.
142. Farquharson DW, CP. The patient acceptability of laser and cold coagulator therapy to the cervix for treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Colposcopy and Gynecologic Laser Surgery.* 1987;3:49.
143. Goodman JD, Sumner D. Patient acceptability of laser and cold coagulation therapy for pre-malignant disease of the uterine cervix. *Br J ObstetGynaecol.* 1991 Nov;98(11):1168-71.
144. Cassidy LM, A. Cold coagulation revisited *Colposcopy and Gynecologic Laser Surgery.* 1987;4:232.

**ARTIGO EM INGLÊS****Cold Coagulation for the treatment of high grade intraepithelial lesions of the uterine cervix: Experience in a Federal Brazilian University Hospital.**

Valentino Magno (1,3), Paulo Naud (1,2), Eduardo Passos (1,2,3), Jean Mattos (1)

1 Service of Gynecology and Obstetrics Hospital de Clinicas de Porto Alegre. Division of Gynecologic Oncology.

2 Department of Gynecology and Obstetrics Federal University of Rio Grande do Sul, Brazil.

3 Post Graduation Program in Medicine: Medical Sciences, School of Medicine, Federal University of Rio Grande do Sul

Corresponding author:

Valentino Magno.

Adress: Padre Chagas 415/701. Porto Alegre, RS – Brazil. 90440-170

Phone number/ Fax: 51 33468108.

[valentinoamagno@hotmail.com](mailto:valentinoamagno@hotmail.com)

## Abstract

**Background:** Cervical Cancer is a common malignant neoplasia in the world, specially in countries with limited resources. The diagnosis and treatment of high grade intraepithelial lesions (HSIL) of the cervix through screening programs proved to be effective in reducing cancer mortality. Different methods are available for treating high grade lesions. Excisional methods are usually preferred all over the world because they are safe and give a lot of material to the pathologist but they require a structure to be performed that is not always available in developing countries. Ablative methods are also used to treat HSIL with extremely high rates of success and they usually are more practical and less expensive. Cold Coagulation is an ablative method that uses a portable and inexpensive instrument that can be a good treatment choice specially in countries with limited resources. **Objective:** In this article we present the data to evaluate the effectiveness and safety of the cold coagulation to treat high grade cervical intraepithelial lesions. **Methods:** 52 women from 25 to 59 years old with HSIL confirmed in a biopsy and no previous treatment were invited to be part of this study from January 2013 to December 2013. **Results:** The mean age of the patients was 34.2 years old. A total of 52 patients were treated with cold coagulation being 61.5% with Cervical Intraepithelial Neoplasia grade 3 (CIN3) and 38.5% CIN2. After 6 months none of the patients had any suspicion of persistent high grade lesion at citopathologic exam or colposcopy. After 12 months, 2 patients had CIN3 confirmed in a biopsy. The cure rate after cold coagulation was 96.1% after 1 year (CI 87.9% a 99.4%). No serious adverse effect was documented during or after the treatment. **Conclusion:** These findings suggest that the Cold Coagulation is a very effective and safe way of treating HSIL. It can be an useful alternative specially in countries with limited resources. These are the first published results using cold coagulation for the treatment of HSIL in Brazil.

## **Introduction**

Cervical cancer is the third most common malignant neoplasia in women in Brazil. According to National Brazilian Cancer Institute, 6 % of all female deaths from cancer occurred due to this type of cancer in 2013 [1]. High Grade Squamous Intraepithelial Lesion (HSIL) is the precursor of cervical cancer, so the key to prevent cervical cancer is to detect and to treat HSIL in women. The diagnosis and treatment of HSIL through population screening programs has led to a 50-80% reduction in deaths from cervical cancer in developed countries [2]. However, existing screening programs in countries with limited resources have been less successful in reducing rates of cervical cancer in part due to insufficient coverage of treatment of women with premalignant cervical intraepithelial lesions detected [3].

Different methods are available for treating cervical intraepithelial lesions that can be divided into excisional methods and destructive methods. The excisional methods are conization with high frequency, laser and cold knife conization. These methods are generally preferred all over the world because they provide not only treatment for intraepithelial lesions but also provide enough material to the pathologist for the correct diagnosis. On the other hand, the structure required to apply these methods in less developed centers are not often suitable to the availability of resources, equipment and trained professionals. Besides excisional methods requires anesthesia (general or local) and a surgery room [4-6].

