



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

**Concordância entre biópsia dirigida e procedimento de excisão
eletrocirúrgica com alça no diagnóstico das neoplasias
intraepiteliais cervicais**

Liz Lacerda Costa

Salvador – Bahia
Agosto, 2013

Ficha Catalográfica

Elaborada pela bibliotecária Sônia Abreu - Biblioteca Gonçalo Moniz: Memória da Saúde Brasileira/SIBI-UFBA/FMB-UFBA

Costa, Liz Lacerda

C837 Concordância entre biópsia dirigida e procedimento de excisão eletrocirúrgica com alça no diagnóstico das neoplasias intraepiteliais cervicais / Liz Lacerda Costa. Salvador: LL, Costa, 2013.

viii; 22 fls.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Nilma Antas Neves.

Monografia (Conclusão de Curso) Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina da Bahia, Salvador, 2013.

1. Neoplasia intraepitelial cervical. 2. Biópsia. 3. Conização. I. Neves, Nilma Antas. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina. III. Título.

CDU - 616-006.6



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Concordância entre biópsia dirigida e procedimento de excisão eletrocirúrgica com alça no diagnóstico das neoplasias intraepiteliais cervicais

Liz Lacerda Costa

Professor orientador: **Nilma Antas Neves**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2013.1, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador – Bahia
Agosto, 2013

Monografia: *Concordância entre biópsia dirigida e procedimento de excisão eletrocirúrgica com alça no diagnóstico das neoplasias intraepiteliais cervicais*, de **Liz Lacerda Costa**.

Professor orientador: **Nilma Antas Neves**

COMISSÃO REVISORA

- **Nilma Antas Neves:** Professora Adjunta da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade Federal da Bahia (UFBA), vinculada ao Departamento de Ginecologia e Obstetrícia.

Assinatura: _____

- **Fábio Agnelo Vieira Miranda Rios,** Preceptor da Residência Médica de Obstetrícia e Ginecologia/COREME do Complexo Hospital Universitário Prof. Edgard Santos e Maternidade Climério de Oliveira (MCO).

Assinatura: _____

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no V Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ____ de _____ de 2013.

"Não haverá borboletas se a vida não passar por longas e silenciosas metamorfoses."

Rubem Alves

“À Normandia Azi Lacerda, minha admirada e querida avó, exemplo de fortaleza e doçura, cujo dom de olhar pelo próximo é diariamente transmitido com maestria”.

EQUIPE

- Liz Lacerda Costa, acadêmica de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade Federal da Bahia (UFBA). Correio-e: lizlacerdac@gmail.com;
- Nilma Antas Neves, Professora Adjunta da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade Federal da Bahia (UFBA).

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

- **UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**
 - Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

FONTES DE FINANCIAMENTO

- Recursos próprios

AGRADECIMENTOS

- Agradeço à professora **Nilma Antas Neves**, por sua dedicação, preocupação e disponibilidade, pelo seu tempo e por todo o conhecimento transmitido a mim;
- À minha família, por me apoiar em cada decisão e me tranquilizar nos momentos mais difíceis, por todo o amor e carinho que compartilhamos;
- Aos meus amigos, que estiveram e estão ao meu lado, me ajudando e me fazendo uma pessoa mais feliz;
- Aos meus queridos colegas de turma, por transformarem os obstáculos do dia-a-dia em momentos de companherismo e alegria.

ÍNDICE

ÍNDICE DE FIGURAS E TABELAS	2
LISTA DE ABREVIACÕES E SIGLAS	3
I. RESUMO	4
II. OBJETIVO	5
III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	6
IV. METODOLOGIA	10
V. RESULTADOS	11
VI. DISCUSSÃO	15
VII. CONCLUSÃO	18
VIII. SUMMARY	19
IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	20

ÍNDICE DE FIGURAS E TABELAS

FIGURAS

FLUXOGRAMA 1. <i>Seleção de artigos publicados no MEDLINE.</i>	10
FLUXOGRAMA 2. <i>Seleção de artigos publicados no Web of Science.</i>	11

TABELAS

QUADRO 1. <i>Concordância entre os diagnósticos anátomo-patológicos da biópsia e do LEEP.</i>	13
---	-----------

LISTA DE ABREVIACOES E SIGLAS

ASCUS: Atipia Escamosa de Significado Indeterminado

NIC: Neoplasia Intraepitelial Cervical

HPV: Papilomavirus Humano

LEEP: Loop Electrosurgical Excision Procedure

LLETZ: Loop Excision of the Transformation Zone

RESUMO

CONCORDÂNCIA ENTRE BIÓPSIA DIRIGIDA E PROCEDIMENTO DE EXCIÇÃO ELETROCIRÚRGICA COM ALÇA NO DIAGNÓSTICO DAS NEOPLASIAS INTRAEPITELIAIS CERVICAIS.

Introdução: A biópsia dirigida pela colposcopia e o procedimento de excisão eletrocirúrgica com alça (LEEP) são métodos diagnósticos da Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) capazes de fornecer tecido para graduação histológica das lesões. Alguns estudos mostram, entretanto, que existem taxas significantes de discrepância entre ambos os diagnósticos histopatológicos. **Objetivo:** Saber a concordância entre os diagnósticos histológicos obtidos no fragmento da biópsia dirigida pela colposcopia e do tecido excisado através de LEEP no tratamento da neoplasia intraepitelial cervical.

