

Neoplasia intraepitelial escamosa cervical de alto grau: abordagem ambulatorial

High-grade cervical intraepithelial neoplasia: outpatient approach

Roberto de Oliveira Galvão¹

Descritores

Neoplasia intraepitelial cervical; Lesão intraepitelial escamosa de alto grau; Citologia cervical; Colposcopia cervical; Cirurgia de alta frequência; Conização a bisturi frio

Keywords

Cervical intraepithelial neoplasia; High-grade squamous intraepithelial lesion; Cervical cytology; Cervical colposcopy; Loop electrosurgical excision procedure; Cold knife conization

Submetido

23/11/2020

Aceito

01/12/2021

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

Conflitos de interesse:

Nada a declarar.

Autor correspondente:

Roberto de Oliveira Galvão
Avenida dos Jardins, 250, 38412-639,
Uberlândia, MG, Brasil
galvao.roberto@yahoo.com.br

Como citar:

Galvão RO. Neoplasia intraepitelial escamosa cervical de alto grau: abordagem ambulatorial. Femina. 2022;50(1):35-50.

RESUMO

As neoplasias intraepiteliais cervicais correspondem a alterações identificadas por rastreamento citológico cervical e estudo histológico, pós-biôpsia incisional guiada por colposcopia ou procedimento diagnóstico excisional. Podem ser tratadas com abordagens conservadoras e procedimentos excisionais. A vacinação anti-HPV e o tratamento excisional oportuno constituem, respectivamente, prevenção primária e secundária contra o câncer do colo uterino.

RESUMO

Cervical intraepithelial neoplasms correspond to changes identified by cervical cytological screening and histological study, post-incisional biopsy guided by colposcopy or excisional diagnostic procedure. They can be treated with conservative approaches and excision procedures. Anti-HPV vaccination and timely excisional treatment are primary and secondary prevention against cervical cancer, respectively.

INTRODUÇÃO

A neoplasia intraepitelial cervical escamosa de alto grau é parte integrante de um grupo de lesões precursoras do carcinoma escamoso invasivo do colo uterino, nas quais o epitélio escamoso estratificado do ectocérvix e início de canal é substituído por um epitélio anômalo em toda sua espessura, configurando, portanto, uma condição intraepitelial com possibilidades indiscutíveis de invasão, a despeito da não desprezível chance de regressão, que deve, sim, ser cogitada, principalmente em pacientes jovens.^(1,2)

A terminologia desse importante grupo de patologias cervicais intraepiteliais vem sendo padronizada por instituições – Sistema Bethesda – e foi, em vários momentos – 1988, 1991, 2001 e 2014 –, modificada com o objetivo de melhor adequação diagnóstica e terapêutica. Assim, para achados citológicos, utiliza-se a expressão “lesão intraepitelial escamosa” e para alterações histológicas, “neoplasia intraepitelial cervical (NIC)”.⁽²⁾

Para lesões escamosas genitais, em todo mundo e também no Brasil, adotou-se o “*Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization project* – *The LAST Project* –, que usa a mesma terminologia para achados citológicos e histológicos (lesão intraepitelial escamosa).⁽²⁻⁴⁾

Alguns autores, em trabalhos atuais, mantêm a terminologia NIC; outros, para laudos histológicos, mantêm a subdivisão das lesões intraepiteliais escamosas de alto grau (HSIL) em NIC 2 e NIC 3, tendo em vista uma tendência mais conservadora para lesões NIC 2, principalmente em pacientes jovens (Quadro 1).⁽²⁻⁴⁾

Quadro 1. Neoplasia intraepitelial escamosa – Nomenclatura

Neoplasia intraepitelial cervical grau 1 (NIC 1)	Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL)
Substituição do terço inferior do epitélio; alterações celulares leves; atipia coilocitótica	
Neoplasia intraepitelial cervical grau 2 (NIC 2)	Lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL)
Substituição dos dois terços basais do epitélio; atipias celulares moderadas, com preservação de maturidade, heterogênea, P 16-positiva e pequena reprodutibilidade, aspecto que motivou a classificação conjunta NIC 2/3	
Neoplasia intraepitelial cervical grau 3 (NIC 3)	Lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL)
Substituição de toda a espessura do epitélio; células com atipias severas	

Fonte: Adaptado de Wright JD. Cervical intraepithelial neoplasia: terminology, incidence, pathogenesis, and prevention [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 12]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/cervical-intraepithelial-neoplasia-terminology-incidence-pathogenesis-and-prevention>⁽²⁾ 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.⁽³⁾ Crum CP, Huh WK, Einstein MH. Cervical cancer screening: the cytology and human papillomavirus report [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 18]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/cervical-cancer-screening-the-cytology-and-human-papillomavirus-report>⁽⁴⁾

INFECÇÕES HPV-INDUZIDAS

As neoplasias intraepiteliais cervicais de alto grau (HSIL/NIC 2/3) são lesões induzidas por papilomavírus humanos (HPV), no curso de infecções persistentes, predominantemente por subtipos de HPV de alto risco (hr HPV) – 16 e 18 (que estão presentes em 50% a 60% das lesões de alto grau e em 70% das lesões invasivas) e 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52 e 58 (principais responsáveis pela NIC 2 e suas menores taxas de progressão). Trata-se de vírus epiteliotrópico que pode permanecer não integrado, episomal, induzindo doença intraepitelial de baixo grau, ou integrado ao genoma da célula hospedeira, induzindo doença intraepitelial de alto grau ou invasiva.

A infecção persistente, aquela com resultados positivos para HPV com intervalo de até 12 meses, e subtipos de alto risco são os principais fatores na indução e progressão de lesões, inicialmente intraepiteliais e que podem evoluir para invasão, podendo depender de outros cofatores (Quadro 2).⁽²⁾

A persistência da infecção por hr HPV é mais frequente com o aumento da idade, em comparação com mulheres com menos de 25 anos; são infecções de maior duração pregressa e que tendem a perdurar mais nos próximos meses.⁽²⁾ Ainda quanto às infecções HPV-induzidas, principais responsáveis pela indução das HSIL/NIC 2/3, elas estão incluídas no mais frequente grupo de doenças sexualmente transmissíveis (DSTs), de forma que a maioria das mulheres sexualmente ativas (75% a 80%) terá adquirido uma infecção por HPV até os 50 anos de idade.^(2,5) A infecção por HPV ocorre por meio de relações sexuais, quando o vírus penetra em microtrau-

Quadro 2. Cofatores na patogênese das neoplasias intraepiteliais e invasivas cervicais

Imunossupressão – Pacientes HIV-positivas têm maior incidência de NIC, possivelmente pela maior prevalência de HPV nesse grupo. O risco nessas mulheres de infecções HPV-induzidas e, conseqüentemente, HSIL/NIC 2/3 aumenta com o grau de imunossupressão, que pode ser conduzido com a contagem de CD4. Câncer de colo uterino é uma neoplasia definidora de AIDS.
Terapia imunossupressiva – Pacientes transplantadas e outras com lúpus eritematoso sistêmico em uso de drogas imunossupressoras têm risco aumentado para NIC.
Tabagismo e infecção por HPV têm efeito sinérgico para indução de NIC e neoplasia invasiva. Nicotina, cotinina e outros produtos de degradação do tabaco concentrados no muco cervical induzem anormalidades celulares no epitélio cervical e diminuição local da imunidade, diminuindo a quantidade e a função das células de Langerhans, células apresentadoras de antígenos, responsáveis pela ativação da imunidade celular.
Outras DSTs (herpes genital, clamídia). A condição social e o estilo de vida de tais pacientes (maior exposição a DSTs) têm um significado mais importante, com vistas às infecções HPV-induzidas e conseqüentes neoplasias intraepiteliais, que o efeito específico de cada uma delas, ainda que tais infecções possam ter alguma influência na resposta imune dessas pacientes.
Contraceptivos orais em uso prolongado podem estar associados com o aumento de risco de câncer de colo em mulheres, provavelmente, mais expostas ao HPV.
Alta paridade associada a infecção por HPV aumenta o risco de neoplasia escamosa de colo.