Many ablative methods are available for the treatment of cervical intraepithelial lesions even for HSIL. The most common ablative methods are laser and cryotherapy. These methods are very popular in centers that use ablative therapy for the treatment of cervical lesions and have extremely high rates of success compared with the excisional methods, but they are also expensive, painful and require well trained physicians [2,7-9].

The Cold Coagulation is an ablative method for the treatment of cervical intraepithelial lesions that uses the SEMM's device. This technique uses a portable and not expensive instrument to treat lesions using heat to destroy the tissue. It can be an useful tool in countries with limited resources and a high frequency of cervical cancer, like Brazil, since it is easy to use, inexpensive, does not require refrigerated gases such as cryotherapy and also does not require anesthesia or any surgical room offering advantages over the others used

methods [10-18].The term cold coagulation was coined by Kurt Semm to distinguish this procedure from eletrocoagulation which uses much higher temperatures to destroy the tissue.

In this article we present the data to evaluate the effectiveness and safety of the cold coagulation using the SEMM's device to treat HSIL in outpatients in the Hospital de Clínicas de Porto Alegre RS - Brazil. (School Hospital of the Federal University/RS – Brazil) in the period of January 2013 to December 2013.



## **Materials and Methods**

The study protocol was reviewed and approved by the ethics committee at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre in Porto Alegre, Brazil, where the study was carried out. All the procedures were conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. Patients were recruited from the clinic of gynecology at Hospital de Clinicas de Porto Alegre. All the subjects gave their written informed consent prior to participation.

### **Design overview, setting, and participants**

Healthy women from 25 to 59 years old were recruited from the Gynecology Oncological Service at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, between January 2013 to December 2013. Hospital de Clínicas de Porto Alegre is a center of reference for the State of Rio Grande do Sul, receiving patients from different parts of the state. A Cohort study was performed. Inclusion criteria were to present with high-grade cytology and an intact uterus (no previous history of conization). Exclusion criteria were history of debilitating physical or mental illness, immunosuppression (including HIV infected patients) or pregnancy.

### **Procedures**

In the first visit the informed consent was conducted and all the information about the study design and methods was explained to the patient. If the patient agreed to be part of the study, one of the gynecologists in charge of the study performed a colposcopy and a biopsy in abnormal exams. If any sign of invasion was detected the patient was excluded immediately from the study. A week after the biopsy another visit to the hospital was conducted and if a HSIL was confirmed in the biopsy and the patient had no criteria for exclusion the cold coagulation with the Semm's device was performed by the physician. To perform the cold coagulation besides a biopsy with HSIL the selected patient should fit the following criteria: colposcopy with no endocervical extension of the lesion for up to a maximum of 1 cm and without invasion of the vaginal canal; squamocolumnar junction completely visible; no doubt in the diagnosis comparing the biopsy with the colposcopy and no clinical evidence of invasive cervical cancer. We also excluded patients with immunological diseases including HIV infected patients, pregnant women and colposcopy or biopsy with any suspicion of glandular involvement. If the patient fit the described criteria the Semm's device was applied

to the cervix of the uterus for about 60 seconds at a temperature of 100°C to 120°C in a regular room without any kind of anesthesia to destroy the cervix transformation zone. After the cold coagulation, the patient completed a questionnaire in the same visit to evaluate the procedure including the tolerability.

Schedule visits for follow up were performed in 1 month, 6 months and 1 year after application of SEMM's device in those eligible women. During the surveillance period the first visit was conducted to ask for adverse effects and to explain any doubt of the patient, we also performed a physical examination of the cervix in this first visit. Colposcopy and cytopathological exams were performed in 6 months and 1 year after the procedure to exclude persistence or recurrence of HSIL or progression of the disease. In cases of biopsy with HSIL after the cold coagulation a cold knife conization by trained professionals was performed.

