

Ministério da Saúde
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
Instituto Fernandes Figueira



IFF

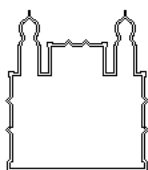
INSTITUTO NACIONAL | **FERNANDES FIGUEIRA**
DE SAÚDE DA MULHER, DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

**ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA DE MARGENS CIRÚRGICAS: estudo
comparativo randomizado entre duas técnicas de conização eletrocirúrgica.**

Maria Aparecida Pereira Tristão

Rio de Janeiro

Março 2012



Ministério da Saúde
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
Instituto Fernandes Figueira



IFF

INSTITUTO NACIONAL | FERNANDES FIGUEIRA
DE SAÚDE DA MULHER, DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

**ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA DE MARGENS CIRÚRGICAS: estudo
comparativo randomizado entre duas técnicas de conização eletrocirúrgica.**

Maria Aparecida Pereira Tristão

Tese apresentada à Pós-Graduação
em Saúde da Criança e da Mulher,
Fundação Oswaldo Cruz, Instituto
Fernandes Figueira, como parte dos
requisitos para obtenção do título de
Doutor.

Orientador: Prof. Dr. Fábio Russomano

Rio de Janeiro
Março 2012

**FICHA CATALOGRÁFICA NA FONTE
INSTITUTO DE COMUNICAÇÃO E INFORMAÇÃO
CIENTÍFICA E TECNOLÓGICA EM SAÚDE
BIBLIOTECA DA SAÚDE DA MULHER E DA CRIANÇA**

T838a Tristão, Maria Aparecida Pereira
Análise histopatológica de margens cirúrgicas: estudo comparativo
randomizado entre duas técnicas de conização eletrocirúrgica / Maria
Aparecida Pereira Tristão. - 2012.
x. ; 62 f. ; il. ; tab.

Tese (Doutorado em Saúde da Mulher e da Criança) –
Instituto Fernandes Figueira, Rio de Janeiro, R J, 2012.

Orientador: Fábio Russomano

Bibliografia: f. 53 – 58.

1. Conização. 2. Estudo Comparativo. 3. Ensaio Clínico Controlado
Randomizado. 4. SWETZ. 5. LLETZ. I. Título.

CDD - 22ª ed. 618.142

DEDICATÓRIA

**Ao meu esposo Naim, companheiro de todos os momentos.
À memória de meus pais Manoel e Ercília e de meu irmão José,
pelo que fizeram por mim ao longo de suas vidas.
Às minhas queridas irmãs Regina e Angela.**

AGRADECIMENTOS

A Deus e toda a espiritualidade, pelo amparo e pela força para vencer os desafios desta empreitada.

Ao Prof. Dr. Fábio Russomano, que soube conduzir com sabedoria e sensibilidade este estudo, não só pela orientação com muita competência, mas pelo apoio e estímulo.

Ao Professor Manoel Barreto Netto (*in memoriam*), do Departamento de Patologia da Universidade Federal Fluminense, quem me iniciou na carreira científica, como orientador da minha tese de mestrado.

À doutora Aparecida Gomes Pinto Garcia (*in memoriam*), fundadora do Departamento de Patologia do IFF, quem me deu a oportunidade de participar da implementação da Patologia Cervical do IFF, setor de onde participo até hoje como patologista e como membro do seu grupo de pesquisa.

À equipe do Serviço de Patologia Cervical do IFF-Fiocruz, em especial à Dra. Maria José de Camargo, uma das responsáveis pelos procedimentos cirúrgicos do estudo.

À doutora Élide Gomes, chefe do Departamento de Anatomia Patológica do IFF/ Fiocruz e às demais médicas, doutoras Heloisa Novaes, Dione Dock, Elizabeth Avvad e Cecília Vianna de Andrade. Aos demais funcionários do Departamento de Anatomia Patológica que contribuíram cada um na sua função, em especial, à Nilma Ferreira, Alexandre Mesquita, Marcelo Aranha, William Douglas, Marcos Affonso, Aline Pacheco, Karine Lessa e Rosangela Ribeiro.

Às estagiárias do Departamento de Anatomia Patológica do IFF/ Fiocruz, Ana Luiza de Carvalho da Hora, graduanda em Medicina e Juliana da Cruz Pinheiro graduanda em Biologia, pela colaboração com o estudo.

Aos professores e demais funcionários do Departamento de Ensino do IFF/Fiocruz, em especial aos professores Romeu Gomes, Suely Deslandes e Maria Elizabeth Lopes Moreira.

Aos funcionários da biblioteca do IFF/Fiocruz, em especial ao Sérgio Síndico, Anne Santos e Giovania Santos de Jesus.

À Marilene Silva, do Centro de Estudos do IFF/Fiocruz, pela amizade e constante colaboração.

Aos membros da banca examinadora, Prof^ª Dr^ª Eliane Pedra Dias (UFF), Prof. Dr. Gutemberg Leão de Almeida Filho (UFRJ), Prof^ª Dr^ª Maria José de Camargo (IFF/Fiocruz), Prof. Dr. José Carlos de Jesus Conceição (UFRJ), Prof^ª Dr^ª Maria Virgínia Peixoto Dutra (IFF/Fiocruz-suplente), Prof. Dr. Fábio Bastos Russomano (IFF/Fiocruz-orientador).

“Pois a sabedoria entrará em seu coração, e o conhecimento será agradável à sua alma. O bom senso o guardará, e o discernimento o protegerá.”
Provérbios 2

RESUMO

Objetivo: verificar se a conização por eletrodo reto (SWETZ) é uma alternativa superior à conização por alça (LLETZ-cone) para a redução de excisão incompleta.

Método: ensaio clínico controlado e randomizado para comparação de duas técnicas de conização eletrocirúrgica: por alça (LLETZ-cone) e por eletrodo reto (SWETZ). Foram incluídas e randomizadas 164 mulheres, sendo que 82 foram alocadas para SWETZ e 82 para LLETZ-cone. Após exclusões, principalmente relacionadas ao diagnóstico histopatológico, restaram 106 pacientes para análise (52 no grupo da SWETZ e 54 para o da LLETZ-cone).

Resultados: houve uma distribuição uniforme entre os grupos após a randomização e exclusões em termos de média de idade, paridade e tabagismo atual. O mesmo pode ser observado em termos de diagnóstico citopatológico prévio à conização e no diagnóstico histopatológico obtido na peça de conização, em ambos os casos predominando as lesões pré-invasivas de natureza escamosa. Observamos risco significativamente maior de margem endocervical comprometida ou prejudicada nas peças de conização resultantes da LLETZ-cone em relação à SWETZ (1,72; IC 95% 1,14-2,6), com redução absoluta do risco (RAR) de 26,4% (IC 95% 8,1-44,8) para as pacientes operadas pela SWETZ. Para cada cerca de 4 pacientes operadas por SWETZ uma a menos teve margem endocervical comprometida ou prejudicada em relação às operadas pela LLETZ-cone (NNT = 3,8; IC 95% 2,2-12,4). Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos em termos de comprometimento ou prejuízo na avaliação de outras margens.

Conclusão: Esse estudo mostrou uma proporção menor de margem endocervical comprometida ou prejudicada, nos espécimes resultantes da SWETZ em relação à LLETZ-cone.

ABSTRACT

Objective: To determine whether Straight Wire Excision of the Transformation Zone (SWETZ) is a superior alternative to conization by Large Loop Excision of the Transformation Zone (LLETZ-cone) to reduce incomplete excision.

Method: randomized controlled trial comparing two techniques of electrosurgical conization: a loop conization (LLETZ-cone) and straight wire conization (SWETZ). Were enrolled and randomized 164 women, of which 82 were allocated to SWETZ and 82 for LLETZ-cone. After exclusions, mainly related to the histopathological diagnosis, 106 patients remained for analysis (52 in group SWETZ and 54 for the LLETZ-cone group).

Results: There was an even distribution between the groups after randomization and exclusions in terms of mean age, parity and current smoking. The same can be observed in terms of prior cytological diagnosis and histopathological diagnosis obtained in cone specimen, in both cases predominating pre-invasive squamous lesions. We observed significantly higher risk of endocervical margin compromised or damaged in specimens resulting from the LLETZ-cone in relation to SWETZ (1.72, 95% CI 1.14 to 2.6), with an absolute risk reduction (ARR) of 26.4% (95% CI 8.1 to 44.8) for patients operated by SWETZ. For roughly every four patients operated by SWETZ, one less had endocervical compromised or impaired margin compared to operated by LLETZ-cone (NNT = 3.8, 95% CI 2.2 to 12.4). There were no significant differences between groups in terms of involvement or loss on the evaluation of other margins.

Conclusion: This study showed a lower proportion of endocervical surgical margin compromised or damaged in specimens resulting from the LLETZ-cone in relation to SWETZ.

LISTA DE SIGLAS

| | |
|---------|---|
| AIS | <i>Adenocarcinoma in situ</i> |
| ASCCP | <i>American Society of Colposcopy and Cervical Pathology</i> (Sociedade americana de Colposcopia e Patologia Cervical). |
| EZT | exérese da zona de transformação. |
| FIGO | <i>International Federation of Gynecologists and Obstetricians</i> (Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia). |
| FIOCRUZ | Fundação Oswaldo Cruz. |
| HCGIN | High-grade cervical glandular intraepithelial neoplasia (neoplasia intraepithelial glandular cervical de alto grau). |
| HPV | <i>Human papillomavirus</i> (Papilomavirus humano) |
| HIV | <i>Human Immunodeficiency virus</i> (virus da imunodeficiência humana). |
| IARC | <i>International Agency for Research on Cancer</i> (Agência Internacional de Pesquisa em Câncer). |
| IFF | Instituto Fernandes Figueira |
| INCA | Instituto Nacional do Câncer |
| LCGIN | <i>low-grade cervical glandular intraepithelial neoplasia</i> (neoplasia intraepithelial glandular cervical de baixo grau). |
| ITT | <i>Intention to treat analysis</i> (análise por intenção de tratar) |
| LLETZ | <i>Large Loop Excision of the Transformation Zone</i> (excisão da zona de transformação por grande alça ou excisão eletrocirúrgica da zona de transformação ou exérese da zona de transformação por alça diatérmica). |
| MS | Ministério da Saúde |
| NETZ | <i>Needle excision of the transformation zone</i> (excisão da zona de transformação com agulha). |
| NIC | Neoplasia intraepitelial cervical |
| OMS | <i>World Health Organization</i> (Organização Mundial de Saúde). |
| SWETZ | <i>Straight Wire Excision of the Transformation Zone</i> (excisão da zona de transformação através de eletrodo reto). |

LISTAS DE ILUSTRAÇÕES

Quadros

| | |
|---|----|
| Quadro 1 – Exposição dos seis possíveis blocos de randomização utilizados | 28 |
|---|----|

Figuras

| | |
|---|----|
| Figura 1 - Diagrama do desenho do estudo | 26 |
| Figura 2 - Representação esquemática da excisão da zona de transformação com eletrodo reto - SWETZ (Prendiville, 2003) | 31 |
| Figura 3 - Representação esquemática da eletrocirurgia com alça – LLETZ-cone (Prendiville, 2003) | 32 |
| Figura 4 - Cone aberto, fixado em isopor | 33 |
| Figura 5 - Margem ectocervical livre (HE) | 35 |
| Figura 6 - Margem endocervical livre (HE) | 35 |
| Figura 7 - Margem endocervical comprometida (HE) | 35 |
| Figura 8 - Margem ectocervical comprometida (HE) | 35 |
| Figura 9 – Margem endocervical de avaliação prejudicada (desepitelizada) (HE) | 36 |
| Figura 10- Margem ectocervical de avaliação prejudicada(desepitelizada). | 36 |
| Figura 11- Detalhe de limite endocervical de avaliação prejudicada por dano térmico(HE). | 37 |
| Figura 12 - Fluxograma do estudo, de acordo as normas sugeridas pelo CONSORT | 39 |
| Tabelas | |
| Tabela 1 - Características da amostra de casos incluídos e não excluídos por procedimento executado. | 41 |
| Tabela 2 – Análise das margens cirúrgicas em peças de conização por procedimento executado | 42 |
| Tabela 3 – Motivos de prejuízo à análise das margens cirúrgicas por procedimento executado | 43 |
| Tabela 4 – Proporção de cortes em que a avaliação do diagnóstico das margens, ou do diagnóstico histológico como um todo (doença e margens) foi prejudicada em cada um dos procedimentos. | 44 |

LISTA DE APÊNDICES

| | |
|---|----|
| Apêndice 1 – Formulário com dados de inclusão, identificação, alocação e procedimento | 59 |
| Apêndice 2 – Formulário para registro de pacientes elegíveis e sua inclusão ou não inclusão | 60 |
| Apêndice 3 – Formulário para registro de dados decorrentes do exame anatomopatológico | 61 |
| Apêndice 4 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido | 62 |

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| INTRODUÇÃO | 11 |
| JUSTIFICATIVA | 14 |
| OBJETIVOS | 18 |
| Objetivo Geral | 18 |
| Objetivos Específicos | 18 |
| REFERENCIAL TEÓRICO | 19 |
| HIPÓTESE | 25 |
| MATERIAL E MÉTODO | 26 |
| Desenho do Estudo | 26 |
| População de estudo | 27 |
| Critérios de inclusão | 27 |
| Critérios de exclusão | 28 |
| Alocação de sujeitos | 28 |
| Tamanho amostral | 29 |
| Intervenções | 30 |
| <i>Procedimento experimental: conização por eletrodo reto (SWETZ)</i> | 30 |
| <i>Procedimento controle: conização por alça (LLETZ-cone)</i> | 31 |
| Estudo anatomopatológico | 33 |
| Armazenamento de dados e análise estatística | 37 |
| Aspectos éticos | 37 |
| RESULTADOS | 39 |
| DISCUSSÃO | 45 |
| CONCLUSÃO | 52 |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 53 |
| APÊNDICES | 59 |

INTRODUÇÃO

O câncer de colo uterino é uma importante causa de morbidade e mortalidade e representa um dos maiores problemas de saúde pública do mundo principalmente nos países em desenvolvimento.

Representa a segunda neoplasia maligna mais frequente em mulheres, perdendo apenas para o câncer de mama e é uma causa relevante de morte por câncer. Dados do Instituto Nacional de Câncer mostram para 2012 uma estimativa de 17.540 casos novos de câncer do colo do útero, com um risco estimado de 17 casos a cada 100 mil mulheres (BRASIL.MS/INCA, 2011).¹

Os programas organizados de rastreio e tratamento das neoplasias intraepiteliais cervicais são capazes de reduzir a incidência, morbidade e mortalidade por câncer de colo.