Metodologia: A estratégia de busca incluiu os termos (“cervical intraepithelial neoplasia”) AND (“Loop Excision of the Transformation Zone” OR “LEEP” OR “Loop electrosurgical excision procedure” OR “LLETZ”) AND “biopsy”) “MeSH” ou mais comumente utilizados na área abordada. Os bancos de dados MEDLINE, Scielo, Base de Dados Cochrane de Revisões Sistemáticas e Web of Science foi realizada foram acessados. Os limites da pesquisa incluíram trabalhos publicados nos últimos vinte anos, nas línguas Inglesa e Portuguesa. A análise dos estudos foi descritiva. **Resultados:** Ao todo foram obtidos 770 trabalhos relacionados ao tema, dos quais 8 se trataram de artigos originais publicados desde 1995, que correlacionavam o diagnóstico anátomo-patológico do fragmento da biópsia com a posterior análise histológica do fragmento cervical obtido com o LEEP. As taxas de concordância variaram de 40,7 a 80%. Tais discrepâncias podem ser atribuídas a equívocos metodológicos como números amostrais pequenos, amostras colhidas com um grande intervalo de tempo, sem orientação colposcópica adequada ou coleta feita por colposcopistas inexperientes. **Conclusão:** A concordância entre os métodos foi considerada relativamente baixa e, quando corrigida pelo índice Kappa, mostrou-se variável de fraca a moderada. É importante que mais estudos sejam realizados com minimização dos equívocos metodológicos, a fim de uma análise mais precisa da concordância entre os métodos.

Palavras-chave: 1. Neoplasia Intraepitelial Cervical 2. Biópsia 3. Conização

OBJETIVO

Saber a concordância entre os diagnósticos histológicos obtidos no fragmento da biópsia dirigida pela colposcopia e do tecido excisado através de LEEP no tratamento da neoplasia intraepitelial cervical.

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A infecção viral pelo *Papilomavirus Humano* (HPV) é a mais comum do aparelho reprodutor e é responsável por 99% dos cânceres cervicais (WHO, 2013). O câncer de colo uterino, considerando sua condição anatômica, diferentemente da maior parte dos tumores malignos do ser humano, apresenta aspectos epidemiológicos, etiológicos e evolutivos bem definidos para sua detecção em estágios pré-malignos ou iniciais. Porém, apesar da metodologia para o seu rastreamento ser de fácil acesso, baixo custo e fácil execução, ainda representa um grande risco para a população feminina.

O Brasil apresenta uma população com cerca de 70 mil mulheres com risco de desenvolver câncer de colo de útero. É o segundo tumor mais frequente na população feminina – excetuando-se o de pele não-melanoma –, atrás apenas do câncer de mama, e a quarta causa de morte de mulheres por câncer no Brasil. Em 2012, estimou-se a ocorrência 17.540 novos casos desse, o que equivale a 9,3% dos casos de câncer no país (INCA, 2013).

Nas últimas décadas, diversos estudos científicos tem provado a associação entre HPV e câncer cervical, dentre outras lesões cutâneas, de orofaringe e anogenitais. Existem diversos tipos de HPV – cerca de 120 tipos são conhecidos –, de diferentes atividades biológicas. Os tipos 16, 18, 31, 33, 39, 45, 52, 58, and 69 são os mais representativos, considerados de alto risco por serem frequentemente detectados em lesões de alto grau (Oakeshott, 2012), sendo que os genótipos 16 e 18 são responsáveis por cerca de 70% dos cânceres cervicais (Fernandes, 2010). Os HPVs de baixo risco, 6 e 11, não estão associados ao aparecimento de carcinoma, mas com verrugas genitais (McLaughlin-Drubin, 2008).

Os Papillomavirus são um grupo pequeno de vírus sem envelope viral com DNA de cadeia dupla circular, que constituem a família Papillomaviridae. O DNA viral do HPV é encontrado em 99% dos cânceres cervicais invasivos. Apesar disso, a incidência da progressão maligna causada pelos HPVs de alto risco é relativamente baixa, visto que os mecanismos de evolução da lesão dependem das interações entre o vírus e o hospedeiro. Imunodepressão, uso contínuo de contraceptivos orais e tabagismo são alguns dos fatores de risco que contribuem para a transformação maligna, assim como a integração das oncoproteínas virais E6 e E7 - expressadas em carcinomas cervicais HPV-positivos -, no genoma do hospedeiro (McLaughlin-Drubin, 2008).

A Organização Mundial de Saúde (WHO, 2006) utiliza uma classificação da Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC), a qual quantifica a evolução da intervenção viral e, conseqüentemente, os níveis de displasia. Trata-se de uma classificação histológica graduada em I, II e III. O grau NIC I é caracterizado pela limitação das células indiferenciadas ao terço inferior do epitélio, adjacentes à membrana basal, ou por coilocitose em que há mínima ou nenhuma proliferação de células basais.

O grau NIC II, por proliferação atípica de células basais que atingem mais de um terço e até dois terços da espessura do epitélio. Se houver coilocitose, a lesão já é classificada como NIC II com ação do HPV. No grau NIC III, (Carcinoma *in situ*) perde-se a diferenciação e estratificação de mais de dois terços do epitélio até sua espessura completa (Massad, 1996).

A infecção pelo HPV segue uma linha de evolução de caráter dinâmico, que pode limitar-se a infecção de caráter transitório, limitada e de regressão espontânea – o vírus poderá ser eliminado naturalmente – ou pode progredir para a infecção persistente. Nessa segunda situação, o vírus poderá causar lesões pré-cancerígenas até lesões invasivas, através da intervenção no controle do crescimento normal das células (Fernandes, 2010). Os graus revelam o conceito de progressão tumoral e da progressiva perda da diferenciação com aumento da malignidade da lesão, ou seja, em linhas gerais, o NIC I levará mais tempo para evoluir para carcinoma invasivo do que NIC III. Cerca de 17% das mulheres na população em geral são hospedeiras do vírus em algum dado momento da vida (Castellsagué, 2007), mas nem todas evoluíram para uma lesão maligna.

A progressão natural da NIC de baixo grau ao carcinoma leva de 10 a 20 anos, o que torna o câncer de colo de útero uma doença de prevenção relativamente fácil e passível de lógica para rastreamento. A evolução lenta e progressiva das lesões permite que sejam realizados rastreios em massa na população. O método mais utilizado para tal é a citologia exfoliativa, o Papanicolau (exame preventivo). Trata-se de um teste simples, barato e efetivo, no qual amostras celulares são colhidas do colo uterino com a utilização de uma escova e uma espátula e posteriormente encaminhadas para análise microscópica. Faz-se necessária a continuação da investigação para aquelas mulheres em que a citologia oncótica sugeriu lesão epitelial (WHO, 2006).

