

Neoplasia intraepitelial escamosa cervical: abordagem por estimativas de risco

Cervical squamous intraepithelial neoplasia: risk estimation approach

Roberto de Oliveira Galvão¹

Descritores

Neoplasia intraepitelial cervical; Rastreamento com citologia e testes de DNA-HPV; Abordagem por estimativas de risco; Colposcopia; Cirurgia de alta frequência

Keywords

Cervical intraepithelial neoplasm; Cytology screening and HPV-DNA testing; Risk estimation approach; Colposcopy; Loop electrosurgical excision procedure

Submetido

18/06/2021

Aceito

14/03/2022

1. Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG, Brasil.

Conflitos de interesse:

Nada a declarar.

Autor correspondente:

Roberto de Oliveira Galvão
Av. João Naves de Ávila, 2.121, Santa Mônica, 38408-100, Uberlândia, MG, Brasil
galvao.roberto@yahoo.com.br

Como citar:

Galvão RO. Neoplasia intraepitelial escamosa cervical: abordagem por estimativas de risco. Femina. 2022;50(7):428-34.

RESUMO

As neoplasias intraepiteliais cervicais representam a fase pré-tumoral da neoplasia invasiva do colo uterino; são identificadas por citologia e testes de DNA-HPV e conduzidas por intervenções ambulatoriais. A perspectiva de estimativas de risco, para abordagem de tais lesões, constitui uma verdadeira mudança de paradigma, tendo em vista que as recomendações serão baseadas em riscos, não em resultados.

ABSTRACT

Cervical intraepithelial neoplasms represent the pre-tumor phase of invasive cervical cancer; identified by cytology, HPV-DNA testing and conducted by outpatient interventions. The perspective of risk estimates, to address such injuries, constitutes a true paradigm shift, considering that recommendations will be based on risks, not results.

INTRODUÇÃO

As neoplasias intraepiteliais escamosas cervicais, especificamente de alto grau (HSIL/NIC 2/3), vêm sendo abordadas, desde meados do século 20, por um conjunto de ações intervencionistas e/ou de seguimento, que de tempo em tempo passaram por modificações e ajustes, sancionados por evidências concretas, que tiveram como objetivo aprimorar o diagnóstico oportuno e o tratamento adequado; esses aspectos são impactantes e com resultados imediatos na diminuição das doenças invasivas do colo uterino. Tais iniciativas foram marcadas por: invenção do colposcópio em 1921, por Hinselmann; desenvolvimento do teste de Papanicolaou em 1942; introdução do rastreamento para o câncer cervicouterino em 1955, nos Estados Unidos da América; identificação do agente etiológico, por biologia molecular, nas lesões intraepiteliais e invasivas cervicais; otimização de líquidos especiais para citologia em meio líquido e testes de DNA-HPV. Em resposta a essa corrida evolutiva, o tratamento com amputação cônica hospitalar, para tais lesões, cedeu espaço a técnicas excisionais em regime ambulatorio-hora, realizadas por cirurgia de alta frequência – exérese da zona de transformação (CAF-EZT).

RASTREAMENTO

A abordagem das HSIL/NIC 2/3 em nosso país inicia-se, na imensa maioria das pacientes, por rastreamento oportunístico, no qual um grupo expressivo de mulheres, muitas vezes as mesmas, repetem a respectiva triagem, vez ou outra, antes do momento oportuno, em detrimento de um pequeno

grupo, possivelmente, de maior risco, que termina por preterir o respectivo exame, seja por limitações de natureza socioeconômica e cultural e/ou por decisões de foro íntimo. Dessa forma, o rastreamento ideal, de base populacional, deve ser implementado, a cada triênio, após dois ou três exames colpocitológicos anuais normais, obedecendo a normatizações que vão de uma adequada coleta de material do ectocérvix, endocérvix e paredes vaginais, com periodicidade regular, em grupos populacionais organizados, de 25 a 64 anos de idade, até uma avaliação citológica de excelência, tendo como objetivo final rigoroso controle de qualidade em todos passos da cadeia e com perspectivas de uma cobertura máxima.

Teste de Papanicolaou – Uma das mais expressivas genialidades, em medicina, daquela metade de século (em plena Segunda Guerra Mundial) é o recurso propedêutico que utilizamos, diuturnamente, com o objetivo de rastrear a neoplasia de colo e as respectivas lesões precursoras. Em que pese sua relativa facilidade de instalação e a adequação de custos (aspectos também responsáveis pela longevidade), começa a ficar evidente a não desprezível menor sensibilidade, quando comparada com recursos não morfológicos, tanto na triagem quanto no seguimento pós-tratamento. Ainda assim, não é o momento para ser preterida, ao contrário, a citologia é indispensável no manuseio dessas lesões HPV-induzidas, especificamente no diagnóstico oportuno e no seguimento pós-tratamento das HSIL/NIC 2/3, situações em que, associada aos testes de DNA-HPV, aumentam a sensibilidade, a praticidade e a segurança. A citologia em meio líquido, a despeito de sua praticidade para conservação conjunta de células para estudo morfológico, material para testes de DNA-HPV e outros marcadores para doenças sexualmente transmissíveis, não apresenta especificidade e sensibilidade maiores que a citologia convencional.⁽¹⁾