No Brasil, o Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero implantado a partir de 1998, tem demonstrado avanços em algumas regiões com redução de sua incidência, mas a taxa de mortalidade por esta neoplasia no país como um todo, obtida nos Sistema de Informações sobre Mortalidade tem se mantido estável.² Estudos de revisão de dados estatísticos sobre morte por câncer de colo, realizados por Silva e colaboradores, em 2010, mostram sua redução, com uma tendência a baixar nas capitais e permanecer estável nos municípios dos interior. Outro estudo realizado pelos mesmos autores em 2011, mostrou uma redução para todos os tipos de câncer, de aproximadamente 10% em 1980 para 5% em 2006. Nos municípios do interior, nenhuma redução ou estabilidade foi identificada, diferentemente do observado nas capitais dos Estados. Embora uma redução do câncer cervical tenha sido observada, houve um aumento de 200% nos municípios do interior.

Problemas de registro, limitações de ações preventivas e menor acesso aos serviços de diagnóstico e tratamento do câncer pela população que vive longe dos centros urbanos podem explicar parcialmente estas diferenças.^{3,4}

A linha de cuidado para prevenção do câncer cervical baseia-se na detecção e no tratamento de suas lesões precursoras. Nos países industrializados, tratamentos cirúrgicos agressivos para todos os graus de neoplasias intraepiteliais cervicais – (NIC) representaram uma prática habitual até a década de sessenta, mas a introdução de abordagens mais conservadoras representou um avanço terapêutico para mulheres portadoras da doença cervical pré-invasiva.

Maiores avanços foram obtidos a partir da disseminação de terapias excisionais ambulatoriais na medida em que confirmam o diagnóstico prévio, excluindo microinvasão, e apontam para o tratamento incompleto.

A identificação de técnicas eficazes de tratamento da doença cervical pré-invasiva pode contribuir para aperfeiçoamento de diretrizes para programas de controle ao câncer de colo uterino. Nesta perspectiva, a conização eletrocirúrgica, idealizada por Prendiville, associa algumas vantagens sobre os métodos destrutivos, sendo ainda considerado um tratamento conservador, e vem sendo utilizada em muitos serviços de referência para atenção secundária na linha de cuidado para prevenção desta doença.^{5,6}

Indicadas para as lesões pré-invasivas que acometem o canal cervical, as técnicas de conização mais disseminadas em nosso meio são a conização clássica, por bisturi “frio”, e por alça eletrocirúrgica (*Large Loop Excision of the Transformation Zone* - LLETZ). Mais recentemente temos, também, a conização eletrocirúrgica por eletrodo reto (*Straight Wire Excision of the Transformation Zone* – SWETZ). As duas últimas técnicas apresentam vantagens sobre a conização clássica por sua facilidade de execução e menor morbidade. A LLETZ ganhou rápida difusão e aceitação entre países

ocidentais, porém sua principal desvantagem é o percentual relevante de possível excisão incompleta indicado por proporção variável de margens cirúrgicas comprometidas por doença pré-invasiva ao exame histopatológico que é um importante fator preditivo tanto para recorrência da NIC como para câncer invasor.⁷

A nossa área de atuação no Instituto Fernandes Figueira (IFF), uma das unidades de referência secundária para mulheres com lesões pré-invasivas do colo uterino no Rio de Janeiro, é na avaliação histológica dos espécimes cirúrgicos oriundos de procedimentos diagnósticos e terapêuticos.

O objetivo principal deste projeto é comprovar se a conização por eletrodo reto (SWETZ), é uma alternativa superior à conização por alça (LLETZ – cone) para a redução de excisão incompleta (margens cirúrgicas comprometidas).

JUSTIFICATIVA

Neoplasia intraepitelial cervical (NIC) é um problema relativamente comum, especialmente em mulheres com idade reprodutiva. Uma conduta apropriada para mulheres com essa condição é um componente crítico dos programas de prevenção do câncer cervical.⁸

Apesar de não haver consenso na literatura sobre o manejo das pacientes submetidas a procedimentos excisionais para tratamento de NIC 2-3 quando estão presentes possíveis fatores prognósticos de recorrência ou persistência, em especial do fator margem comprometida, pacientes que apresentam evidências de excisão incompleta na conização necessitam de cuidadoso seguimento para excluir doença recorrente ou invasão. Isto significa aumento na morbidade e no custo devido a procedimentos repetidos.^{9, 13} Além desta dificuldade, a excisão incompleta também está associada a um risco aumentado de progressão para câncer invasor.¹⁴

Inúmeros estudos continuam a ser publicados relatando, principalmente, os fatores preditivos para a doença residual, muitos deles, correlacionados com as diversas técnicas cirúrgicas.^{15, 20}

Ghaem-Maghani e colaboradores⁷ realizaram uma metanálise a partir de estudos publicados entre 1960 e 2007 buscando sintetizar a associação entre excisão incompleta da lesão intraepitelial escamosa cervical (NIC) e risco de falha no tratamento. Esse estudo mostrou que a excisão incompleta expõe mulheres a um substancial risco de doença pós-tratamento. Foram incluídos 66 estudos que descreveram achados de 35.109 mulheres tratadas por procedimentos excisionais eletrocirúrgicos, a laser ou a frio, das quais 8.091 (23%) tinham pelo menos uma margem comprometida. Os resultados desse estudo mostram que, depois da excisão incompleta, o risco de doença pós-tratamento,

associando todas as modalidades terapêuticas, é 6,09 (IC95% 3,87-9,60) vezes maior do que em mulheres em que as margens cirúrgicas mostraram-se livres de doença. O risco de doença pós-tratamento apenas para procedimentos excisionais eletrocirúrgicos foi de 3,34 vezes, considerando lesão intraepitelial escamosa de alto e baixo grau como desfechos.

Outra revisão sistemática da literatura e metanálise quantificou o risco de doença residual em 1 e 2 anos em função do fator margem comprometida nas pacientes tratadas exclusivamente através de métodos excisionais eletrocirúrgicos identificáveis nos estudos selecionados. Considerou como desfechos apenas o diagnóstico de lesões de alto grau (NIC 2-3) que são as que apresentam relevância clínica para prevenção do câncer cervical. Os resultados mostraram que o risco de persistência da lesão intraepitelial de alto grau em 1 ano foi 10,13 vezes maior nas pacientes com margens comprometidas (IC 95%: 5,589-18,366; $p < 0,0001$) e, em 2 anos, chegou a 4 vezes, embora este resultado sem significância estatística (IC 95%: 0,996-16,164).²¹

O resultado dessas duas metanálises, respeitando suas limitações, confirma a importância do fator margem comprometida como indicador de tratamento incompleto.

Limitada evidência apóia a visão de que não há técnica conservadora obviamente superior para tratar neoplasia intraepitelial cervical e, ainda, há um número limitado de ensaios randomizados para se identificar qual a técnica mais eficaz para tratar NIC e reduzir o risco de progressão para câncer invasor.^{8, 22, 23, 24}

Considerando a importância prognóstica do fator margem cirúrgica comprometida, alguns pesquisadores têm desenvolvido técnicas excisionais que visam reduzir as limitações da LLETZ.

Prendiville, em 1993, relatou a excisão eletrocirúrgica da zona transformação endocervical através de uma técnica de conização usando-se um eletrodo reto

(SWETZ). Esta técnica tem a possível vantagem de ser capaz de retirar a zona de transformação endocervical com um menor percentual de excisão incompleta e de morbidade do que a LLETZ.²⁵

Panoskaltis e colaboradores realizaram um ensaio clínico randomizado para comparar NETZ com LLETZ. O estudo foi desenhado para demonstrar uma diferença na proporção de mulheres com margens livres de 82% para LLETZ comparada com 94% para NETZ. Os autores concluíram que a NETZ é mais capaz do que a LLETZ para fornecer espécimes removidos em apenas um fragmento e margens livres. Os autores argumentam que, como a forma, tamanho e profundidade de uma NETZ são determinados pela configuração da lesão ao invés de pela forma pré-definida do instrumento, que é o caso da LLETZ, é especialmente de valor para tratar mulheres que têm lesões extensas ou cuja doença envolve o canal cervical. Afirma, contudo, que esta conclusão necessita de mais estudos que a confirmem.²⁶

Esse estudo apresenta limitações, algumas das quais são criticadas pelo próprio autor que ressalta que a afirmação de que um percentual reduzido de margens comprometidas no grupo da NETZ resulta em menor falha no tratamento pode não ser verdadeira, pois, não há seguimento de longo prazo.

Outra limitação deste estudo é que não está claro qual exatamente o tipo de procedimento a que se submeteram as pacientes alocadas para o grupo submetido à LLETZ. Parece-nos, pela descrição das técnicas utilizadas, que se trata não só de conização, como, também, de exérese apenas da zona de transformação ectocervical. Para evitar esta limitação, o nosso estudo incluirá apenas pacientes submetidas à conização eletrocirúrgica (LLETZ-cone e SWETZ).

Por tudo o exposto acima, fica clara a necessidade de mais estudos para identificar técnicas cirúrgicas capazes de reduzir a excisão incompleta e que apontem para maior eficácia terapêutica.

OBJETIVOS

Objetivo Geral

O objetivo geral deste estudo foi comprovar se a conização por eletrodo reto (SWETZ) é uma alternativa superior à conização por alça (LLETZ-cone) para a redução de excisão incompleta (margens cirúrgicas comprometidas).

Objetivos Específicos

1. Determinar o risco relativo de margens comprometidas por lesão pré-invasiva cervical (NIC 2-3), carcinoma microinvasor estágio Ia1-FIGO e neoplasia intraepitelial glandular, nas peças cirúrgicas resultantes da SWETZ em relação à LLETZ-cone.
2. Determinar e comparar a proporção de espécimes com margem cirúrgica comprometida, livre ou prejudicada (por dano térmico ou segmentação) em cada um dos procedimentos.
3. Descrever e comparar a proporção de cortes em que a avaliação do diagnóstico das margens, ou do diagnóstico histológico como um todo (doença e margens) foi prejudicada em cada um dos procedimentos.

REFERENCIAL TEÓRICO

As neoplasias intraepiteliais cervicais de alto grau (NIC graus 2 ou 3) são lesões causadas pela infecção persistente pelo vírus HPV^{8,27} que, se não tratadas, podem progredir para neoplasia invasiva, como mostram alguns estudos.^{22,28}

Considerando este caráter de lesão precursora, as NIC de alto grau¹ requerem tratamento, cujo objetivo é remover ou destruir a zona de transformação.²³ Suportam esta recomendação evidências de que mulheres com NIC 2-3 na histologia têm 1,44% de chance de ter câncer cervical nos 24 meses seguintes e que a regressão da lesão ocorre somente em 35% dos casos. Devido ao alto percentual de progressão de NIC 2-3 para câncer cervical invasor o “*consensus guidelines*” de 2006, da American Society of Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) recomendou que mulheres com este diagnóstico fossem tratadas.²⁹ Estas diretrizes foram endossadas no Brasil (BRASIL.MS/INCA, 2006)³⁰ e são mantidas (BRASIL.MS/INCA, 2011).³¹ Um breve histórico da evolução das técnicas terapêuticas adotadas mostra que os tratamentos cirúrgicos agressivos para as NIC, utilizados até a década de sessenta, foram substituídos por tratamentos mais conservadores, que são representados por destruição ou excisão da zona de transformação (ZT) anormal do colo uterino.

Em 1981 no IV Congresso Mundial de Colposcopia e Patologia Cervical em Londres, Cartier relatou sua grande experiência com uma pequena alça diatérmica para biópsias e exérese de lesões cervicais em pequenos segmentos, submetidos à análise histológica, obtendo grande sucesso terapêutico (Cartier, 1986).³²

¹ Aqui, utilizamos o termo NIC de alto grau, em analogia à classificação de Bethesda e seguindo Richart (1990), que assim denomina as NIC 2-3.³³

A reprodução da técnica de Cartier a nível mundial parece ter sido dificultada pela necessidade de meticulosa reconstituição da peça cirúrgica para análise. Com a utilização de um novo equipamento eletrocirúrgico, Prendiville desenvolveu um procedimento de mais fácil realização, que retira toda a zona de transformação cervical atípica utilizando uma alça de maiores dimensões, e denominando-o LLETZ – *Large Loop Excision of the Transformation Zone*”, publicando os primeiros resultados em 1987 e 1989.^{5,6}

A LLETZ ganhou rápida difusão e aceitação entre países ocidentais, sendo também conhecida como “*loop excision*”, “*diathermy loop excision*”, “*loop electrosurgical excision procedure*” e, no Brasil, como cirurgia de alta frequência (CAF) e, mais recentemente, EZT – exérese da zona de transformação (BRASIL.MS/GM, 2007).³⁴

No Brasil, quando da elaboração do Programa de Combate ao Câncer de Colo Uterino, em 1998 (BRASIL.MS/INCA, 2001)² o Ministério da Saúde preconizou que a EZT seja utilizada no tratamento ambulatorial das NIC quando a zona de transformação (ZT) é ectocervical ou não se estende além do primeiro centímetro do canal endocervical. Já para as demais situações, a recomendação é a conização do colo uterino (BRASIL.MS/INCA).^{30,31}

As opções de tratamento das NIC, atualmente empregadas incluem técnicas destrutivas e excisionais. A escolha da modalidade de tratamento depende da severidade da doença³⁵ e de outros fatores, tais como idade da paciente, paridade, desejo de futura gravidez, preferências da paciente, diagnóstico citopatológico prévio, tratamento anterior, história de falha no seguimento, experiência do cirurgião e não visualização da zona de transformação.^{8,36}

As técnicas destrutivas mais empregadas e estudadas são a laser, por crioterapia, eletrofulguração e coagulação "fria".^{8, 27} As técnicas usadas para a exérese da Zona de Transformação são a conização clássica (excisão com bisturi, cujo tecido removido tem a forma de um cone), excisão a laser (excisão usando laser de CO₂), a LLETZ (*large loop excision of the transformation zone* – excisão da zona de transformação com grande alça Prendiville *et al.*, 1989),⁶ e as conizações eletrocirúrgicas - LLETZ-Cone e SWETZ (*straight-wire excision of the transformation zone* – excisão da zona de transformação através de eletrodo reto)^{25, 37} ou NETZ (*needle excision of the transformation zone* – excisão da zona de transformação com agulha).²⁶ Uma das diferenças entre as técnicas são os instrumentos diferentes de corte.

