

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

O Risco de Parto Pré-termo após Conização

Bárbara Lopes Cardoso Passos

M

2023



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR



Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Mestrado Integrado em Medicina

O RISCO DE PARTO PRÉ-TERMO APÓS CONIZAÇÃO

Bárbara Lopes Cardoso Passos

Aluna do 6º ano profissionalizante do Mestrado Integrado em Medicina

Número de aluno: 201807605

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Endereço eletrónico: barbarapassos99@gmail.com

Orientador: Doutora Graça Maria Gouveia Carvalho Buchner

Grau Académico: Licenciatura

Afiliação: Professora Auxiliar Convidada do ICBAS; Assistente Hospitalar Graduada do Centro Materno Infantil do Norte (CMIN) - Centro Hospitalar Universitário do Porto (CHUP)

Endereço eletrónico: gracabuchner@gmail.com

Coorientador: Professor Doutor António Tomé Costa Pereira


Grau Académico: Doutoramento

Afiliação: Professor Catedrático Convidado do ICBAS e Assistente Graduado Sénior do Centro Materno Infantil do Norte (CMIN) - Centro Hospitalar Universitário do Porto (CHUP)

Endereço eletrónico: tome.pereira@gmail.com

Porto, maio 2023

Bárbara Lopes Cardoso Passos
Bárbara Lopes Cardoso Passos



Doutora Graça Maria Gouveia Carvalho Buchner



Professor Doutor António Tomás Costa Pereira

AGRADECIMENTOS

À Doutora Graça Buchner, por ter aceitado em assumir o papel de orientadora neste projeto e por me ter orientado da melhor maneira. Agradeço pela disponibilidade e pela aprendizagem ao longo desta jornada.

Ao Professor Doutor Tomé Pereira, gostaria de expressar a minha apreciação pelo seu profissionalismo e pela prontidão com que aceitou ser meu coorientador. Agradeço por compartilhar os seus conhecimentos e pela disponibilidade.

Aos meus pais e irmão, por todo o apoio e compreensão durante este extenso percurso. Agradeço profundamente pelo amor e conforto incondicionais, assim como por acreditarem no meu potencial e por me encorajarem a superar os desafios que vão surgindo.

À minha família, por todo o suporte e pela celebração constante das minhas realizações.

Às minhas amigas de curso, pela amizade e por me acompanharem e ultrapassarem as adversidades deste percurso comigo.

Aos meus amigos, pelo apoio e amizade incondicionais ao longo de todos estes anos. Grata por poder compartilhar esta caminhada ao lado de amigos incríveis e por me proporcionarem a oportunidade de desfrutar das melhores experiências que a vida tem para oferecer.

RESUMO

Introdução: O parto pré-termo representa um fator de risco importante para a mortalidade e morbidade neonatal. A conização cervical tem sido associada a um risco aumentado de parto prematuro, no entanto, a sua patogénese ainda não é totalmente conhecida. Assim, revela-se pertinente a revisão das causas que podem conduzir a um parto pré-termo em mulheres submetidas a conização prévia.

Objetivo: O objetivo desta dissertação é avaliar o risco de parto pré-termo espontâneo em mulheres grávidas submetidas a conização cervical pré-gestacional, avaliando a eficácia das diferentes técnicas de conização usadas no tratamento de lesões cervicais nos resultados obstétricos posteriores e, ainda, a eficácia de eventuais medidas profiláticas.

Metodologia: Revisão bibliográfica apoiada nas bases de dados PubMed, Science Direct e Scholar google, sobre o risco de parto pré-termo, especialmente em grávidas submetidas a conização para tratamento de lesões cervicais, restrita a artigos científicos publicados entre 2004 e abril 2023.

Desenvolvimento: O número de mulheres em idade reprodutiva documentadas com lesões cervicais pré-invasivas que requerem tratamento excisional tem vindo a aumentar. Os procedimentos excisionais incluem conização a frio, a laser ou com recurso a ansa eletrocirúrgica, chamado de procedimento de excisão eletrocirúrgica em loop, sendo que cada um deles apresenta diversas vantagens e desvantagens. A conização, apesar de ser um tratamento conservador, não está isenta de complicações, especialmente obstétricas. O parto pré-termo representa um dos principais fatores de risco de mortalidade e morbidade neonatal. O mecanismo patogénico subjacente ao parto pré-termo após conização ainda não é totalmente compreendido; no entanto, as investigações levantaram diversas hipóteses, nomeadamente a diminuição do suporte mecânico, alteração no microambiente imunológico do colo uterino e na flora bacteriana cervicovaginal, entre outras. Além disso, a profundidade do cone excisado também se tem mostrado um fator de risco para parto pré-termo. Dessa maneira, torna-se relevante a exploração da eficácia de diversas terapêuticas profiláticas, tais como cerclage, progesterona e pessário, na diminuição do risco de parto pré-termo em grávidas com história de conização.

Conclusão: A relação entre uma história de conização prévia, e a consequente profundidade do cone excisado, e os resultados obstétricos negativos, nomeadamente o parto pré-termo, foi clara de acordo com a literatura. Dessa forma, é relevante promover um maior investimento em investigações neste âmbito, com o objetivo de viabilizar o desenvolvimento de protocolos que permitam a estratificação de risco em gestantes submetidas a conização prévia, visando o avanço futuro.

Palavras-chave: “Conization”, “Preterm Birth”, “Pregnancy Outcomes”, “Obstetric Outcomes”, “Cervical conization”, “Cervical Length”, “Excisional Procedures”, “LEEP”, “Cold-Knife Conization”
“Cervical Intraepithelial Neoplasia”

ABSTRACT

Introduction: Preterm birth is a major risk factor for neonatal mortality and morbidity. Cervical conization has been associated with an increased risk of preterm birth, however, its pathogenesis is not yet fully known. Thus, it is pertinent to study the causes that may lead to preterm birth in women who have undergone previous conization.

Objective: The aim of this dissertation is to assess the risk of spontaneous preterm birth in pregnant women undergoing pre-gestational cervical conization, evaluating the efficacy of different conization techniques used to treat cervical lesions on subsequent obstetric outcomes and the efficacy of possible prophylactic measures.

Methodology: Literature review supported by PubMed, Science Direct and Scholar google databases on the risk of preterm birth, especially in pregnant women undergoing conization for treatment of cervical lesions, restricted to scientific articles published between 2005 and April 2023.

Development: The number of women of reproductive age documented with pre-invasive cervical lesions requiring excisional treatment has been increasing. Excisional procedures include cold conization, laser conization, or using an electrosurgical loop electrosurgical excision procedure, each of which has several advantages and disadvantages. Conization, despite being a conservative treatment, is not risk free, especially when it comes to obstetric complications. Preterm birth represents one of the main risk factors for neonatal mortality and morbidity. The pathogenic mechanism underlying preterm birth after conization is not yet fully understood; however, research has raised several hypotheses, including decreased mechanical support, alteration in the immunological microenvironment of the cervix and in the cervicovaginal bacterial flora, among others. In addition, the depth of the excised cone has also been shown to be a risk factor for preterm birth. Thus, it is relevant to explore the efficacy of various prophylactic therapies, such as cerclage, progesterone and pessary, in reducing the risk of preterm birth in pregnant women with a history of conization.

Conclusion: The relationship between a history of prior conization, aligned with the consequent depth of the excised cone, and negative obstetric outcomes, namely preterm birth, was clear according to literature. Thus, it is relevant to promote greater investment in research in this area, in order to enable the development of protocols that allow risk stratification in pregnant women undergoing prior conization, aiming at future advancement.