Testes de DNA-HPV – Com sensibilidade melhor que a da citologia e alto valor preditivo negativo, identificam o agente etiológico de tais lesões escamosas; esse aspecto é importante na abordagem de uma patologia, sabidamente, de transmissão sexual, frequentemente transitória, mas, quando persistente, por um tipo de alto risco (aspecto identificado por genotipagem para HR HPV 16, 18), assume características genotípicas, citológicas, colposcópicas e anatomopatológicas compatíveis com lesões escamosas de alto grau e/ou doença invasiva, momento em que uma estimativa de risco⁽²⁾ (subsidiada por testes de DNA-HPV e citologia atuais, confrontados com resultados pregressos de triagem) permite recomendações baseadas em riscos, não apenas em resultados.⁽²⁾

- Rastreamento com testes de DNA-HPV, em mulheres com 30 anos ou mais, e normatizações que vão de particularidades técnico-científicas atualizadas a condições econômicas do ambiente médico-assistencial.

- Teste primário de HPV – rastreamento apenas com teste de DNA-HPV e/ou genotipagem para 16, 18, com elevadíssimo valor preditivo negativo, quase 100% (grande intervalo livre de doença, quando comparado com apenas citologia negativa), permitindo longo intervalo de rastreio; se negativo, poderá ser repetido em cinco anos.⁽³⁾
- Coteste – rastreamento concomitante com citologia e teste de DNA-HPV, amostrados num mesmo material; se ambos forem negativos (com resultados anteriores negativos), o intervalo de rastreio é de cinco anos.⁽⁴⁾
- Teste reflexo HPV – rastreamento com teste de DNA-HPV, pós-citologia ASC-US, no mesmo material amostrado.^(3,4)
- Teste reflexo citologia – triagem com citologia, pós-teste primário de DNA-HPV positivo, independentemente do genótipo, na mesma amostra, para identificar pacientes que deverão ser referenciadas para colposcopia.^(1,4)
- Genotipagem é a identificação individual, específica de um ou mais tipos de HPV, de um grupo de alto risco.
- Autocoleta de amostras – rastreamento para pacientes com dificuldades (de múltiplas causas) em se submeter ao exame especular, mas com ótima aceitação num contingente expressivo de mulheres; a amostragem da vagina com escova semelhante à cervical permite a coleta de material para testes de DNA-HPV; a escova é inserida, em seguida, em dispositivo (que mantém as cerdas imersas em líquido adequado para a conservação de material para a biologia molecular) que é devolvido à unidade de saúde.

Colposcopia – Recurso propedêutico indispensável pós-rastreamento por citologia, testes de DNA-HPV, quando são encontrados, respectivamente: HSIL, ASC-H, células glandulares atípicas (AGC) ou testes de DNA-HPV positivos/genotipagem positiva para HPV 16, 18, além de casos específicos de LSIL/ASC-US, também HPV positivos e/ou com antecedentes de triagem relevantes. Não se trata de método de triagem e nem obrigatório em todos os exames ginecológicos. Tem como premissa básica a identificação do local a ser biopsiado e/ou definir a geometria de ressecção em abordagens excisionais; para tanto, é fundamental um laudo conciso, elucidativo, abordando: posicionamento da junção escamocolumnar (JEC); extensão e localização da zona de transformação atípica – ZTA (ecto e/ou endocervical); além de características em superfície (bordas, relevo, grau de acetobranqueamento, descrição sumária de papilas, quando alteradas, e avaliação criteriosa de vasos). Todas essas características permitem, no máximo, um diagnóstico sugestivo, nunca patognomônico. Por outro lado, nos cenários em que há evidente dissociação citocolposcópica

(citologia HSIL, ASC-H, AGC e casos selecionados de LSIL, ASC-US) e colposcopia sem achados maiores, com JEC-ZTA, não adequadamente avaliáveis, o estudo do canal endocervical é indispensável, seja por escovação (técnica usual em nosso país, pela simplicidade e adequabilidade do material) ou curetagem endocervical, nos serviços que estão conseguindo material adequado com esse método. Não se deve esquecer que o padrão-ouro dessa avaliação de canal termina com a ressecção dele, a despeito da não desprezível possibilidade de morbidade obstétrica, que não poderá ser esquecida em pacientes jovens ou em outras com paridade não definida. A biópsia colposcópica, muitas vezes em número maior que um, dois e até mais de três fragmentos, tem sido sugerida em alguns protocolos, que perdem praticidade e qualidade de material quando confrontados com ressecções diagnósticas excisionais, que muitas vezes, quando bem indicadas, são também terapêuticas; logicamente, não se esquecendo de correlacionar idade, definição de paridade e extensão da ressecção.