### **Statistics analysis**

Data processing and analysis were performed using the softwares Microsoft Excel and SPSS version 17.0. Patient's age, educational status, marital status and number of pregnancies had a normal distribution and are presented as means and standard errors of the means. The distribution of patients according to the gravity of the lesion at the initial biopsy is described using chi square test. Statistical differences that reached a P value of less than 0.05 were considered significant.

## Results

The mean age of the patients was 34.2 ( $\pm$  10) years old, with 75 % of the patients aged between 25 and 40 years old. Almost 70 % of the patients are married or living with a partner and 28 % are single; 6 patients had no prior pregnancy, 11 gave birth only once and 35 had 2 or more pregnancies. None was pregnant at the time of the treatment. Characteristics of the patients are described in Table 1.

At initial presentation, 100 % of the patients had squamocolumnar junction completely visible and the result of the biopsy performed in our Center was CIN 3 in 32 patients (61.5%) and CIN 2 in 20 patients (38.5%). The distribution of biopsy specimen histology according to the age of the patients prior to cold coagulation is shown in Table 2.

All of patients described a mild to moderate pain during the procedure well tolerated without any kind of anesthesia. None of the patients had any serious adverse event during the procedure.

The 6-months follow up visit was not attended by 3 women (5.7%) leaving 49 patients (94.3 %) for analysis. At 12 months, data were available for 100 % of the 52 patients.

Of the 20 patients who had CIN 2 at initial presentation, 1 lost the 6 months follow up, and 19 had a normal pap smear after the 6 months treatment. Of the remaining 32 patients who had CIN 3 at initial presentation, 2 lost the 6 months follow up, 26 had a normal pap smear and 4 had atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS) in the smear.

None of the patients had any suspicion of persistent high grade lesion at colposcopy after 6 months but 2 had a biopsy performed in the first follow up visit with negative results.

All the 52 patients attended the 12 months follow up visit. Of the 20 patients with CIN 2 at initial presentation, 2 had ASCUS at the 12 months follow up pap smear but the biopsies were negative in both of them. Data from 32 patients with CIN 3 at initial presentation was analysed after one year. In the pap smear, ASCUS were the result in 6 (18.8 %) patients and a normal result was found in 24 (75 %) patients. Two patients had a high grade lesion in the pap

smear and confirmed CIN 3 at the biopsy corresponding to 3.8 % of the 52 patients. These 2 patients had a cold knife conization performed to complete the treatment. Furthermore, there were no reported cases of cervical cancer during the 12 months follow up. There was no statistical difference in recurrence according to the gravity of the initial lesion as shown in Table 3.

None of the patients had any serious adverse event documented during follow up with an increase in vaginal discharge during the first 30 days post treatment being the only related event presented.

After 12 months, 5 patients (9.6 %) had an inadequate colposcopy as a complication of cervical stenosis but all of them had normal pap smear and required no further investigation or surgical procedure. Bleeding complications were not reported in this group and none of the patients required blood transfusion or hospital admission due to complications of the procedure.

The cure rate after Cold Coagulation was 96.1 % (CI 87.9% a 99.4%) at around 1 year.

## **Discussion**

Despite the fact that excisional methods are the most accepted treatment of HSIL in the cervix, the literature shows that there is no superiority in treating CIN with them or with ablative methods. Besides, being a disease with a high prevalence in young women, finding the less aggressive effective treatment is a big concern especially in countries with limited resources.

Cold Coagulation with Semm's device has been demonstrated to be a very effective way of treating CIN. The majority of studies reported abnormal cytology findings in less than 5 – 10% of cases after treatment [10-18]. Our study demonstrated a very low recurrence of HSIL in the cervix after treatment, less than 4 %, which is compared with the best results of excisional methods reported in literature [14,19-23].

Using ablative methods more concern is caused by the fact that the only tissue analyzed by the pathologist is the biopsy previous to the treatment. Choosing the correct patients with CIN completely visible and without any sign of invasion is the most important criteria for a successfully treatment.

The grade of CIN found in the biopsy has a correlation with the risk of recurrence in literature. Patients with CIN 3 have a higher risk of residual or recurrent lesions. Failure rates between 5 % and 20 % after one year of treatment are found in literature with the higher percentages always associated with high grade CIN [24-27]. In our study, although we had a very low recurrence rate, all the recurrences were in CIN3 patients.