Cada um dos tipos de tratamento mais comumente usados tem vantagens e desvantagens. As terapias destrutivas não são adequadas se a colposcopia for insatisfatória, se nem a junção escamo-colunar ou a lesão não for completamente visualizada. Também se a lesão for extensa (três ou mais quadrantes da cérvix) ou se for suspeitado câncer invasor não é adequado o tratamento destrutivo. A OMS apóia o uso de tratamentos destrutivos em circunstâncias apropriadas, ou seja, naqueles casos em que a colposcopia for satisfatória, a junção escamo-colunar ou a lesão, não muito extensa, for completamente visível, em locais onde os recursos para tratamento são limitados.²⁷

O objetivo de um tratamento excisional é remover inteiramente a lesão, o que foi, sem dúvida, um grande avanço para o tratamento da doença cervical pré-invasiva e apresenta grande vantagem sobre os métodos destrutivos por permitir o exame histopatológico de toda a zona de transformação, permitindo a exclusão do câncer, principalmente em sua fase inicial de invasão, frequentemente não diagnosticado no exame colposcópico Além disto, o estudo histológico do tecido excisado possibilita a análise das margens de excisão, apontando para o tratamento completo.^{23, 38}

Para a maior parte das pacientes a junção escamo-colunar é totalmente visível, podendo ser tratadas pela EZT, quando a zona de transformação anormal de pequena ou de grande dimensão for de localização ectocervical. Porém, uma pequena proporção de pacientes com NIC precisa se submeter à conização, o que aumenta com o avanço da idade.

O principal objetivo da conização é retirar a doença cervical pré-invasiva localizada no canal, quer seja na zona de transformação endocervical ou no epitélio glandular, possibilitando uma avaliação histológica do tecido doente.

A SWETZ e a LLETZ apresentam vantagens sobre a conização clássica por sua facilidade de execução e menor morbidade. A conização clássica apresenta maior sangramento e o procedimento é realizado em centro cirúrgico com anestesia geral ou bloqueio.²⁷ A LLETZ também apresenta desvantagens. A principal é o percentual relevante de possível excisão incompleta indicado por proporção variável de margens cirúrgicas comprometidas por doença pré-invasiva ao exame histopatológico.⁷

Por outro lado, a conização clássica não causa danos térmicos nas margens cirúrgicas. Já a conização por *laser* ou por eletrocirurgia leva a dano térmico na ferida operatória e na peça cirúrgica, com conseqüente artefato. Este artefato térmico pode, em alguns casos, destruir completamente o tecido anormal incompletamente removido ou comprometer a análise histológica das margens. Desse modo, uma aparente excisão completa (margens cirúrgicas livres) pode representar uma inadequada avaliação histológica da peça cirúrgica na qual a lesão residual foi destruída ou pelo efeito térmico ou pela subsequente resposta inflamatória.^{27, 39, 40}

Outra dificuldade na análise das margens e aferição de microinvasão ocorre quando a excisão produz mais de um fragmento, o que ocorre frequentemente na LLETZ.²²

Alguns pesquisadores realizaram estudos comparando as técnicas excisionais mais utilizadas.

Uma revisão e meta-análise realizada por Kyrgiou e colaboradores examinou 27 estudos comparando excisão por alça, conização clássica e excisão a laser. Apesar das limitações desta meta-análise, principalmente devido a natureza retrospectiva e observacional dos estudos, esse estudo mostrou que todos os métodos excisionais conservadores de tratamento tem algum efeito adverso relacionado à gravidez. Em suma, há uma clara evidência que a excisão da zona de transformação está associada com um pequeno, porem real risco aumentado de morbidade relacionado à gravidez.

Martin-Hirsch e colaboradores numa atualização de metanálise publicada inicialmente em 1998, incluindo estudos randomizados com o objetivo de avaliar os efeitos de tratamentos cirúrgicos alternativos para neoplasia intraepitelial cervical, não encontraram evidência suficiente para demonstrar superioridade de alguma técnica e concluíram que é necessária mais pesquisa sobre o tema.²⁴

A questão da possibilidade de excisão incompleta, traduzida pelo achado histopatológico de margens cirúrgicas comprometidas por doença foi trazida a partir do emprego de técnicas excisionais conservadoras.

Todavia, existe grande variação dos índices de excisão incompleta (margens cirúrgicas comprometidas) em conizações. Um levantamento de vinte publicações que analisam as margens cirúrgicas nos procedimentos de conização clássica (ou a frio), conização a laser, LLETZ e LEEP foi realizado por Camargo.⁴² Estes estudos descrevem diferentes técnicas de conização relatando uma grande variação de comprometimento de margens, de 5,4% a 53,0%. Em alguns estudos, a gravidade da doença e a presença de doença glandular, se associaram a um aumento nos índices de comprometimento de margens, o que também se verifica quando o dano térmico é maior.^{43, 44,45}

Na metanálise realizada por Ghaem-Maghami e colaboradores⁷ o índice de excisão incompleta nos procedimentos eletrocirúrgicos variou de 9-53%. Apesar do conhecimento de que a excisão incompleta (indicada pela margem cirúrgica comprometida pela doença) não significa persistência da lesão (doença residual) o diagnóstico de margens livres de doença também não garante a sua exclusão.⁹ Apesar desta limitação, muitos estudos têm demonstrado um risco maior de doença residual quando os limites dos espécimes cirúrgicos estão envolvidos pelo processo.^{12,23, 46,47,48,49,50,51,52,53,54}

A excisão incompleta também está associada a procedimentos repetidos e um risco aumentado de progressão para câncer invasor.¹⁴

Reforçam a importância deste indicador, evidências obtidas em vários estudos retrospectivos de seguimento após LLETZ ou cone clássico, que demonstraram que margens negativas são associadas com um menor risco de doença residual.²²

Outros indicadores prognósticos têm sido apontados para doença pré-invasiva residual ou recorrente, dentre eles: imunossupressão (p. ex. pacientes infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana - HIV), idade, persistência de infecção pelo HPV (Papillomavírus humano) após tratamento, nível da carga viral de HPV, grau e extensão da doença.^{55,56,57,58,59,60,61,62,63,64}

HIPÓTESE

Baseado na análise preliminar de resultados obtidos no estudo de Camargo (2000)⁴² foi possível formular a seguinte hipótese:

A conização por eletrodo reto é capaz de reduzir a excisão incompleta em 5 vezes em relação à conização por LLETZ-cone.

MATERIAL E MÉTODO

Desenho do Estudo

Este estudo é um ensaio clínico controlado e randomizado para comparação de duas técnicas de conização eletrocirúrgica: por alça (LLETZ – cone) e por eletrodo reto (SWETZ), a ser desenvolvido no Setor de Patologia Cervical do IFF – FIOCRUZ, no Rio de Janeiro – RJ.

A escolha do desenho pretende controlar os possíveis confundidores da relação técnica cirúrgica – comprometimento de margens (Figura 1).

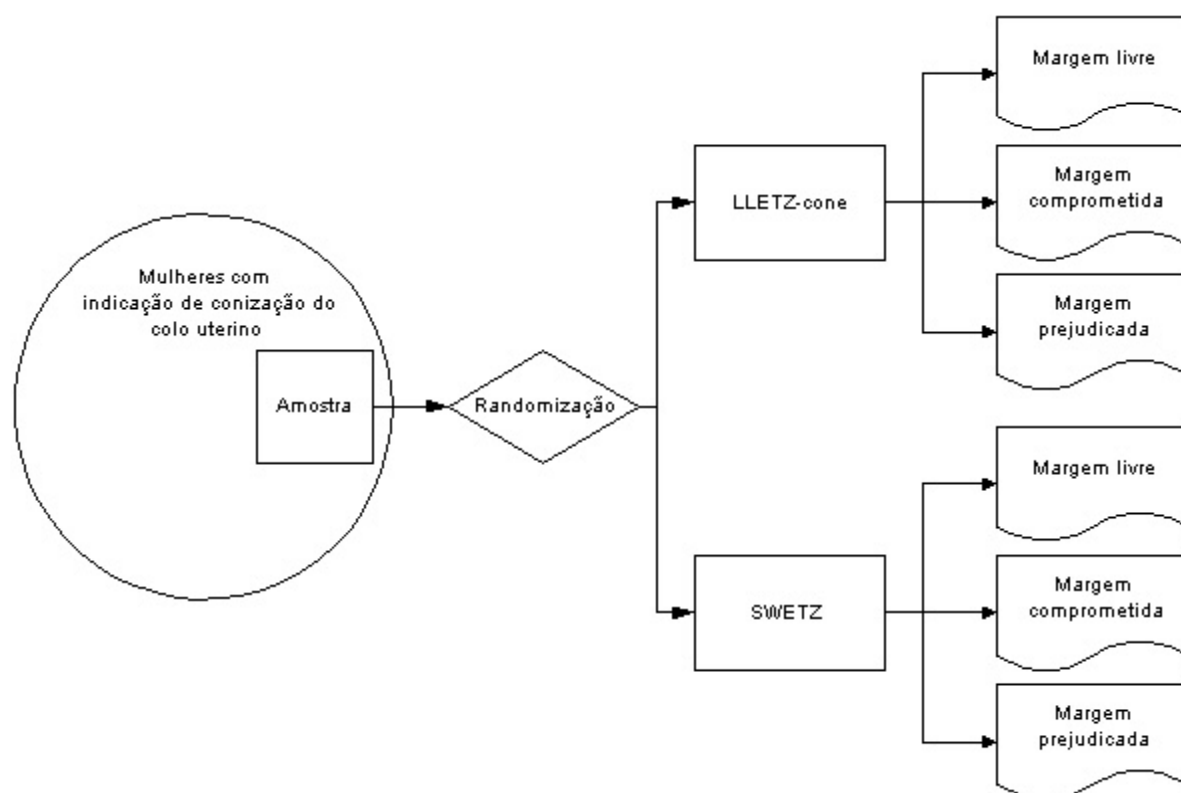


Figura 1 – Diagrama do desenho do estudo.

População de estudo

A população de estudo foi composta por mulheres referidas rotineiramente para o Serviço de Patologia Cervical do IFF, como parte do Programa de Controle do Câncer do Colo Uterino no município do Rio de Janeiro com indicação para conização dentro dos propósitos deste estudo, que é aqui definida como a necessidade de excisão de zona de transformação endocervical e/ou do epitélio glandular endocervical que se estende além dos limites de visibilidade do colposcopista.

Critérios de inclusão

O critério de eleição foi a decisão do colposcopista (com o consentimento da paciente) de realização de um cone com 20-25 mm de profundidade, ou 15mm para pacientes mais com mais de 50 anos. Foram incluídas as pacientes que aceitaram se submeter à conização e a participar do estudo, que tinham as indicações abaixo e que não tinham história de tratamento prévio de lesão pré-invasiva cervical.

Indicações para conização incluíram:

- Suspeita de carcinoma microinvasor ou carcinoma oculto do colo uterino².
- Suspeita ou tratamento de doença glandular pré-invasiva.
- Zona de transformação incompletamente visível em pacientes com lesão de alto grau (NIC2, NIC3) comprovada por biópsia ou suspeita ao exame citopatológico.

² Definido como doença suspeita citologicamente, mas não visível à colposcopia.

Crêterios de exclusão

Foram excluídos do estudo os casos nos quais a lesão mais importante presente no espécime cirúrgico, não corresponder a NIC 2-3, a carcinoma microinvasor est dio IA1 ou a neoplasia intraepitelial glandular cervical de alto grau (ausência de doença ou presença de NIC 1 ou carcinoma invasor).

Aloca o de sujeitos

A aloca o de pacientes incluídas foi feita de forma randomizada, buscando garantir que possíveis fatores que pudessem influenciar os resultados, além da técnica cirúrgica, fossem igualmente distribuídos entre os grupos.

Devido ao número relativamente pequeno de pacientes a serem incluídas, com o objetivo de obtermos metade da amostra para cada grupo de estudo, optamos por uma randomiza o em blocos, numa sistemática recomendada por Pocock.⁶⁵ Assim, foram considerados seis blocos com 4 possibilidades de aloca o, como abaixo (Quadro 1), onde “A” representa aloca o para SWETZ e “B”, aloca o para LLETZ-cone.

Quadro 1 – Exposi o dos seis possíveis blocos de randomiza o utilizados.

| Bloco | Configura o |
|-------|-------------|
| 1 | AABB |
| 2 | ABAB |
| 3 | BBAA |
| 4 | BABA |
| 5 | ABBA |
| 6 | BAAB |

A seguir, foi gerada no Epi-info uma lista de números randômicos entre 1 e 6, cada um representando um possível bloco. Assim, encontrado o primeiro valor obtido,

este definiu o primeiro bloco correspondente para alocação. O valor seguinte definiu o bloco seguinte e assim por diante até serem definidos tantos blocos de 4 possibilidades de alocação quantos fossem necessários até completar o tamanho amostral definido (vide adiante).

Esta sistemática forneceu uma lista de alocação que foi utilizada para organização de envelopes opacos e lacrados. Estes foram numerados externamente e disponibilizados ao cirurgião apenas após a inclusão de cada paciente no estudo, por um colaborador (no Centro Cirúrgico) em ordem sequencial. Assim, o cirurgião somente teve conhecimento da alocação da paciente quando esta foi incluída e estava prestes a ser operada.

Como os cirurgiões que fizeram a inclusão das pacientes não tiveram acesso aos envelopes antecipadamente ou à lista de alocação, não foi possível predizer, em qualquer momento, qual a alocação da próxima mulher a ser incluída, conforme recomenda Sackett *et al.*⁶⁶ de forma a impedir que os integrantes da pesquisa responsáveis pela inclusão de pacientes fossem capazes de, conscientemente ou não, selecionar mulheres para um ou outro grupo em função de outros fatores que pudessem influenciar nos desfechos e, assim, distorcer o equilíbrio entre os grupos de comparação buscado com a alocação aleatória.

Tamanho amostral

Conforme descrito anteriormente há uma variabilidade considerável na incidência de excisão incompleta na conização descrita por diversos autores. Desta forma, foi difícil se chegar a uma previsão acurada do principal parâmetro para cálculo do tamanho amostral, ou seja, a excisão incompleta da lesão em nível da margem endocervical.

Assim, para cálculo do tamanho amostral, consideramos os resultados obtidos por Camargo e colaboradores (dados ainda não publicados) em pacientes operadas no IFF. Neste levantamento, a prevalência de comprometimento de margens foi, respectivamente, de 4% nas peças resultantes de SWETZ e 20% em LLETZ-cone.

Desta forma, para comprovar a hipótese, aceitando erro alfa de 5% e com poder de 80%, foi necessário um tamanho amostral de 152 pacientes, sendo 76 para cada grupo de alocação (Epi-INFO v. 6.04). Considerando a possibilidade de até 10% de perdas ou exclusões após a randomização, foi estimada a necessidade de recrutar um total de 168 pacientes.

Intervenções

Procedimento experimental: conização por eletrodo reto (SWETZ)

A conização por eletrodo reto ou SWETZ é um método para excisão eletrocirúrgica da zona de transformação endocervical, usando um eletrodo com 1 cm de extensão e 0,2 cm de seção reta (Figura 2). Está descrito em detalhes em Camargo⁴² e Prendiville.³⁷ Esta técnica é semelhante à conização por bisturi a frio, porém utiliza a diatermia para corte e coagulação da ferida cirúrgica.