Princípios básicos na abordagem das neoplasias intraepiteliais cervicais por estimativas de risco

- Testes de DNA-HPV representam a base para estratificação da estimativa de risco, isolados (teste primário) ou associados à citologia (coteste), com melhor sensibilidade que a citologia e alto valor preditivo negativo, aspectos que permitem prolongamento nos intervalos de acompanhamento e adiamento da colposcopia para resultados de baixo risco.⁽²⁾
- A estimativa de risco é definida por resultados atuais de testes de DNA-HPV e citologia, confrontados com antecedentes progressos de rastreamento, resultados histopatológicos, idade da paciente e condições de imunossupressão, se presentes.⁽²⁾
- Abordagem de forma semelhante para riscos semelhantes, independentemente da combinação de resultados e/ou antecedentes que definem a estimativa de risco.⁽²⁾
- Avaliação criteriosa de risco-benefício, com vista ou uso parcimonioso de exames no rastreio e na vigilância e de métodos de tratamento na intervenção, quando da abordagem por estimativas de risco.⁽²⁾
- A abordagem se destina a pacientes assintomáticas com resultados anormais nos exames de rastreamento.⁽²⁾
- As estimativas de risco foram idealizadas nos EUA, onde são de domínio público.^(2,5) Estão disponíveis gratuitamente em nosso país, de forma que a introdução de tais estimativas nas unidades de Colposcopia-CAF é dependente da disponibilidade de testes de DNA-HPV e citologia no serviço público, para rastreio e seguimento

pós-tratamento, situações em que os referidos testes são frequentemente indicados por pesquisadores brasileiros e associações médicas.

MÉTODOS

A – Estimativas de risco da paciente

Definidas pelo risco de NIC 3+ imediato (a paciente se apresenta com NIC 3+) e em cinco anos – probabilidade de desenvolver NIC 3+ nos cinco anos seguintes.^(2,5-8) Tais estimativas foram geradas a partir de uma coorte longitudinal prospectiva com mais de 1,5 milhão de pacientes com idades entre 25 e 65 anos, usando teste de DNA-HPV (Captura Híbrida 2-Qiagen) e citologia, acompanhadas por mais de uma década (2003-2017) no programa de triagem *Kaiser Permanente Northern California* (KPNC).^(2,5-8) Esse estudo permitiu o rastreamento, a intervenção e a vigilância em um número expressivo de pacientes, dando origem a um banco de dados de risco que contempla um número significativo de resultados mais relevantes vistos na prática clínica, de fácil acesso ao público, no formato de Tabelas de Estimativa de Riscos – em Egemen *et al.*⁽⁵⁾ ou mais abrangentes –, disponíveis gratuitamente na web (<https://CervixCa.nlm.nih.gov/RiskTables>).^(2,5,8) Os métodos estatísticos para as estimativas de risco de NIC 3+, nas inúmeras combinações de resultados de testes atuais e progressos, que ultrapassam os objetivos deste artigo, podem ser avaliados pelo leitor no artigo de Cheung *et al.*⁽⁶⁾ Do ponto de vista prático, é importante ressaltar que a abordagem é definida pelo risco imediato e em cinco anos de NIC 3+; por outro lado, em algumas combinações raras de resultados, nos quais poucos pacientes desenvolveram NIC 3+, literatura, diretrizes anteriores e opinião de especialistas definiram recomendações.⁽²⁾ Outras considerações são importantes nessa abordagem por estimativas de risco:

- Testes de DNA-HPV negativos reduzem o risco, exceto quando a citologia é HSIL+: combinação rara – 0,01% com risco imediato de NIC 3+ de 25%; risco em cinco anos de NIC 3+ de 27%;⁽⁵⁾
- Genotipagem do HPV em mulheres HPV-positivas e citologia pode melhorar a estratificação de risco;⁽⁸⁾
- Colposcopia para anormalidades de baixo grau, que afasta NIC 2+, reduz o risco;⁽⁵⁾
- Antecedentes de resultado de DNA-HPV positivo aumenta o risco, mesmo com resultado atual negativo;⁽⁵⁾
- Antecedentes citológicos isolados não são tão preditivos para NIC 3+, comparados aos testes de DNA-HPV, portanto a citologia, por si só, não é usada para modificar recomendações de abordagens subsequentes;⁽²⁾
- Tratamento prévio para NIC 2 e NIC 3 aumenta o risco.⁽⁵⁾

B – Abordagem das pacientes com neoplasia intraepitelial escamosa por estimativas de risco