Keywords: "Conization", "Preterm Birth", "Pregnancy Outcomes", "Obstetric Outcomes", "Cervical conization", "Cervical Length", "Excisional Procedures", "LEEP", "Cold-Knife Conization" "Cervical Intraepithelial Neoplasia"

ABREVIATURAS, SIGLAS E ACRÓNIMOS

ACS: American Cancer Society

ASC-US: Células Escamosas Atípicas de significado indeterminado

ASCCP: Sociedade Americana de Colposcopia e Patologia Cervical

CCU: Cancro Colo Útero

CIN: Neoplasia Intraepitelial Cervical

CKC: Conização a frio

HPV: Vírus do Papiloma Humano

HSIL: Lesão Intraepitelial escamosa de alto grau

IFCCP: International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy

IG: Idade Gestacional

LEEP: Procedimento de Excisão Eletrocirúrgica em Loop

LIG: Leve para a Idade Gestacional

LLETZ: Grande Excisão em Loop da Zona de Transformação

LSIL: Lesão Intraepitelial escamosa de baixo grau

NILM: Negativo para Lesão Intra epitelial maligna ou pré-maligna

OMS: Organização Mundial Saúde

PPT: Parto Pré-termo

RN: Recém-nascido

RPM: Rutura Prematura de Membranas

ZT: Zona de Transformação

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS	I
RESUMO.....	II
ABSTRACT	IV
ABREVIATURAS, SIGLAS E ACRÓNIMOS	V
LISTA DE FIGURAS	1
INTRODUÇÃO.....	2
OBJETIVOS	3
MÉTODOS	3
PARTO PRÉ-TERMO	4
NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL	5
ABORDAGEM DA NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL	7
TRATAMENTO DA NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL	8
COMPLICAÇÕES ASSOCIADAS À CONIZAÇÃO.....	11
ANÁLISE COMPARATIVA DOS PROCEDIMENTOS EXCISIONAIS CERVICAIS (LEEP VS CKC).....	11
MECANISMOS DE AÇÃO PARA PARTO PRÉ-TERMO E OUTRAS COMPLICAÇÕES OBSTÉTRICAS APÓS CONIZAÇÃO: HIPÓTESES	13
CIN VS TRATAMENTO DA CIN: COMPLICAÇÕES OBSTÉTRICAS	14
PROFUNDIDADE / VOLUME DO CONE EXCISADO	15
RESULTADOS SOBRE O RISCO DE PARTO PRÉ-TERMO APÓS CONIZAÇÃO	16
TEMPO DECORRIDO ATÉ À GRAVIDEZ E O RISCO DE PARTO PRÉ-TERMO	18
PROFILAXIA	19
CONCLUSÃO	21
FIGURAS	23
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	24

LISTA DE FIGURAS

Figura 1..... 23

INTRODUÇÃO

O parto pré-termo afeta globalmente cerca de 15 milhões de nascimentos, a cada ano, e representa um dos principais fatores de risco de mortalidade e morbidade neonatal, acarretando custos elevados para os serviços de saúde. (1, 2, 3, 4, 5) Apesar de a etiologia do parto pré-termo ser multifatorial, vários estudos revelaram que as mulheres submetidas a conização apresentam maior risco de complicações obstétricas, especificamente de parto prematuro. (1, 6, 7, 8)

Atualmente, a proporção de mulheres documentadas com lesões cervicais pré-invasivas que requerem tratamentos excisionais durante a idade reprodutiva tem tido um crescimento contínuo, devido à tendência cada vez maior de adiar a gravidez para anos posteriores e aos extensos programas de rastreio do Cancro do Colo do Útero (CCU). (2, 9)

A conização cervical é um tratamento conservador, recomendado principalmente em mulheres em idade fértil que ainda pretendem conceber, já que possibilita a excisão de apenas uma pequena parte do colo do útero, em forma de cone. (7, 10, 11, 12, 13, 14, 15) Os métodos de conização compreendem a conização a frio (CKC), a laser ou com recurso a ansa eletrocirúrgica, chamada de procedimento de excisão eletrocirúrgica em loop (LEEP) ou grande excisão em loop da zona de transformação (LLETZ). (6, 11, 16, 17)

O mecanismo patogénico subjacente ao parto pré-termo após conização ainda não é totalmente compreendido. (1, 6, 7, 8) No entanto, investigações realizadas levantaram diversas hipóteses, nomeadamente a diminuição do suporte mecânico, alteração no microambiente imunológico do colo uterino e na flora bacteriana cervicovaginal, entre outras. (1, 6, 7, 9, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23) Nos últimos anos, tem sido alvo de investigação a relação entre a profundidade ou o volume do cone excisado e o aumento no risco de parto pré-termo.

Deste modo, torna-se, também, relevante as investigações sobre a eficácia da aplicação de diversas terapêuticas profiláticas, tais como cerclage, progesterona e pessário, na diminuição do risco de parto pré-termo em grávidas com história de conização. (10, 21)

OBJETIVOS

A revisão bibliográfica realizada tem como objetivo a avaliação do risco de parto pré-termo espontâneo em mulheres grávidas submetidas a conização cervical pré-gestacional. Nesta dissertação, foram revistos inúmeros artigos científicos em relação à repercussão da conização cervical, procedimento cada vez mais utilizado para tratamento da CIN em mulheres em idade reprodutiva, no risco de complicações obstétricas, especialmente de parto prematuro. Foi, também, avaliada e comparada a eficácia das diferentes técnicas de conização cervical e, ainda, as repercussões da profundidade de tecido excisado. Por fim, procurou-se debater a eventual eficácia de medidas profiláticas.

A preferência por esta temática levantou-se pelo impacto na mortalidade e morbidade neonatal do parto pré-termo.

MÉTODOS

Esta revisão bibliográfica baseou-se na literatura científica mais atual para uma melhor compreensão da relação entre a história de conização cervical e o risco aumentado de parto pré-termo, uma complicação obstétrica de extrema relevância.

Assim, a pesquisa bibliográfica foi realizada entre outubro 2022 e abril 2023 e apoiada na base de dados PubMed, Science Direct e Scholar google, restrita a artigos científicos publicados entre 2004 e abril 2023.

Os estudos selecionados para esta revisão foram encontrados com as seguintes palavras-chave: “Conization”, “Preterm Birth”, “Pregnancy Outcomes”, “Obstetric Outcomes”, “Cervical conization”, “Cervical Length”, “Excisional Procedures”, “LEEP”, “Cervical Intraepithelial Neoplasia”.

Foram selecionados artigos em inglês e português. Os artigos foram inicialmente avaliados com base no título e resumo, e aqueles considerados relevantes para esta revisão foram selecionados para posterior avaliação. Além disso, também se investigou alguma da bibliografia citada nos artigos já selecionados e, ainda, algumas recomendações nacionais, nomeadamente Consensos da Sociedade Portuguesa de Ginecologia (SGP) e internacionais, tais como American College of Obstetricians and Gynecologists, American Cancer Society e US Preventive Services Taskforce.

PARTO PRÉ-TERMO

Segundo a Organização Mundial Saúde (OMS), o parto pré-termo consiste em qualquer nascimento que ocorra antes das 37 semanas de gestação ou em menos de 259 dias após o início do último ciclo menstrual da mãe. Este pode ser categorizado em extremo, quando ocorre antes das 28 semanas de idade gestacional (IG); muito prematuro, entre as 28 e as 32 semanas de IG e tardio, acima das 32 semanas de gestação. (5, 24)

O nascimento prematuro ocorre em aproximadamente 10% das gestações nos Estados Unidos e afeta aproximadamente 15 milhões em todo o mundo, a cada ano. (1, 5, 24)

Assim, o nascimento prematuro representa uma das principais causas de morte em recém-nascidos e um fator de risco muito relevante para a morbidade neonatal a curto e a longo prazo, acarretando custos elevados para os serviços de saúde. (2, 3, 4, 5) Quanto mais prematuro o parto, maior é a possibilidade de complicações graves. (2)

Inúmeras causas são responsáveis pelos partos antes das 37 semanas de gestação, nomeadamente a rutura prematura de membranas e a infeção e inflamação; porem, cerca de 25 a 30% dos casos são idiopáticos. (24)

Existem diversos fatores de risco que foram associados a parto prematuro, incluindo hábitos tabágicos, o peso materno, a saúde periodontal, a multiparidade e, principalmente, história prévia de parto pré-termo. (24)

NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL

A Neoplasia Intraepitelial Cervical (CIN) consiste numa lesão pré-maligna do colo do útero, descrita como uma proliferação anormal de células escamosas. A CIN classifica-se, segundo o Sistema Bethesda, em displasia leve ou de baixo grau (Lesão Intraepitelial Escamosa de Baixo Grau (LSIL)), a CIN 1, e de alto grau (HSIL), que inclui CIN 2 (moderada) e 3 (grave), dependendo da proporção de espessura de epitélio com displasia: em um terço, dois terços ou na espessura total do epitélio, nesta ordem. (19, 25) É possível que, numa minoria dos casos, essas lesões evoluam e progridam para cancro do colo do útero, usualmente para carcinoma de células escamosas, se não forem submetidas a tratamento. (2, 19, 26) Ainda assim, a maior parte das CIN resolve espontaneamente. (27)

A CIN apresenta o maior número de diagnósticos em idade reprodutiva, sendo mais frequente na década dos 20 anos, não obstante o diagnóstico em jovens adolescentes. (6, 8, 26)