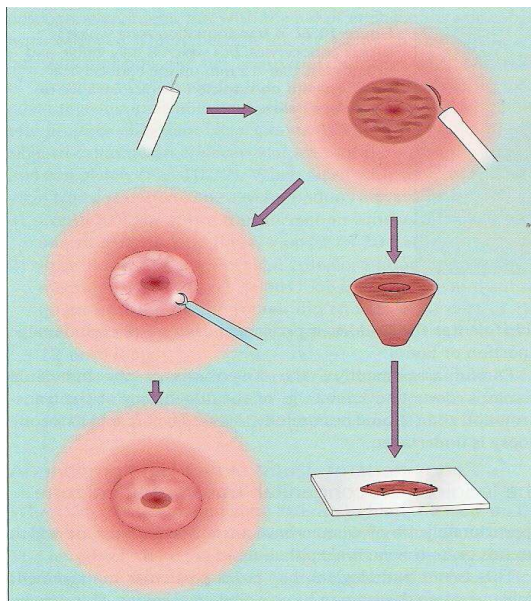


Figura 2 - Representação esquemática da excisão da zona de transformação com eletrodo reto - SWETZ (Prendiville, 2003).

A mais adequada excisão é obtida com 20-25 mm de profundidade no canal cervical, podendo ser reduzida para 15-20 mm para mulheres com mais de 50 anos, quando o colo tem suas dimensões reduzidas em função da redução no trofismo genital.

Procedimento controle: conização por alça (LLETZ-cone)

A conização por alça ou LLETZ-cone consiste na excisão eletrocirúrgica por uma alça eletrocirúrgica, porém, diferente da LLETZ ambulatorial (para lesões ectocervicais ou que não se estendam além do primeiro centímetro do canal endocervical), tem o objetivo de excisar a zona de transformação endocervical ou o tecido displásico endocervical (Figura 3). A técnica está descrita por Prendiville³⁷

Aqui a extensão de tecido excisado é definida pelo tamanho da alça escolhida pelo cirurgião somada à habilidade no uso da técnica.

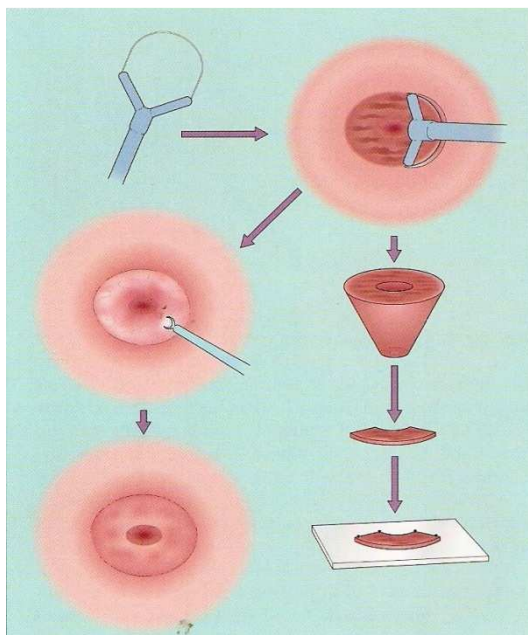


Figura 3 – Representação esquemática da eletrocirurgia com alça – LLETZ cone (Prendiville, 2003).

As duas intervenções sob estudo são de domínio dos cirurgiões do IFF e produzem um peça cirúrgica que deve ser detalhadamente estudada para avaliação do comprometimento de margens endocervical, ectocervical e estromal e quanto aos efeitos do artefato térmico. Após a exérese, uma das margens é marcada de modo a orientar o patologista e a peça cirúrgica é aberta e fixada numa placa de isopor antes de imersão em formol a 10% o que facilita o estudo anatomopatológico (Figura 4).

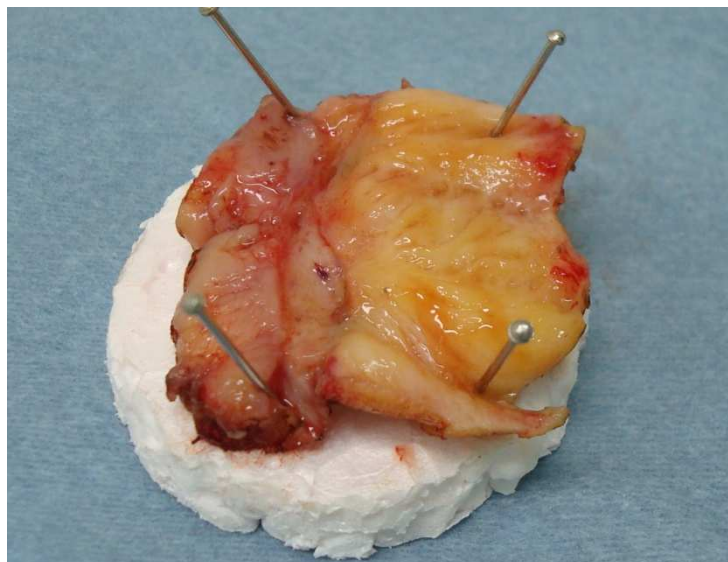


Figura 4 – Cone aberto, fixado em isopor.

Os dados relativos à inclusão das pacientes, procedimentos adotados e elegibilidade foram registrados em formulários próprios (Apêndices 1 e 2).

Estudo anatomopatológico

O espécime obtido pela excisão cirúrgica foi encaminhado ao Departamento de Anatomia Patológica do IFF, juntamente com a devida requisição do exame sem a informação de qual a técnica cirúrgica utilizada.

Neste Departamento, o material recebeu um número de registro em ordem cronológica da solicitação do exame³.

Inicialmente, foram identificadas e marcadas as margens ectocervical e endocervical a partir da marcação do espécime e da informação prestada pelo cirurgião na requisição do exame. A margem ectocervical foi pintada com corante preto e a endocervical em verde. A seguir, foi realizada a descrição macroscópica da peça que

³ O procedimento de análise macroscópica e preparação dos blocos para análise microscópica está disponível em: <http://youtu.be/HfjzIHKqffc>.

incluiu a medida (em mm) da extensão máxima de epitélio nela presente, como parte da análise geométrica do cone. Esta medida foi realizada utilizando-se uma fita métrica e corresponde à distância entre a borda ectocervical e a endocervical, medida ao longo da superfície epitelial, com a finalidade de permitir análises adicionais que fogem ao escopo deste estudo.

Logo após, o espécime foi totalmente seccionado em cortes paralelos e sucessivos de 2-3 mm, perpendiculares à superfície epitelial. Estes cortes foram realizados de maneira a se obter o máximo de fragmentos contendo margem endocervical e ectocervical. Quando isto não foi possível, foi realizado um “acerto de corte”, contendo apenas uma das margens. Este acerto foi anotado no registro da clivagem, identificando-se o número do cassete e qual a margem nele contida. Também foi informado por escrito, durante a clivagem, quando não foi possível identificar qualquer uma das margens na macroscopia e qual o motivo desta limitação. Os fragmentos obtidos pela clivagem foram colocados em cassetes sequencialmente numerados e encaminhados para processamento e inclusão em parafina. Os cortes histológicos foram realizados no micrótomo LEICA RM 2155, com 4µ de espessura, corados pela Hematoxilina-Eosina (HE) e examinados ao microscópio óptico.

A análise microscópica visou:

- Identificar a presença de doença cervical, assim como graduar os casos com neoplasia, utilizando-se de critérios já estabelecidos na literatura.⁶⁷
- Identificar as variáveis histológicas que objetivam aferir o comprometimento de margens por doença: margem ectocervical, endocervical e estromal livre ou comprometida por doença. Foi considerada margem livre aquela que mantivesse alguma distância da doença. (Figuras 5 e 6).

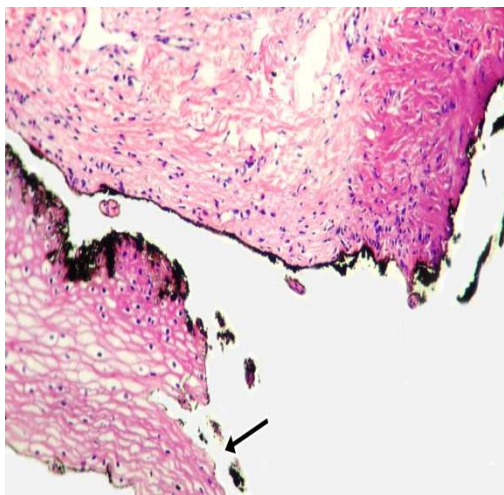


Figura 5 – Margem ectocervical livre (HE-100x)
Anatomia Patológica- IFF

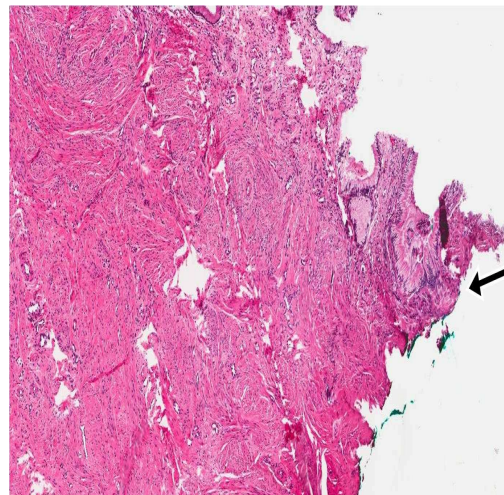


Figura 6 – Margem endocervical livre (HE-40x)
Anatomia Patológica- IFF

Foi considerada margem comprometida aquela em que a neoplasia presente na amostra, a ela se estendia (Figuras 7 e 8).

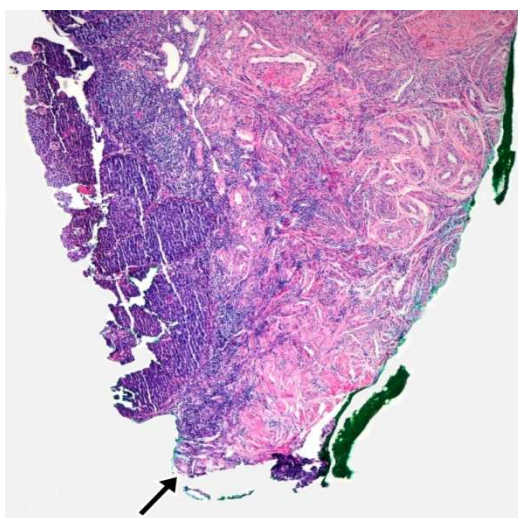


Figura 7- Margem endocervical comprometida (HE-40x).
Anatomia Patológica- IFF

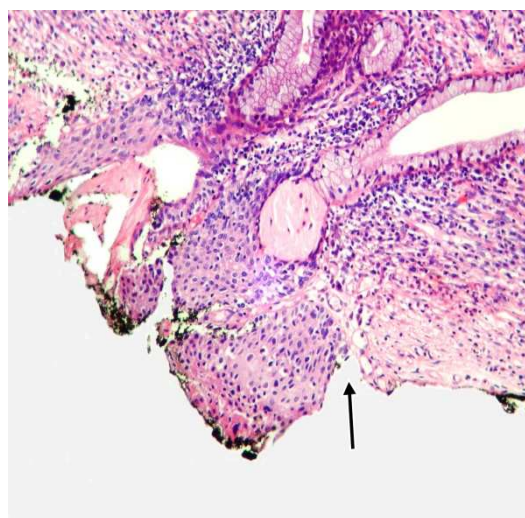


Figura 8 - Margem ectocervical comprometida (HE-100x)
Anatomia Patológica- IFF

Foi considerada margem prejudicada em relação a seu comprometimento por neoplasia, aquela que apresentasse qualquer alteração que prejudicasse a sua avaliação em pelo menos um fragmento ou corte histológico (p.ex. as decorrentes de dano térmico, segmentação e outras) (Figuras 9,10 e 11).

- Identificar e medir o artefato térmico decorrente da excisão eletrocirúrgica: correspondeu ao percentual de cortes em que o dano térmico interferiu na avaliação histológica das margens, ou do diagnóstico histológico como um todo (doença e margens).

Os dados dos exames macroscópico e microscópico foram registrados em formulário próprio (Apêndice 3) para posterior análise estatística.

A análise histológica deste estudo foi ser realizada pela autora do projeto que é médica anatomopatologista do IFF e uma das responsáveis pelos exames provenientes do Setor de Patologia Cervical do Departamento de Ginecologia deste Instituto, desde a sua implementação em 1990 e colaboradora com o estudo de Camargo.⁴²

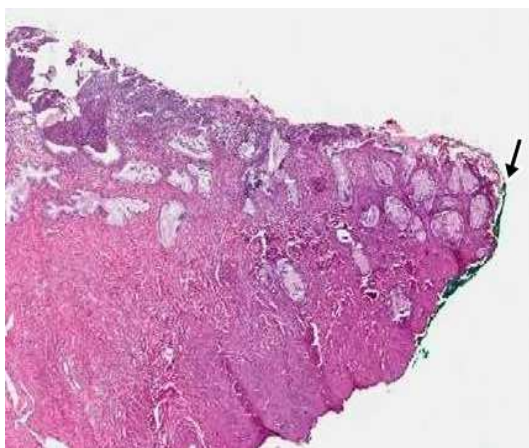


Figura 9 – Margem endocervical de avaliação prejudicada (desepitelizada)
Hemotoxilina-Eosina (HE-40x)
Anatomia Patológica - IFF

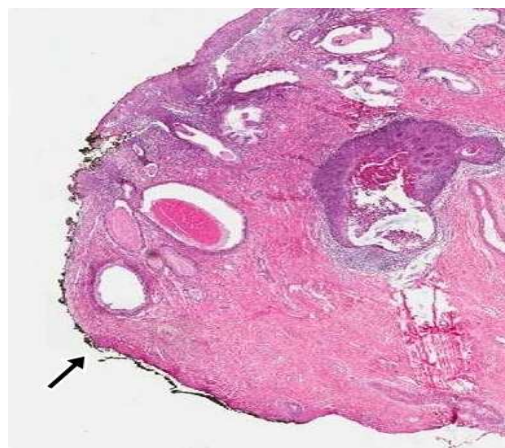


Figura 10 – Margem ectocervical de avaliação prejudicada (desepitelizada)
Hemotoxilina-Eosina (HE-40x)
Anatomia Patológica - IFF

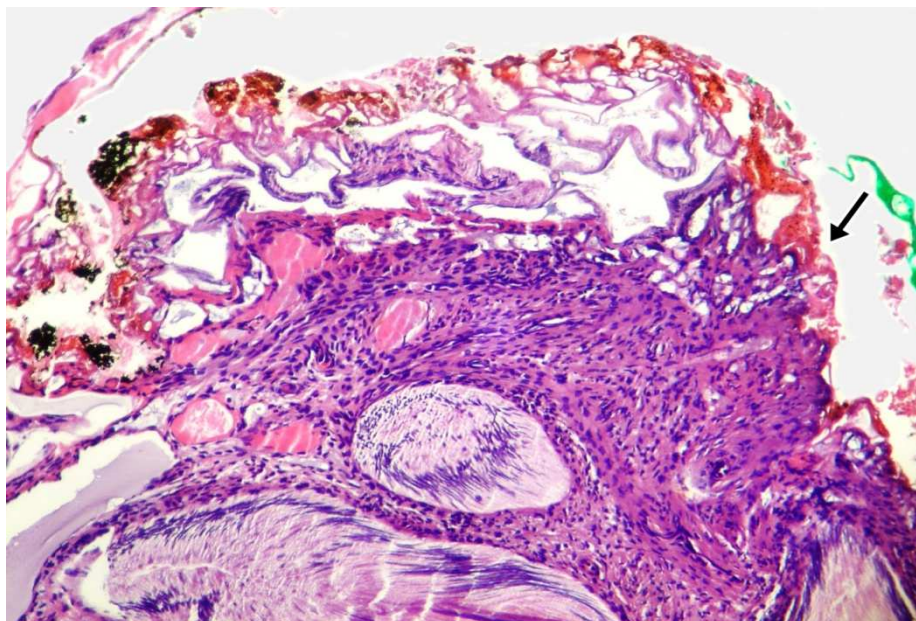


Figura 11- Detalhe de limite endocervical de avaliação prejudicada por dano térmico (HE-100x)
Anatomia Patológica- IFF

Armazenamento de dados e análise estatística

Os dados obtidos foram armazenados em banco de dados informatizado, padrão Microsoft Access 2000, e analisados através de aplicativo estatístico (SPSS, versão 14.0), ambos com licença de uso de propriedade do IFF.