Tais pacientes são oriundas de rastreamento atual por citologia (Bethesda 2001), categorizada como: negativo para lesão intraepitelial ou malignidade (NILM); células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US); lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL); células escamosas atípicas, não podendo excluir lesão intraepitelial de alto grau (ASC-H); AGC e subcategorias; lesão intraepitelial escamosa de alto grau ou pior (HSIL+) e resultados inadequados. O status HPV foi definido como negativo versus positivo para qualquer um dos 13 tipos de HPV de alto risco agrupados (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 e 68).⁽⁵⁾ Resultados histológicos basearam-se na nomenclatura NIC,⁽²⁾ lembrando-se que a Terminologia Escamosa Anogenital Inferior (LAST), que adota a mesma terminologia para resultados citológicos e histológicos, muitas vezes associada à terminologia NIC (HSIL/NIC 2; HSIL/NIC 3; HSIL NIC 2/3), recomenda o uso de imuno-histoquímica para P16 para melhor estratificação de NIC 2, em pacientes abaixo de 30 anos, nas quais medidas conservadoras serão mais facilmente implementadas com p16 negativa.⁽²⁾

RESULTADOS

Pacientes com resultados atuais de teste de DNA-HPV e citologia, associados a história de triagem pregressa (nem sempre conhecida), juntamente com resultados histológicos, além de idade e condições de imunossupressão, se presentes, terão seus riscos atuais e em cinco anos de NIC 3+ identificados em Tabelas de Estimativas de Risco.^(2,5-8)

O ponto de corte de 4% significa que pacientes com riscos imediatos de NIC 3+ iguais ou maiores a 4% serão submetidas a uma intervenção – colposcopia e/ou tratamento – o mais rápido possível; se menores que 4%, a uma vigilância – teste de acompanhamento (DNA-HPV ou coteste) – com intervalo de um, três e cinco anos, a depender do risco de NIC 3+ em cinco anos (Quadros 1 e 2).^(2,5-8)

DISCUSSÃO

O tratamento imediato/acelerado é obrigatoriamente excisional e poderá ser executado por CAF, sem nenhuma necessidade de biópsia colposcópica prévia, aos moldes do clássico “ver e tratar”; entretanto, a colposcopia não poderá ser preterida nessa abordagem, tendo em vista sua excelência na geometria da ressecção em abordagens excisionais (Quadro 3).^(1,5-8) Por outro lado, o tratamento imediato/acelerado deve ser contraindicado para pacientes menores de 25 anos e muito bem indicado para pacientes com paridade não definida, nas quais uma adequada relação médico-paciente e risco-benefício deverá ser considerada; daí que em condições particularizadas a colposcopia com biópsia pode ser indicada.⁽¹⁾

Quadro 1. Abordagem por estimativas de risco

Risco imediato – NIC 3+ >= 4% → Intervenção → Colposcopia/tratamento imediato/acelerado
Risco imediato – NIC 3+ → 4%-24% → Colposcopia
Risco imediato – NIC 3+ → 25%-59% → Tratamento imediato/acelerado ou colposcopia
Risco imediato – NIC 3+ → 60%-100% → Tratamento imediato/acelerado
Risco imediato – NIC 3+ → <4% → Vigilância → Teste de DNA-HPV → Dependente do risco de NIC 3+ em 5 anos
Risco – 5 anos – NIC 3+ → <0,15% → Retorno em 5 anos
Risco – 5 anos – NIC 3+ → 0,15%-0,54% → Retorno em 3 anos
Risco – 5 anos – NIC 3+ → >=0,55% → Retorno em 1 ano

Fonte: Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmsow D, Einstein MH, Garcia F, et al. 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines for abnormal cervical screening tests and cancer precursors. J Low Genit Tract Dis. 2020;24(2):102-31.⁽²⁾ Egemen D, Cheung LC, Chen X, Demarco M, Perkins RB, Kinney W, et al. Risk estimates supporting the 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines. J Low Genit Tract Dis. 2020;24(2):132-43.⁽⁵⁾ Cheung LC, Egemen D, Chen X, Katki HA, Demarco M, Wiser A, et al. 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines: methods for risk estimation, recommended management, and validation. J Low Genit Tract Dis. 2020;24(2):90-101.⁽⁶⁾ Goodman A, Huh WK, Einstein MH. Cervical cancer screening: management of results [Internet]. 2021 [cited 2021 May 21]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/cervical-cancer-screening-management-of-results>⁽⁷⁾ Demarco M, Egemen D, Raine-Bennedett TR, Cheung LC, Befano B, Poitras NE, et al. A study of partial human papillomavirus genotyping in support of the 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines. J Low Genit Tract Dis. 2020;24(2):144-7.⁽⁸⁾

Quadro 2. Tratamento imediato/acelerado – indicações^(1,5-8)

Pacientes com risco imediato de NIC 3+ = 60%-100%
Pacientes com HSIL/HPV 16-positivas – risco imediato de NIC 3+ = 60%
Pacientes subastreadas por mais de 5 anos com HSIL/HPV positivo – risco imediato de NIC 3+ = 64%
Pacientes com paridade definida e/ou dificuldade de seguimento