Relativamente à etiopatogenia da CIN, são descritos vários fatores de risco associados ao seu desenvolvimento e, ainda, à neoplasia do colo do útero em si, sendo o principal a infeção sexualmente transmissível persistente provocada pelo Vírus do Papiloma Humano (HPV). (2, 27) Outros fatores conhecidos são a multiparidade, hábitos tabágicos, coitarca precoce, múltiplos parceiros sexuais, uso continuado de contraceptivos orais, infeção por *Chlamydia trachomatis* e carência de frutas e vegetais. (27)

A infeção pelo HPV apresenta uma elevada prevalência, sendo que afeta cerca de 40% das mulheres dos 18 aos 59 anos nos Estados Unidos, representando um encargo significativo para a saúde pública. (1, 26) Como referido acima, a maior parte é celeremente controlada pelo sistema imunológico celular, no entanto, uma minoria persiste por múltiplos anos após a infeção do epitélio, aumentando o risco de progredir para uma lesão pré-maligna. (25)

Sabe-se que o Cancro do Colo do Útero (CCU) é um dos cancros mais comuns do sexo feminino no mundo, o 4º, com aproximadamente 530 000 novos casos a cada ano, e uma das principais causas de morte em múltiplos países. (7, 23, 28) Histologicamente, 90 a 95% dos diagnósticos de CCU são de carcinomas de células escamosas. Na maioria dos países em desenvolvimento, a taxa de adenocarcinoma é inferior a 5%. (29)

O carcinoma de células escamosas do colo uterino é antecipado por CIN, uma lesão pré-maligna de estadió longo que não apresenta sintomas específicos ou características clínicas que indiquem a sua presença. (29)

Em 2020, a OMS desenvolveu uma estratégia para a extinção global do CCU, com o objetivo de garantir que 90% das meninas sejam totalmente vacinadas até aos 15 anos, 70% das mulheres entre os 30 e os 45 anos sejam submetidas ao rastreio e 90% das mulheres diagnosticadas com lesões pré-invasivas ou cancro invasivo sejam tratadas. (28)

A implementação de um programa de rastreio de CCU bem organizado tornou-se necessária, uma vez que a sua prevenção pode ser feita através da deteção e abordagem precoce de lesões pré-invasivas em mulheres assintomáticas. (13, 17, 29) O período prolongado entre a infeção pelo HPV e o surgimento de cancro invasivo é indispensável para o sucesso do programa de rastreio. (25) Este programa permitiu uma diminuição significativa da incidência de cancro invasivo nos últimos anos (2, 6, 9, 30); contudo, esse efeito positivo deve-se ao uso crescente de métodos diagnósticos e terapêuticos para lesões precursoras. (9, 16)

As diretrizes da generalidade dos países europeus defendem o rastreio regular entre as idades dos 25 e 65 anos. Se for usada a citologia como método, as diretrizes europeias recomendam que esta seja realizada de 3 em 3 anos, uma vez que reduzir este intervalo não traz vantagens. (25) No entanto, o rastreio primário com teste de deteção de HPV é mais sensível do que a citologia na deteção de lesões pré-invasivas e também revela melhor eficiência na prevenção do CCU, pelo que quando o método de escolha é este ou os dois em simultâneo (co-teste), é recomendada a sua realização a cada 5 anos, visto que as mulheres com um resultado negativo no teste HPV têm menos probabilidade de desenvolver cancro ou lesões pré-invasivas nesse intervalo. (25, 28) A monitorização com o teste HPV ou com co-teste é recomendada, uma vez que apresentar maior sensibilidade para detetar as lesões. (25)

Segundo a US Preventive Services Task Force (USPSTF) e a American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) é recomendado começar o rastreio apenas com citologia nas idades entre os 21 e 24 anos. Por outro lado, a American Cancer Society (ACS) sugere o início do rastreio aos 25 anos com o teste de HPV. (25) A ACS modificou o limite para idades superiores do rastreio tendo como base evidências que constataam uma associação entre a vacinação contra o HPV durante a adolescência e uma diminuição da incidência de cancros invasivos em mulheres com idade inferior a 25 anos. (25)

ABORDAGEM DA NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL

Na presença de resultados anormais no rastreio, é recomendado a realização de novo teste, durante vários anos, em intervalos mais frequentes do que os utilizados habitualmente no programa de rastreio. (25) Estas recomendações podem variar de acordo com fatores de risco individuais, permitindo assim uma estratificação do risco. Os fatores podem incluir uma história pessoal de resultados anormais anteriores ou ausência de testes HPV positivos anteriores ou, ainda, história familiar de CCU. (25)

A realização de colposcopia, com diversas biópsias direcionadas da Zona de Transformação (ZT) cervical, desempenha um papel crucial na avaliação de doentes com resultados de rastreio alterados ou naquelas em que existe suspeita clínica de alterações no colo do útero, permitindo determinar se a doente apresenta alguma lesão pré-invasiva ou mesmo cancro. (17, 25, 28)

Caso a ZT seja totalmente visível e nenhuma lesão seja observada, é possível protelar a realização de biópsias nas doentes anteriormente de baixo risco, sobretudo na LSIL, células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US) ou “Negativo para Lesão Intra epitelial maligna ou pré-maligna” (NILM), sem HPV 16. (25)

Por vezes, a colposcopia torna-se inviabilizada em consequência da extensão profunda da ZT no colo do útero, pelo que, em tal caso, especialmente em mulheres com HSIL ou adenocarcinoma in situ, os procedimentos excisionais diagnósticos são recomendados de forma a assegurar o tratamento adequado e descartar a presença de invasão oculta. (16, 25)

Atualmente, existem evidências suficientes que indicam que o risco de progressão para cancro é semelhante entre CIN1 e o epitélio normal. (31) Desse modo, quando uma colposcopia recente não revela lesão de alto grau, nomeadamente CIN 2 ou superior, o risco de desenvolver uma lesão semelhante no ano seguinte é significativamente reduzido. Assim, é possível adiar a colposcopia e realizar vigilância com repetição do teste HPV ou co-teste 1 ano depois. No entanto, se se constatar a persistência do HPV na vigilância, a realização de colposcopia é recomendada. (25)

Ainda assim, os subtipos de HPV 16 e 18 perfazem em conjunto 70% dos cancros do colo do útero invasivos, em vista disso, quando presentes, exigem um acompanhamento mais cuidadoso, sendo recomendada, pelo menos, a realização de colposcopia em todas. (25)

As diretrizes nacionais e internacionais para a abordagem de lesões cervicais pré-invasivas, nomeadamente a Sociedade Americana de Colposcopia e Patologia Cervical (ASCCP), recomendam o método de conização cervical para o tratamento de CIN 2 e 3. (2, 11, 17) No entanto, se CIN 2 e a doente ainda pretender engravidar ou tem uma idade inferior a 25 anos, é de considerar a monitorização temporária; se na vigilância, a lesão persistir ou evoluir, deve ser tratada de forma conservadora, através de uma conização cervical. (23, 32)

A estratégia “See-and-treat” envolve a remoção direta da área afetada, sem a necessidade de uma biópsia confirmatória, pelo que o uso indiscriminado deste método poderá levar a sobretratamento; todavia reduz os custos associados e a ansiedade das doentes. (25, 31)

Ainda assim, à luz das orientações de 2019, este protocolo é recomendado quando os resultados apresentam um risco superior a 25% de desenvolver CIN3 ou lesões mais graves. Este protocolo é útil em mulheres com HSIL e positividade para HPV 16 e, também, para aquelas com HSIL e positividade para qualquer subtipo de HPV, mas que não se submeteram a rastreio há mais de 5 anos. (25, 31) Entretanto, para mulheres com idade superior a 40 anos e que não desejam engravidar, um limiar de tratamento mais baixo é aceitável. (31)

TRATAMENTO DA NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL

O tratamento da CIN tem como propósito prevenir a potencial evolução para cancro invasivo ao remover as lesões pré-invasivas, todavia, ao mesmo tempo, é importante evitar o excesso de tratamento, já que as lesões podem regredir de forma espontânea e a terapêutica pode associar-se a efeitos adversos. (28) Para tratar a CIN de forma eficaz, é necessário eliminar por completo a região da Zona de transformação (ZT) e tentar anular o risco de desenvolvimento de cancro. Por outro lado, é importante, também, preservar a anatomia do colo, assegurando que o risco de complicações seja reduzido ao mínimo. (7, 31)

A proporção de mulheres documentadas com lesões cervicais pré-invasivas que requerem tratamentos, incluindo intervenção cirúrgica, durante a idade reprodutiva está a aumentar devido à tendência cada vez maior de adiar a gravidez para anos posteriores e aos extensos programas de rastreio. (2, 9) Assim sendo, torna-se de extrema relevância pesar as vantagens e as desvantagens da deteção precoce e tratamento das lesões, especialmente em mulheres mais jovens, uma vez que o tratamento pode ter algum impacto, nomeadamente obstétrico, especialmente o parto pré-termo. (2, 7, 23)