Aspectos éticos

Este projeto foi registrado no Comitê em Pesquisa com Seres Humanos do IFF e em registro internacional de ensaios clínicos (www.clinicaltrials.gov).

Todas as pacientes incluídas no projeto apresentaram indicação clínica para um dos procedimentos cirúrgicos em questão. Esta indicação foi feita por ginecologista seguindo procedimentos já padronizados no Setor de Patologia Cervical do

IFF/FIOCRUZ citados ao início e conforme recomendações brasileiras (BRASIL.MS/INCA, 2011).^{30, 31} O material histológico obtido no estudo foi o mesmo utilizado para diagnóstico na prática clínica rotineira.

Todas as pacientes foram informadas dos métodos e objetivos do estudo, assim como foram convidadas a participar e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice 4).

O material obtido foi utilizado especificamente para os propósitos da presente pesquisa.

Todos os resultados da pesquisa se tornarão públicos, através de resumos e congressos, artigos publicados, sejam estes favoráveis ou não.

RESULTADOS

Das 189 mulheres elegíveis, 164 foram incluídas e randomizadas, sendo que 82 foram alocadas para SWETZ e 82 para LLETZ.

Após as exclusões, restaram 106 (69,3%) pacientes que preenchiam os critérios histológicos para a análise final (52 alocadas para SWETZ e 54 para LLETZ) (Figura 12).

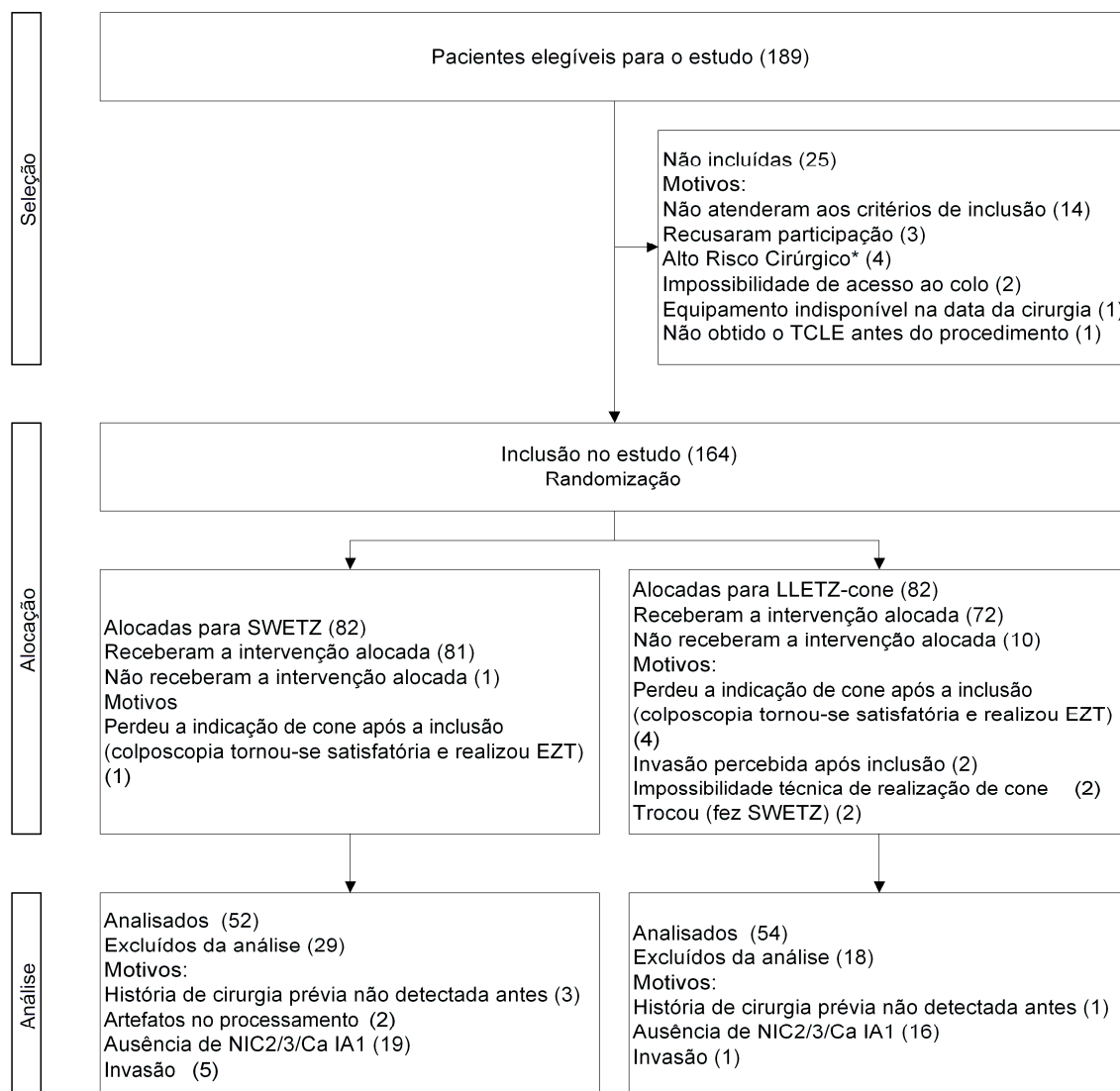


Figura 12- Fluxograma do estudo, de acordo as normas sugeridas pelo CONSORT. ⁶⁸

Houve uma distribuição uniforme entre os grupos após a randomização e exclusões em termos de média de idade, paridade e tabagismo atual (presente e quanto ao número de cigarros por dia entre as que declaram serem fumantes atuais).

O mesmo pode ser observado em termos de diagnóstico citopatológico prévio à conização e no diagnóstico hisptopatológico obtido na peça de conização, em ambos os casos predominando as lesões pré-invasivas de natureza escamosa (Tabela 1).

Na Tabela 2 são apresentados os resultados relativos ao comprometimento de margens cirúrgicas em cada um dos grupos do estudo. Para análise de comprometimento de margens, optamos por agrupar os casos em que este diagnóstico foi prejudicado, qualquer que fosse o motivo, pois a conduta clínica é idêntica frente a ambas as situações. Observamos risco significativamente maior de margem endocervical comprometida ou prejudicada nas peças de conização resultantes da LLETZ-cone em relação à SWETZ (1,72; IC 95% 1,14-2,6), com redução absoluta do risco (RAR) de 26,4% (IC 95% 8,1-44,8) para as pacientes operadas pela SWETZ. Para cada cerca de 4 pacientes operadas por SWETZ uma a menos teve margem endocervical comprometida ou prejudicada em relação às operadas pela LLETZ-cone (NNT = 3,8; IC 95% 2,2-12,4).

Vantagens semelhantes foram observadas na análise de alguma margem comprometida ou prejudicada na peça cirúrgica: houve risco 1,37 (IC 95% 1,01-1,84) vezes maior para este achado em peças de conização obtidas pela LLETZ-cone em relação à SWETZ, com RAR de 19,7% (IC 95% 1,7-37,8) a favor da SWETZ e observada esta vantagem a cada cerca de 5 pacientes operadas por esta técnica (NNT = 5,1, IC 95% 2,6-58,0).

Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos em termos de comprometimento ou prejuízo na avaliação de outras margens.

Tabela 1 - Características da amostra de casos incluídos e não excluídos por procedimento executado.

| Procedimento | LLETZ- cone | % ou DP | SWETZ | % ou DP | p-valor | Total | % ou DP |
|---|----------------|------------|-------|---------|---------|-------|------------|
| Número de casos | 54 | 50,9% | 52 | 49,1% | | 106 | 100% |
| Média de Idade | 42,3 | 10,7 | 44 | 13,3 | 0,485* | 43,1 | 12 |
| Paridade | 2,8 | 1,9 | 2,7 | 1,8 | 0,688* | 2,8 | 1,8 |
| Tabagismo atual ‡ | 18 | 34,6 | 17 | 34,7 | 0,993† | 35 | 34,7 |
| Numero de cigarros/dia em tabagistas | 16,3 | 5,9 | 17,6 | 7,8 | 0,582 | 16,9 | 6,8 |
| Diagnóstico citopatológico mais grave antes da conização | | | | | | | |
| AdenoCA | 1 | 1,9% | 0 | 0,0% | | 1 | 0,9% |
| AGC-H | 1 | 1,9% | 1 | 1,9% | | 2 | 1,9% |
| AGC-US | 1 | 1,9% | 0 | 0,0% | | 1 | 0,9% |
| AIS | 5 | 9,3% | 1 | 1,9% | | 6 | 5,7% |
| ASC-H | 2 | 3,7% | 6 | 11,5% | | 8 | 7,5% |
| ASC-US | 2 | 3,7% | 0 | 0,0% | | 2 | 1,9% |
| Câncer | 3 | 5,6% | 2 | 3,8% | | 5 | 4,7% |
| HSIL | 38 | 70,4% | 36 | 69,2% | | 74 | 69,8% |
| HSIL não podendo afastar microinvasão | 0 | 0,0% | 5 | 9,6% | | 5 | 4,7% |
| LSIL | 0 | 0,0% | 1 | 1,9% | | 1 | 0,9% |
| Negativo | 1 | 1,9% | 0 | 0,0% | § | 1 | 0,9% |
| Totais | 54 | | 52 | | | 106 | 100% |
| Diagnóstico do cone | | | | | | | |
| AdenoCA IA1 | 1 | 1,9% | | 0,0% | | 1 | 0,9% |
| AIS | 3 | 5,6% | 1 | 1,9% | | 4 | 3,8% |
| CA IA1 | 1 | 1,9% | 2 | 3,8% | | 3 | 2,8% |
| HSIL | 3 | 5,6% | | 0,0% | | 3 | 2,8% |
| NIC 2 | 3 | 5,6% | 8 | 15,4% | | 11 | 10,4% |
| NIC 3 | 41 | 75,9% | 41 | 78,8% | | 82 | 77,4% |
| NICIII+ CIGN | 2 | 3,7% | | 0,0% | § | 2 | 1,9% |
| Totais | 54 | | 52 | | | 106 | 100% |
| Indicação do cone | | | | | | | |
| AIS | 5 | 9,3% | 2 | 3,8% | | 7 | 6,6% |
| Suspeita de câncer | 1 | 1,9% | 1 | 1,9% | | 2 | 1,9% |
| Zona de Transformação incompletame nte visível ou lesão > 1cm no canal | 48 | 88,9% | 49 | 94,2% | § | 97 | 91,5% |
| Totais | 54 | | 52 | | | 106 | 100% |

* Teste Exato de Fisher

† Qui-quadrado

‡ 5 casos (4,7%) sem informação.

§ Há células com valor esperado menor do que 5, impossibilitando o uso do teste do Qui-quadrado.

Tabela 2 – Análise das margens cirúrgicas em peças de conização por procedimento executado.

| Procedimento | LLETZ- cone | % | SWETZ | % | p-valor | Total casos | % total casos | RR* (IC 95%) |
|---|----------------|-------|-------|-------|---------------------|----------------|------------------|-------------------------------|
| Margem ectocervical | | | | | | | | |
| Comprometida | 9 | 16,7% | 4 | 7,7% | 0,199 [†] | 13 | 12,3% | 1,41 (0,83-2,41) |
| Livre | 32 | 59,3% | 37 | 71,2% | | | | |
| Prejudicada | 13 | 24,1% | 11 | 21,2% | | | | |
| Totais | 54 | 100% | 52 | 100% | | 106 | 100,0% | |
| Margem endocervical | | | | | | | | |
| Comprometida | 15 | 27,8% | 7 | 13,5% | 0,007 [†] | 22 | 20,8% | 1,72 (1,14-2,6) [‡] |
| Livre | 20 | 37,0% | 33 | 63,5% | | | | |
| Prejudicada | 19 | 35,2% | 12 | 23,1% | | | | |
| Totais | 54 | | 52 | | | 106 | 100,0% | |
| Margem estromal | | | | | | | | |
| Comprometida | 2 | 3,7% | 2 | 3,8% | 0,58 [§] | 4 | 3,8% | 1,47 (0,26-8,45) |
| Livre | 50 | 92,6% | 50 | 96,2% | | | | |
| Não avaliada | 1 | 1,9% | | 0,0% | | | | |
| Prejudicada | 1 | 1,9% | | 0,0% | | | | |
| Totais | 54 | 100% | 52 | 100% | | 106 | 100,0% | |
| Alguma margem | | | | | | | | |
| Alguma margem comprometida ou prejudicada | | | | | | | | |
| Todas livres | 14 | 26,4% | 24 | 46,2% | 0,035 [†] | 38 | 36,2% | 1,37 (1,01-1,84) [¶] |
| Totais | 53 | | 52 | | | 105 | 100,0% | |
| Alguma prejudicada | 24 | 45,3% | 20 | 38,5% | | 44 | 41,9% | |
| Nenhuma prejudicada | | | | | | | | |
| Totais | 53 | 54,7% | 52 | 61,5% | 0,479 ^{**} | 61 | 58,1% | 1,18 (0,75-1,85) |

* Para este cálculo foram agrupados os diagnósticos histopatológicos de margem comprometida e prejudicada. O desfecho indesejado considerado foi “margem comprometida ou prejudicada” e o fator de risco “LLETZ”;

[†] Teste do Qui-quadrado para análise de “margem comprometida ou prejudicada” vs. “livre” por procedimento executado;

[‡] RAR = 26,4% (IC 95% 8,1-44,8) e NNT = 3,8 (IC 95% 2,2-12,4);

[§] Teste Exato de Fisher para análise de “margem comprometida ou prejudicada” vs. Procedimento, excluída a “não avaliada”.