Fonte: Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmsow D, Einstein MH, Garcia F, et al. 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines for abnormal cervical screening tests and cancer precursors. J Low Genit Tract Dis. 2020;24(2):102-31.⁽²⁾ Egemen D, Cheung LC, Chen X, Demarco M, Perkins RB, Kinney W, et al. Risk estimates supporting the 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines. J Low Genit Tract Dis. 2020;24(2):132-43.⁽⁵⁾ Cheung LC, Egemen D, Chen X, Katki HA, Demarco M, Wiser A, et al. 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines: methods for risk estimation, recommended management, and validation. J Low Genit Tract Dis. 2020;24(2):90-101.⁽⁶⁾ Goodman A, Huh WK, Einstein MH. Cervical cancer screening: management of results [Internet]. 2021 [cited 2021 May 21]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/cervical-cancer-screening-management-of-results>⁽⁷⁾ Demarco M, Egemen D, Raine-Bennedett TR, Cheung LC, Befano B, Poitras NE, et al. A study of partial human papillomavirus genotyping in support of the 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines. J Low Genit Tract Dis. 2020;24(2):144-7.⁽⁸⁾

A colposcopia nessa abordagem poderá ter certo protagonismo quando caracterizada por alterações maiores, JEC/ZTA parcial ou totalmente identificadas, cenário que permitirá uma intervenção excisional (EZT), com ou sem biópsia colposcópica prévia. Por outro lado, nas discordâncias citocolposcópicas, nessas pacientes com risco expressivo, deve-se avaliar o canal, seja por escovação, curetagem endocervical ou até ressecção, padrão-ouro de avaliação nessas circunstâncias. Por fim, trata-se de um exercício de bom senso, associando-se

Quadro 3. Tratamento imediato/acelerado ou colposcopia – indicações/exemplos

Pacientes com risco imediato de NIC 3+ = 25%-59%
Pacientes HSIL/HPV positivo – risco imediato de NIC 3+ = 49% (histórico desconhecido)
Pacientes ASC-H/HPV positivo – risco imediato de NIC 3+ = 26% (histórico desconhecido)
Pacientes HSIL/HPV negativo – risco imediato NIC 3+ = 25% (histórico desconhecido)

Fonte: Bastos JF, Vale DB, Zeferino LC. Rastreamento do câncer do colo do útero. In: Cardial MF, Campaner AB, Santos AL, Speck NM, Barbosa MT, Martins CM, editores. Manual de diagnóstico e condutas em patologia do trato genital inferior. Rio de Janeiro: Atheneu; 2018. p. 155-60.⁽¹⁾ Egemen D, Cheung LC, Chen X, Demarco M, Perkins RB, Kinney W, et al. Risk estimates supporting the 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines. J Low Genit Tract Dis. 2020;24(2):132-43.⁽⁵⁾ Demarco M, Egemen D, Raine-Bennedett TR, Cheung LC, Befano B, Poitras NE, et al. A study of partial human papillomavirus genotyping in support of the 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines. J Low Genit Tract Dis. 2020;24(2):144-7.⁽⁶⁾

à experiência do médico: idade, definição de paridade, achados colposcópicos, resultados histológicos e desejo da paciente (Quadro 4).^(1,5-8)

Grupo especial – Pacientes com menos de 25 anos de idade

Faixa etária em que não há indicação de rastreamento em nosso país, possivelmente já influenciada pela vacinação anti-HPV, que poderia apresentar números mais encorpados; ainda assim com números expressivos de infecções HPV-induzidas, transitórias; as lesões intraepiteliais cervicais, nesse grupo, são passíveis de expressivas taxas de regressão. A abordagem nessa faixa etária é um exercício de bom senso, levando-se em consideração a idade e suas possíveis taxas de regressão, relacionadas com a excisão e suas esperadas repercussões obstétricas, logicamente, valorizando-se resultados colposcópicos relevantes (achados colposcópicos maiores, posição e extensão da ZTA) e resultados histológicos compatíveis com HSIL/NIC 3+, não se esquecendo que um número não desprezível de NIC 2 comporta-se como lesões de baixo grau. Testes de DNA-HPV não têm indicação nessa população.

Abordagem de pacientes com menos de 25 anos de idade^(2,9-11)

- Pacientes com citologia HSIL/NIC 2/3; ASC-H; AGC; AIS → Primeira abordagem – Colposcopia.
- Citologia LSIL; ASC-US/HPV positivo; ASC-US sem teste de HPV → Repetir citologia em um e dois anos.
- Colposcopia – achados maiores, JEC visível, ZT1/2 → Biópsia/Conduta pós-histologia.
- Colposcopia – achados menores/sem achados anormais/colposcopia vaginal normal → Citologia 6-12 m/2 a.
- Histologia – HSIL/NIC 2/3 → Tratamento EZT/ou observação.