A escolha de realizar um tratamento médico não deve ser baseada apenas nos resultados do rastreio, mas, também, deve levar em consideração as características individuais da doente, que podem influenciar o risco de desenvolver ou não cancro invasivo e a necessidade de tratamento, tal qual os riscos associados ao próprio tratamento. Algumas das características importantes a serem tidas em conta são a idade, história de tratamentos anteriores, desejo de engravidar, probabilidade de seguir o tratamento adequadamente e presença ou não de HPV. (31)

Pode-se dividir os métodos de tratamento em excisionais ou ablativos. (29, 33) Os **métodos ablativos** incluem a crioterapia, a vaporização a laser, a criocoagulação e a diatermocoagulação. (31,

33) Já os procedimentos excisionais cervicais, conização, compreendem a conização a frio (CKC), a laser ou com recurso a ansa eletrocirúrgica, chamado de procedimento de excisão eletrocirúrgica em loop (LEEP) ou grande excisão em loop da zona de transformação (LLETZ). (6, 11, 16, 17) Nos procedimentos ablativos, o objetivo principal é exclusivamente terapêutico, ao passo que nos procedimentos excisionais, o propósito é tanto diagnóstico, como terapêutico, uma vez que viabilizam o estudo histológico da peça ressecada, relevante na avaliação de doença residual. (9, 12, 13, 15, 33)

Atualmente, segundo *guidelines* internacionais, a conização cervical é o tratamento de eleição para as lesões pré-malignas de alto grau do colo do útero, para o carcinoma *in situ* e, ainda, para carcinoma invasivo precoce. Este método é principalmente recomendado nas mulheres em idade fértil que ainda pretendem conceber, já que possibilita a excisão de apenas uma pequena parte do colo do útero onde estão presentes as células alteradas, em forma de cone, permitindo, assim, um tratamento mais conservador. (7, 10, 11, 12, 13, 14, 15) Este procedimento tem como objetivo a ressecção da totalidade da ZT, numa só peça, com o tamanho e a forma de acordo com as particularidades da lesão. (33)

O colo do útero apresenta histologicamente uma zona variável onde ocorre a substituição de epitélio colunar por epitélio escamoso, chamada de ZT. (15, 34) A união original entre os dois epitélios, a junção escamo-colunar, pertence à ZT, no entanto, esta expande-se até ao nível mais amplo onde o epitélio sofreu metaplasia de células escamosas. (15, 34) São descritos três tipos de ZT pela International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy (IFCCP), as suas classificações foram feitas com base na dimensão, localização e visibilidade da ZT. (33) Como é possível visualizar na FIGURA 1, tanto a ZT Tipo 1 e 2 referem-se a uma zona integralmente visível, contudo a 1 é unicamente ectocervical, já a 2 apresenta um componente endocervical. (15) Por último, o Tipo 3 já não é completamente visível, estendendo-se até ao canal endocervical. (15)

A Conização a Frio (CKC) é a técnica excisional mais remota, todavia ainda largamente utilizada em diversos países. (31) A doente é submetida a anestesia geral, enquanto remove cirurgicamente a lesão do colo do útero, que se estende do canal endocervical até ao ectocervical, com a utilização de uma lâmina de bisturi. (15, 33, 35) Com este procedimento é concebível limitar a extensão e a profundidade de tecido ressecado, dependendo do tamanho e da localização da zona de transformação, permitindo poupar o tecido circundante sem dano térmico, ao contrário do que acontece com o uso de um eletrocautério. É, muitas vezes, aplicada aquando da remoção de uma ZT tipo 3. (15, 22, 31, 33, 35) Assim, torna-se compreensível que a quantidade de tecido removida seja significativa, pelo que, por vezes, é relatado um defeito cervical considerável. (31)

No início da década de 80, o termo mais comumente usado para referir as técnicas de excisão eletrocirúrgica em loop da ZT era LLETZ, tendo sido posteriormente substituído por LEEP.

(15, 30, 31) O Procedimento de Excisão Eletrocirúrgica em Loop (LEEP) é realizado com um fio em loop, onde passa corrente elétrica de potência modificável, orientado por colposcopia, permitindo uma excisão controlada da lesão com a totalidade da ZT e ainda uma margem adjacente de epitélio normal, de cerca de 2 a 3 mm, de maneira a assegurar um colo do útero livre de doença. (15, 19, 29) As margens excisadas podem ser analisadas, permitindo um diagnóstico histológico detalhado. (6, 8, 26) No entanto, não permite a resseção de lesões muito extensas que atravessem o canal endocervical mais internamente, ademais apresenta efeitos flogísticos. (33) O LEEP é um procedimento realizado com anestesia local, caracterizado pela sua facilidade de execução técnica, rápida aprendizagem e menor custo. Demonstra ser um tratamento seguro e apresenta uma incidência reduzida de complicações. (6, 13, 29, 33)

Por último, outro método excisional possível é a conização a laser CO₂, porém apresenta maior custo e necessidade de um período maior de aprendizagem, tendo a vantagem de ser realizada sob anestesia local, produzir menor efeito flogístico e com menor incidência de hemorragia. (8, 33)

Sumariamente, os procedimentos mais usados nos dias de hoje no tratamento da CIN, especialmente de alto grau, são o LEEP e a CKC. (2, 16) A escolha dos métodos empregues varia globalmente, sendo que em grande parte dos países europeus, o LEEP é amplamente adotado como método preferencial, sendo considerado mais seguro e mais barato do que a CKC. (6, 13, 14, 17, 19, 26, 30) Ainda assim, alguns estudos comparativos da eficácia entre os métodos excisionais não revelaram taxas de superioridade de um método sobre outro, sem recorrências distintas também. (16, 31, 35)

COMPLICAÇÕES ASSOCIADAS À CONIZAÇÃO

O melhor procedimento deve permitir a identificação impreterível de invasão e a sua resseção, minimizando os efeitos adversos tanto intraoperatórios, como ginecológicos e obstétricos. (16) Outrora, as complicações relacionadas ao tratamento cirúrgico conservador foram avaliadas como leves e infrequentes. (13) A título de exemplo, a CKC apresenta uma maior probabilidade de hemorragia significativa, um risco significativo de infecção peri operatória e, ainda, a possibilidade de alterações anatómicas, tais como estenose cervical e incompetência do colo do útero. (8, 22, 31, 33)

Nos últimos anos, as complicações obstétricas em mulheres submetidas a conização cervical para tratamento da CIN têm vindo a ser estudadas. Em vista disso, na literatura, há evidências de que a conização se associa a uma maior morbidade reprodutiva em gestações posteriores, particularmente aborto espontâneo, parto pré-termo, infecções vaginais, rutura prematura de membranas (RPM), recém-nascidos leves para a idade gestacional (LIG), mortalidade perinatal, colo do útero incompetente e estenose cervical. (2, 6, 13, 19, 20, 35, 36, 37)

Todavia, ainda não há uma etiologia totalmente conhecida de como a conização pode levar a um aumento da morbidade obstétrica; neste seguimento, são encontradas diversas teorias na tentativa de explicar estes resultados, sendo este um assunto controverso e conflituante na literatura. (6, 7, 18, 19, 36)

ANÁLISE COMPARATIVA DOS PROCEDIMENTOS EXCISIONAIS CERVICAIS (LEEP VS CKC)

Ao explorar a literatura, conclui-se, através de diversas investigações e artigos de revisão sistemática, que, apesar de as grávidas submetidas a LEEP prévio apresentarem um risco superior de morbidade obstétrica, especialmente de parto prematuro em relação à população obstétrica geral, este risco é ainda maior se o procedimento selecionado tiver sido CKC ou conização a laser. (16, 17, 18, 31, 36, 38)

Considerando que a população mais atingida pela CIN seja mulheres em idade fértil, a CKC pode ser menos adequada quando há desassossego em relação a desfechos obstétricos adversos, principalmente o risco de parto prematuro. Embora haja recomendações que respaldem o uso da CKC, a falta de evidências impede o suporte desta em relação à segurança e eficácia desta em comparação com o LEEP. (16) O LEEP demonstrou ser mais seguro quando comparado à CKC. (35)

O LEEP apresenta menor incidência de hemorragia e um período de hospitalização mais reduzido. Os cones são geralmente menos volumosos e mais leves em geral do que na CKC. Além disso, durante o acompanhamento, uma relação entre LEEP e menor ocorrência de estenose

cervical, infecção e exames colposcópicos insatisfatórios foi observada; embora com reduzida significância estatística. (16)