In this study, follow up visits included examination in 6 and 12 months since the majority of treatment failures became apparent during this period [21,28-29]. Treated patients are still being evaluated every 6 months after the first year and soon we will have new data to show.

It is important to notice that in the present study, ASCUS in the first 6 months follow up exam had no correlation with recurrence of HSIL. There are no published data about HPV

status after treatment with cold coagulation, and maybe in the future, HPV positivity at follow up may be used to predict patients that will undergo recurrence.

The absence of short term major complications using cold coagulation, such as bleeding, in this study is encouraging but needs to be demonstrated in future trials as well as long term complications, such as cervical stenosis and cervical incompetence. In our study, cervical stenosis was shown in 9.6% of the treated patients and none of them required any surgical treatment until now. Duncan reported 1% of patients with cervical stenosis requiring surgical dilatation due to interference in menstrual bleeding as a late complication after cold coagulation [30]. The scarce literature does not allow us to make a sure perspective of expected short and long term complications using cold coagulation but it seems to be at least as good as the best results reported with other ablative methods and maybe better than excisional methods [14,31-32].

There are no available data about cervical incompetence and long term obstetrics results using cold coagulation. If reproductive future changes after cold coagulation is still unknown.

Treating cervical pre invasive lesions offers a good opportunity to prevent cervical cancer. The low cost of cold coagulation with Semm's device makes it a feasible alternative for treating HSIL in countries with limited resources. Also the low rate of adverse effects and the simplicity to use are important criteria to choose the best way to treat CIN. The "see and treat" approach was not accessed in the present study and will not be used in our center.

These are the first published results using cold coagulation for the treatment of HSIL in Brazil, a country with limited resources and where cervical cancer is still a major concern. In this article, Cold coagulation had a cure rate comparable to excisional methods with low costs and should be considered more widely in patients undergoing primary treatment of HSIL without any suspicion of invasive disease. Prospective, randomized, controlled trials are required to confirm these results and to better determine adverse effects and possible complications of the technique.

## References

1. Instituto Nacional do Câncer [homepage na internet]. Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero.; 2014
2. Berkowitz RP. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Obstetrics and gynecology*. 2012 Aug;122(2 Pt 1):393.
3. Sankaranarayanan R, Rajkumar R, Esmey PO, Fayette JM, Shanthakumary S, Frappart L, et al. Effectiveness, safety and acceptability of 'see and treat' with cryotherapy by nurses in a cervical screening study in India. *British journal of cancer*. 2007 Mar 12;96(5):738-43.
4. Sellors J, Lewis K, Kidula N, Muhombe K, Tsu V, Herdman C. Screening and management of precancerous lesions to prevent cervical cancer in low-resource settings. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2003 Jul-Sep;4(3):277-80.
5. Martin-Hirsch PP, Paraskevoidis E, Bryant A, Dickinson HO. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013;12:CD001318.
6. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Journal of lower genital tract disease*. 2013 Apr;17(5 Suppl 1):S1-S27.
7. Nene BM, Hiremath PS, Kane S, Fayette JM, Shastri SS, Sankaranarayanan R. Effectiveness, safety, and acceptability of cryotherapy by midwives for cervical intraepithelial neoplasia in Maharashtra, India. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2008 Dec;103(3):232-6.