Fonte: Adaptado de Wright JD. Cervical intraepithelial neoplasia: terminology, incidence, pathogenesis, and prevention [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 12]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/cervical-intraepithelial-neoplasia-terminology-incidence-pathogenesis-and-prevention>⁽²⁾ Pereyra EA, Parellada CI. Entendendo melhor a infecção pelo papilomavírus humano. Porto Alegre: Artmed; 2003⁽⁶⁾

matismos do hospedeiro e se estabelece na camada basal do epitélio, local metabolicamente ativo, onde esse genoma viral, dentro do núcleo, permanece numa forma episomal (não integrado ao genoma do hospedeiro). Nessa camada basal do epitélio, que é má apresentadora de antígenos e onde há baixa replicação do HPV, não há expressivo estímulo do sistema imune, aspecto que atrasa o reconhecimento da infecção.^(2,6) Em seguida a essa fase inicial aguda, a infecção tende a se manifestar, a depender, entre outros, de fatores relacionados à própria hospedeira e ao subtipo do HPV, apresentando as seguintes evoluções:

- **Infecção latente** – Limitada à camada basal do epitélio, com número muito baixo de cópias virais; a mais frequente manifestação do HPV, ocorrendo em mais de 90% das pacientes infectadas; sem nenhuma manifestação clínica, citológica e histológica; sem risco de contágio, podendo ser identificada por meio de testes de DNA-HPV; com duração indeterminada e com possibilidades de ser ativada por mecanismos desconhecidos;^(2,6,7)

- **Infecção subclínica** – Trata-se de infecção ativa, com replicação viral expressiva, epissomal, que resulta em espessamento epitelial, aumento nuclear, multinucleação, hiperchromasia e coilocitose, responsáveis por alterações citológicas, perfeitamente identificadas por colpocitologia, com sinais sugestivos na colposcopia e na inspeção visual (ao exame especular) com ácido acético a 5%, e pelos testes de DNA-HPV. As neoplasias intraepiteliais cervicais são as lesões mais frequentemente diagnosticadas neste grupo, geralmente oligossintomático;^(2,6,7)
- **Infecção clínica** – Significativamente sintomática, ativa, identificada facilmente pelo exame físico, podendo corresponder a lesões condilomatosas genitais, doença invasiva e HPV-induzida de colo e doença invasiva e intraepitelial de vagina, vulva, períneo e região perianal. Diagnóstico clínico subsidiado por colposcopia e biópsia;^(2,6,7)
- **Eliminação do vírus** – A maioria das infecções é eliminada naturalmente pelo sistema imunológico em, aproximadamente, nove meses, a partir do contágio, chegando a 92% em dois a cinco anos.^(2,6) A resolução da infecção está relacionada com a regressão das alterações citológicas e se estabelece pela formação de anticorpos anti-HPV, recrutamento de macrófagos e ativação de linfócitos T-CD4+. Quando a resposta imune é significativa, a infecção permanece latente ou é, rapidamente, suprimida;^(2,6)
- **Transformação neoplásica** – Situação em que o genoma do HPV se integra ao genoma do hospedeiro, aspecto que requer persistência viral de alto risco prolongada, algo em torno de 10% a 20% das mulheres com expressão de doença ativa, ou que recidivam após intervalo livre de doença, geralmente muitos anos após a infecção inicial; nessas condições, a possibilidade de neoplasia intraepitelial de alto grau e/ou doença invasiva deve ser considerada.^(2,6)

A incidência de citologia HSIL situa-se em torno de 0,21% de um total de diagnósticos com 96% de exames citologicamente normais, em um estudo com 965.360 espécimes de citologia cervical, em mulheres de 30 a 64 anos;^(8,9) 70% a 75% dos diagnósticos citológicos de HSIL poderão ter essa confirmação histopatológica.^(4,10) As lesões NIC 3 regredem espontaneamente em torno de 32% a 47%, enquanto progridem para neoplasia invasiva, se não tratadas, próximo de 12% a 40%.⁽¹¹⁾ Em pacientes com NIC 2, algo em torno de 50% dessas lesões regredirão mesmo se não tratadas, conforme metanálise de 36 estudos com 3.160 pacientes com NIC 2, na qual, em 24 meses, 50% das lesões regrediram, 32% persistiram e 18% evoluíram para NIC 3.^(11,12) A faixa etária de maior acometimento vai de 25 a 35 anos, algo em torno de 10 anos antes do início de incidência das neoplasias invasivas, tempo mais que suficiente para que medidas de prevenção secundária, sabidamente ambulatoriais, possam ser tomadas.^(2,4,10)

DIAGNÓSTICO

Rastreamento: Teste de Papanicolaou – Citologia cervical

A citologia convencional e a citologia em meio líquido (CML) se apresentam como ferramentas disponíveis para o respectivo rastreamento, não havendo evidências de que a CML seja mais precisa na detecção de HSIL/NIC 2/3.⁽¹³⁻³⁵⁾ A estratégia deve ser implementada, a cada triênio, após dois ou três exames colpocitológicos anuais normais. Deve-se observar as normatizações, que vão desde a coleta e fixação de material do ectocérvix, endocérvix e vagina de forma padronizada, com periodicidade regular, em grupos populacionais organizados por convocação individualizada, de 25 a 64 anos de idade, passando por avaliação citológica de excelência e chegando, por fim, a uma conduta a ser definida pelos resultados citológicos, confrontados a aspectos relacionados a colposcopia, resultados anatomopatológicos e características particulares de cada paciente (idade, definição de paridade, hábitos, nível socioeconômico e opção da paciente), além de rigoroso controle de qualidade em todos os passos dessa cadeia e com a proposição de uma cobertura máxima. Consideradas todas essas premissas que caracterizam o rastreamento de base populacional, associadas a uma abordagem com evidências clínicas robustas, estarão sendo implementadas medidas que sabidamente diminuem as taxas de neoplasias do colo uterino tanto nas formas invasivas iniciais quanto intraepiteliais.^(36,37)

Os resultados citológicos alterados que prenunciam neoplasia intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL/NIC 2/3) e doença invasiva do colo foram avaliados pelo *Kaiser Permanente Medical Program* (USA), estudo com 1.000.000 de espécimes de citologia cervical que avaliou o risco em cinco anos, em mulheres entre 30 e 64 anos com citologia HSIL, ASC-H, ASC US e LSIL.^(8,9,38-43) Quanto às atipias em células glandulares (AGCs) e subcategorias, também podem prenunciar, além de lesões intraepiteliais e invasivas glandulares, lesões escamosas.⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾

Concluindo, vale salientar a importância da colpocitologia para o diagnóstico oportuno das lesões intraepiteliais escamosas cervicais de alto grau, lembrando que medidas complementares a esse diagnóstico citológico – tais como colposcopia, tratamento oportuno e resolutivo das HSIL/NIC 2/3 na atenção secundária, além do indispensável seguimento pós-tratamento – são ações que, comprovadamente, diminuem a incidência do câncer de colo num contexto quase que imediato.

Rastreamento – Teste de DNA-HPV^(13-15,36,37,47)

Os referidos testes têm relevância expressiva na suspeição diagnóstica das lesões HSIL/NIC 2/3, em um contexto de rastreamento, sendo indicados para pacientes de 30 a 64 anos de idade, obedecendo algumas estratégias:

- **Teste primário de HPV** – O rastreamento apenas com teste de DNA-HPV (ou genotipagem para HPV) tem

maior sensibilidade para rastreamento de HSIL/NIC 2/3 ou câncer de colo que o rastreamento com citologia (96,1% e 53% respectivamente) e elevadíssimo valor preditivo negativo, de quase 100% (grande intervalo livre de doença, quando comparado com apenas citologia negativa), permitindo longo intervalo de rastreamento. Quando negativo, poderá ser repetido em cinco anos;⁽⁴⁷⁾