As alterações das células que podem desencadear o câncer são descobertas facilmente no exame preventivo e por isso, a importância da sua realização periódica. A citologia oncótica exfoliativa não é um método diagnóstico; sugere alterações epiteliais. Apesar de apresentar alguma discordância entre a citologia e o resultado histológico, esse método de triagem possibilita a identificação de lesões precursoras, desde que os devidos cuidados técnicos sejam tomados. A citologia oncótica provou ter várias limitações e as principais são devido à amostra celular insuficiente, preparação inadequada dos esfregaços, leitura inadequada das lâminas, ausência de controle de qualidade dos laboratórios de citopatologia, interpretação inadequada dos achados citológicos e seguimento inadequado das mulheres com esfregaços alterados (Lapin, 2000).

No Brasil, o Ministério da Saúde recomenda que todas as mulheres sexualmente ativas colem a citologia oncótica, anualmente, a partir de 25 anos de idade e repitam o exame a cada três anos, após dois resultados consecutivos negativos. Pela proporção de mulheres nunca contempladas pelos programas, o Ministério da Saúde vem intensificando a coleta naquelas com idade entre 35 e 49 anos. Estima-se que, de cada 100 submetidas ao exame, quatro apresentarão alguma alteração

sugestiva de lesão HPV induzida, sendo 64% compatíveis com HPV, NIC 1, atipia escamosa de significado indeterminado (ASCUS); 31% compatíveis com NIC 2 ou 3 e 4% compatíveis com carcinoma invasor. Nos casos de resultado citológico compatível com HPV, NIC 1 e ASCUS, a orientação é repetir a coleta do exame em seis meses. Esta medida tem consenso internacional fundamentado em pesquisas epidemiológicas; entretanto, é importante considerar que a citologia oncótica não é um diagnóstico, mas um teste de rastreamento e a maioria dos autores inclui a identificação do tipo viral na proposição diagnóstica e de seguimento. Uma citologia sugestiva de alteração celular de baixo grau apenas indica a lesão menos grave que a mulher pode ter e, uma citologia negativa não tem significado frente a uma lesão clínica suspeita do colo (Lapin, 2000).

As mulheres encaminhadas por alterações citológicas compatíveis com NIC II ou III devem ser submetidas imediatamente à colposcopia (Lapin, 2000), um exame da vulva, vagina e colo uterino sob melhores condições de iluminação e visualização. O colposcópico fornece ao examinador uma ampliação da área e a conseqüente visualização de padrões celulares no epitélio e vasos sanguíneos não vistos a olho nu. Áreas anormais podem então ser biopsiadas para análise histológica e posteriormente classificadas de acordo com o grau de lesão epitelial. A biópsia dirigida pela colposcopia é de muita valia na prática, pois permite a análise de um pequeno pedaço de tecido cervical, normalmente <5mm de diâmetro, retirado a fim de confirmar uma impressão clínica (WHO, 2006; Underwood, 2012).

A biópsia dirigida pela colposcopia é uma amostra do total da área alterada, acetobranca. A colposcopia identifica a lesão e a biópsia é realizada com a pinça de Gaylor-Medina de 3 ou 4 mm. As biópsias devem atingir as áreas acetobranças; critério diagnóstico visual, o que deixa o exame vulnerável à experiência do colposcopista (Schiffman, 2011). O material é enviado para estudo histológico e as lesões diagnosticadas como NIC de alto grau (NIC II/III) serão, então, tratadas.

O lesões causadas pela NIC podem ser tratadas por métodos: ablativos, que destroem o tecido cervical in vivo, e excisionais. Os métodos relacionados à destruição incluem a crioterapia, ablação a laser, eletrofulguração e coagulação a frio. Os métodos excisionais que fornecem uma amostra de tecido para exame patológico incluem a conização a frio, os procedimentos de excisão eletrocirúrgica com alça (cirurgia de alta frequência (CAF), mais amplamente conhecida por "*Large Loop Excision of the Transformation Zone*" (LLETZ) ou "*Loop Electrosurgical Excision Procedure*" (LEEP)), conização a laser e conização eletrocirúrgica com agulha. Ambos parecem ser eficazes no que diz respeito à eliminação da NIC e do risco futuro de cancer invasivo (Wright, 2007).

O LEEP trata-se de um dispositivo em alça que recebe uma tensão baixa e constante, transmitida por uma unidade eletrocirúrgica. As alças são de aço inoxidável muito fino ou tungstênio e são utilizadas para remover o tecido anormal. Tal procedimento pode ser realizado sob anestesia local, é de relativa simplicidade, porém deverá ser realizado em unidades aptas a gerir possíveis problemas, como a hemorragia (WHO, 2006). Trata-se uma técnica de conização cervical,

amplamente utilizada por permitir simultaneamente o encaminhamento do tecido para estudo histopatológico e o tratamento da lesão da paciente, apesar da possibilidade de excisão incompleta do lesão (Suwannarurk, 2009), incluindo a doença remanescente e/ou recorrente.

Com o avanço da tecnologia e compreensão da biologia das lesões pré-malignas, houve a alteração dos métodos diagnósticos e do tratamento do epitélio cervical alterado. O desejo do diagnóstico preciso, sem tratamentos excessivos - por vezes invasivos - nem tão pouco insuficientes, motivaram a constante mudança da conduta dos tratamentos, que passam desde a observação (conservador), a eletrocauterização, a conização à laser, a ablação à laser, a crioterapia e o LEEP (Barker, 2001). Visto o contexto de altas prevalências na qual a neoplasia cervical está inserida e a possibilidade de detecção precoce das lesões, o presente trabalho ressalta a importância da fidedignidade entre o diagnóstico histológico da biópsia dirigida pela colposcopia e do LEEP para a escolha do tratamento adequado. As decisões de conduta, se tratar ou monitorar a NIC, são determinadas, em muitos casos, pelo resultado da biópsia e, portanto, a compreensão e valorização das suas taxas de discrepância do diagnóstico final são essenciais para o profissional de saúde, a fim de evitar tratamento excessivo ou subtratamento (Underwood, 2012).