Quadro 4. Colposcopia – indicações/exemplos

Pacientes com risco imediato de NIC 3+ = 4%-24%
Pacientes ASC-US/HPV positivo – risco imediato de NIC 3+ = 4,4% (histórico desconhecido)
Pacientes LSIL/HPV positivo – risco imediato de NIC 3+ = 4,3% (histórico desconhecido)
Pacientes ASC-H/HPV negativo – risco imediato de NIC 3+ = 3,4% (histórico desconhecido)
Pacientes NILM/HPV 16, NILM HPV 18, positivo – risco imediato para NIC 3+ = alto
Pacientes com risco imediato de NIC 3+ <4% → Frequência da vigilância → Risco de NIC 3+ em 5 anos
Pacientes com risco em 5 anos de NIC 3+ >= 0,55% → Vigilância em 1 ano → Teste de DNA-HPV
Pacientes NILM/HPV positivo (histórico desconhecido) – Risco de NIC 3+ em 5 anos → 4,8%
Pacientes LSIL, ASC-US, NILM e HPV-positivo/HPV pregresso negativo – Risco de NIC 3+ em 5 anos → 3,8%, 3,8% e 2,3%, respectivamente
Pacientes LSIL/HPV negativo (histórico desconhecido) – Risco de NIC 3+ em 5 anos → 2%
Pacientes com risco em 5 anos de NIC 3+ = 0,15%-0,54% → Vigilância em 3 anos → Teste de DNA-HPV
Pacientes ASC-US/HPV negativo (antecedentes desconhecidos) → Risco NIC 3+ em 5 anos → 0,4%
Pacientes ASC-US/HPV negativo (antecedentes HPV negativo) → Risco NIC 3+ em 5 anos → 0,36%
Pacientes com risco em 5 anos de NIC 3+ < 0,15% → Vigilância em 5 anos → Teste de DNA-HPV
Pacientes sem citologia HPV negativo → Risco NIC 3+ em 5 anos → 0,14%
Pacientes NILM/HPV negativo → Risco NIC 3+ em 5 anos → 0,12%

Fonte: Bastos JF, Vale DB, Zeferino LC. Rastreamento do câncer do colo do útero. In: Cardial MF, Campaner AB, Santos AL, Speck NM, Barbosa MT, Martins CM, editores. Manual de diagnóstico e condutas em patologia do trato genital inferior. Rio de Janeiro: Atheneu; 2018. p. 155-60.⁽¹⁾ Egemen D, Cheung LC, Chen X, Demarco M, Perkins RB, Kinney W, et al. Risk estimates supporting the 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines. J Low Genit Tract Dis. 2020;24(2):132-43.⁽⁵⁾ Demarco M, Egemen D, Raine-Bennedett TR, Cheung LC, Befano B, Poitras NE, et al. A study of partial human papillomavirus genotyping in support of the 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines. J Low Genit Tract Dis. 2020;24(2):144-7.⁽⁶⁾

- Histologia NIC 2 → Seguimento/citocolposcópico/semestral/2 anos; EZT/se seguimento inadequado.
- NIC 2 persistente/2 anos → EZT.
- Histologia NIC 3/JEC-ZTA não totalmente visíveis → EZT.
- Histologia NIC 3 – pacientes com menos de 20 anos → Seguimento citocolposcópico por dois anos.
- Histologia NIC 3 – pacientes com 21 a 24 anos → EZT ou seguimento citocolposcópico até 25 anos.
- A abordagem por estimativas de risco deverá ser implementada a partir de 25 anos de idade.

Grupo especial – Abordagem na gestação^(2,11,12)

No período grávido-puerperal, 1% a 3% das neoplasias invasivas do colo uterino são diagnosticadas – metade no pré-natal e o restante nos 12 meses pós-parto; daí a importância da continuidade do rastreio, por faixa etária, periodicidade, além de técnica adequada para a coleta de colpocitologia com delicada escovação do canal endocervical. O risco de progressão de lesões intraepiteliais de alto grau, para formas invasivas durante a gestação, é muito pequeno (0-0,4%), e a possibilidade de regressão, muitas vezes, pode ser considerada no pós-parto.

Grávidas com citologia ASC-H, HSIL e AGC serão referenciadas para colposcopia, onde poderão ser submetidas a biópsia, única e exclusivamente, se houver sinais citológicos e colposcóticos sugestivos de invasão; se houver evidências de lesão de alto grau, tais lesões serão tratadas a partir da oitava semana de puerpério; obviamente, havendo dúvidas ou piora da imagem colposcópica, a biópsia se impõe. Por outro lado, na ausência de sinais colposcóticos sugestivos de lesões de alto grau e/ou invasão, tais pacientes serão reavaliadas no puerpério.

Na gestação, a indicação de procedimento diagnóstico excisional (CAF/conização), geralmente pós-biópsia com microinvasão ou adenocarcinoma *in situ*, só terá indicação quando a definição do diagnóstico impactar o momento, o tipo de parto e a decisão da continuidade ou não da gestação; caso contrário, essa decisão é transferida ao puerpério; nas poucas indicações do procedimento excisional, o segundo trimestre (14ª a 20ª semana) é o período ideal. Finalizando, em gestantes com HSIL/NIC 2/3, a via de parto é de indicação, absolutamente, obstétrica.