- **Coteste** – Rastreamento em que colpocitologia e teste de DNA-HPV são realizados no mesmo material amostrado, ao mesmo tempo. Quando ambos são negativos (com resultados anteriores normais), o intervalo de rastreamento com essa estratégia é de cinco anos e tem uma relação risco/benefício comparável ao rastreamento citológico trienal;⁽¹³⁾
- **Teste de HPV reflexo** – Rastreamento no qual a colpocitologia ASC-US é seguida de teste de DNA-HPV no mesmo material. ASC-US são os mais frequentes entre os resultados citológicos anormais (2,8% de um total de 965.360 exames, com 96% de esfregaços normais); ainda que a maioria das mulheres com ASC-US não tenha lesões graves, o número absoluto de NIC 2/3 ou câncer invasor (nesse grupo) é maior que em qualquer outra categoria de resultados citológicos, daí a importância da triagem com teste DNA-HPV para a identificação de mulheres com a possibilidade de terem lesão de alto grau, que necessitam de tratamento e seguimento, evitando-se tratamentos desnecessários em pacientes com lesões de menor relevância;^(13,47)
- **Teste de citologia reflexa** – Rastreamento em pacientes com teste hr HPV positivo e citologia reflexa (mulheres com 30 anos ou mais) com o objetivo de identificar quando realmente a referência à colposcopia constitui uma boa indicação (teste DNA-HPV positivo, citologia anormal). A triagem primária no estudo com mais de 20.000 mulheres (POBASCAM) com testes de hr HPV e citologia reflexa para mulheres com testes positivos para HPV foi conclusiva para uma detecção mais precoce de NIC 2+ nessas mulheres; portanto, a identificação de tipos de HPV 16 e 18 em mulheres com testes de DNA-HPV positivos aumenta a probabilidade diagnóstica de lesões NIC 2+.^(13,16,17,36) A periodicidade do rastreamento depende dos testes indicados e da combinação entre eles. A citologia realizada entre 25 e 64 anos, a cada três anos, após dois exames consecutivos negativos, é segura. Mulheres entre 25 e 30 anos serão rastreadas apenas com citologia. A associação de testes DNA-HPV com citologia, em mulheres com mais de 30 anos, a cada cinco anos é tão eficaz quanto a citologia isolada a cada três anos. O valor preditivo negativo dos testes de DNA-HPV é muito alto, aspecto que permite um maior intervalo (cinco anos) na periodicidade do rastreamento. Mulheres com 65 anos ou mais com teste DNA-HPV negativo (sem antecedentes patológicos cervicais importantes) podem encerrar o rastreamento;^(13,15,36)

- **Autocoleta de amostras** – Trata-se de estratégia para mulheres que não têm acesso ao exame especular ou têm alguma dificuldade, de foro íntimo, em submeter-se a um exame pélvico por um profissional da área de saúde; pode ser usada para coleta de testes de DNA-HPV (que requerem pequena quantidade de células cervicais), amostrando a vagina com escova cervical, *swab* de algodão, tampão ou lavagem cervicovaginal, na maioria das vezes em seu domicílio. Desse material, apenas as cerdas da escova, destacadas do restante da haste, são inseridas em dispositivo com meio de transporte; o *kit* deverá ser devolvido para a unidade de saúde ou remetido, via correio, para outra unidade receptora, para ser processado;^(18,24)
- **Inspecção visual com ácido acético (IVA)** – Estratégia de rastreamento usual em locais com recursos limitados, com custo totalmente acessível, factível com equipamentos simples e rotineiros, disponíveis na assistência primária à saúde (foco de luz, espéculo vaginal; 3,0 a 5,0 mL de ácido acético 3% ou 5%), com resultado imediato e curva de aprendizado muito curta (para enfermeiras, técnicos e médicos da saúde da família, que são indispensáveis nesse rastreamento). O princípio básico da IVA é a precipitação de expressiva quantidade de proteínas (citoceratinas), habituais no núcleo e citoplasma do tecido afetado (NIC/neoplasia invasiva), provocada pelo ácido acético, que termina por formar um filtro que, praticamente, reveste o córion com seus vasos avermelhados, tornando a área branca, ou melhor, acetobranca, que será tanto mais visível (a olho nu) quanto mais grave for a lesão, não se esquecendo das limitações do teste, possivelmente, associadas à subjetividade pela dificuldade de padronização desse acetobranqueamento, com 79% e 85% de sensibilidade e especificidade, respectivamente.^(18,19)

COLPOSCOPIA

A colposcopia, um clássico da propedêutica cervical, continua sendo indispensável nas pacientes cuja citologia identifica HSIL/NIC 2/3 em um programa de triagem com citologia isolada ou associada a um teste de DNA-HPV positivo, que, em algumas ocasiões, poderá também estar em um contexto isolado. Por outro lado, a colposcopia poderá ser relevante até nas circunstâncias em que o médico se depara com lesões grosseiras, suspeitas, ou mesmo quando a inspeção visual cervical, com ácido acético, sugerir algum grau de risco. Por último, a colposcopia faz parte da maioria dos protocolos de seguimento pós-tratamento das lesões escamosas e glandulares, tanto associada à citologia quanto, em condições excepcionais, aos testes de DNA-HPV, se disponíveis. Apesar da longevidade da colposcopia, pelo baixo custo e expressiva aceitação em nosso país, ela não é um método de triagem – não sendo indicada em todos os exames ginecológicos –, é de fácil execução, com curva de aprendizado muito curta, é geralmente as-

sociada com certo grau de subjetividade, que interfere na sensibilidade, e, quando bem indicada, não deve ser preterida, tendo em vista que tais limitações diminuam com a experiência do médico.

A doença escamosa de alto grau (HSIL/NIC 2/3) é uma de suas principais indicações e, possivelmente, a de maior sensibilidade, tendo em vista o volume assustador de tais lesões nas unidades de colposcopia/cirurgia de alta frequência (CAF), que ampliam a experiência dos médicos. Para padronização de terminologia dos achados colposcópicos e ulterior conduta, faz-se necessária uma avaliação retrospectiva nas conclusões do Congresso Mundial de Colposcopia e Patologia Cervical e Citologia, de 1977 a 2011, no Rio de Janeiro.⁽²⁰⁾ Em todas essas ocasiões, certamente, uma ou mais perspectivas foram sendo abertas na tentativa de tornar o exame colposcópico cada vez mais próximo do resultado anatomo-patológico; entretanto, o diagnóstico colposcópico é, no máximo, sugestivo, nunca patognomônico, e tem como premissa básica, na atualidade, fornecer o local para uma biópsia incisional, localizar a JEC (principalmente a nova junção escamocolunar – NJEC), definir a posição e o tipo de zona de transformação (ZT) e caracterizar a superfície e as bordas da lesão; enfim, descrever de forma objetiva os achados colposcópicos anormais.⁽³⁴⁾ Com todas essas considerações, é possível até vislumbrar a possibilidade de um adequado diagnóstico excisional, concomitantemente com a colposcopia, sem biópsia prévia, que na maioria das vezes será também um procedimento terapêutico, muitas das vezes com margens livres, principalmente, em lesões escamosas. Não se deve esquecer de que tais premissas requerem experiência, parcimônia e, em um futuro muito próximo, indicação por estimativa de risco.⁽⁴⁸⁻⁶⁸⁾

Algumas considerações sobre colposcopia insatisfatória, geralmente, em colos atróficos, lesionados, inflamatórios ou não vistos: são situações em que não se visualizam, preferencialmente, JEC, ZT, além de características em superfície, bordas e, no mínimo, limite cranial de eventual lesão, devendo-se lembrar de que lesões não vistas pelo colposcopista (mas presumíveis pela citologia ou testes de DNA-HPV) deverão ser procuradas (e vistas pelo patologista); esse aspecto muitas vezes permite procedimentos excisionais envolvendo canal endocervical, a despeito de colposcopia insatisfatória, mas precedida pela realização de nova escovação de canal, ou curetagem endocervical (CEC), procedimentos que se equivalem.