8. Chanen W, Rome RM. Electrocoagulation diathermy for cervical dysplasia and carcinoma in situ: a 15-year survey. *Obstetrics and gynecology*. 1983 Jun;61(6):673-9.
9. Chirenje ZM, Rusakaniko S, Akino V, Mlingo M. A randomised clinical trial of loop electrosurgical excision procedure (LEEP) versus cryotherapy in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *J ObstetGynaecol*. 2001 Nov;21(6):617-21.
10. Cassidy LM, A. Cold coagulation revisited *Colposcopy and Gynecologic Laser Surgery*. 1987;4:232.
11. de Cristofaro D, Fontana P, Pezzoli C. Pathologic study of the cervix after cold coagulation. *Am J Obstet Gynecol*. 1988 Nov;159(5):1053-4.
12. Duncan ID. The Semm cold coagulator in the management of cervical intraepithelial neoplasia. *ClinObstet Gynecol*. 1983 Dec;26(4):996-1006.
13. Gordon HK, Duncan ID. Effective destruction of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 3 at 100 degrees C using the Semm cold coagulator: 14 years experience. *Br J ObstetGynaecol*. 1991 Jan;98(1):14-20.
14. Grubisic GG, et al. Cytologic follow-up in patients with CIN treated by LLETZ, cold knife conization and Semm's Cold coagulation. *CollAntropol*. 2009.
15. Hussein IG, RK. Use of the cold coagulator in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 1985;6:62-4.
16. Loobuyck HA, Duncan ID. Destruction of CIN 1 and 2 with the Semm cold coagulator: 13 years' experience with a see-and-treat policy. *Br J ObstetGynaecol*. 1993 May;100(5):465-8.
17. Parry-Smith W, Underwood M, De Bellis-Ayres S, Bangs L, Redman CW, Panikkar J. Success Rate of Cold Coagulation for the Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Retrospective Analysis of a Series of Cases. *Journal of lower genital tract disease*. 2015 May 22.
18. Singh PHJLKea. Cold coagulation versus cryotherapy for treatment of cervical intraepithelial neoplasia: results of a prospective randomised trial. *Colposcopy and Gynecologic Laser Surgery*. 1988;4:211- 21.



19. Dey P, Gibbs A, Arnold DF, Saleh N, Hirsch PJ, Woodman CB. Loop diathermy excision compared with cervical laser vaporisation for the treatment of intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Bjog*. 2002 Apr;109(4):381-5.
20. Dobbs SP, Asmussen T, Nunns D, Hollingworth J, Brown LJ, Ireland D. Does histological incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia following large loop excision of transformation zone increase recurrence rates? A six year cytological follow up. *Bjog*. 2000 Oct;107(10):1298-301.
21. Flannelly G, Bolger B, Fawzi H, De Lopes AB, Monaghan JM. Follow up after LLETZ: could schedules be modified according to risk of recurrence? *Bjog*. 2001 Oct;108(10):1025-30.
22. Gonzalez DI, Jr., Zahn CM, Retzliff MG, Moore WF, Kost ER, Snyder RR. Recurrence of dysplasia after loop electrosurgical excision procedures with long-term follow-up. *Am J Obstet Gynecol*. 2001 Feb;184(3):315-21.
23. Melnikow J, McGahan C, Sawaya GF, Ehlen T, Coldman A. Cervical intraepithelial neoplasia outcomes after treatment: long-term follow-up from the British Columbia Cohort Study. *J Natl Cancer Inst*. 2009 May 20;101(10):721-8.
24. Manchanda R, Baldwin P, Crawford R, Vowler SL, Moseley R, Latimer J, et al. Effect of margin status on cervical intraepithelial neoplasia recurrence following LLETZ in women over 50 years. *Bjog*. 2008 Sep;115(10):1238-42.
25. Strander B, Andersson-Ellstrom A, Milsom I, Sparen P. Long term risk of invasive cancer after treatment for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study. *Bmj*. 2007 Nov 24;335(7629):1077.
26. Ghaem-Maghami S, Sagi S, Majeed G, Soutter WP. Incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia and risk of treatment failure: a meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2007 Nov;8(11):985-93.
27. Kleinberg MJ, Straughn JM, Jr., Stringer JS, Partridge EE. A cost-effectiveness analysis of management strategies for cervical intraepithelial neoplasia grades 2 and 3. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 May;188(5):1186-8.

28. Bigrigg A, Haffenden DK, Sheehan AL, Codling BW, Read MD. Efficacy and safety of large-loop excision of the transformation zone. *Lancet*. 1994 Jan 1;343(8888):32-4.
29. Bigrigg MA, Codling BW, Pearson P, Read MD, Swingler GR. Colposcopic diagnosis and treatment of cervical dysplasia at a single clinic visit. Experience of low-voltage diathermy loop in 1000 patients. *Lancet*. 1990 Jul 28;336(8709):229-31.
30. Duncan ID. Cold coagulation. *BaillieresClinObstetGynaecol*. 1995 Mar;9(1):145-55.
31. Williams OE, Bodha M, Alawattegama AB. Outcome of cold coagulation for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia in a department of genitourinary medicine. *Genitourin Med*. 1993 Feb;69(1):63-5.
32. Zawislak A, Price JH, McClelland HR, Storey RG, Caughley L. Efficacy of cervical intrarepithelial neoplasia (CIN) treatment by cold coagulation. *Ulster Med J*. 2003 May;72(1):10-5.