Apesar da pouco significativo estatisticamente, em diversas investigações parece que LEEP conduziu a uma taxa consideravelmente maior de recorrência de CIN, especialmente 2 e 3, em 1 ano, quando comparado à CKC. (16, 38) Ainda assim, equivalentes na prevenção da persistência. (16)

MECANISMOS DE AÇÃO PARA PARTO PRÉ-TERMO E OUTRAS COMPLICAÇÕES OBSTÉTRICAS APÓS CONIZAÇÃO: HIPÓTESES

Apesar de a etiologia do parto pré-termo ser multifatorial, vários estudos revelam que as mulheres submetidas a conização têm maior probabilidade de complicações obstétricas, especificamente de parto prematuro. Ainda assim, até aos dias de hoje, o mecanismo patogénico subjacente não é totalmente compreendido. (1, 6, 7, 8)

Em diversos estudos foi levantada a hipótese de que a perda de tecido do colo uterino provocada pela conização pode alterar anatomicamente o colo do útero e a sua integridade funcional, nomeadamente levar à diminuição do suporte mecânico (fraqueza). (1, 4, 7, 9, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 39)

Sabe-se que a colonização do trato genital inferior tem sido identificada como um fator de risco para a colonização do trato genital superior por via ascendente, permitindo que os patógenos microbianos ascendam através do colo do útero. (1, 8, 21, 35) Assim, as complicações obstétricas podem, também, ser provocadas pela persistência da infeção do trato genital ascendente. Esta resulta da mudança no microambiente imunológico do colo uterino produzida após a conização, resultando numa supressão da defesa local. (20, 21, 22, 23) Após a conização cervical, ocorre a cicatrização do colo do útero, processo que pode ser equiparado à infiltração inflamatória, que envolve a regeneração de componentes ectocervicais. Todavia, a geração de glândulas endocervicais, responsáveis pela produção de muco cervical, fica comprometida, originando-se uma alteração na flora bacteriana presente no colo do útero e na vagina. (1, 4, 6, 7, 9, 17, 18, 20, 21, 23, 39)

Ademais, os agentes microbianos podem ascender até à cavidade uterina inclusive. A reação do hospedeiro aos agentes infecciosos pode ser capaz de iniciar uma sequência inflamatória, resultando na libertação de prostaglandinas, que contribuem para o parto pré-termo por meio de diversos métodos, tais como o amadurecimento cervical, contrações uterinas e rutura de membranas. (1, 8, 21, 35)

Alguns investigadores levantaram a hipótese de que todas estas alterações que ocorrem após a conização, levam a um aumento do risco de rutura prematura de membranas e incompetência cervical e, portanto, de parto prematuro e/ou recém-nascidos LIG. (6, 20, 21, 39)

Finalmente, também é possível que a estenose cervical resultante da cicatrização pós-conização prolongue o trabalho de parto e represente uma barreira mecânica. (36)

CIN VS TRATAMENTO DA CIN: COMPLICAÇÕES OBSTÉTRICAS

A literatura atual tem levantado a questão sobre a relação causal entre a conização cervical e o risco de parto pré-termo, bem como a hipótese de que haja fatores de risco subjacentes tanto à CIN, quanto ao seu procedimento terapêutico. (1, 32) A título de exemplo, estudos prévios correlacionaram a infecção HPV ao risco de parto pré-termo. (1)

Posteriormente, têm sido realizadas investigações que mostraram que doentes diagnosticadas com displasia cervical (CIN) já apresentam um risco basal para a ocorrência de parto pré-termo, sendo que a conização aumenta esse risco inerente. (4, 9, 17, 21, 35, 37, 40) Ainda assim, num estudo guiado por Conner et al. não foi apontado um aumento no risco de PPT em grávidas com antecedentes de LEEP em comparação a mulheres com história de CIN, mas sem terem sido submetidas a um procedimento excisional. (9) Diversos estudos sugerem que a colonização do trato genital subjacente a mulheres acometidas com CIN preestabelece a um ambiente pró-inflamatório intrínseco, o qual não se reverte com a resseção da doença. (8, 41)

Por sua vez, outros elementos associados à displasia cervical, sejam eles demográficos, comportamentais ou infecciosos, também podem estar presentes e gerar confusão nos resultados. Diversas pesquisas descrevem que as doentes diagnosticadas com CIN frequentemente apresentam outras comorbidades, quando comparadas com a restante população. Pode atribuir-se a condições socioeconómicas desfavoráveis ou, ainda, a estilos de vida específicos. (6, 9, 35)

Desta forma, entende-se que a conização pode não ser um fator de risco independente, sendo que é possível que a presença de fatores de risco em comum para PPT e CIN possam explicar esta relação. (9)

Com base nestas conclusões, talvez as futuras publicações deveriam adotar, como grupo controlo, as mulheres diagnosticadas com CIN que não tenham sido submetidas a conização, ao invés da população obstétrica geral. (8)

PROFUNDIDADE / VOLUME DO CONE EXCISADO

Globalmente, de acordo com diversas investigações, tornou-se clara a relação entre a profundidade do cone excisado e o aumento no risco de parto pré-termo, ainda considerando a correção para diversos fatores de confusão. (1, 9, 19, 21, 32, 36, 37) Estes estudos demonstraram que a quantidade/volume de tecido cervical removido representa um fator de risco independente para PPT. (6, 19, 20, 37)

Outras pesquisas afirmam que a profundidade do cone não reflete a integralidade do tecido excisado, e que o volume total do cone pode estar associado a um desfecho desfavorável. (19, 22) Jin G et al. propõem que a proporção de volume total do colo uterino removido pode ter uma importância maior do que a profundidade real da excisão. (26) Ainda assim, há estudos que não conseguiram provar a correlação entre o tecido removido e o PPT. (20)

Numa pesquisa realizada em 2009, Noehr et al. concluíram que a cada milímetro adicional de tecido cervical excisado, havia um aumento de cerca de 6% no risco de parto pré-termo. (19, 20, 40) Já num estudo realizado na Dinamarca, relataram um aumento de cerca de 20% para cada mm adicional. (40)

Em concordância com múltiplos estudos realizados nos últimos anos, as grandes excisões relacionaram-se a um aumento considerável de partos prematuros, em discordância com excisões menores, que não aumentaram significativamente esse risco. (19, 37) A título de exemplo, um dos estudos relatou que o risco aumentou para o dobro com grandes excisões, tal como outro estudo realizado em 2012 mostrou um risco 3 vezes superior com excisões superiores a 1,2cm e com um volume superior a 6 cm³. (19, 37)

Relativamente às grandes excisões, algumas investigações sugeriram que uma profundidade superior a 10 mm, particularmente maior do que 15 mm, estaria associada a um acréscimo substancial no risco de PPT. (6, 9, 35, 40) Numa meta-análise realizada em 2016 relatam que o risco quase duplicou para excisões superiores a 10 mm, triplicou entre os 15-17 mm e aumentou aproximadamente cinco vezes para excisões com profundidade superior a 20 mm. (3)

Assim, uma investigação desempenhada em 2013 levantou a hipótese de que o ideal seria uma profundidade de cone de 10 mm e um volume não superior a 2,1 cm³. (19)

Posto isto, a aferição do comprimento do colo do útero no segundo trimestre de gravidez, entre as 22 e as 24 semanas de gestação, revelou-se importante, na medida em que um encurtamento do colo demonstrado nesta altura é um fator de risco considerável para parto pré-termo. Ainda assim, não foi relatado nenhum valor definitivo a partir do qual é considerada insuficiência cervical. (6, 24) É descrita uma relação inversamente proporcional entre o comprimento do colo do útero e o risco de PPT. (42) Frega A, et al. demonstraram que nas mulheres com um comprimento do colo de útero menor do que 30 mm se observaram partos pré-termo.