Não menos importantes são as considerações sobre a ZT, que corresponde a uma região na transição entre o epitélio glandular e o epitélio escamoso estratificado; trata-se de uma área com intensa atividade metaplásica, portanto com núcleos metabolicamente ativos, células embrionárias com expressiva vulnerabilidade à agressão pelo HPV e transformação oncogênica.⁽²¹⁾ A ZT corresponde, anatômica e funcionalmente, ao local de início e desenvolvimento dos processos neoplásicos, intraepite-

liais e invasivos das neoplasias cervicais, sabidamente, HPV-induzidas. Daí que identificar, localizar (completa ou parcialmente) e descrever os achados colposcópicos anormais da ZT é o aspecto preponderante para a geometria da ressecção em abordagens excisionais, sejam elas diagnósticas e/ou terapêuticas; com esse objetivo, classificou-se essa ZT (Quadro 3).^(10,20,23)

A descrição compreensiva dos achados colposcópicos anormais enfatizando aspectos de superfície, cor, bordas e tipos de vasos permite, na maioria de vezes, vislumbrar um diagnóstico sugestivo, principalmente em se tratando de doença escamosa.⁽³⁴⁾ Daí que tais características (na terminologia colposcópica – Barcelona, 2002/terminologia colposcópica – Rio de Janeiro, 2011, com modificações) permitiram a introdução de um Guia Referencial com características colposcópicas sugestivas de lesões de alto grau, baixo grau, neoplasia invasiva e alterações metaplásicas (Quadros 4, 5, 6 e 7).^(22,23)

Quadro 3. Tipos de zona de transformação ao exame colposcópico

Tipo 1	ZT totalmente ectocervical, completamente visível.
Tipo 2	ZT com componente endocervical, totalmente visível.
Tipo 3	ZT com componente endocervical, não totalmente visível.

Fonte: Adaptado de 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.⁽¹⁰⁾ Melo IM, Ribalta JCL. Classificações e terminologia. In: Martins NV, Ribalta JC, editores. Patologia do trato genital inferior. São Paulo: Roca; 2005. p. 534-9.⁽²⁰⁾ Campaner AB, Speck NM. O exame do colo uterino: anatomia e classificação colposcópica. 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. 123-31.⁽²³⁾

Quadro 4. Características colposcópicas sugestivas de alterações de alto grau/alterações maiores/grau 2

Superfície lisa; borda externa aguda, bem marcada.
Alteração acetobranca densa, que aparece precocemente e desaparece lentamente.
Negatividade ao iodo; amarelo-mostarda em epitélio densamente branco.
Pontilhado grosseiro e mosaico de campos irregulares e tamanhos discrepantes.
Orifícios glandulares espessados.
Sinal da borda interna – “lesão dentro da lesão”.
Sinal da crista – área digitiforme em relevo na JEC.
Epitélio acetobranco denso no epitélio glandular pode sugerir doença glandular.

Fonte: Adaptado de Melo IM. Colposcopia alterada – índice colposcópico. In: Carvalho NS, editor. Patologia do trato genital inferior e colposcopia: manual prático com casos clínicos e questões comentadas. Rio de Janeiro: Atheneu; 2010. p. 81-97.⁽²²⁾ Campaner AB, Speck NM. O exame do colo uterino: anatomia e classificação colposcópica. 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. 123-31.⁽²³⁾

Quadro 5. Características colposcópicas sugestivas de câncer invasivo

Lesão com superfície irregular, exofítica; erosão, ulceração, sinais de necrose.
Áreas com acetobranqueamento denso; mosaico grosseiro e pontilhado irregular extenso.
Vasos atípicos e com maior fragilidade.

Fonte: Adaptado de Melo IM. Colposcopia alterada – índice colposcópico. In: Carvalho NS, editor. Patologia do trato genital inferior e colposcopia: manual prático com casos clínicos e questões comentadas. Rio de Janeiro: Atheneu; 2010. p. 81-97.⁽²²⁾ Campaner AB, Speck NM. O exame do colo uterino: anatomia e classificação colposcópica. 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. 123-31.⁽²³⁾

Quadro 6. Características colposcópicas sugestivas de alterações de baixo grau/alterações menores/grau 1

Lesão com superfície lisa; borda externa irregular, geográfica.
Alteração acetobranca tênue, que aparece tardiamente e desaparece rapidamente.
Pontilhado fino e mosaico regular.
Iodonegatividade moderada.

Fonte: Adaptado de Melo IM. Colposcopia alterada – índice colposcópico. In: Carvalho NS, editor. Patologia do trato genital inferior e colposcopia: manual prático com casos clínicos e questões comentadas. Rio de Janeiro: Atheneu; 2010. p. 81-97.⁽²²⁾ Campaner AB, Speck NM. O exame do colo uterino: anatomia e classificação colposcópica. 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. 123-31.⁽²³⁾

Quadro 7. Características colposcópicas sugestivas de alterações metaplásicas

Superfície lisa com vasos de calibre uniforme
Alterações acetobranças moderadas
Iodo negativo ou parcialmente positivo

Fonte: Adaptado de Melo IM. Colposcopia alterada – índice colposcópico. In: Carvalho NS, editor. Patologia do trato genital inferior e colposcopia: manual prático com casos clínicos e questões comentadas. Rio de Janeiro: Atheneu; 2010. p. 81-97.⁽²²⁾ Campaner AB, Speck NM. O exame do colo uterino: anatomia e classificação colposcópica. 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. 123-31.⁽²³⁾

BIÓPSIA DIRIGIDA POR COLPOSCOPIA

Trata-se de biópsia incisional, preferencialmente, dirigida por colposcopia após alteração colpocitológica, teste de DNA-HPV positivo com colpocitologia reflexa alterada e até em lesões grosseiras, possivelmente invasivas. Exequível, na assistência secundária à saúde, com anestesia local, instrumental adequado, experiência em colposcopia e traquejo cirúrgico, com pinças de biópsia e CAF. O dispositivo de Gaylor-Medina, disponível na maioria dos serviços, pode fornecer material adequado em mãos experientes; entretanto, em colos atróficos ou início de canal, não é raro material esfacelado, em pequena quantidade e com espessura a desejar. A rotatória de Balui Monteiro é uma opção fácil para colo hipertrófico e em orifícios glandulares espessados; não se esquecendo de

cuidadosa hemostasia que, se preterida, o sangramento é significativo; entretanto, o material é muito bom, principalmente, em espessura. Desenvolvidas por Cartier nos anos de 1980 e, posteriormente, por Prendiville, em 1989, e utilizadas em baixa potência, com formatos e dimensões adequados ao colo e à lesão a ser biopsiada, as alças de CAF melhoraram esse panorama. Suas principais indicações são: retirada de fragmentos largos e profundos; orifícios glandulares espessados, que requerem profundidade; suspeita de doença invasiva, mesmo em lesões pequenas; lesões papilares espessas; lesões de acesso difícil, desniveladas, fundos de sulcos; colos esclerosados, onde as pinças deslizam; lesões que não devem ser esmagadas, aspecto frequente com o uso de pinças; achados colposcópicos anormais visualizados no primeiro centímetro de canal, com orifício aberto (como biopsiar tais lesões? com pinças?). O uso de anestesia (1/2 carpule de prilocaína com felipressina) é indispensável; a hemostasia com eletrodo em esfera é perfeitamente resolutive. Curva de aprendizado curta com custo adequado às nossas condições.⁽²⁵⁻²⁹⁾

Procedimentos excisionais com material de maiores dimensões e melhor qualidade, sem biópsia prévia, com finalidade diagnóstica (mas muitas vezes terapêutica, quando não houver invasão), oferecem maior praticidade; esses aspectos devem ser considerados, levando-se em conta a idade, a excelência na avaliação citocolposcópica, a definição de paridade e a adequada estimativa de risco,⁽⁶⁸⁾ nos seguintes cenários (Quadro 8).

Quadro 8. Indicação de procedimentos excisionais em cenários específicos

Discordância citocolposcópica (sem achados colposcópicos anormais, JEC/ZT não visíveis), escovação de canal alterada
Citologia HSIL/NIC 2+; achados colposcópicos maiores – ZT 1
Citologia HSIL/NIC 2+; achados colposcópicos maiores – ZT 2; escovação de canal alterada/HSIL+
Citologia HSIL/NIC 2+; achados colposcópicos maiores – ZT 3; escovação de canal alterada/HSIL+
Citologia ASC-H; achados colposcópicos maiores – ZT 1, ZT 2, ZT 3; escovação de canal alterada HSIL+
Citologia AGC; sem achados colposcópicos anormais; escovação de canal alterada

AVALIAÇÃO ENDOCERVICAL

A avaliação do canal endocervical constitui aspecto imprescindível no diagnóstico das neoplasias intraepiteliais, invasivas, escamosas e glandulares do colo uterino, tendo em vista que tais neoplasias têm sua iniciação na JEC/ZT, cuja localização ecto ou endocervical é dependente da idade, fatores hormonais, pH vaginal e, possivelmente, da própria patologia em curso. A abordagem dessa unidade JEC/ZT assume significativa importância na discordância citocolposcópica e, obviamente, nas situações em que a referida unidade é inacessível ao

colposcópico. Três estratégias são utilizadas nessa avaliação, sem que nenhuma delas tenha maior relevância do que as outras em termos de acurácia.