**Table 1: Patient characteristics**

<b>Variables</b>	<b>n=52</b>
Age (years) – mean $\pm$ SD	34.2 $\pm$ 10.0
Age group – n(%)	
≤ 40	39 (75.0)
> 40	13 (25.0)
Marriage status – n(%)	
Married	24 (46.2)
Divorced	3 (5.8)
Widow	1 (1.9)
Single	17 (32.7)
Living withpartner	7 (13.5)
Education (years) – n(%)	
Illiterate	1 (1.9)
1-5	10 (19.2)
5-10	20 (38.5)
>10	21 (40.4)
Income (minimumwages) – n(%)	
Lessthan 1 salary	23 (44.2)
1.5 to 3 salaries	23 (44.2)
3.5 to 5 salaries	4 (7.7)
> 5 salaries	2 (3.8)
NumberofPregnancies – median (IR)	2 (1 – 2)

SD=Standard Deviation; IR=Interquartile Range

**Table 2: Biopsy specimen histology prior to cold coagulation**

AGE	CIN 2 (n=20; 38,5%)	CIN 3 (n=32; 61,5%)
	n (%)	n (%)
25- 40	15 (75.0)	24 (75.0)
> 40	5 (25.0)	8 (25.0)

\*  $\chi^2$ : p=1.000

**Table3: Result of follow up cervical citology and biopsy at 6 and 12 months**

	CIN 2 (n=20; 38,5%) n (%)	CIN 3 (n=32; 61,5%) n (%)	p
CitologyResults 6m			0.246
Normal	19 (95.0)	26 (81.3)	
ASCUS	0 (0.0)	4 (12.5)	
Lost	1 (5.0)	2 (6.3)	
CitologyResults 12m			0.332
Normal	18 (90.0)	24 (75.0)	
ASCUS	2 (10.0)	6 (18.8)	
HSIL	0 (0.0)	2 (6.3)	
Biopsy – n(%)			
6m	1 (5.0)	1 (3.1)	1.000
12m	2 (10.0)	4 (12.5)	1.000
BiopsyResults 6m – n(%)			1.000
Normal	1 (100)	1 (100)	-
CINIII	0 (0.0)	0 (0.0)	
BiopsyResults 12m – n(%)			0.467
Normal	2 (100)	2 (50.0)	
CINIII	0 (0.0)	2 (50.0)	

## CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS

A Termocoagulação com o aparelho de Semm demonstrou no nosso estudo uma taxa excelente de efetividade e em acordo com os dados encontrados na literatura mundial. Dessa forma, devido a sua praticidade e baixa incidência de efeitos colaterais, é um método que será avaliado amplamente em nosso Serviço.

Já iniciamos a avaliação dos dados de efetividade e complicações nas pacientes em seguimento há mais de 12 meses e, em breve, teremos os resultados de um número significativo de pacientes em acompanhamento por 24 meses. Este dado é importante, pois 24 meses é o período que costumamos seguir as pacientes tratadas com métodos excisionais no nosso Serviço.

Além disso, estamos preparando uma análise prospectiva com um grupo controle de pacientes que realizarão tratamento com método excisional padrão (CAF ou conização a frio) o que trará dados consideráveis para o melhor manejo das pacientes com neoplasias intrapeiteliais no nosso País.

## ANEXOS

### 1. TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

O médico Dr. (nome completo) \_\_\_\_\_ me explicou detalhadamente sobre os detalhes de eficácia, efeitos colaterais e complicações do tratamento da minha doença (lesão do colo do útero) usando a coagulação a frio que destrói a porção doente do colo do útero com uma sonda de metal eletricamente aquecida, por 45 segundos, para curar a lesão (pré-cancer) que foi detectada no meu útero. Eu entendo que o tratamento é eficaz para tratar a condição de que eu estou sofrendo e está associado com efeitos colaterais mínimos e que, portanto, as lesões podem ser tratadas e o problema resolvido.