Deste modo, este método aparenta ser fiável na identificação de doentes com maior propensão para PPT e que exigem um acompanhamento apertado, nomeadamente mulheres com um comprimento do colo do útero entre os 25 e 30 mm carecem de monitorização cervical por meio de ecografias transvaginais seriadas; já as mulheres com um comprimento inferior a 25mm deverão ser internadas para uma vigilância mais rigorosa. (6)

De referir, ainda, que Liverani et al. constataram uma relação inversamente proporcional entre a profundidade do cone e a idade gestacional ao nascimento. (20)

RESULTADOS SOBRE O RISCO DE PARTO PRÉ-TERMO APÓS CONIZAÇÃO

Num estudo de propensão no Japão foi avaliado o risco de parto pré-termo e de RPM pré-termo após conização, por idade gestacional. Concluíram que tanto a taxa de parto pré-termo, como a RPM pré-termo que impulsionou PPT, nas mulheres submetidas a conização, foi substancialmente superior, para cada categoria de idade gestacional. Esta correlação terá sido ainda maior para idades gestacionais mais antecipadas na observação da RPM pré-termo. (21) Tanto uma meta-análise publicada em 2014, como um estudo de 2016, concluem que há um risco aumentado de parto prematuro, especialmente em idades gestacionais precoces, particularmente em gestações inferiores a 32-34 semanas e inferiores a 28 semanas. (26, 37)

Wittmaack A et al. apuraram que uma conização prévia aumenta o risco de parto pré-termo, independentemente do diagnóstico de HPV nos 3 anos precedentes. (1)

Åström E, Turkmen S., em 2023, descrevem uma maior proporção de efeitos adversos obstétricos nas doentes que realizaram conização anteriormente (32% vs 13%). Apesar de não descreverem um aumento considerável no risco de parto pré-termo, reconhecem que os recém-nascidos apresentavam uma idade gestacional inferior ao nascimento do que no grupo controlo. (36)

Num estudo realizado em 2013, Frega A, et al. não relataram um aumento considerável no risco de parto pré-termo após LEEP, 6,4 vs 5% entre as 24 e 36 semanas de gestação. No entanto, referem outros estudos em que mostraram um risco aumentado em mulheres submetidas ao LEEP. (6)

Lieb JÁ, et al. estudaram o LEEP de maneira a preservar a maior quantidade de tecido. Posto isso, os resultados não mostraram um aumento dos partos prematuros. No entanto, avaliaram, também, outras complicações obstétricas, RPM pré-termo ou incompetência cervical, nas mulheres que sofreram de parto pré-termo, sendo que, nos casos, 44,44% sofreram de RPM, já no grupo controlo apenas 17%. Por fim, também revelam um aumento no risco de infeções vaginais. (20)

Publicada em 2023, uma meta-análise de Liu R et al. denota que grávidas com LEEP precedente comportam um aumento no risco de complicações obstétricas, nomeadamente parto pré-termo, RPM e RN LIG. Verificaram, ainda, num estudo conduzido no Canadá, que o LEEP estava correlacionado a um acréscimo de 3,5 vezes da probabilidade de ocorrência de parto pré-termo. (9)

Em 2014, Liu Y, et al. terão comparado o LEEP com a CKC no risco de complicações obstétricas, tendo concluído que tanto a RPM pré-termo, como a taxa de PPT apresentaram um risco duas vezes superior no grupo de mulheres submetidas a CKC. (35)

Por fim, num estudo publicado em 2023, Yue Wang et al. correlacionaram o aumento do risco de complicações obstétricas, especialmente parto pré-termo, RPM, RPM pré-termo e RN LIG com a CKC. (22)

Além disso, algumas pesquisas relatam que a quantidade de procedimentos excisionais está entre os principais fatores de risco para a ocorrência de parto prematuro. (6, 19, 32) Num outro estudo, apesar de não ter sido discriminado por tipo de procedimento, as mulheres submetidas a mais do que um procedimento de conização apresentaram um aumento de cerca de dez vezes na taxa de parto prematuro, em comparação com aquelas que nunca se submeteram a um procedimento excisional. (8)

TEMPO DECORRIDO ATÉ À GRAVIDEZ E O RISCO DE PARTO PRÉ-TERMO

Apesar de a literatura ser limitada, ainda alguns estudos investigaram a correlação entre o intervalo de tempo decorrido desde o tratamento por conização até à gestação subsequente e o risco de parto pré-termo. (8, 30)

Foram múltiplos os estudos que não relataram um aumento significativo no risco de parto prematuro independentemente do intervalo de tempo desde o tratamento até à gravidez. (19, 37, 39, 40, 42) Um estudo realizado em 2016 revelou que um intervalo entre a conização e a gravidez igual ou superior a 1 ano e, ainda, um comprimento limitado do cone não aumentou o risco de parto prematuro. (19)

Inúmeros artigos evidenciaram que um intervalo mais curto estava relacionado a um risco mais elevado, mesmo após controlo para fatores de confusão (nomeadamente dimensão do cone e raça), sendo o intervalo de tempo até à conceção inversamente proporcional ao risco de PPT. (8, 39, 42)

É de referir, ainda, uns estudos que revelaram um risco superior nas grávidas que conceberam até 2 a 3 meses após o procedimento excisional. (30) É possível que este resultado seja justificado pelo tempo de cicatrização, tendo sido sugerido que este se encontra terminado seguidos 3 meses. (42) Por outras palavras, quando avaliado ecograficamente, é observado que o colo do útero apresenta um comprimento mais curto imediatamente após a conização. Entretanto, após um tempo adequado de cicatrização, o comprimento não permanece diminuído. (42)

Ainda que não tenha sido estabelecido nenhum intervalo de tempo ideal, é de ponderar adiar a conceção cerca de 2 a 3 meses após a conização, ou até pelo menos 6 meses de acordo com outras pesquisas, de maneira a evitar um aumento do risco de PPT. (8, 23)

PROFILAXIA

Apesar de que grande parte das gestações após conização será de termo mesmo sem qualquer intervenção, foram vários as investigações realizadas com o objetivo de avaliar a eficácia de métodos profiláticos, nomeadamente a cerclage cervical, a progesterona vaginal e o pessário, para prevenir um parto pré-termo em grávidas com história de conização. (10, 43)

A cerclage cervical é um procedimento usual na profilaxia do PPT, que envolve a realização de uma sutura no colo do útero, tipicamente no início da gestação; contudo, parece ainda vago o benefício observado em grávidas submetidas a conização prévia. (1, 42, 44) Há um longo período que tem sido usada no tratamento de mulheres que apresentam insuficiência cervical. (44) Algumas diretrizes clínicas enfatizam que a conização pode levar a uma insuficiência cervical e, por esse motivo, é de ponderar o uso da cerclagem de maneira a suportar a gravidez. No entanto, uma pesquisa nomeia uma diretriz que não recomenda a cerclage quando indicada pela história ou pela ecografia. (10, 44)

Deste modo, foram elaboradas pesquisas onde compararam gestações em mulheres submetidas a conização, com e sem o uso de cerclage, e o risco de desenvolvimento de parto pré-termo. (21) Foram vários aqueles que não relataram uma prevenção do parto pré-termo e, alguns, ainda referem indução de contrações uterinas prematuras com a cerclage. (10, 21, 23, 42, 44) A presença de uma sutura no colo do útero pode comportar-se como um corpo estranho e desencadear uma reação inflamatória e irritabilidade do útero, resultando em contrações uterinas. Em concordância com alguns estudos, observou-se um aumento da flora patogénica cervicovaginal posteriormente à cerclage. Esta é capaz de libertar prostaglandinas e impulsionar uma RPM, PPT ou, ainda, sépsis. (42, 44) Noutro estudo, comparou-se a taxa de PPT em grávidas submetidas à cerclage devido a colo curto, tendo em consideração o nível de IL-8, marcador de inflamação cervical, tendo sido relatada uma taxa mais elevada no grupo tratado com cerclage com elevados níveis da interleucina. (44) Segundo uma revisão realizada em 2014, não existem grandes evidências que comprovem a eficácia da cerclagem para a redução de partos prematuros. (24)

Ainda assim, outros estudos sugeriram que a cerclage pudesse ser benéfica na prevenção de PPT em grávidas com uma combinação de colo do útero ecograficamente curto, especialmente inferior a 25mm, uma história de parto pré-termo anterior e, ainda, ausência de inflamação endocervical. (44) Leiman et al. sugeriram que as gestações pós-conização devem ser classificadas de alto risco e recomendaram o uso de cerclage quando a conização é extensa. (42)

O material mais usado frequentemente nas suturas para a cerclage é multifilamento, pelo que a colonização bacteriana é mais favorecida quando comparado à sutura monofilamento, e está ainda associado a uma taxa de regeneração tecidual inferior. (43) Assim, um estudo revelou uma

vantagem no uso de uma sutura de monofilamento em gestações pós-conização com colo uterino inferior a 25 mm. (43)