METODOLOGIA

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica através dos seguintes bancos de dados on-line: Scielo, em <http://www.scielo.org>; MEDLINE, em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>; Cochrane em <http://cochrane.bvsalud.org>, Web of Science em <http://apps.webofknowledge.com> e LILACS em <http://lilacs.bvsalud.org/>.

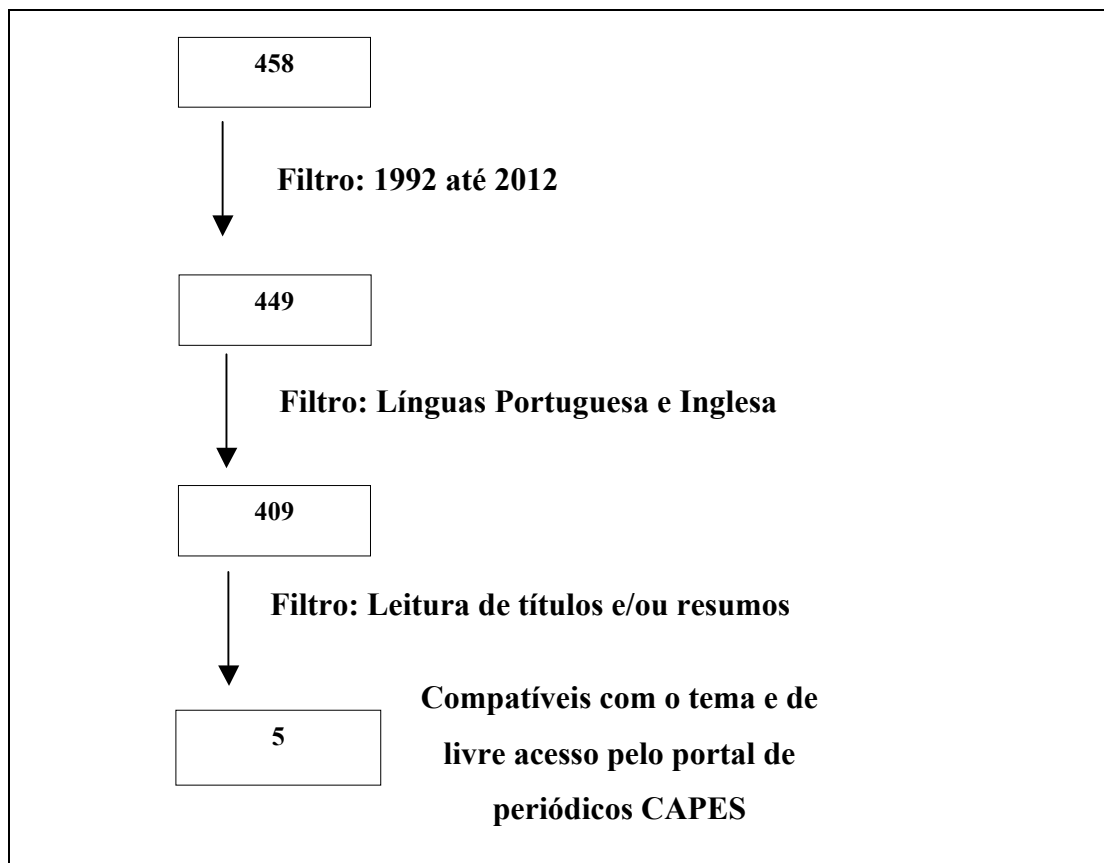
A estratégia de busca incluiu os termos (“cervical intraepithelial neoplasia”) AND (“Loop Excision of the Transformation Zone” OR “LEEP” OR “Loop electrosurgical excision procedure” OR “LLETZ”) AND “biopsy”), sugeridos pelo “Medical Subject Headings” – MeSH – ou mais comumente utilizados na abordagem do tema. Foram aplicados filtros de pesquisa que incluíam: data de publicação nos últimos vinte anos (de 1992 até 2012) e publicação em português ou inglês. Os textos selecionados deveriam apresentar acessos livres através do Portal de Periódicos CAPES, na forma de artigos completos de ensaios clínicos. A busca foi realizada no período de novembro de 2012 a maio de 2013.

A seleção dos estudos foi baseada na leitura do seu título e/ou resumo, e quando necessário, o texto completo. Foram excluídos os artigos que consideravam outros procedimentos de conização que não o LEEP, como conização a frio ou a laser. Trabalhos que não especificaram o diagnóstico histológico (graus de displasia) nas amostras analisadas ou que consideravam concordantes as amostras com até 1 grau de diferença histológica também foram descartados. Foi feita análise das referências de cada trabalho para inclusão de estudos adicionais. A análise dos artigos encontrados foi descritiva.

As referências e os dados relevantes de cada estudo foram obtidos e inseridos em uma tabela do *software Excel* (Microsoft; Redmond, WA) para serem resumidos e analisados. Foram utilizadas informações referentes ao sexo, idade, país/região e concordância entre os resultados anátomo-patológicos da biópsia dirigida pela colposcopia e do LEEP.