Escovação de canal endocervical – Como método propedêutico, nas discordâncias citocolposcópicas (citologia HSIL/NIC 2/3, ASC-H, AGC *versus* colposcopia sem achados anormais/JEC/ZT não visíveis), tem sua principal indicação, antes de um procedimento diagnóstico excisional, ainda que este procedimento se constitua no padrão-ouro de avaliação de canal; entretanto, em pacientes jovens, com paridade não definida, a possibilidade de morbidade obstétrica com esse procedimento excisional deve ser considerada.^(10,30) Ao contrário, em pacientes mais velhas, ou com paridade definida, uma conduta excisional sem nova avaliação do canal é aceitável. A escovação apenas de canal, depositada em uma lâmina, realizada com inserção completa das cerdas da escova, por meio do orifício externo do colo, seguida de movimentos de rotação e posterior fixação convencional, é um procedimento rápido, indolor, de baixíssimo custo e com baixa probabilidade de material inadequado para exame (Quadro 9).^(10,30)

Quadro 9. Avaliação de sensibilidade, especificidade e material inadequado

Amostras citológicas – sensibilidade: 44%; especificidade: 88%; material inadequado: 2%
Curetagem endocervical – sensibilidade: 33%; especificidade: 100%; material inadequado: 22%
Estudo observacional com atipias glandulares: Amostra citológica – sensibilidade: 66%

Fonte: Adaptado de 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.⁽¹⁰⁾ Barbosa NR. Desempenho de métodos diagnósticos para avaliação do canal endocervical em pacientes com citologia alterada: uma metanálise [dissertação]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2016.⁽³⁰⁾

CEC – Disponível na atenção secundária, tem como objetivo principal a identificação de lesões endocervicais pressupostas por citologia anormal, com ausência de achados colposcópicos anormais no ectocérvix e com JEC/ZT não completamente visíveis. É usada, em alguns países, em todas as pacientes com citologia anormal, concomitantemente com a colposcopia; entretanto, é pouco informativa quando usada, rotineiramente, na prática colposcópica; entretanto, as mulheres mais velhas (com citologia de alto grau) se beneficiam mais com essa estratégia.⁽³³⁾ As principais indicações são específicas para pacientes com citologia HSIL/NIC 2/3, ASC-H, AGC e adenocarcinoma *in situ*.^(21,30) Trata-se de procedimento cruento e doloroso que requer, no mínimo, anestesia local, realizado com cureta de Kevorkian ou outro dispositivo escolhido ou idealizado por profissional experiente. O aspecto limitante dessa estratégia é a qualidade do material, muitas vezes reduzido e fragmentado, contendo apenas epitélio glandular superficial, sem o correspondente córion, aspecto que muitas vezes invia-

biliza a definição do grau de atipia e que prejudica a anatomia patológica do canal, se uma conização se fizer necessária a seguir; possivelmente, todas essas considerações podem influenciar a sensibilidade e a acurácia do método.^(30,31) Evidências disponíveis apontam bom desempenho da CEC para diagnóstico de lesões precursoras endocervicais em mulheres com citologia alterada com material suficiente para análise histológica, com sensibilidade de 86% e especificidade de 97%.

Não foram encontradas evidências que comprovassem a superioridade de um dos testes – escovado endocervical, CEC, microcolpo-histeroscopia – em relação aos outros no diagnóstico de lesões intraepiteliais de alto grau ou câncer, localizados no canal endocervical.^(30,31) Concluindo, segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), a escovação endocervical deve ser o método escolhido quando houver indicação de avaliação do canal endocervical; a CEC deve ser uma prerrogativa dos serviços com boa experiência na obtenção de material endocervical com pequena proporção de espécimes inadequados.⁽¹⁰⁾

Abordagem – Pacientes com HSIL/NIC 2/3 constituem grupo heterogêneo de situações:

Pacientes com diagnóstico citológico – Grupo volumoso de pacientes, oriundas de rastreamento na atenção primária, com diagnóstico transitório, que, muitas vezes, requer estudo histológico; entretanto, a biópsia prévia em inúmeras situações pode ser preterida diante de colposcopia com achados maiores, JEC visível e ZT bem identificada (1 e 2); por outro lado, em situações como a discordância citocolposcópica (sem achados anormais, maiores), uma nova escovação endocervical deve ser considerada antes de um procedimento diagnóstico excisional (EZT), interessando o canal. As pacientes desse modelo diagnóstico podem se apresentar, em especial, com citologia HSIL/NIC 2/3, ASC-H, ASC-US, LSIL e AGC;

Pacientes com diagnóstico histológico – Originárias da atenção secundária, após biópsia guiada por colposcopia, tais pacientes prescindem de quaisquer outras abordagens anteriores ao tratamento (em particular testes de DNA-HPV, vez ou outra, solicitados nessa etapa) e podem se apresentar com histologia compatível com HSIL/NIC 2/3, adenocarcinoma *in situ* e neoplasia invasiva escamosa ou glandular;

Características colposcópicas – Disponível na atenção secundária, a colposcopia é a abordagem inicial em todas as pacientes com diagnóstico citológico de HSIL/NIC 2/3, ASC-H e AGC, e naquelas com diagnóstico histológico (seja como guia na biópsia incisional ou nas abordagens de diagnóstico excisional) compatível com HSIL/NIC 2/3, adenocarcinoma *in situ* e doença invasiva, escamosa ou glandular. Os achados colposcópicos maiores, classicamente, muito bem normatizados, permitem, nas lesões escamosas, um diagnóstico sugestivo, que muitas vezes dispensa uma biópsia prévia, principalmente diante de JEC visível, ZT 1/2, além de concordância citocolposcópica.

ca. Outras vezes, nem todas essas premissas precisam estar presentes para uma conduta mais resolutiva, logicamente, em mãos experientes; nessa abordagem, idade, definição de paridade e grau da doença devem ser pesados para uma avaliação do risco/benefício, antes que uma abordagem excisional, principalmente em pacientes jovens, seja implementada;

Grau histológico da lesão – A abordagem será tanto mais resolutiva, intervencionista e cruenta quanto maior for o grau da NIC, tendo em vista a expressiva possibilidade de evolução para formas invasivas – algo em torno de 12% a 40% – que essas lesões NIC 3 apresentam.⁽¹¹⁾ As NIC 2, que podem regredir espontaneamente em 50% das vezes, apresentam menor reprodutibilidade no diagnóstico histológico, aspecto que requer a realização de imuno-histoquímica para P16, cuja superexpressão é um marcador de NIC 2+;^(11,17) ao contrário, quando não há essa superexpressão (P16 negativa), essas lesões são agrupadas como LSIL e assim conduzidas. A positividade da P16/KI-67 apresenta alta sensibilidade e especificidade para NIC 3, aspecto que pode diminuir o número dessas pacientes referenciadas para a colposcopia.⁽¹⁷⁾

TRATAMENTO

O tratamento das lesões intraepiteliais escamosas de alto grau (HSIL/NIC 2/3) representa a mais importante ação médica no tocante à diminuição expressiva dos casos de neoplasia invasiva, escamosa e glandular, em um contexto quase que imediato; a vacinação anti-HPV, indispensável, impactará resultados no futuro.