^{||} Excluído o caso de margem estromal “não avaliada”;

[¶] RAR = 19,7% (IC 95% 1,7-37,8) e NNT = 5,1 (IC 95% 2,6-58,0);

^{**} Teste do Qui-quadrado

Observamos um percentual bastante alto de artefato térmico prejudicando a análise histopatológica das margens, mas não houve diferenças significativas quanto a este parâmetro entre os grupos (Tabela 3).

Tabela 3 – Motivos de prejuízo à análise das margens cirúrgicas por procedimento executado.

| Procedimento | LLETZ | % | SWETZ | % | p-valor | Total | % | RR* (IC 95%) |
|---------------------|-------|-------|-------|-------|--------------------|-------|-------|------------------|
| Parâmetro | -cone | | | | | | | |
| Margem ectocervical | | | | | | | | |
| Artefato térmico | 13 | 24,1% | 11 | 21,2% | 0,904 [†] | 24 | 22,6% | 1,14 (0,56-2,31) |
| Margem endocervical | | | | | | | | |
| Artefato térmico | 19 | 35,2% | 11 | 21,2% | | 30 | 28,3% | 1,63 (0,86-3,08) |
| Secção da mucosa | | | 1 | 1,9% | ‡ | 1 | 0,9% | |
| Margem estromal | | | | | | | | |
| Artefato térmico | 1 | 1,9% | 0 | 0,0% | 0,509 [§] | 1 | 0,9% | 0,96 (0,06-15) |

* Para este cálculo o desfecho indesejado considerado foi “artefato térmico” e o fator de risco “LLETZ”;

[†] Teste do Qui-quadrado para análise de “margem comprometida ou prejudicada” vs. “livre” por procedimento executado;

[‡] Há células com esperado menor do que 5, impossibilitando o uso do teste do Qui-quadrado.

[§] Teste Exato de Fisher.

Apesar do alto percentual de artefato térmico prejudicando a análise das margens, a proporção de margens não interpretáveis ou de prejuízo ao diagnóstico histopatológico, parcial ou total, foi bem inferior e, novamente, não observamos diferenças estatísticas entre os grupos estudados (Tabela4).

Tabela 4 – Proporção de cortes em que a avaliação do diagnóstico das margens, ou do diagnóstico histológico como um todo (doença e margens) foi prejudicada em cada um dos procedimentos.

| Parâmetro | Procedimento | | | | p-valor* | Total | DP |
|---|------------------------------|-------|------------------------------|------|----------|-------|------|
| | LLETZ | DP | SWETZ | DP | | | |
| Média da proporção de cortes em que a margem ectocervical não era interpretável entre os cortes com margem ectocervical | 15,4 | 24,3 | 8,8 | 16,5 | 0,106 | 12,2 | 21 |
| Média da proporção de cortes em que a margem endocervical não era interpretável entre os cortes com margem endocervical | 19,3 | 22,7 | 14,6 | 21,1 | 0,272 | 17 | 22 |
| Média da proporção de cortes em que a margem estromal não era interpretável entre os cortes com margem estromal | 0,5 | 2,8 | 0 | 0 | 0,186 | 0,3 | 2 |
| Média da proporção de cortes com diagnóstico parcialmente prejudicado | 6,5 (5 casos sem informação) | 11,1 | 6,6 (2 casos sem informação) | 11,6 | 0,986 | 6,6 | 11,3 |
| Média da proporção de cortes com diagnóstico totalmente prejudicado | 3,8 (5 casos sem informação) | 11,22 | 1,5 (2 casos sem informação) | 5,7 | 0,2 | 2,6 | 8,9 |

*Teste T de Student.

DISCUSSÃO

Existe uma grande variação dos índices de excisão incompleta (margens cirúrgicas comprometidas) em conizações. Os estudos levantados por Camargo⁴² descrevem diferentes técnicas de conização, relatando uma grande variação de comprometimento de margens, de 5,4% a 53,0%. Na metanálise realizada por Ghaem-Maghani e colaboradores,⁷ o índice de excisão incompleta nos procedimentos eletrocirúrgicos variou de 9-53%.

Muitos estudos continuam a ser publicados relatando, principalmente, os fatores preditivos para a doença residual, muitos deles, correlacionados com as diversas técnicas cirúrgicas.^{15-20.}

Considerando a importância prognóstica do fator margem cirúrgica comprometida, alguns pesquisadores têm desenvolvido técnicas excisionais que visam reduzir as limitações da LLETZ.^{25, 26.}

No entanto, limitada evidência apóia a visão de que não há técnica conservadora obviamente superior para tratar neoplasia intraepitelial cervical e, ainda, há um número limitado de ensaios randomizados para se identificar qual a técnica mais eficaz para tratar NIC e reduzir o risco de progressão para câncer invasor.^{8, 22, 23, 24}

Nosso estudo busca contribuir para esclarecer, dentre duas técnicas eletrocirúrgicas, qual oferece vantagens em termos de menor proporção de margens comprometidas.

A opção de utilizar um desenho experimental com alocação aleatória dos sujeitos aos grupos procurou garantir o controle das variáveis que poderiam influenciar o desfecho, ou seja, confundidoras da relação procedimento-comprometimento de margens. Apesar das várias exclusões, que poderiam prejudicar a distribuição aleatória,

isto não chegou a ocorrer, pois ocorreram em ambos os braços do estudo e foram relacionadas a eventos não relacionados aos procedimentos ou aos desfechos. Como demonstrado na Figura 10, a maioria dos casos excluídos em ambos os braços do estudo foi devido à inexistência de doença pré-invasiva ou microinvasiva nas peças de conização, situação na qual seria impossível o desfecho de margem comprometida. Outra situação da qual não tínhamos controle foi a existência de doença invasiva, situação que aumenta o risco de margem comprometida, pela probabilidade maior de maior extensão da doença, e para a qual este indicador perde relevância clínica, pois o tratamento deixará de ser conservador. Já a existência de casos excluídos por história de cirurgia prévia não detectada antes da inclusão e a perda da indicação de conização responderam por um número menor de exclusões, mas demonstra a dificuldade operacional do estudo, que não contou com uma equipe de controle independente. As pacientes elegíveis que aceitaram participar do estudo não eram mais examinadas até o início do procedimento, quando o envelope contendo a alocação já havia sido aberto. Assim, aberto o envelope e conhecida a alocação, fazia-se uma revisão do prontuário para obter as informações necessárias para o preenchimento do formulário com dados clínicos (Apêndice 1) e iniciava-se o procedimento. Caso fosse verificado que a paciente não deveria ter sido incluída, com o intuito de preservar a randomização, optamos por manter a inclusão e excluí-la da análise. Esta fraqueza do projeto resultou em mais algumas exclusões, mas que não impediram a análise conforme previsto anteriormente.

Outra opção que fizemos foi não utilizar análise por intenção de tratar (ITT – do inglês *intention to treat analysis*). Este tipo de análise se aplica a estudos em que os sujeitos, apesar de aceitarem participar, acabam, por um ou outro motivo, não recebendo o tratamento para o qual foram alocados. Sua inclusão na análise permite incluir no

resultado as dificuldades de adesão inerentes ao tratamento, usuais no cenário real, onde o clínico as terá que considerar. Em nosso estudo, todavia, as pacientes que não puderam ser operadas por uma técnica, acabaram sendo operadas pela técnica concorrente e não seria adequado analisá-las no grupo original, pois seu resultado estaria relacionado à técnica efetivamente empregada e não àquela para a qual foi alocada. Assim, optamos por excluir estes casos, correndo o risco de prejudicar a alocação aleatória, o que parece não ter ocorrido.

Aqui também cabe ressaltar a opção de estudar margem comprometida em conjunto com margem prejudicada. Nesta última situação não é possível assegurar que a margem cirúrgica está livre e, assim, do ponto de vista clínico, a paciente com este diagnóstico é seguida da mesma forma que aquelas com margem comprometida.³¹

Esse estudo mostra uma proporção menor de envolvimento da margem cirúrgica endocervical por lesão pré-invasiva, ou prejudicada, na SWETZ do que na LLETZ-cone, estatisticamente significativa ($p = 0,007$), com risco relativo (RR) de margem endocervical comprometida ou prejudicada nas peças cirúrgicas resultantes da LLETZ-cone em relação à SWETZ, de 1,72 (IC 95% 1,14 - 2,6). Ou seja, na hipótese mais conservadora, este risco é, em nosso estudo, 14% maior da LLETZ-cone do que na SWETZ.

Já a redução absoluta do risco (RAR), resultado da diferença do risco absoluto⁶⁶ de margens comprometidas ou prejudicadas em cada um dos procedimentos, mostra que a opção pela SWETZ oferece risco 26,4% (IC 95% 8,1-44,8) menor do que as operadas pela LLETZ-cone.

Outro indicador da superioridade de um procedimento frente a outro é o número necessário para tratar (NNT). Este fornece uma estimativa do rendimento desta vantagem, que poderia ser mínimo em situações de RR diferentes, porém irrisórios.

Representa o número de pacientes que precisaríamos tratar com o procedimento experimental para evitar um mau resultado adicional⁶⁶ Em nosso estudo, este número foi de cada cerca de 4 pacientes. Ou seja, a cada quatro pacientes operadas por SWETZ, uma a menos teve margem endocervical comprometida ou prejudicada em relação às operadas pela LLETZ-cone (NNT = 3,8; IC 95% 2,2-12,4).

A análise de margem endocervical na LLETZ-cone versus SWETZ, considerando separadamente seu comprometimento por doença pré-invasiva, diagnóstico prejudicado ou livre também mostrou-se estatisticamente significativa ($p=0,022$, pelo teste do Qui-quadrado – resultado não mostrado na Tabela 2).

A superioridade da SWETZ frente à LLETZ-cone também pode ser observada quando analisamos o comprometimento ou diagnóstico prejudicado em qualquer das margens cirúrgicas (endocervical, ectocervical ou estromal) ($p = 0,035$) com RR de 1,37 (IC 95% 1,01-1,84), RAR de 19,7% (IC 95% 1,7-37,8) e NNT = 5,1 (IC 95% 2,6-58,0), a favor da SWETZ.

Os resultados deste estudo são similares àqueles de um estudo observacional realizado por Basu,⁶⁹ no qual as margens de excisão eram indubitavelmente livres em 64,5% das pacientes tratadas por LLETZ comparadas com 91,8% daquelas tratadas por SWETZ. Numa outra publicação prévia referente à SWETZ, Sadek,⁷⁰ descreve um estudo observacional de 58 mulheres tratadas com um instrumento semelhante durante 30 meses, de 1990 a 1992 e seguidas por cinco anos. 82% tinham margens livres. Durante os 5 anos de seguimento, o percentual de pacientes livres de doença foi de 94,8%. Panoskaltsis²⁶ em um estudo comparativo, randomizado, demonstrou percentual de margens livres maiores na SWETZ do que na LLETZ-cone. Apesar de ter sido observada naquele estudo, uma extensão maior da peça de conização no grupo da SWETZ, não houve diferença estatística significativa na proporção de mulheres com

margem endocervical comprometida. Seu estudo foi desenhado para demonstrar diferenças em todas as margens livres e a carência de uma diferença estatisticamente significativa nos resultados individuais para margens livres endocervical e ectocervical, refletiu uma carência de poder para estas análises.

Em nosso meio, Camargo já havia realizado um estudo comparativo, randomizado, de cento e cinquenta e três pacientes, que está encaminhado para publicação, do qual nós participamos como patologista. Ele foi desenhado para calcular a prevalência de margem endocervical comprometida no material obtido pela conização e demonstrou um número maior de casos com este desfecho no grupo submetido à LLETZ-cone, quando comparada com a SWETZ (RR 1,23, IC 95% 0,53 to 2,8). Mulheres tratadas com SWETZ tiveram uma chance 23% maior de obter margem endocervical livre de doença, porém sem significância estatística. Dez pacientes tiveram margem cirúrgica desconhecida (não identificada) por danificação do material durante o procedimento. O nosso estudo pretendeu se somar àquele iniciado por Camargo, procurando eliminar os possíveis fatores relacionados à análise histopatológica que contribuíram para um resultado estatístico não significativo.

As razões para uma proporção melhorada de margens livres na SWETZ podem estar relacionadas a uma série de fatores. A maior profundidade da excisão pode proporcionar um percentual maior de margem endocervical livre. Um percentual maior de excisão completa na margem ectocervical poderia ser devido à SWETZ ser capaz de contornar a margem ectocervical de uma lesão extensa, mais precisamente que a LLETZ-cone.

O número de fragmentos do espécime poderia interferir também na avaliação das margens, pois é mais fácil avaliar margens num espécime obtido em um único fragmento do que em vários fragmentos.

É possível que um maior número de LLETZ-cone removido em múltiplos fragmentos poderia ser responsável pelo número aumentado de aparentes excisões incompletas (limites cirúrgicos comprometidos). A fragmentação do espécime ou remoção do cone em mais de um fragmento tem sido relatado ocorrer em cerca de 70% dos casos tratados por LLETZ.^{6, 9, 12, 39, 71, 72}

Um outro fator citado é o artefato térmico que pode, em alguns casos, destruir completamente o tecido anormal incompletamente removido ou comprometer a análise histológica das margens.^{27, 39, 40}

O nosso estudo foi desenhado para demonstrar diferenças nos resultados individuais para margens endocervical, ectocervical e estromal comprometidas e demonstrou uma diferença estatística significativa na proporção de margem endocervical, quando analisada agrupada (comprometida/prejudicada) ou isoladamente. Quanto às demais margens, houve um número maior de margem comprometida e prejudicada no braço da LLETZ-cone do que na SWETZ, porém sem significância estatística.

Não houve casos com margem desconhecida e nem de avaliação prejudicada por fragmentação do espécime, possivelmente devido aos cuidados na preparação do espécime e dos cortes histológicos, conforme discutido adiante.

Observamos um percentual bastante alto de artefato térmico prejudicando a análise histopatológica das margens, mas não houve diferenças significativas quanto a este parâmetro entre os grupos.