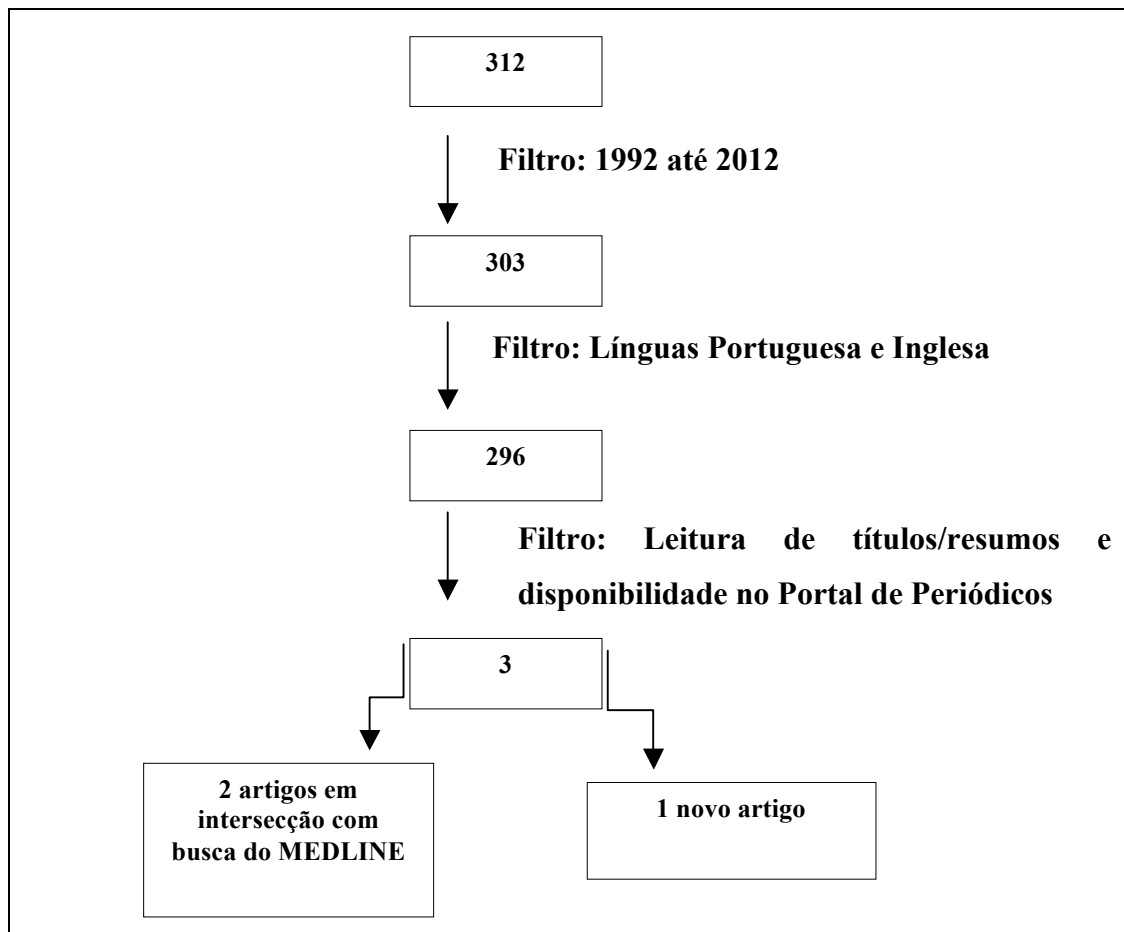
RESULTADOS

Foram obtidos 458 artigos através da estratégia de busca no MEDLINE. Por meio da adição de filtros como faixa temporal analisada (últimos vinte anos) e línguas Portuguesa e Inglesa, restaram 409 trabalhos. Esses tiveram seus títulos e, por vezes, resumos lidos. Estudos que não estivessem disponíveis no Portal de Periódicos – CAPES foram excluídos (FLUXOGRAMA 1).



FLUXOGRAMA 1: Seleção de artigos publicados no MEDLINE.

A busca através do Web of Science gerou 312 artigos, os quais foram filtrados sob as condições de publicação nos últimos 20 anos e disponibilidade nas línguas Portuguesa ou Inglesa, restando assim 296 artigos. Foi realizada a leitura dos títulos e/ou resumos, selecionando-se assim 4 artigos compatíveis com a pesquisa e disponíveis no Portal de Periódicos - CAPES. Dois artigos foram duplicatas de artigos já buscados no MEDLINE (FLUXOGRAMA 2).



FLUXOGRAMA 2: Seleção de artigos publicados no Web of Science.

As buscas realizadas na Base de Dados Cochrane de Revisões Sistemáticas, Scielo e LILACS não obtiveram resultados adicionais para a comparação entre os diagnósticos histológicos obtidos no fragmento da biópsia dirigida pela colposcopia e do tecido excisado através do LEEP no tratamento da neoplasia intraepitelial cervical. Além disso, mais um estudo foi adicionado por ter sido considerado relevante.

Ao todo foram obtidos 8 artigos originais publicados desde 1995 que correlacionavam o diagnóstico anátomo-patológico do fragmento da biópsia com a posterior análise histológica do fragmento cervical obtido com o LEEP. Os dados relevantes dos artigos foram compilados para melhor apresentação e comparação (QUADRO 1).

Massad et al. (1995) fizeram um estudo que incluiu pacientes com média de 25 anos. Foram examinadas 47 amostras de LEEP, colhidas num intervalo médio de 59 dias após a biópsia dirigida pela colposcopia. Discrepâncias foram encontradas nos resultados obtidos entre a biópsia e a análise geral da amostra do LEEP. Apenas 23 das 49 amostras obtiveram o mesmo resultado; uma taxa de concordância de 48,9%. O índice kappa – uma estimativa do grau de concordância além do esperado por mera coincidência –, foi igual a 0,24, ratificando o baixo grau de concordância.

Juliato et al. (2000) avaliaram a utilização no LEEP nas Neoplasias Intraepiteliais Cervicais. A taxa de concordância absoluta foi de 80%: das 25 pacientes submetidas ao procedimento, 20 apresentaram os mesmos resultados na biópsia e no LEEP.

Barker et al. (2002) realizaram uma revisão retrospectiva de biópsias e LEEPs realizados na Universidade do Arizona entre 1992 e 2000. O grupo analisado foi composto por pacientes que realizaram os dois procedimentos dentro do intervalo de 28 dias, para os quais foram estabelecidas as concordâncias e calculados os índices kappa. Das 139 amostras emparelhadas, 63 apresentaram concordância exata entre os graus de acometimento celular. Os autores acharam pertinente considerar concordantes as amostras com até 1 grau de diferença, o que elevou o número de concordância para 81%, associação considerada moderada a forte ($\kappa = 0,73$; $P < 0,0001$). Esse ajuste é considerado aceitável quando o tratamento envolve uma conduta similar para todos os graus de displasia. A idade média das participantes não foi revelada.