Tratamento pós-diagnóstico cito-histológico – A maioria das pacientes que se apresentam para o tratamento de HSIL/NIC 2/3 são portadoras de um diagnóstico presumido pela citologia que será confirmado pelo estudo histológico, seja na biópsia incisional ou no procedimento diagnóstico excisional. Todas essas pacientes, agrupadas por idade, serão avaliadas por colposcopia (Quadros 10 e 11).^(3,10,11,48)

FORMAS DE TRATAMENTO

Tratamento excisional ambulatorial (EZT) – Normatizado pelo INCA em 2010, realizado no Brasil, na imensa maioria das vezes por CAF, com geometria de ressecção definida pelo tipo de ZT. Sua classificação é mostrada no quadro 12.^(10,26)

CAF/LEEP (DO INGLÊS LOOP ELECTROSURGICAL EXCISION PROCEDURE)

Trata-se da principal estratégia excisional, amplamente usada no Brasil e em diversos outros países, em regime “Ambulatório-Hora”, em vez de “Hospital-Dia”. A eficácia dessa abordagem excisional oscila entre 90% e 95% das vezes, semelhante a técnicas ablativas (quando selecionadas, com muita experiência),⁽⁴⁹⁾ com nenhuma diferença significativa nas taxas de recorrência e

hemorragia entre as demais técnicas excisionais,⁽⁵⁰⁾ não se devendo esquecer de que tais resultados são dependentes de características colposcópicas, extensão da lesão em superfície e envolvimento de canal endocervical, equipamento disponível e, fundamentalmente, experiência do médico. De tal forma que Unidades de Colposcopia/CAF inseridas na atenção secundária resolvem um número maciço desses casos, muitas vezes até pelo Ver e Tratar. Uma consideração sobre o espécime cirúrgico, apenas fornecido pelas técnicas excisionais, que diferencia essas abordagens é o diagnóstico histológico, que só será completo com avaliação criteriosa de margens, em que pesem eventuais dificuldades impostas pelo efeito térmico, ocasional, na CAF. Além de indicações clássicas, deve-se se considerar o estudo histológico em material excisional (e não incisional), nas seguintes situações: a) na discordância citocolposcópica (citologia HSIL/ASC-H com ausência de achados maiores na colposcopia, JEC/ZT não visíveis), quando a avaliação de canal estiver alterada, a abordagem excisional de canal deve ser considerada; b) pacientes com alguma suspeita (carcinoma oculto, microinvasão), não totalmente conclusiva, colposcópica ou de qualquer outra natureza, sugestiva de doença invasiva, requerem abordagem excisional; c) pacientes com citologia AGC, ou subcategorias, após avaliação de canal, poderão ser submetidas a procedimento excisional, que incluirá abordagem adequada de canal endocervical.⁽⁴⁹⁾ Entre as mais utilizadas técnicas excisionais e até ablativas, existe uma taxa média de NIC 2+ residual ou recorrente de 5% a 17% (Quadros 13 e 14).^(10,49,51,52)

Por outro lado, quando as margens são negativas, ainda assim existe um risco de doença residual, não desprezível, em torno de 0,9% a 27%, que implica seguimento adequado para tais pacientes. Por fim, espécime cirúrgico advindo de abordagem excisional, em mulheres com citologia HSIL/NIC 2/3, sem lesão significativa na histologia, pode significar perda da lesão durante a propedêutica; tais pacientes deverão ter seguimento idêntico ao de mulheres com margens comprometidas (Quadro 15).^(26,49,50,53)

CAF – COMPLICAÇÕES/MORBIDADE

Sangramento intraoperatório – Em “condições ideais”, que não devem ser preteridas (equipamento que oferece potência de corte e coagulação adequadas, alças de boa qualidade, com pequena taxa de reutilização; colo sem sinais gestacionais e/ou cervicite aguda de outra etiologia, anestesia com vasoconstrictor, médico com experiência e, excepcionalmente, anestesia de condução), a ocorrência de hemorragia preocupante é em torno de 1%; pode ser facilmente contornada com medidas ambulatoriais que vão do eletrodo em esfera com potência adequada à sutura com Vycril 1.0, que, em algumas situações, não poderá ser demasiadamente protelada.

Quadro 10. Tratamento de pacientes com HSIL/NIC 2/3 com 25 anos ou mais de idade

Pacientes com citologia HSIL/NIC 2/3, ASC-H, lesão intraepitelial de alto grau, não podendo excluir microinvasão, carcinoma escamoso invasor, células atípicas de origem indefinida, células glandulares atípicas (AGC) e adenocarcinoma <i>in situ</i> e invasor: serão, em primeira abordagem, submetidas à colposcopia.
Colposcopia com achados maiores, sem sinais de invasão e/ou doença glandular, JEC visível, ZT 1/2, em pacientes com mais de 25 anos, paridade definida e bem orientadas: pacientes serão abordadas pelo “Ver e Tratar”, concomitantemente com a colposcopia em “ambulatorio-hora” (em vez de hospital-dia), sem biópsia prévia. Trata-se de um procedimento diagnóstico e terapêutico excisional (EZT), idealmente, com 10% a 20%, no máximo, de resultados negativos ou NIC 1. ⁽¹⁰⁾ Sobretratamentos em 13 estudos (n = 4.611) com média de: 11,6%, no caso de alto grau citológico e colposcópico; 29,3%, no caso de alto grau citológico e baixo grau colposcópico; 46,4%, no caso de baixo grau citológico e alto grau colposcópico; 72,9%, no caso de baixo grau citológico e colposcópico. ⁽⁴⁸⁾ Sobretratamento foi definido como tratamento em pacientes com NIC 1 ou sem NIC. “Ver e Tratar” é uma conduta justificada em casos de citologia e colposcopia de alto grau. ⁽⁴⁸⁾
Colposcopia com achados maiores, JEC não visível ou parcialmente visível (ZT 3): abordagem com EZT 3 deverá ser considerada. ⁽¹⁰⁾
Colposcopia sem achados anormais, JEC não visível e citologia HSIL/NIC 2/3 em pacientes com mais de 25 anos significa discordância citocolposcópica que exige avaliação de canal endocervical, na maioria dos serviços, pela simples escovação. ⁽³⁾ Pacientes com citologia de alto grau (no canal) poderão ser abordadas por exérese da zona de transformação (EZT 3), cujas geometria e dimensões vão depender de características colposcópicas, definição de paridade e, principalmente, como já dito, da idade dessas pacientes. Quando a escovação do canal evidenciar citologia normal ou LSIL, tais pacientes serão acompanhadas com citocolposcopia semestral. Na persistência de HSIL citológica, sem achados colposcópicos, tratamento com EZT deve ser considerado. ^(3,10) Deve ser ressaltada a importância da colposcopia vaginal, facilmente exequível, ao contrário da dificuldade na logística da revisão de lâmina, em muitas situações.
Colposcopia com achados anormais menores, JEC não visível/ZT 3 e citologia HSIL/NIC 2/3 em pacientes com mais de 25 anos: as pacientes poderão ser submetidas a biópsia guiada por colposcopia e/ou escovação de canal endocervical: no caso de resultado histológico da biópsia e/ou citológico do canal compatíveis com lesão de alto grau, elas serão abordadas com EZT 3; ao contrário, no caso de resultados negativos ou HSIL/NIC 1, realiza-se seguimento citocolposcópico em 6 meses. ^(3,10) Tudo isso, não se esquecendo de que, além da citologia, colposcopia e histologia, a definição de paridade e idade da paciente é balizadora tanto em condutas mais intervencionistas quanto nas conservadoras.
Colposcopia com achados anormais menores e JEC visível: realizar biópsia; se a histologia for compatível com HSIL/NIC 2/3, EZT deve ser considerada. No caso de histologia negativa ou NIC I, realizar seguimento citocolposcópico em 6 meses. ⁽¹⁰⁾
Colposcopia seguida de diagnóstico histológico HSIL/NIC 2/3: tratamento com EZT deve ser considerado; seguimento em pacientes com paridade não definida, com citocolposcopia e teste hr HPV em 6 e 12 meses é uma possibilidade. ⁽¹¹⁾
Colposcopia seguida de diagnóstico histológico NIC 2: tratamento com EZT deve ser considerado; entretanto, em pacientes com paridade não definida e colposcopia com JEC/ZT visíveis e avaliação endocervical normal, uma conduta conservadora pode ser considerada. ⁽¹¹⁾
Colposcopia seguida de diagnóstico histológico NIC 3 com JEC/ZT não totalmente visíveis e citologia de canal com NIC 2+: tratamento excisional deve ser considerado, ao contrário de seguimento. ⁽¹¹⁾
Colposcopia em quaisquer resultados citológicos, com lesões grosseiras e/ou sinais sugestivos de invasão, independentemente da idade: as pacientes serão submetidas a biópsia incisional; se positiva, serão referenciadas para nível terciário. ⁽¹⁰⁾
Colposcopia em pacientes com citologia AGC (e subcategorias) com achados sugestivos de doença glandular, em que pesem a inespecificidade e a subjetividade de tais achados, deve ser considerada, tendo em vista que em 50% dos adenocarcinomas <i>in situ</i> existe doença escamosa concomitante. Tais pacientes podem ser conduzidas com colposcopia e citologia de canal concomitantes; entretanto, em muitas situações, a doença glandular é identificada após procedimento diagnóstico excisional, quando em abordagem para doença escamosa. Vale ressaltar a importância, principalmente em pacientes jovens, de um número expressivo de lesões benignas, assintomáticas, nesse grupo de pacientes com citologia AGC, nas quais abordagens conservadoras devem ser consideradas.