Grupo especial – Pacientes com imunossupressão

O grupo de pacientes com HIV, transplantadas de órgãos sólidos e de células-tronco hematopoiéticas, pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, doença inflamatória intestinal e doenças reumatológicas frequentemente apresenta imunossupressão.

Recomendações para pacientes com imunossupressão⁽²⁾

- Primeiro rastreio → um ano após o início de atividade sexual → anual/3 anos → trienal a seguir → citologia até 30 anos. → Citologia anual ou coteste trienal a partir de 30 anos, durante toda a vida da paciente.
- Referência para colposcopia → ASC-US/HPV positivo ou maior → Se teste de DNA-HPV não realizado → Repetir citologia em 6/12 meses → Se ASC-US+ → Colposcopia.
- Referência para colposcopia → Todos os resultados de LSIL+ (ASC-H, AGC, AIS, HSIL) independentemente de teste de HPV.
- Teste de DNA-HPV → Não recomendado → Pacientes com menos de 30 anos/HIV+.

Grupo especial – Pacientes pós-histerectomia

Pacientes com resultados histológicos (HSIL/NIC 2/3) pós-histerectomia são originárias de tratamento de condições benignas (miomatose, adenomiose, sangramento uterino anormal, prolapso uterino de terceiro grau), com avaliação pré-operatória incompleta; ou pacientes em tratamento de HSIL/NIC 2/3, quando abordagens excisionais, já realizadas, não foram suficientes, ou não mais exequíveis, ambas as situações passíveis de doença residual e/ou recorrência.

Abordagem para mulheres histerectomizadas^(11,13)

- HSIL/margens livres pós-histerectomia → Citologia 6 e 12 meses → Negativas → Citologia trienal.
- HSIL/margens comprometidas → Citocolposcopia por 2 anos → Citologia anual → 5 anos → Ausência de recidiva → Rastreamento trienal.
- Em cenários públicos e privados com recursos econômicos, testes de DNA-HPV com maior sensibilidade e alto valor preditivo negativo devem ser considerados.

Abordagem pós-histerectomia com testes de DNA-HPV^(2,13)

- Teste de DNA-HPV anualmente/3 anos → Teste positivo → Citologia/colposcopia.
- Teste de DNA-HPV/3 anos seguidos → Negativo → Teste de DNA-HPV trienal/25 anos.

Grupo especial – Pacientes acima de 65 anos com anormalidades prévias⁽²⁾

O rastreamento deve ter continuidade acima de 65 anos em pacientes com história de resultados anormais ou tratamento de lesões intraepiteliais e/ou invasivas, principalmente pacientes com boa expectativa de vida. Aproximadamente 20% das neoplasias invasivas de colo ocorrem após os 65 anos, período em que citologia, teste de DNA-HPV e colposcopia são menos sensíveis que na pré-menopausa. Como recomendação, estriol creme vaginal por três semanas melhora a adequabilidade do material e facilita a colposcopia.

Vigilância pós-tratamento de HSIL/NIC 2/3^(2,11,13)

Abordagem indispensável, complementar o tratamento, com o objetivo precípuo de identificar:

- Doença residual – até 12 meses do tratamento/doença recorrente – após 12 meses ou dois controles negativos.
Situações perfeitamente avaliáveis, levando-se em consideração a morfologia e a biologia molecular:
- Margens comprometidas/HSIL/NIC 2/3 → Citocolposcopia semestral/2 anos → Normais → Citologia anual/5 anos;
- Exames normais → Citologia trienal → 20 anos. Persistência citocolposcópica de tais lesões → Nova ressecção;

- Teste de DNA-HPV → Seis meses pós-tratamento → Negativo → Teste de DNA-HPV anual por três anos;
- Teste de DNA-HPV → Positivo → Colposcopia → HSIL/NIC 2/3 persistente → re-CAF → ou histerectomia.

Abordagem das lesões HSIL/NIC 2/3 em tempos de COVID-19

Tendo em vista o expressivo potencial para complicações respiratórias que cerca pacientes com COVID-19, exigindo leitos de terapia intensiva e outros recursos na assistência secundária e terciária, já exauridos quase em todo país, a indicação de abordagem nessas pacientes com doença intraepitelial deve obedecer a alguns preceitos.