Byrom et al. (2006), no Reino Unido, investigaram prospectivamente 170 mulheres em um Serviço Nacional de Saúde, em 2006. Neste estudo, a idade média das participantes foi de 31,5 anos. Em termos de presença ou ausência de NIC, a concordância encontrada entre a biópsia e o LEEP foi de 81% (127 de 156 amostras), com uma taxa de 4% de falsos-positivos. Em termos de grau histológico, a biópsia concordou com o LEEP em 70% dos casos (111 de 159), com uma taxa de 52% de falsos-negativos para previsão de lesão de alto grau. A análise do valor kappa encontrou o valor de 0,32, concordância considerada razoável a moderada.

Esse estudo também mostrou que quando não há concordância entre a biópsia e o LEEP, há uma tendência da biópsia em subestimar a lesão, o que aconteceu em 83% dos casos (38 de 46 discordantes). A sensibilidade e especificidade encontradas para a biópsia na detecção de NIC de alto grau foi de 74% e 91%, respectivamente.

Duesing et al. (2012) analisaram retrospectivamente 266 pacientes com idade média de 34 anos submetidas ao LEEP por suspeita de lesão intraepitelial cervical. Testes para HPV com captura híbrida e análise do DNA oncogênico foram positivos para tipos de alto risco em 77,8% dos casos. Nesse estudo, a concordância total entre os resultados das biópsias e do tecido excisado pós LEEP foi de 74,4%, sendo maior (95,1%) para as lesões de alto grau, comparadas às lesões de baixo grau (63,2%). Para as 144 pacientes com lesões de alto grau demonstradas no LEEP, 137 já haviam apresentado biópsias com o mesmo resultado. De 3 a 6 meses após o procedimento cirúrgico, novos testes para HPV foram realizados e 78,5% foram negativos.

Sathone et al. (2006) elegeram 352 pacientes para seu estudo, com idade média de 41,0 anos. Das amostras estudadas, 48 (13,6%) tiveram resultado negativo após a análise da amostra do LEEP. A taxa de concordância entre a biópsia dirigida pela colposcopia e o LEEP foi de 66,2%. O índice kappa foi de 0,24, o que indica baixa concordância e correlação entre os resultados. Os autores também analisaram um

subgrupo com pacientes com mais de 50 anos e, nesse, a taxa de concordância entre os dois métodos foi de 60,7%. O índice kappa também caiu para 0,31.

Schaefer et al. (2012) realizaram um trabalho a fim de avaliar a eficácia e segurança do LEEP durante a gravidez. O estudo retrospectivo foi composto por 27 mulheres grávidas com idade média de 31,9 anos. Onze pacientes obtiveram o mesmo resultado na biópsia e no LEEP, o que revela uma taxa de concordância de 40,7%.

Singla et al. (2012) fizeram a análise citológica e coloscópica de 450 mulheres em Nova Delhi, Índia. Um subgrupo composto por 16 mulheres foi elegido para realização do LEEP, seguindo um protocolo "see-and-treat" e apenas 50% das amostras foram concordantes entres ambos os métodos diagnósticos.

QUADRO 1: Concordância entre os diagnósticos anátomo-patológicos da biópsia e do LEEP.

Autor/Ano	Região	Número de pacientes	Idade (anos)	Concordância (%)
Massad et al./1995	EUA	047	25,0	48,9
Juliato et al./2000	Brasil	095	28,0	80,0
Barker et al./2002	EUA	139	---	45,3
Byrom et al./2006	Reino Unido	170	31,5	70,0
Duesing et al./2012	Alemanha	266	34,0	74,4
Sathone et al./2012	Tailândia	352	41,0	66,2
Schaefer et al./2012	Alemanha	027	31,9	40,7
Singla et al./2012	Índia	016	36,0	50,0

DISCUSSÃO

A biópsia dirigida é a base para que a impressão clínica, a qual foi obtida no exame colposcópico, seja confirmada através da análise histopatológica. Destaca-se a importância do resultado da biópsia para que, a partir de então, a conduta mais adequada seja tomada. Os trabalhos incluídos nesse estudo abrangeram mulheres de países variados, todas submetidas ao mesmo tipo de procedimento de conização, o LEEP, a fim de que um padrão diagnóstico fosse mantido. A natureza de alguns estudos variou, sendo a maioria deles de caráter retrospectivo, bem como o intervalo de tempo entre a realização dos dois procedimentos.

Dessa forma, constatou-se, nesse estudo, que a concordância absoluta entre a biópsia dirigida pela colposcopia e o LEEP foi relativamente baixa. Estudos prévios registraram taxas bastante variáveis de concordância entre os dois métodos diagnósticos: Chapatte et al. (1990) e Neves et al. (1996). 43 e 58,3%, respectivamente. Tais valores, quando corrigidos pelo índice Kappa, revelam uma concordância considerada fraca entre ambos os métodos. Esses valores variaram dependendo se a análise foi feita em relação à presença ou ausência de NIC – tendência a níveis mais elevados de concordância – ou em relação ao diagnóstico histológico. Algumas das discrepâncias podem ter suas origens em equívocos metodológicos; amostras pequenas, amostras colhidas com um grande intervalo de tempo, sem orientação colposcópica adequada ou coleta feita por colposcopistas inexperientes. Além disso, é necessário que toda a zona de transformação cervical seja visível para que a amostra seja considerada representativa.

Os trabalhos supracitados mostraram também que há uma tendência para as biópsias não detectarem lesões invasivas e glandulares, o que pode resultar em tratamento inadequado da lesão. Tal subestimativa pela biópsia dirigida é motivo de preocupação, pois há o risco real de que uma lesão mais agressiva deixe de ser diagnosticada. Existe uma grande diferença na conduta seguida para pacientes com NIC II - mais conservador - e NIC III, lesão mais grave, a qual exige conização do colo uterino seguida de complementação terapêutica. Caso as pacientes sejam tratadas erroneamente, o risco de microinvasão por células malignas permanece.

Uma possível explicação para a subestimação da lesão pela biópsia é a evolução da lesão, mas o intervalo de tempo entre a coleta das amostras histopatológicas deve ser considerado. Outro motivo para a discordância entre as cifras é a variação inter e intra-observador entre os colposcopistas e histopatologistas. A fim de determinar a consistência intraobservador da análise patológica, Byrom et al determinou que todos os patologistas re-examinassem as amostras analisadas previamente. Os resultados foram comparados e o patologista foi consistente em sua análise em 79% dos casos para o LEEP e em 75% para as amostras da biópsia. O índice kappa foi 0,72 e 0,71, respectivamente, o que representa uma concordância considerada forte.