Apesar de desenhos diferentes, estes três ensaios apresentam em comum uma superioridade da SWETZ em relação à LLETZ, no que diz respeito à margem cirúrgica livre de doença. Os demais estudos que abordaram as mesmas técnicas, o de Panoskaltisis²⁶ e o de Camargo, não mostraram significância estatística entre os dois

grupos analisados. Isto pode ser devido a falta de poder devido ao pequeno tamanho amostral e à presença de alguns casos com alguma margem desconhecida, fato não observado no presente estudo.

Nós participamos da realização do exame anátomopatológico dos espécimes cirúrgicos obtidos através da SWETZ e da LLETZ, desde a sua implementação, no Setor de Patologia Cervical do IFF.

Admite-se que a avaliação de margens de espécimes oriundos de procedimentos eletrocirúrgicos seja dificultada por uma série de fatores, principalmente pela fragmentação do espécime cirúrgico ou decorrente de dano térmico, conforme descrito acima.

Ao longo de nossa experiência, observamos que os critérios de estudo anátomopatológico utilizado pelos patologistas para a conização clássica, não eram totalmente aplicáveis às novas técnicas e fizemos algumas adaptações, no sentido de facilitar a análise das margens cirúrgicas, como já descrito nos métodos.

A boa orientação do espécime cirúrgico pelos cirurgiões, bem como a adequação das técnicas de clivagem implementadas pela autora, podem ter contribuído para uma identificação precisa das margens.

É imprescindível a identificação correta das margens, para evitar falsos resultados na sua análise e não prejudicar o seguimento das pacientes. Nesta perspectiva, acreditamos que a SWETZ ofereça melhores condições de análise histopatológica do que a LLETZ-cone, com possibilidades mais factíveis de identificação das margens pelos patologistas.

CONCLUSÃO

O risco relativo de margem endocervical comprometida ou prejudicada nas peças resultantes da LLETZ-cone em relação à SWETZ foi 1,72 (IC 95% 1,14-2,6). Não observamos significância estatística na distribuição de margens ectocervical ou estromal comprometidas ou prejudicadas para os dois procedimentos estudados.

A proporção de margem endocervical comprometida, livre ou prejudicada foi de 27,8%, 37,0% e 35,2% para a LLETZ-cone e 13,5%, 63,5% e 23,1% para a SWETZ. ($p = 0,02207$). A distribuição destes valores para margens ectocervical ou estromal não demonstrou diferenças estatisticamente significativas.

A análise em conjunto de alguma margem comprometida ou prejudicada demonstrou vantagens para a SWETZ em relação à LLETZ-cone: 73,6% das peças resultantes deste último procedimento mostraram-se comprometidas ou com análise prejudicada por algum artefato contra 53,8% para a SWETZ. Em consequência, a proporção de todas as margens livres foi maior nas peças resultantes da SWETZ ou seja, 46,2% contra 26,4% nas resultantes de LLETZ-cone ($p=0,035$).

Não houve diferença significativa no percentual de artefato térmico prejudicando a análise histopatológica das margens nos dois grupos, não permitindo alguma conclusão sobre a superioridade de um procedimento sobre o outro com relação a este aspecto.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS⁴

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. Estimativas 2012: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2011.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer – INCA. 2001. Conhecendo o Viva Mulher; Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero e de Mama. Rio de Janeiro: INCA, 2001.
3. Silva G A, Girianelli V R, Gamarra C J, Bustamante-Teixeira M T. Cervical cancer mortality trends in Brazil, 1981-2006. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 26 (12): 2399-2407, dez, 2010.
4. Silva G A, Gamarra C J, Girianelli V R, Valente JG. Cancer mortality trends in Brazilian state capitals and capitals and other municipalities between 1980 and 2006. *Rev Saúde Pública* 2011; 45 (6): 1- 9.
5. Prendiville W, Cullimore J. Low voltage diathermy loop excision of the transformation zone, a new method of treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Abstracts of the British Society for Colposcopy and Cervical Pathology in Colposcopy and Gynaecologic Laser Surgery* 1987; 3: 232.
6. Prendiville W, Cullimore J, Norman S. Large loop excision of the transformation zone (LLETZ). A new method of management for women with cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96 (9): 1054-60.
7. 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; 8: 985-93.
8. Wright Jr TC, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. For the 2006 American Society for Colposcopy and Cervical Pathology–sponsored Consensus Conference. *AJOG* 2007a; p.340-5.
9. Murdoch, JB, Morgan PR, Lopes A, Monaghan, JM. Histological incomplete excision of CIN after large loop excision of the transformation zone (LLETZ) merits careful follow up, not retreatment. *British J Obstet Gynaecol* 1992; 99: 990- 993.
10. Paraskevaidis E, Kitchener H, Adonakis G, Parkin D, Lolis D. Incomplete excision of CIN in conization: further excision of conservative management? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994; 53 (1):45-7.

⁴ As normas para elaboração das referências seguem as adotadas pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e da Mulher.

11. Monk A, Pushkin SF, Nelson AL, Gunning JE. Conservative management of options for patients with dysplasia involving endocervical margins of cervical cone biopsy specimens. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174(6):1695-9.
12. Gardeil F, Barry Walsh C, Prendiville W, Clinch J, Tumer MJ. Persistent intraepithelial neoplasia after excision for cervical intraepithelial neoplasia grade III. *Obstet Gynecol* 1997; 89 (3):449-22.
13. Mohamed Noor K, Quinn MA, Tan J. Outcomes alter cervical cold knife conization with complete and incomplete excision of abnormal epithelium: a review of 699 cases. *Gynecol Oncol* 1997; 67(1):34-8.
14. Bickford LR, Drezek RA, Yu TK. Intraoperative techniques and tumor margin status – room for improvement for cervical cancer patients of childbearing age. *Gynecol Oncol* 2007; 107(1): 180-6.
15. Flannelly G, Langan H, Jandial L, Mana E, Campbell M, Kitchener H. A study of treatment failures following large loop excision of the transformation zone for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *BJOG* 1997; 104 (6): 718-22.
16. Reich O, Pickel H, Lahousen M, Tamussino K, Winter R. Cervical intraepithelial neoplasia III: long-term outcome after cold-knife conization with clear margins. *Obstet Gynecol* 2001; 97 (3): 428-30.
17. Reich O, Lahousen M, Pickel H, Tamussino K, Winter R. Cervical intraepithelial neoplasia III: long-term follow-up after cold-knife conization with involved margins. *Obstet Gynecol* 2002; 99 (2):193-6.
18. Orbo A, Arnesen T, Arnes M, Straume B. Resection margins in conization as prognostic marker for relapse in high-grade dysplasia of the uterine cervix in northern Norway: a retrospective long-term follow-up material. *Gynecol Oncol* 2004; 93(2):479-83.
19. Tillmans TD, Falkner CA, Engle DB, Wan JY, Mannel RS, Walker JL, et al. Preoperative predictors of positive margins after loop electrosurgical excisional procedure-Cone. *Gynecol Oncol* 2006; 100(2): 379-84.
20. Ramchandani SM, Houck KL, Hernandez E, Gaughan JP, Roth A. (Predicting Persistent/Recurrent Disease in the Cervix After Excisional Biopsy. *MedGenMed* 2007; 9 (2):1-10.
21. Oliveira CA, Russomano FB, Gomes Júnior SCS, Corrêa FM. Risk of persistent high-grade squamous intraepithelial lesion after electrosurgical excisional treatment with positive margins: a meta-analysis”. *São Paulo Medical Journal*, 2012 (no prelo).
22. Jordan J, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Schenck U, Baldauf JJ, Da Silva D et al. European guidelines for clinical management of abnormal cervical cytology, part Cytopathology 2009; 20 (1):5-16.

23. Prendiville W. The treatment of CIN: what are the risks? *Cytopathology* Jun 2009; 20 (3): 145-53.
24. Martin-Hirsch PL, Paraskevaidis E, Kitchener HC. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: The Cochrane Library, Issue 4, Art. No. CD001318. DOI: 10.1002/14651858.CD001318.pub 4, <http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/show.php?db=reviews&mfn=684&id=&lang=pt>
25. Prendiville W, organizador. Large loop excision of the transformation zone. A practical guide to LLETZ. London: Chapman & Hall Medical; 1993.
26. Panoskaltsis T, Ind TEJ, Perryman K, Dina R, Abrahams Y, Soutter WP. Needle versus loop diathermy excision of the transformation zone for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *BJOG* 2004; 111: 748-753.
27. Zsemlye M. High-grade cervical dysplasia: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2008; 35 (4):615-21.
28. IARC – Internacional Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol 90. Human Papillomaviruses. 2007. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol90/mono90.pdf>.
29. Wright Jr TC, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. For the 2006 American Society for Colposcopy and Cervical Pathology–sponsored Consensus Conference. *AJOG* 2007b; p. 346-355.
30. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Nomenclatura Brasileira para Laudos Cervicais e Condutas Preconizadas - Recomendações para profissionais de saúde. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2006; 52(3): 213-236.
31. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Divisão de Apoio à Rede de Atenção Oncológica. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero. disponível em http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/Diretrizes_rastreamento_cancer_colo_uterio.pdf.
32. Cartier, R & Cartier, R. *Colposcopia Prática*. 3a Edição. São Paulo: Roca; 1986.
33. Richart RM. A modified terminology for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstetrics & Gynecology* 1990; 75(1):131-132.
34. Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 2918. *Diário Oficial da União* 2007; 14 nov.
35. Martin-Hirsch PL, Paraskevaidis E, Kitchener H. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2008. Oxford: Update Software.
36. Spitzer M, Apgar BS, Brotzman GL. Management of histologic abnormalities of the cervix. *Am Fam Physician* 2006; 73(1):105-12.

37. Prendiville W, Ritter J, Tatti S, Twiggs L. Colposcopy: Management Options. London: Saunders; 2003.
38. Benedet, JL, Anderson, GH, Boyes, DA Colposcopic accuracy in the diagnosis of microinvasive and occult invasive carcinoma of the cervix. *Obstet. Gynecol* 1985; 65: 557-562.
39. Montz FJ, Holschneider CH, Thompson LD. Large-loop excision of the transformation zone: effect on the pathologic interpretation of resection margins. *Obstet Gynecol* 1993; 81(6):976-82.
40. Mathevet P, Dargent D, Roy M, Beau G. A randomized prospective study comparing three techniques of conization: cold knife, laser, and LEEP. *Gynecol Oncol* 1994; 54 (2):175-9.
41. Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2006; 367 (9509):489–98.
42. Camargo MJ. A conização eletrocirúrgica: comparação entre duas técnicas. Estudo comparativo randomizado. Análise Interna [Tese de Doutorado]. Rio de Janeiro: Pós-Graduação em Saúde da Criança e da Mulher, Instituto Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz; 2000.
43. Gurgel MS, Bedone AJ, Andrade LA, Panetta K. Microinvasive carcinoma of the uterine cervix: histological findings on cone specimens related to residual neoplasia on hysterectomy. *Gynecol Oncol* 1997; 65(3): 437-40.
44. Wolf JK, Levenback C, Malpica A, Morris M, Burke T, Michel MF. Adenocarcinoma in situ of the cervix: significance of cone margins. *Obstet Gynecol* 1996; 88(1): 82-6.
45. Houghton SJ, Shafi MI, Rollason TP, Luesley DM. Is loop excision adequate primary management of adenocarcinoma in situ of the cervix? *BJOG* 1997; 104(3): 325-9.
46. Vedel P, Jakobsen H, Kryger-Baggesen N, Rank F, Bostofte E. Five-year follow up of patients with cervical intra-epithelial neoplasia in the cone margins after conisation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993; 50(1): 71-6
47. Andersen ES, Pedersen B, Nielsen K. Laser conization: the results of treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 1994; 54 (2):201-4.
48. Jansen FW, Trimpos JB, Hermans J, Fleuren GJ. Persistene cervical intraepithelial neoplasma alter incomplete conization: predictive value of clinical and histological parameters. *Gynecol Obstet Invest* 1994; 37(4):270-4.

49. Phelps JY, Ward JA, Szigeti J, Bowland CH, Mayer AR. Cervical cone margins as a predictor for residual dysplasia in post-cone hysterectomy specimens. *Obstet Gynecol* 1994; 84(1):128-30.
50. Prendiville W. Large loop excision of the transformation zone. *Clin Obstet Gynecol* 1995; 38 (3):622-39.
51. Skjeldestad FE, Hagen B, Lie AK, Isaksen C. Residual and Recurrent Disease After Laser Conization for Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Obstet Gynecol* 1997; 3: 428-33
52. Maluf PJ, Adad SJ, Murta EF. Outcome after conization for cervical intraepithelial neoplasia grade III: relation with surgical margins, extension to the crypts and mitoses. *Tumori* 2004; 90 (5): 473-7.
53. Sankasem A, Thavaramara T, Manusirivithava S, Tangjitgamol S. Tumor persistence in high grade squamous intraepithelial lesion patients with positive surgical margin post loop electrosurgical excision procedure. *J Med Assoc Thai* Jul 2006; 89 (7): 934-40.
54. Kietpeerakool C, Khunamornpong S, Srisomboon J, Siriaunkgul S, Supraser P. Cervical intraepithelial neoplasia II-III with endocervical cone margin involvement after cervical loop conização: Is there any predictor for residual disease?. *J Obstet Gynaecol Res* 2007; 33: 660-8.
55. White CD, Cooper WL, Williams RR. Cervical Intraepithelial Neoplasia Extending to the Margins of Resection in Conization of the Cervix. *J Reprod Med* 1991; 36(9): 635-38.
56. Huang M, Anderson P. Positive margins after cervical conization as an indicator of residual dysplasia. *Ob Gyns* 1998; 5(4): 160-161.
57. Livasy CA, Maygarden SJ, Rajaratnam CT, Novotny DB. Predictors of recurrent dysplasia after a cervical loop electrocautery excision procedure for CIN-3: a study of margin, endocervical lang, and quadrant involvement. *Mod Pathol* 1999; 12 (3):233-8.
58. Lu CH, Liu FS, Tseng JJ, Ho ES. Predictive factors for residual disease in subsequent hysterectomy following conization for CIN III. *Gynecol Oncol* 2000; 79 (2): 284-8.
59. 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; 108 (10):1025-30.
60. Lindeque BG. Management of cervical premalignant lesions. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2005; 19(4):545-61.