Fonte: Adaptado de 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.⁽⁹⁾ 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.⁽¹⁰⁾ Wright JD. Cervical intraepithelial neoplasia: management [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 25]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/cervical-intraepithelial-neoplasia-management>.⁽¹¹⁾ Ebisch RM, Rovers MM, Bosgraaf RP, van der Pluijm-Schouten HW, Melchers WJ, van der Akker PA, et al. Evidence supporting see-and-treat management of cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2016;123(1):59-66.⁽⁴⁸⁾

Sangramento pós-operatório – Sangramento leve, sem nenhuma morbidade, na primeira semana é esperado e resolvido apenas com esclarecimento prático descrito nas orientações pós-CAF. Sangramento expressivo em torno de 0 a 8% pós-CAF, muitas vezes com repercussão hemodinâmica, por volta do 15º dia pós-operatório, quando a cicatrização pode promover erosão de vasos,

requerendo atuação rápida, normalmente em serviços de urgência, que vão do indispensável exame especular (que identifica o local e a intensidade do sangramento), com uma nova hemostasia com eletrodo em esfera ou sutura, a medidas de suporte, que incluem inibidores de fibrinólise endovenosos e reposição volêmica, totalmente, resolutivos.

Quadro 11. Tratamento de pacientes com HSIL/NIC 2/3 com menos de 25 anos de idade

<p>Faixa etária em que não há indicação de rastreamento, com significativo número de infecções HPV-induzidas, transitórias, sendo as lesões intraepiteliais cervicais, nesse grupo, passíveis de expressivas taxas 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; ainda assim, resultados histológicos e características colposcópicas devem ser considerados.</p>
<p>Pacientes com citologia HSIL/NIC 2/3 e ASC-H: todas as pacientes serão submetidas a colposcopia, como primeira abordagem.</p>
<p>Colposcopia com achados maiores, JEC visível, ZT 1/2: as pacientes poderão ser abordadas com biópsia incisional e posterior conduta definida pelo estudo histológico.^(3,11)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Histologia HSIL/NIC 2/3: tratamento com EZT ou observação são aceitáveis;⁽¹¹⁾ • Histologia NIC 2: observação com citologia e colposcopia semestrais por 2 anos ou tratamento excisional em pacientes não adequadas ao seguimento; em NIC 2 persistente por 2 anos, EZT deve ser considerada;^(3,10,11) • Histologia NIC 3 com JEC e ZT não totalmente visíveis: tratamento excisional é recomendado; • Histologia NIC 3 em pacientes com menos de 20 anos: seguimento com citocolposcopia semestral por 2 anos;^(3,6) • Histologia NIC 3 em pacientes entre 21 e 24 anos: EZT ou seguimento citocolposcópico semestral até 25 anos.^(3,10)
<p>Colposcopia com achados menores ou sem achados anormais, com adequada colposcopia vaginal: as pacientes serão abordadas com seguimento citológico semestral ou anual por 2 anos.^(3,10)</p>

Fonte: Adaptado de 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.⁽³⁾ 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.⁽¹⁰⁾ Wright JD. Cervical intraepithelial neoplasia: management [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 25]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/cervical-intraepithelial-neoplasia-management>⁽¹¹⁾ Ebisch RM, Rovers MM, Bosgraaf RP, van der Pluijm-Schouten HW, Melchers WJ, van der Akker PA, et al. Evidence supporting see-and-treat management of cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis. BJOG. 2016;123(1):59-66.⁽⁴⁸⁾

Quadro 12. Tipos de ressecção

EZT tipo 1	Ressecção de até 1 cm de canal	Lesões ectocervicais ou até primeiro centímetro de canal
EZT tipo 2	Ressecção de 1,5 a 2,0 cm de canal	Lesões com componente endocervical visível
EZT tipo 3	Ressecção de 2,0 a 2,5 cm de canal	Lesões com componente endocervical não totalmente visível

Fonte: Adaptado de 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.⁽¹⁰⁾ Prendiville W. Large loop excision of the transformation zone. Baillieres Clin Obstet Gynaecol. 1995;9(1):189-220.⁽²⁶⁾

Quadro 13. Fatores de risco para doença residual e/ou recidiva, pós-técnicas excisionais

Comprometimento de margens, especialmente endocervical.
Dimensões da lesão – quando extensas em superfície, poderão envolver extensamente o canal endocervical. → Extensão glandular endocervical.
Infecção persistente por hr HPV nos 6 meses ou mais pós-tratamento. → Tabagismo. → Grau e tipo de doença – HSIL/NIC 2/3 recidivam mais que lesões de baixo grau; doença glandular, mais que escamosa. → Idade – mulheres com 50 anos ou mais e margens comprometidas têm um risco de 35% a 50% de doença residual. → Multiparidade. → Imunossupressão.

Fonte: Adaptado de Arbyn M, Redman CW, Verdoort F, Kyrgiou M, Tzafetas M, Ghaem-Maghani S, et al. Incomplete excision of cervical precancer as a predictor of treatment failure: a systematic review and meta-analysis. Lancet Oncol. 2017;18(12):1665-79.⁽⁵¹⁾ Kamilos MF, Borreli CL, Beldi MC, Tacla M. Seguimento pós-tratamento de neoplasias intraepiteliais cervicais. Rev Bras Patol Trato Genit Inferior. 2016;3(5):15-20.⁽⁵²⁾

Quadro 14. Excisões incompletas com margens comprometidas e suas consequências prognósticas

Pós-CAF – 25,9% com margens comprometidas; pós-conização/laser – 23,1% com margens comprometidas.
Status da margem na predição de NIC 2+ → sensibilidade – 55,8%; especificidade – 84,4%.
Teste hr HPV → predição de NIC 2+ → sensibilidade – 91,0%; especificidade – 83,8%.
Combinação de margens e teste hr HPV → sensibilidade – 99%; especificidade – 58%. → Teste negativo de HPV (valor preditivo negativo) → risco de NIC 2+ → 0,8%
Margens livres – risco de NIC 2+ → 3,7%
Testes de hr HPV apresentam maior sensibilidade para predição de doença residual/recidiva que a avaliação histológica de margens.

Fonte: Adaptado de Arbyn M, Redman CW, Verdoort F, Kyrgiou M, Tzafetas M, Ghaem-Maghani S, et al. Incomplete excision of cervical precancer as a predictor of treatment failure: a systematic review and meta-analysis. Lancet Oncol. 2017;18(12):1665-79.⁽⁵¹⁾ Kamilos MF, Borreli CL, Beldi MC, Tacla M. Seguimento pós-tratamento de neoplasias intraepiteliais cervicais. Rev Bras Patol Trato Genit Inferior. 2016;3(5):15-20.⁽⁵²⁾

Lesão de órgãos pélvicos – Laceração lateral do útero, que provoca hematoma de ligamento largo, por traumatismo em ramo da artéria uterina, pode ocorrer em volumosas ressecções e em útero atrofico com doença endocervical.⁽⁵⁰⁾ Outras vísceras pélvicas podem ser lesadas quando “condições ideais” de aplicabilidade da CAF forem preteridas; tais complicações devem ser abordadas em nível terciário.