Por outro lado, é sabido que, quando não é detectada lesão de alto grau na amostra colhida através do LEEP, pode-se considerar o procedimento como um tratamento excessivo. Chapatte et al. (1990) identificaram 11% dos casos em quem displasia foi encontrada na biópsia, mas não na análise histológica do LEEP, valor similar ao encontrado por Neves et al. (1996), 11,8%. É possível que a biópsia dirigida tenha, por si só, removido toda a lesão neoplásica, sem deixar alterações detectáveis na análise histológica do tecido excisado pelo LEEP e que não tenha havido propriamente uma regressão da lesão.

Neves et al. (1996) encontraram uma taxa de superestimativa pela biópsia de 26,7%, a qual foi atribuída à destruição do tecido, consequência da resposta inflamatória local após o procedimento ou de um efeito biológico da lesão que possibilitasse sua regressão.

Em alguns casos, o tratamento da lesão de alto grau pode ser feito no mesmo momento do diagnóstico, método conhecido como "see and treat" ou "veja e trate". Diferentemente da abordagem que contempla três passos; a colposcopia, a biópsia e o tratamento (se houver confirmação das lesões cervicais), o "see and treat" permite o uso imediato do LEEP em pacientes com lesões escamosas intra-epiteliais de alto grau. Essa abordagem parece ser bastante eficaz em casos de poucos recursos financeiros para manutenção dos cuidados à saúde, onde a biópsia dirigida pela colposcopia parece não ter benefícios adicionais ao tratamento das lesões. Num estudo realizado na China, Li et al. (2009) fizeram uma análise retrospectiva de mulheres com diagnóstico de HSIL na citologia exfoliativa e obtiveram resultados nos quais 92,2% das 348 mulheres que realizaram a biópsia guiada pela colposcopia e LEEP tinham CIN2 ou pior. Dessa maneira, boa parte das mulheres que poderia ser rapidamente tratada, passou por um caminho longo entre o diagnóstico e o tratamento, que poderia ser feito de forma mais rápida e barata.

Mesmo que os dados encontrados apontem para a pobre concordância entre a biópsia dirigida e o LEEP, esse não deverá ser substituído por aquele. O LEEP é a extensão da propedêutica da biópsia, confirmando ou negando o diagnóstico previamente suspeitado por ela. Apesar de o LEEP ser considerado um bom método terapêutico, com baixas taxas de complicações e sem evidências claras de interferência na função reprodutiva das pacientes submetidas à ele, ainda há a necessidade de aparatos especiais, tais como profissionais qualificados, equipe treinada e equipamentos adequados, enquanto que a biópsia se trata de um procedimento mais simples. Dessa forma, a acessibilidade à biópsia torna-se muito maior, principalmente em comunidades financeiramente menos favorecidas.

É importante destacar o valor da experiência médica em decidir o momento de tratar a lesão ou de adotar uma conduta conservadora, a fim de que casos positivos não sejam perdidos e que todas

as pacientes, independentemente da sua condição econômica e conseqüente discrepância de acesso aos métodos terapêuticos, tenham direito ao tratamento mais adequado para seus casos.

CONCLUSÃO

1. A presente revisão sistemática resultou em apenas 8 estudos que emparelharam os resultados histopatológicos da biópsia dirigida pela colposcopia e do LEEP.
2. A concordância entre os métodos foi considerada relativamente baixa e, quando corrigida pelo índice Kappa, mostrou-se variável de fraca a moderada.
3. A tendência da biópsia em subestimar a lesão deve ser particularmente motivo de atenção para o cuidador de saúde, a fim de que lesões potencialmente microinvasivas não deixem de ser diagnosticadas.
4. É importante que mais estudos sejam realizados com minimização dos equívocos metodológicos, a fim de uma análise mais precisa da concordância entre os métodos.

SUMMARY

AGREEMENT BETWEEN COLPOSCOPICALLY DIRECTED BIOPSY AND LOOP ELECTROSURGICAL EXCISION PROCEDURE IN THE DIAGNOSIS OF CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA.

Introduction: The colposcopically directed biopsy and the Loop electrosurgical excision procedure (LEEP) are diagnosis methods of cervical intraepithelial neoplasia (CIN). They are able to provide tissue for histological grading of lesions. Some studies show, however, that there are significant discrepancy rates between both histopathological findings. **Objective:** Determine the correlation between the histological diagnoses obtained in the fragment of colposcopy-guided biopsy and the excised tissue by LEEP in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. **Methods:** The search strategy included the following terms ("cervical intraepithelial neoplasia") AND (("Loop Excision of the Transformation Zone" OR "LEEP" OR "Loop electrosurgical excision procedure" OR "LLETZ") AND "biopsy")) "Mesh" or more commonly used in the area. The databases MEDLINE, SciELO, Cochrane Database of Systematic Reviews, and Web of Science was held were accessed. The limits of the research included studies published in the last twenty years, in English and Portuguese. The study analysis was descriptive. **Results:** A total of 770 papers were obtained related to the theme, of which 8 were original articles published since 1995 correlating the pathological diagnosis of the biopsy fragment with subsequent histological analysis of the fragment obtained with cervical LEEP. The concordance rate ranged from 40.7 to 80 %. Such discrepancies may be attributed to methodological mistakes as small sample numbers, samples with a large amount of time without proper guidance or colposcopic collection made by inexperienced colposcopists. **Conclusion:** The concordance between the methods was considered relatively low and, when corrected by the Kappa index, varied from weak to moderate. It is important that further studies be performed to minimize the methodological mistakes, in order to find precise analysis of agreement between these methods.