Abordagem de HSIL/NIC 2/3 em tempos de COVID-19

- Abordagem em ambulatório-hora em vez de hospital-dia.
- Procedimentos diagnósticos podem ser adiados por até quatro semanas, quando se suspeitar de invasão, e por volta de três meses, quando se tratar de doença intraepitelial de alto grau;⁽¹⁴⁾ nas pacientes com possíveis lesões de baixo grau, a abordagem pode ser adiada por 6 a 12 meses.
- Utilizar técnicas eletrocirúrgicas com baixa potência de corte e coagulação (potencial de aerossol); se possível, usar técnicas não eletrocirúrgicas.⁽¹⁵⁾
- Usar evacuadores de fumaça.
- Testar todas pacientes com RT-PCR no máximo dois dias antes do procedimento; extensivo à equipe cirúrgica.
- Equipamento de proteção individual para a equipe médica e a paciente.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O apoio incontestável da Organização Mundial da Saúde, mundo afora, na pandemia de COVID-19, reavivou, relativamente às mulheres e à comunidade médica, o interesse da instituição em diminuir, expressivamente, a incidência do câncer de colo uterino, ao propor em 2020 o fantástico 90-70-90 para os próximos 10 anos:

- 90% das meninas totalmente vacinadas contra o HPV até os 15 anos de idade – trata-se de prevenção primária cujo impacto ocorrerá num período não muito curto, mas sabidamente é a principal estratégia num contexto de futuro;
- 70% de cobertura da triagem com um teste de alto desempenho, aos 35 anos e novamente aos 45 anos;
- 90% das pacientes com doença intraepitelial de alto grau deverão ser tratadas com abordagens ambulatoriais, muito bem normatizadas, adequadíssimas às condições atuais de nosso país e que representam, num contexto imediato,

a principal forma de evitar as esperadas invasões. Por fim, 90% das formas invasivas, continuarão a ser atendidas pela excelência do nível terciário, em oncoginecologia, nos hospitais de referência deste fantástico país de dimensões continentais, agora duramente assolado pela COVID-19.

REFERÊNCIAS

1. Bastos JF, Vale DB, Zeferino LC. Rastreamento do câncer do colo do útero. In: Cardial MF, Campaner AB, Santos AL, Speck NM, Barbosa MT, Martins CM, editores. Manual de diagnóstico e condutas em patologia do trato genital inferior. Rio de Janeiro: Atheneu; 2018. p. 155-60.
2. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F, et al. 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines for abnormal cervical screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis.* 2020;24(2):102-31. doi: 10.1097/LGT.0000000000000525
3. Furtado Y, Almeida G. Indicações da biologia molecular para detecção do DNA-HPV em anormalidades citológicas. *Rev Bras Patol Trato Genit Inferior.* 2016;3(2):11-4.
4. Feldman S, Goodman A, Peipert JF. Screening for cervical cancer in resource-rich settings [Internet]. 2019 [cited 2021 Dec 10]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/screening-for-cervical-cancer-in-resource-rich-settings>
5. Egemen D, Cheung LC, Chen X, Demarco M, Perkins RB, Kinney W, et al. Risk estimates supporting the 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines. *J Low Genit Tract Dis.* 2020;24(2):132-43. doi: 10.1097/LGT.0000000000000529
6. Cheung LC, Egemen D, Chen X, Katki HA, Demarco M, Wiser A, et al. 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines: methods for risk estimation, recommended management, and validation. *J Low Genit Tract Dis.* 2020;24(2):90-101. doi: 10.1097/LGT.0000000000000528
7. Goodman A, Huh WK, Einstein MH. Cervical cancer screening: management of results [Internet]. 2021 [cited 2021 May 21]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/cervical-cancer-screening-management-of-results>
8. Demarco M, Egemen D, Raine-Bennedett TR, Cheung LC, Befano B, Poitras NE, et al. A study of partial human papillomavirus genotyping in support of the 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines. *J Low Genit Tract Dis.* 2020;24(2):144-7. doi: 10.1097/LGT.0000000000000530
9. Kamilos MF, Sarmanho FF. Neoplasia intraepitelial escamosa: diagnóstico, tratamento e seguimento. In: Cardial MF, Campaner AB, Santos AL, Speck NM, Barbosa MT, Martins CM, editores. Manual de diagnóstico e condutas em patologia do trato genital inferior. Rio de Janeiro: Atheneu; 2018. p. 175-84.
10. Wright JD. Cervical intraepitelial neoplasia: management [Internet]. 2021 [cited 2021 Feb 19]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/cervical-intraepithelial-neoplasia-management>
11. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (Inca). Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero. 2ª ed. Rio de Janeiro: Inca; 2016.
12. Karam A. Cervical cancer in pregnancy [Internet]. 2021 [cited 2021 Feb 19]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/cervical-cancer-in-pregnancy>
13. Wright JD. Cervical intraepithelial neoplasia: choosing excision versus ablation, and prognosis and follow up after treatment [Internet]. 2020 [cited 2021 May 19]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/cervical-intraepithelial-neoplasia-choosing-excision-versus-ablation-and-prognosis-and-follow-up-after-treatment>
14. Romão GS, Sá MF. A residência médica em tempos de COVID-19. *Femina.* 2020;48(5):287-90.
15. Rosa e Silva JC, Ribeiro PA, Brito LG, Gomes MT, Podgaec S, Ribeiro HS, et al. Cirurgia ginecológica e COVID-19: qual impacto e como devo conduzir? *Femina.* 2020;48(7):427-31.