Ainda que haja pouca literatura sobre outros métodos profiláticos, progesterona vaginal e pessário, na prevenção de PPT, especialmente em grávidas pós-conização; nos últimos anos a progesterona tem-se mostrado o método mais eficaz para prevenir PPT. (10) Os efeitos benéficos da progesterona são a diminuição da inflamação e das contrações uterinas e proteção das membranas do feto. Estes estimularam a diversas investigações sobre o seu uso para prevenir o PPT. Atualmente, o único tratamento aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) é o Makena, uma injeção intramuscular de caproato sintético de progestina hidroxiprogesterona (17-OHPC). Ademais, a progesterona vaginal tem-se mostrado eficaz nas mulheres com comprimento do colo do útero inferior a 25 mm. (24)

Por último, o pessário é outra opção para prevenir mecanicamente o parto prematuro, contudo não tem revelado eficácia suficiente. (24)

CONCLUSÃO

A implementação do rastreio do CCU reduziu consideravelmente a incidência deste cancro, ao permitir o tratamento de lesões pré-invasivas, lesões estas que apresentam como condição indispensável, a infeção persistente pelo HPV. (17) Assim sendo, a promoção da vacinação contra o HPV é de extrema importância, uma vez que, a longo prazo, poderá trazer benefícios, na medida em que poderá contribuir para a diminuição da incidência de displasia cervical e, consequentemente, uma redução adicional na quantidade de complicações obstétricas. (8, 17)

Em concordância com vários artigos, entende-se que nas mulheres com CIN de alto grau que ainda planeiam uma gestação futura, poderá ser mais razoável optar por tratar com LEEP, em relação a outro procedimento excisional, nomeadamente CKC. Por outro lado, a CKC poderá ser preferida quando se privilegia o controlo da CIN em relação às complicações obstétricas. (16, 35)

As opiniões entre investigadores divergem, uns defendem uma abordagem mais conservadora de maneira a prevenir complicações obstétricas, enquanto outros levantam preocupações sobre a possibilidade de aumentar o risco de invasão à posteriori. Assim, torna-se essencial uma solução para obter um equilíbrio entre os riscos e os benefícios dos diversos tratamentos. (14) Deste modo, todas as mulheres submetidas a procedimentos excisionais para tratamento da displasia cervical deverão ser informadas dos potenciais efeitos adversos numa gestação subsequente, especialmente de parto pré-termo, de maneira a permitir a melhor abordagem no período perinatal. (8, 22, 35, 37)

Globalmente, tornou-se clara a relação entre a profundidade do cone excisado e o aumento no risco de parto pré-termo. (1, 19, 21, 32, 36, 37) Apesar de alguns artigos não terem demonstrado esta correlação, isto pode ser devido ao facto de que em alguns desses, as doentes submetidas a conização foram tratadas com excisões pequenas. (9) À vista disso, torna-se sensato a minimização, quanto possível, da profundidade dos cones excisados aquando do tratamento, com o propósito de diminuir as complicações obstétricas. (39)

Durante esta pesquisa, foram vários os estudos científicos em que mencionaram a ecografia transvaginal para a monitorização do comprimento do colo do útero, método este benéfico na identificação de grávidas que estão em maior risco de parto pré-termo. (22, 24, 42) Todavia, a aplicabilidade dessas medições é, ainda, questionável e, por isso, a Sociedade de Medicina Materno-Fetal não recomenda, nos dias que correm, o uso de ecografias seriadas do comprimento do colo do útero em grávidas após conização. (1)

Ademais, é de ponderar investigações no futuro sobre o intervalo de tempo ideal entre o procedimento de conização e uma gravidez subsequente de maneira a minimizar o risco. (8)

Relativamente a medidas profiláticas, atualmente, a prevenção com cerclage cervical de rotina não é considerada uma necessidade para todas as grávidas após a conização. No entanto, mulheres com história de aborto espontâneo ou parto prematuro devem ser submetidas a uma avaliação cuidadosa e monitorização adequada, ponderando o uso de cerclage. (23, 42) Adicionalmente, a progesterona vaginal é o método que se tem mostrado mais eficaz para prevenir PPT. (10)

Perante a realização desta dissertação fui-me deparando com algumas contrariedades, nomeadamente na variedade da definição de alguns conceitos. Tal constatou-se no conceito do Procedimento de Excisão Eletrocirúrgica em Loop (LEEP) e no de grande excisão em loop da zona de transformação (LLETZ) e, ainda, nos termos profundidade, comprimento ou altura do cone, que foram referidas em diversas publicações como sinónimos. (13) Além disso, grande parte dos estudos explorados são retrospectivos, pelo que há um risco de viés de memória e de ajuste inapropriado para fatores de confusão. (9) (3)

Por fim, na minha perspetiva pessoal, considero relevante o desenvolvimento de mais investigações que comparem os diferentes métodos de conização cervical entre si no aumento do risco de parto pré-termo e, ainda, mais estudos sobre o impacto da quantidade de tecido excisado na conização no risco de parto pré-termo, ainda que seja notório ao explorar a literatura que a história de conização cervical conduza a resultados obstétricos negativos, nomeadamente a parto pré-termo. Considero, ainda, de suma importância empreender esforços na tentativa de desenvolver protocolos que permitam a estratificação de risco entre grávidas que apresentem maior risco de vivenciar um parto pré-termo.

FIGURAS

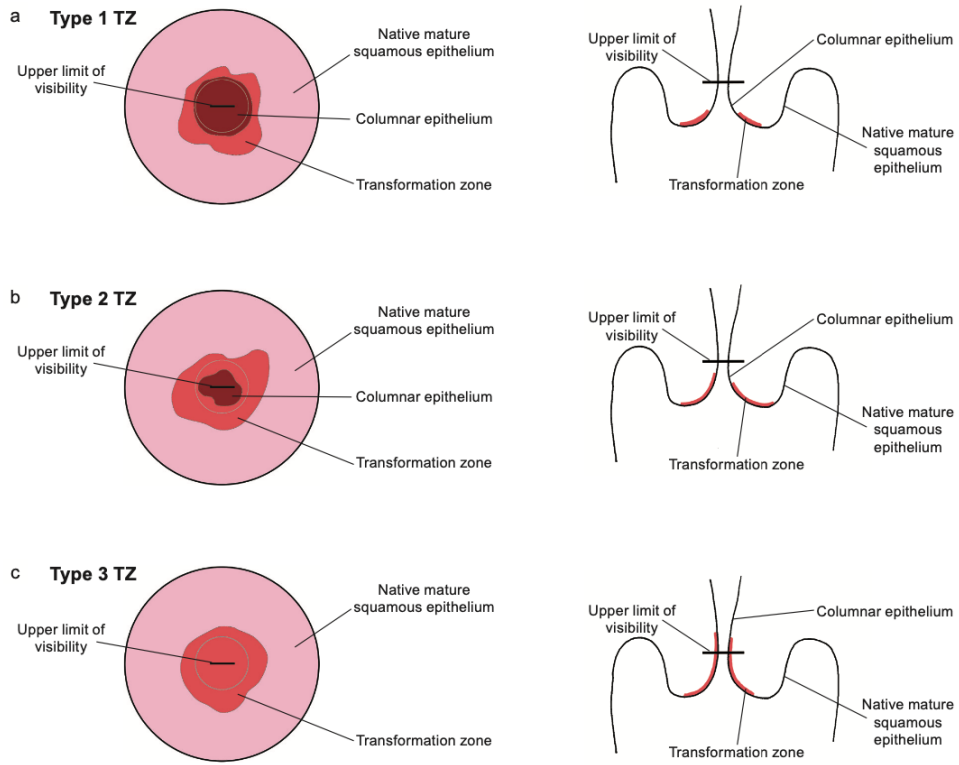


Figura 1: Representação esquemática dos Tipos 1 (a), 2 (b) e 3 (c) da Zona de Transformação