61. Alonso I Torne A, Puig-Tintore LM, Esteve R, Quinto L, Campo E et al. Pre-and post-conization high-risk HPV testing predicts residual/recurrent disease in patients treated for CIN 2-3. *Gynecol Oncol* 2006; 103: 631–36.
62. Kreimer AR, Guido RS, Solomon D, Schiffman M, Wacholder S, Jeronimo J et al. disease. Human papillomavirus testing following loop electrosurgical excision procedure identifies women at risk for posttreatment cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15 (5): 908-14.
63. Tyler LN, Andrews N, Parrish RS, Hazlett LJ, Korourian S. Significance of Margin and Extent of Dysplasia in Loop Electrosurgery Excision Procedure Biopsies Performed for High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion in Predicting Persistent Disease. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*: 2006; 131(4): 622-624.
64. Russomano F, Reis A, Camargo MJ, Grinsztejn B, Tristão MA. Recorrência de neoplasia intraepitelial cervical graus 2 ou 3 em mulheres infectadas pelo HIV tratadas pela exérese da zona de transformação por alça diatérmica (EZTAD). *São Paulo Med J* 2008; 126 (1): 17-22.
65. Pocock SJ. *Clinical Trials: A Practical Approach*. London: Reprinted; 1983. p. 76-77.
66. Sacket DL, Straus SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. *Medicina Baseada em Evidências: Prática e ensino*. Brasil - Porto Alegre: Artmed; 2003.
67. Robboy SJ, Mutter GL, Prat J, Bentley RC, Russell P, AndersonMC, editores. *Robboy's Pathology of the Female Reproductive Tract*. 2nd ed. Churchill Livingstone ; 2009.
68. Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D, Gotzsche PC, Lang T. The Revised CONSORT Statement for Reporting Randomized Trials: Explanation and Elaboration. *Annals of Internal Medicine* 2001; 134(8): 663-694.
69. Basu PS, D'Arcy T, Mcindoe A, Soutter WP. Is needle diathermy excision of the transformation zone a better treatment for cervical intraepithelial neoplasia than large loop excision? *The Lancet* 1999; 353: 1852-53.
70. Sadek AI. Needle excision of the transformation zone: A new method for treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 866-71.
71. Krebs HB, Pastore L, Helmkamp BF. Loop electrosurgical excision procedures for cervical dysplasia: experience in a community hospital. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 289-293.
72. Oyesana OA, Amerasinghe CN, Manning EA. Outpatient excisional management of cervical intraepithelial neoplasia: a prospective, randomized comparison between loop diathermy excision and laser excisional conisation. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 485-8.

Apêndice 1 – Formulário com dados de inclusão, identificação, alocação e procedimento⁵.

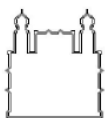
Nº Estudo 

Ministério da Saúde
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
Instituto Fernandes Figueira

Conização eletrocirúrgica – Comparação de duas técnicas
LLETZ x SWETZ
Formulário 1 – Dados de inclusão, identificação, alocação e procedimento

| SELEÇÃO | | |
|---|---|--|
| Nome: _____ | | Prontuário: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> |
| 1. A paciente aceitou participar do estudo? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | 2. A paciente tem indicação de conização com profundidade de 2,0cm ou mais? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | 3. Há alguma suspeita de gravidez, cervicite ou coagulopatia? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |
| <p>Se respondeu sim às duas primeiras e não à última, a paciente pode ser incluída. Você está preparado para randomizar a paciente imediatamente antes do tratamento? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não</p> <p>Se sim, inclua. Se não, adie a randomização até o momento do tratamento. Se a possibilidade de inclusão mudou entre a entrevista de seleção e o momento da randomização, por favor, explicita por que:</p> <p>_____</p> <p>_____</p> | | |
| Assinatura e carimbo do entrevistador: _____ Data da entrevista: ____/____/____. | | |
| ALOCAÇÃO E TRATAMENTO | | |
| Nº de inclusão no estudo: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | Data do Tratamento: ____/____/____ | |
| Randomização: | Data de Nascimento: ____/____/____ | |
| Obtenção da alocação em ____/____/____ às ____:____h. | Idade: <input type="text"/> <input type="text"/> Paridade: <input type="text"/> <input type="text"/> Cigarros/dia: <input type="text"/> <input type="text"/> | |
| Alocação: <input type="checkbox"/> LLETZ <input type="checkbox"/> SWETZ | Citologia mais grave: <input type="checkbox"/> LSIL <input type="checkbox"/> HSIL <input type="checkbox"/> AIS <input type="checkbox"/> ASC/AGUS <input type="checkbox"/> AIS/CIGN <input type="checkbox"/> Ca invasor | |
| | Aspecto colposcópico: <input type="checkbox"/> Sem lesão visível <input type="checkbox"/> BG <input type="checkbox"/> AG <input type="checkbox"/> Invasão | |
| | Indicação: <input type="checkbox"/> ZT parcialmente visível <input type="checkbox"/> Suspeita de câncer <input type="checkbox"/> Suspeita de AIS <input type="checkbox"/> Outra: _____ | |
| Ambição geométrica do cone (quanto pretende retirar): | | |
| Histerometria do canal cervical: <input type="text"/> <input type="text"/> mm | | |
| Extensão de epitélio endocervical (a): <input type="text"/> <input type="text"/> mm | | |
| Extensão de epitélio ectocervical (b): <input type="text"/> <input type="text"/> mm | | |
| Tratamento: | | |
| Hora da introdução do espéculo: ____:____h – Hora da retirada do espéculo: ____:____h (preenchido pela circulante) | | |
| Anestesia: <input type="checkbox"/> Local+narcose <input type="checkbox"/> Local apenas <input type="checkbox"/> Peridural/raqui anestesia <input type="checkbox"/> Geral | | |
| Volume de anestésico: <input type="text"/> <input type="text"/> ml de _____ a ____% + _____, _____ unid. | | |
| Qual o dispositivo usado para o tratamento: <input type="checkbox"/> Alça de 2x2cm <input type="checkbox"/> Alça de 1,5x2cm <input type="checkbox"/> Eletrodo reto <input type="checkbox"/> Alça e elet. reto | | |
| Nº de segmentos retirados (peças encaminhadas à Patologia): <input type="text"/> <input type="text"/> | | |
| Perda Sangüínea: Na avaliação clínica: <input type="checkbox"/> Insignificante (<20ml) <input type="checkbox"/> Entre 20 e 100ml <input type="checkbox"/> >100ml. | | |
| Pesagem do material (gazes e algodão utilizados após início do corte): <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> gr | | |
| Complicação: Houve alguma complicação operatória: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim: <input type="checkbox"/> HTA <input type="checkbox"/> Necessidade de sutura <input type="checkbox"/> Compl. Anestésica <input type="checkbox"/> Outra: _____ | | |

⁵ Constam neste formulário campos para informação de dados para outro projeto.

Apêndice 2 – Formulário para registro de pacientes elegíveis e sua inclusão ou não inclusão.

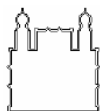
Ministério da Saúde
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
Instituto Fernandes Figueira

**Conização eletrocirúrgica – Comparação de duas técnicas
LLETZ x SWETZ****Formulário 3 – Lista de Elegíveis¹**

| Prontuário | Nome (iniciais) | Data de nascimento | A paciente foi convidada a participar do estudo? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | A paciente aceitou participar do estudo? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | A paciente foi incluída? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Se não, justifique. |
|------------|-----------------|--------------------|--|--|--|---------------------|
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |

¹ Listar todas as pacientes com indicação de cone com 2,0cm ou mais (ou 1,5cm para >50a), independente de sua inclusão no estudo e, caso não incluída, os motivos para tal.

Apêndice 3 – Formulário para registro de dados decorrentes do exame anatomopatológico⁶.

Nº Estudo 

Ministério da Saúde
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
Instituto Fernandes Figueira

Conização eletrocirúrgica – Comparação de duas técnicas
LLETZ x SWETZ
Formulário 2 – Anatomia Patológica e Histopatologia

Nome: _____ Prontuário: PC: /

| | |
|---|---|
| Macroscopia | |
| Extensão máxima de epitélio presente no cone: | <input type="text"/> <input type="text"/> mm |
| Espessura máxima do tecido excisado: | <input type="text"/> <input type="text"/> mm |
| Espessura mínima do tecido excisado: | <input type="text"/> <input type="text"/> mm |
| Volume do cone: | <input type="text"/> <input type="text"/> ml |
| Peso do cone: | <input type="text"/> <input type="text"/> g |
| Diagnósticos histológicos | |
| Lesão mais grave: <input type="checkbox"/> NIC I <input type="checkbox"/> NIC II <input type="checkbox"/> NIC III <input type="checkbox"/> LGGIN <input type="checkbox"/> HGGIN (AIS) | |
| <input type="checkbox"/> Ca microinvasor (até 3 mm em profundidade e 7 mm em extensão) | |
| <input type="checkbox"/> Ca invasor <input type="checkbox"/> Outros: _____ | |
| Total de cortes obtidas na(s) peça(s): <input type="text"/> <input type="text"/> cortes | |
| Margens: | |
| Ectocervical: <input type="checkbox"/> Livre <input type="checkbox"/> Comprometida <input type="checkbox"/> Prejudicada – motivo: _____ | |
| Endocervical: <input type="checkbox"/> Livre <input type="checkbox"/> Comprometida <input type="checkbox"/> Prejudicada – motivo: _____ | |
| Estromal: <input type="checkbox"/> Livre <input type="checkbox"/> Comprometida <input type="checkbox"/> Prejudicada – motivo: _____ | |
| Impossibilidade de identificação de margens: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim – motivo: _____ | |
| Artefato Térmico | |
| Número total de cortes: _____ cortes | Número de cortes com neoplasia em que o artefato térmico impediu a avaliação das margens: |
| Nº de cortes com margem ectocervical: _____ cortes | Na margem ectocervical: _____ cortes |
| Nº de cortes com margem endocervical: _____ cortes | Na margem endocervical: _____ cortes |
| Nº de cortes com margem estromal: _____ cortes | Na margem estromal: _____ cortes |
| Número de cortes em que o artefato térmico impediu a avaliação das margens: | Número de cortes em que o diagnóstico da doença foi parcialmente prejudicado pelo artefato térmico: _____ cortes |
| Na margem ectocervical: _____ cortes | |
| Na margem endocervical: _____ cortes | |
| Na margem estromal: _____ cortes | |
| Número de cortes com neoplasia: | Número de cortes em que o artefato térmico impediu a avaliação histológica como um todo (diagnóstico da doença e análise das margens): _____ cortes |
| Com margem ectocervical: _____ cortes | |
| Com margem endocervical: _____ cortes | |
| Com margem estromal: _____ cortes | |
| Observações: | |

⁶ Constam neste formulário campos para informação de dados para outro projeto.

Apêndice 4 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.



Ministério da Saúde
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
Instituto Fernandes Figueira

Conização eletrocirúrgica – Comparação de duas técnicas – LLETZ x SWETZ

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Nome: _____ Prontuário: _____

Você está convidada a participar de uma pesquisa. Leia atentamente as informações a seguir antes de dar o seu consentimento e concordar em participar.

- 1 – Esta pesquisa tem por objetivo avaliar duas formas de tratar mulheres com doença pré-maligna do colo do útero.
- 2 – Uma das formas de tratamento é a conização, ou seja, uma cirurgia que se realiza quando a provável área afetada pela doença não pode ser totalmente vista ao exame colposcópico, que você realizou quando foi recebida no ambulatório deste hospital, quando a lesão é vista, mas se estende para dentro do canal do colo, ou quando a lesão é o tipo glandular.
- 3 – Os dois métodos propostos em nosso estudo são idênticos, porque são feitos com eletrocautério. Ambos os métodos requerem internação e serão realizados com anestesia local pelo cirurgião escalado, mas você será submetida a uma sedação (ou seja, você dormirá durante a cirurgia) pelo anestesista do Serviço de Anestesia escalado. A diferença entre os dois métodos está na maneira de se retirar o tecido doente: um é retirado com uma alça, enquanto que o outro é retirado com um instrumento parecido com um bisturi.
- 4 – Você não será a primeira pessoa a utilizar um dos métodos propostos neste estudo. Esta proposta está baseada em pesquisas realizadas em outros países e em nossa experiência de mais de 10 anos. Os riscos e benefícios do procedimento já devem ter sido explicados a você e o consentimento para sua realização, independente de você aceitar participar deste estudo, já deve ter sido obtido pelo médico que indicou a cirurgia. Caso você ainda não tenha recebido o Termo de Consentimento para a realização da cirurgia, solicite-o ao médico que lhe forneceu este novo Termo. A sua participação neste estudo é voluntária. Mesmo que você decida participar, você tem plena liberdade de retirar seu consentimento e sair do estudo antes da realização da cirurgia sem sofrer nenhuma penalidade. O seu atendimento médico será o mesmo, caso você decida não participar mesmo após consentir.
- 5 – Participando ou não deste estudo você deverá seguir todas as recomendações dadas pelo seu médico, comparecer ao Instituto Fernandes Figueira nas datas marcadas, e contar ao seu médico todas as reações que você apresentar após a cirurgia, tanto positivas quanto negativas, como por exemplo corrimento vaginal, sangramento, dor, etc.
- 6 – Você pode e deve fazer todas as perguntas que julgar necessárias antes de concordar em participar do estudo, assim como a qualquer momento antes ou depois da cirurgia. O seu médico poderá oferecer todas as informações necessárias relacionadas a sua saúde, aos seus direitos, aos desconfortos e a eventuais riscos e benefícios relacionados à sua cirurgia ou à sua participação neste estudo.
- 7 – Sua identificação será mantida como informação confidencial. Os resultados do estudo serão publicados sem revelar a sua identidade. Os seus registros médicos, entretanto, estarão disponíveis para consulta pela equipe envolvida no estudo, para o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Fernandes Figueira e para as Autoridades Sanitárias.
- 8 – Caso você precise de atendimento médico, durante o período em que estiver participando do estudo, mesmo sem consulta agendada no Instituto Fernandes Figueira, procure-nos imediatamente. Você encontrará os médicos da Patologia Cervical de 3ª a 6ª feira pela manhã, mas, em caso de emergência, nos finais de semana e feriados você poderá ser atendida pelo médico de plantão de nossa maternidade que nos localizará em nossas residências para que possamos lhe assistir. Caso queira mais informações, antes ou após sua cirurgia, você também pode ligar para Dra Maria José de Camargo ou Dr Fábio Russomano, pelo telefone do Ambulatório de Ginecologia (21) 2554-1727 ou 2554-1728.
- 9 – Este projeto está registrado no CEP/IFF (e-mail: cepiff@iff.fiocruz.br; tel: (21) 2554-1730).

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Concordo em participar voluntariamente desta pesquisa. Declaro que li e entendi todas as informações referentes a este estudo e que todas as minhas perguntas foram adequadamente respondidas pela equipe da pesquisa.

Rio de Janeiro, ____/____/____

Rio de Janeiro, ____/____/____

Assinatura da paciente

Assinatura e carimbo que prestou as informações e obteve o consentimento

1ª via – paciente; 2ª via – pesquisador.

APROVADO

Válido Até 30/08/2012

Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ
Telefones: 2552-8481 / 2554-1700 r. 1730

matheus
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