Keywords: 1. Cervical Intraepithelial Neoplasia 2. Biopsy 3. Conization

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organização Mundial de Saúde [Homepage na internet]. Human papillomavirus (HPV) [acesso em 20 maio 2013]. Disponível em: <http://www.who.int/immunization/topics/hpv/en/>
2. Instituto Nacional de Câncer [Homepage na internet]. Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero [acesso em 20 maio 2013]. Disponível em: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acoes_programas/site/home/nobrasil/progr_ama_nacional_controle_cancer_colo_uteru
3. Oakeshott P, Aghaizu A, Reid F, Howell-Jones R, Hay PE, Tariq Sadiq S, et al. Frequency and risk factors for prevalent, incident, and persistent genital carcinogenic human papillomavirus infection in sexually active women: community based cohort study. *BMJ* [Periódicos na internet] 2012. [acesso em 20 maio 2013]; 344. Disponível em: <http://www.bmj.com/content/344/bmj.e4168>
4. Fernandes JV, Meissner RV, Carvalho MGF, Fernandes TAAM, Azevedo PRM, Sobrinho JS, et al. Prevalence of human papillomavirus in archival samples obtained from patients with cervical pre-malignant and malignant lesions from Northeast Brazil. *BMC Research Notes* [Periódicos na internet] 2010. [acesso em 20 maio 2013]; 3:96. Disponível em: <http://www.biomedcentral.com/1756-0500/3/96>
5. McLaughlin-Drubin ME, Munger K. Viruses associated with human cancer. *Biochim Biophys Acta* 2008; 1782(3): 127–150.
6. Organização Mundial de Saúde. Comprehensive cervical cancer control WHO, a guide to essential practice. Geneva: WHO, 2006.
7. Massad LS, Halperin CJ, Bitterman P. Correlation between Colposcopically Directed Biopsy and Cervical Loop Excision. *Gynecol Oncol* 1996; 60(3): 400-3.
8. Castellsagué X, Sanjosé S, Aguado T, Louie KS, Bruni L, Muñoz J, et al. HPV and Cervical Cancer in the World 2007 Report. *Vaccine* 2007; 25 Suppl.3. Disponível em: <http://www.hpvcentre.net/hpvpublications.php>
9. Lapin GA, Derchaina SFM, Tambasciab J. Comparação entre a colpocitologia oncológica de encaminhamento e a da gravidade das lesões cervicais intra-epiteliais. *Rev Saúde Pública* 2000; 34(2):120-5.
10. Underwood M, Arbyn M, Parry-Smith W, De Bellis-Ayres S, Todd R, Redman CWE, et al. Accuracy of colposcopy-directed punch biopsies: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2012; 119: 1293-1301.

11. Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S, Kinney W, Gage JC, Castle PE. Human Papillomavirus Testing in the Prevention of Cervical Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 368-383.
12. Wright Junior TC, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D; American Society for Colposcopy and Cervical Pathology–sponsored Consensus Conference. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *AJOG* 2007; 197(4): 340-5.
13. Suwannarurk K, Bhamarapavati S, Thaweekul Y, Mairaing K, Poomtavorn Y, Pattaraarchachai J. The accuracy of cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia diagnosis with loop electrosurgical excisional. *J Gynecol Oncol*. 2009; 20(1): 35–38.
14. Barker B, Garcia FAR, Warner J, Lozerski J, Hatch K. The Correlation between Colposcopically Directed Cervical Biopsy and Loop Electrosurgical Excision Procedure Pathology and the Effect of Time on That Agreement. *Gynecol Oncol* 2001; 82(1): 22-6.
15. Juliato CRTJ, Teixeira JC, Derchain SFM, Barbosa SBB, Martinez EZ, Panetta K, et al. Correlação entre o Diagnóstico Histológico da Biópsia e o da Conização por Cirurgia de Alta Frequência por Alça (CAF) no Tratamento da Neoplasia Intraepitelial Cervical. *RBGO* 2000; 22(2): 65-70.
16. Barker B, Garcia FAR, Warner J, Lozerski J, Hatch K. Baseline inaccuracy rates for the comparison of cervical biopsy to loop electrosurgical excision histopathologic diagnoses. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187(2): 349-352.
17. Byrom J, Douce G, Jones PW, Tucker H, Millinship J, Dhar K, et al. Should punch biopsies be used when high-grade disease is suspected at initial colposcopic assessment? A prospective study. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16:253–256.
18. Duesing N, Schwarz J, Choschzick M, Jaenicke F, Giesecking F, Issa R, et al. Assessment of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) with colposcopic biopsy and efficacy of loop electrosurgical excision procedure (LEEP). *Arch Gynecol Obstet* 2012; 286: 1549–1554.
19. Sathone B, Asavapiriyanont S, Junghuttakarnsatit P, Tuipae S, Supakarapongkul W. Correlation between Colposcopically Directed Biopsy and Large Loop Excision of the Transformation Zone and Influence of Age on the Outcome. *J Med Assoc Thai* 2006; 89(3): 299-305.
20. Schaefer K, Peters D, Aulmann S, Sohn C, Eichbaum MHR. Value and feasibility of LLETZ procedures for pregnant women with suspected high-grade squamous

- intraepithelial lesions and microinvasive cervical cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2012; 118(2): 141-4.
21. Singla S, Mathur S, Kriplani A, Agarwal N, Garg P, Bhatla N. Single visit approach for management of cervical intraepithelial neoplasia by visual inspection and loop electrosurgical excision procedure. *Indian J Med Res* 2012;135(5): 614-20.
 22. Chappatte OA, Byrne DL, Raju KS, Nayagam M, Kenney A. Histological differences between colposcopic-directed biopsy and loop excision of the transformation zone (LETZ): a cause for concern. *Gynecol Oncol.* 1991;43(1):46-50.
 23. Neves NA, Costa JS, Carvalho FM, Moreira R, Nogueira JA, Moniz KS. Diagnóstico das neoplasias intra-epiteliais cervicais pela biópsia dirigida e pelo procedimento de excisão eletrocirúrgica com alça: comparação dos métodos. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet* 1996;18(7):571-7.
 24. Li ZG, Qian DY, Cen JM, Chen GD, Shu YH. Three-step versus “see-and-treat” approach in women with high-grade squamous intraepithelial lesions in a low-resource country. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;106(3):202-5.