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wittmaack A, Dudley D, Boyle A. Maternal History of Cervical Surgery and Preterm Delivery: A Retrospective Cohort Study. *J Womens Health (Larchmt)*. 2019;28(11):1538-42.
2. Jančar N, Mihevc Ponikvar B, Tomšič S. Cold-knife conisation and large loop excision of transformation zone significantly increase the risk for spontaneous preterm birth: a population-based cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016;203:245-9.
3. Kyrgiou M, Athanasiou A, Paraskevaïdi M, Mitra A, Kalliala I, Martin-Hirsch P, et al. Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;354:i3633.
4. Wiik J, Kärrberg C, Nilsson S, Strander B, Jacobsson B, Sengpiel V. Associations between cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy, previous excisional treatment, cone-length and preterm delivery: a register-based study from western Sweden. *BMC Med*. 2022;20(1):61.
5. Firichenko SV, Stark M, Mynbaev OA. The impact of cervical conization size with subsequent cervical length changes on preterm birth rates in asymptomatic singleton pregnancies. *Sci Rep*. 2021;11(1):19703.
6. Frega A, Sesti F, De Sanctis L, Pacchiarotti A, Votano S, Biamonti A, et al. Pregnancy outcome after loop electrosurgical excision procedure for cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2013;122(2):145-9.
7. Maina G, Ribaldone R, Danese S, Lombardo V, Cavagnetto C, Plazzotta C, et al. Obstetric outcomes in patients who have undergone excisional treatment for high-grade cervical squamous intra-epithelial neoplasia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019;236:210-3.
8. Bevis KS, Biggio JR. Cervical conization and the risk of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;205(1):19-27.
9. Liu R, Liu C, Ding X. Association between loop electrosurgical excision procedure and adverse pregnancy outcomes: a meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2023;36(1):2183769.
10. Grabovac M, Lewis-Mikhael AM, McDonald SD. Interventions to Try to Prevent Preterm Birth in Women With a History of Conization: A Systematic Review and Meta-analyses. *J Obstet Gynaecol Can*. 2019;41(1):76-88.e7.
11. Zhang X, Tong J, Ma X, Yu H, Guan X, Li J, et al. Evaluation of cervical length and optimal timing for pregnancy after cervical conization in patients with cervical intraepithelial neoplasia: A retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(49):e23411.
12. Wang L. Value of serial cervical length measurement in prediction of spontaneous preterm birth in post-conization pregnancy without short mid-trimester cervix. *Sci Rep*. 2018;8(1):15305.
13. Kyrgiou M, Athanasiou A, Arbyn M, Lax SF, Raspollini MR, Nieminen P, et al. Terminology for cone dimensions after local conservative treatment for cervical intraepithelial neoplasia and early invasive cervical cancer: 2022 consensus recommendations from ESGO, EFC, IFCCP, and ESP. *Lancet Oncol*. 2022;23(8):e385-e92.
14. Athanasiou A, Veroniki AA, Efthimiou O, Kalliala I, Naci H, Bowden S, et al. Comparative effectiveness and risk of preterm birth of local treatments for cervical intraepithelial neoplasia and stage IA1 cervical cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2022;23(8):1097-108.
15. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention. 2021.
16. El-Nashar SA, Shazly SA, Hopkins MR, Bakkum-Gamez JN, Famuyide AO. Loop Electrosurgical Excision Procedure Instead of Cold-Knife Conization for Cervical Intraepithelial Neoplasia in Women With Unsatisfactory Colposcopic Examinations: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Low Genit Tract Dis*. 2017;21(2):129-36.
17. Gatta LA, Kuller JA, Rhee EHJ. Pregnancy Outcomes Following Cervical Conization or Loop Electrosurgical Excision Procedures. *Obstet Gynecol Surv*. 2017;72(8):494-9.
18. Kyrgiou M, Arbyn M, Martin-Hirsch P, Paraskevaïdis E. Increased risk of preterm birth after treatment for CIN. *BMJ*. 2012;345:e5847.

19. Liverani CA, Di Giuseppe J, Clemente N, Delli Carpini G, Monti E, Fanetti F, et al. Length but not transverse diameter of the excision specimen for high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN 2-3) is a predictor of pregnancy outcome. *Eur J Cancer Prev.* 2016;25(5):416-22.
20. Lieb JA, Mondal A, Lieb L, Fehm TN, Hampl M. Pregnancy outcome and risk of recurrence after tissue-preserving loop electrosurgical excision procedure (LEEP). *Arch Gynecol Obstet.* 2023;307(4):1137-43.
21. Miyakoshi K, Itakura A, Abe T, Kondoh E, Terao Y, Tabata T, et al. Risk of preterm birth after the excisional surgery for cervical lesions: a propensity-score matching study in Japan. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021;34(6):845-51.
22. Wang Y, Liu S, Liu J, Guo Y, Qu P. Effect of different conization ranges on pregnancy. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research.* 2023.
23. Gao Y, Wang H, Xiao Y. The effect of cold-knife conization on pregnancy outcomes in patients with cervical lesions. *PLoS One.* 2022;17(12):e0278505.
24. Mahajan PH, Dande ND. Preterm Birth: A Comprehensive Review On Risk Factors And Strategies For Prevention. 2022;7.
25. Perkins RB, Guido RL, Saraiya M, Sawaya GF, Wentzensen N, Schiffman M, et al. Summary of Current Guidelines for Cervical Cancer Screening and Management of Abnormal Test Results: 2016-2020. *J Womens Health (Larchmt).* 2021;30(1):5-13.
26. Jin G, LanLan Z, Li C, Dan Z. Pregnancy outcome following loop electrosurgical excision procedure (LEEP) a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2014;289(1):85-99.
27. Sellors JW, Sankaranarayanan R. Colposcopia e tratamento da neoplasia intra-epitelial cervical: Manual para principiantes. 2004.
28. Pedro A, Pacheco A, Sousa R, Mendinhos G, Miranda M, Urzal C, et al. [Consensus Guidelines for the Management of Abnormal Cervical Cancer Screening Tests by the SPCPTGI]. *Acta Med Port.* 2023;36(4):285-95.
29. Satter DMR, oque DMTH, oque DMMH, Rahman DMS. Complications of Loop Electrosurgical Excision Procedure Following Treatment of Cervical Intra-Epithelial Neoplasia 2 & 3. *Scholars International Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2023.
30. Khalid S, Dimitriou E, Conroy R, Paraskevaidis E, Kyrgiou M, Harrity C, et al. The thickness and volume of LLETZ specimens can predict the relative risk of pregnancy-related morbidity. *BJOG.* 2012;119(6):685-91.
31. Prendiville W, Sankaranarayanan R. Colposcopy and Treatment of Cervical Precancer. 2017.
32. Loopik DL, van Drongelen J, Bekkers RLM, Voorham QJM, Melchers WJG, Massuger L FAG, et al. Cervical intraepithelial neoplasia and the risk of spontaneous preterm birth: A Dutch population-based cohort study with 45,259 pregnancy outcomes. *PLoS Med.* 2021;18(6):e1003665.
33. Marques C. Consenso sobre infecção por HPV e neoplasia intraepitelial do colo vulva e vagina 2014.
34. Mukonoweshuro P, Oriowolo A, Smith M. Audit of the histological definition of cervical transformation zone. *J Clin Pathol.* 2005;58(6):671.
35. Liu Y, Qiu HF, Tang Y, Chen J, Lv J. Pregnancy outcome after the treatment of loop electrosurgical excision procedure or cold-knife conization for cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Obstet Invest.* 2014;77(4):240-4.
36. Åström E, Turkmen S. Obstetric outcomes after cervical loop electrosurgical excision procedure. *Cancer Treat Res Commun.* 2023;34:100668.
37. Bjørge T, Skare GB, Bjørge L, Tropé A, Lönnberg S. Adverse Pregnancy Outcomes After Treatment for Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Obstet Gynecol.* 2016;128(6):1265-73.
38. Santesso N, Mustafa RA, Wiercioch W, Kehar R, Gandhi S, Chen Y, et al. Systematic reviews and meta-analyses of benefits and harms of cryotherapy, LEEP, and cold knife conization to treat cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2016;132(3):266-71.

39. Weinmann S, Naleway A, Swamy G, Krishnarajah G, Arondekar B, Fernandez J, et al. Pregnancy Outcomes after Treatment for Cervical Cancer Precursor Lesions: An Observational Study. *PLoS One*. 2017;12(1):e0165276.
40. Noehr B, Jensen A, Frederiksen K, Tabor A, Kjaer SK. Depth of cervical cone removed by loop electrosurgical excision procedure and subsequent risk of spontaneous preterm delivery. *Obstet Gynecol*. 2009;114(6):1232-8.
41. Mitra A, MacIntyre DA, Paraskevaidi M, Moscicki AB, Mahajan V, Smith A, et al. The vaginal microbiota and innate immunity after local excisional treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Genome Med*. 2021;13(1):176.
42. Nam KH, Kwon JY, Kim YH, Park YW. Pregnancy outcome after cervical conization: risk factors for preterm delivery and the efficacy of prophylactic cerclage. *J Gynecol Oncol*. 2010;21(4):225-9.
43. Kindinger LM, Kyrgiou M, MacIntyre DA, Cacciatore S, Yulia A, Cook J, et al. Preterm Birth Prevention Post-Conization: A Model of Cervical Length Screening with Targeted Cerclage. *PLoS One*. 2016;11(11):e0163793.
44. Rafaeli-Yehudai T, Kessous R, Aricha-Tamir B, Sheiner E, Erez O, Meirovitz M, et al. The effect of cervical cerclage on pregnancy outcomes in women following conization. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014;27(15):1594-7.