Venho por este meio manifestar a minha vontade de participar no estudo descrito acima e me submeterei ao tratamento acima. Eu também entendo que estou livre para retirar-me do programa e a minha vontade e a minha recusa em participar ou não desde estudo, não assinando este termo de consentimento não afetará de qualquer forma a disponibilidade dos cuidados médicos de rotina que devo receber.

Nome: \_\_\_\_\_

Assinatura da  
paciente: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

Nome da testemunha (se paciente for  
analfabeta): \_\_\_\_\_

Assinatura de  
testemunha: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

Nome do responsável pela aplicação do Consentimento  
Informado: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Data da assinatura: \_\_\_\_\_

## 2. MÉTODOS E TÉCNICAS

### 2.1 População

Mulheres saudáveis com idades entre 25 a 59 anos, com útero intacto e sem história de doença física e mental debilitante e que preenchiam os seguintes critérios foram elegíveis para participar no estudo:

- NIC de algo grau histologicamente demonstrada, sem extensão para aendocérvice e vagina;
- Junção escamo-colunar inteiramente visível;
- Ausência de evidência clínica de câncer cervical invasivo ou microinvasivo.

Nas mulheres elegíveis foram realizados citopatológico, colposcopia, tratamento e acompanhamento sem qualquer ônus.

**2.2 - Recrutamento de pacientes:** as pacientes participantes foram recrutadas do ambulatório de patologia cervical do Hospital de Clínicas de Porto Alegre entre Janeiro de 2013 e Dezembro de 2013. O estudo foi explicado a elas e as mesmas foram convidadas a ler e assinar um termo de consentimento, na língua local (Apêndice 1) para as que estivessem dispostas a participar do estudo.

**2.3 – Coleta de dados:** as informações detalhadas das participantes foram coletadas através da aplicação de um questionário com história sócio-demográfica e reprodutiva, resultados de triagem e tratamento.

**2.4 – Profissionais que fizeram os testes de triagem, tratamento e cuidados de acompanhamento:** médicos adequadamente treinados em anatomia do aparelho genital feminino, fisiologia, patologia e capazes de fazer o exame especular, a colposcopia, a biópsia dirigida, o tratamento de coagulação a frio e o seguimento das participantes.

A Colposcopia foi realizada conforme descrito no manual do IARC em colposcopia.

Os tratamentos foram realizados sob controle colposcópico.

**2.5 - Tratamento:** depois de ajustar o coagulador de Semm em 100°C, a sonda aquecida foi colocada sobre a zona de transformação atípica e o tratamento foi realizado por



45 a 60 segundos. Duas ou três aplicações repetidas foram realizadas se a área atingida não fosse totalmente coberta por uma única aplicação da sonda. Após a conclusão do tratamento, as participantes foram observadas durante 1 hora.

**2.6 - Aconselhamento pós-tratamento:** as pacientes receberam instruções sobre cuidados e quais os sintomas que poderiam ocorrer após o tratamento, como cólicas leves, secreção aquosa clara ou um pouco de sangue por até 4 semanas após o tratamento. As mulheres foram aconselhadas a não utilizarem duchas vaginais e evitar relações sexuais por 2 semanas.

As pacientes foram orientadas a comunicar imediatamente ao centro se tivessem qualquer um dos seguintes sintomas nas 4 semanas após o tratamento:

- febre por mais de 2 dias;
- dor abdominal intensa;
- corrimento de aspecto purulento;
- hemorragia com coágulos;
- sangramento por mais de 2 dias.

**2.7 - Seguimento de 12 meses:** todas as participantes foram acompanhadas por um período mínimo de 12 meses após o tratamento.

**2.8 - Gestão de dados e análise estatística:** o processamento e análise de dados foram realizados através dos programas Microsoft Excel e SPSS versão 17.0. As variáveis categóricas com distribuição normal foram descritas através de média e desvio padrão. A taxa de recidiva foi comparada pelo teste qui-quadrado. Foram consideradas significativas diferenças estatísticas com valor p inferior a 0.5.