Infecção – A taxa de infecção pós-CAF ocorre em torno de 0 a 2%, geralmente se apresenta até a terceira semana pós-operatória e pode se manifestar sob a forma de cervicite, parametrite, endometrite, abscesso pélvico e salpingite,⁽⁵⁰⁾ cursando com dor, secreção vaginal com cheiro anormal, sangramento e até retenção urinária aguda. O tratamento com antibióticos específicos é resolutivo; o uso de anaeróbica profilático (metronida-

Quadro 15. Cirurgia ambulatorial de alta frequência – técnica operatória

Posição ginecológica; assepsia com clorexidina/PVPI degermante; espéculo encapado com dois preservativos.
Nova colposcopia que definirá a geometria da ressecção, mesmo tendo sido realizada recentemente.
Analgésia – prilocaína 3% e felipressina 0,03 UI – 1 a 3 carpules infiltrados, superficial e profundamente (em partes iguais) às 12, 3, 6, 9 h do ectocérvix, com infiltração complementar no primeiro centímetro de canal.
Revisão de princípios básicos da eletrocirurgia; placa de aterramento sob a nádega; calibragem do aparelho (potência de 65 W para corte/100-130 W para hemostasia/ou 80 W modo coagulação para corte e hemostasia). Simular o procedimento com aparelho desligado, com a alça escolhida; indispensável enfermeira circulante; aspirador de fumaça poderá ser útil; uso de EPIs.
Escolha adequada das alças, a depender das dimensões da lesão em superfície e altura no canal.
Inserção de bolinha de algodão no local de saída da alça (9 ou 3 h), que protege a parede vaginal lateral.
Acionar o pedal a 5 mm da lesão; introduzir a alça perpendicular à superfície epitelial, até o ponto de isolamento dela, sob a ZT, em seguida, com movimento delicado, mas decisivo, envolver toda a ZT, deslizando a alça no sentido laterolateral (3 às 9 h ou 9 às 3 h). Recolher material excisado.
Inserir pinça mixter entre a parede vaginal lateral esquerda e preservativo, fixando-a ao coto cervical após perfuração do preservativo, às 3 h, que servirá de tração, além de adequada hemostasia em ramo cervicovaginal esquerdo da artéria uterina. Essa manobra evita o desabamento do coto, aspecto que amplia o campo e inicia a hemostasia, sem dano térmico ao canal, que ainda não foi totalmente excisado. Uma nova passagem de alça, agora menor, interessando 1/3 médio e ápice de canal, muitas vezes é necessária, principalmente em lesões extensas em superfície e altas no canal; essa manobra geralmente é fácil, com apresentação oferecida pelo mixter, sustentada pelo preservativo ou pela outra mão do cirurgião.
Hemostasia criteriosa, sem significar excessiva, com eletrodo em esfera, modo coagulação, potência de 80 W; evitar, se possível, bordas e interior de canal; escovação de coto de canal endocervical quando houver indicação, que oferece resultados idênticos aos da curetagem endocervical, sem nenhuma morbidade.
Cobrir a ferida com quantidade moderada de subgalato de bismuto em pó (substância rotineiramente usada para hemostasia no intraoperatório de amigdalectomia). Rotina em nosso serviço há mais de 10 anos.
Material para anatomia patológica, fixado em quantidade adequada de formol a 10%, identificado em dois frascos separados (ectocérvix e início de canal; 1/3 médio e ápice de canal); fixação do material excisado, em suporte apropriado, poderá favorecer o patologista, entretanto não é uma prática obrigatória.

Fonte: Adaptado de Prendiville W. Large loop excision of the transformation zone. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol.* 1995;9(1):189-220.⁽²⁶⁾ Wright JD. Cervical intraepithelial neoplasia: choosing excision versus ablation, and prognosis and follow up after treatment [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 21]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/cervical-intraepithelial-neoplasia-choosing-excision-versus-ablation-and-prognosis-and-follow-up-after-treatment>⁽⁴⁹⁾ Hoffman MS, Mann WJ Jr. Cervical intraepithelial neoplasia: diagnostic excisional procedures [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 20]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/cervical-intraepithelial-neoplasia-diagnostic-excisional-procedures>⁽⁵⁰⁾ Dôres GB. Cirurgia de alta frequência: indicações e técnica. In: Dôres GB. HPV na genitália feminina: manual e guia prático de cirurgia de alta frequência. São Paulo: Multigraf; 1994. p. 65-70.⁽⁵³⁾

zol), tendo em vista o potencial de anaerobiose da CAF, deve ser avaliado, apesar de ser exaustivamente usado.

Estenose cervical – Ocorre em aproximadamente 4,3% a 7,7% das pacientes submetidas à CAF (contra 7,1% e 8% das pacientes submetidas a conização com *laser* e cone frio, respectivamente); trata-se de morbidade relacionada ao volume de tecido excisado (ressecções maiores que 1 a 2 cm x menores que 1 cm) e estado perimenopausal.⁽⁵⁰⁾ Apresentam-se, na revisão de quatro a seis meses, com amenorreia e dores cíclicas; o diagnóstico (hematometra ou piometra) pode ser confirmado com instrumentação de canal (com anestesia local) e drenagem de secreção escura ou purulenta, muitas vezes volumosa; dilatação com velas de Hegar e estriol vaginal resolverá a maioria dos casos; antibioticoterapia será necessária em casos de piometra.

Infertilidade – Abordagens terapêuticas para NIC não interferem na fertilidade (chances de concepção), apesar de que a destruição ou exérese de glândulas pode interferir na qualidade do muco cervical, que é responsável pela viabilidade e migração espermática. Segundo

metanálise de 15 estudos retrospectivos, não houve diferença significativa nas taxas de gravidez entre mulheres tratadas e não tratadas.⁽⁵⁴⁻⁵⁷⁾

Complicações obstétricas – Risco de ruptura prematura de membranas é expressivo em mulheres submetidas a CAF; conização a *laser* e ablação não foram seguidas de significativo aumento.⁽⁵⁶⁾ O risco de parto prematuro e mortalidade perinatal é influenciado pelo tipo de tratamento para NIC e pelo volume de tecido excisado. Em metanálise com 19 estudos retrospectivos, em mulheres com antecedentes de tratamento para NIC, comparadas com mulheres não submetidas a tratamento, Arbyn *et al.* encontraram que:⁽⁵⁷⁾ conização a bisturi frio (CKC) foi associada com significativo aumento de risco para mortalidade perinatal e significativo maior risco para parto prematuro grave/extremo e outros resultados adversos (recém-nascido de baixo peso – <2.000 g); CAF/LEEP, técnicas ablativas com crioterapia e *laser* apresentaram resultados que não foram associados com significativo aumento de risco de sérios efeitos adversos na gestação; CAF/LEEP não pode ser considerada livre de resultados adversos.

Aspectos inerentes aos respectivos tratamentos que interferem nos resultados obstétricos:

- Profundidade da excisão/altura do cone no canal – Em estudos de CAF/LEEP e conização a *laser*, a profundidade da excisão (ou altura da ressecção no canal endocervical) é um fator de risco independente para parto prematuro e ruptura prematura de membranas; o risco de parto prematuro aumenta em 6% a cada milímetro ressecado, acima de 12 mm, de forma que os riscos (risco absoluto 7,5%) em ressecções rasas, <10 mm, são pouco significativos; entretanto, os riscos são moderados (risco absoluto de 9,6%) em ressecções de 10 a 14 mm, expressivos (15,3%) em ressecções de 15 a 19 mm e muito expressivos (18%) em excisões > 20 mm;^(55,58,59)
- Número de procedimentos – Com o aumento de número de procedimentos excisionais e consequentes abordagens hemostasiantes, há evidente aumento na quantidade de tecido excisado e destruído, aspectos que aumentam em duas a cinco vezes o risco de parto prematuro;⁽⁵⁹⁾
- Intervalo entre tratamento e gestação – Sobre esse intervalo, existem muitas controvérsias e parece que a qualidade da cicatrização pode ter alguma importância, entretanto a maioria das evidências sugere que um intervalo curto entre conização e concepção parece não aumentar o risco de parto prematuro;^(55,60,61)
- A importância da cerclagem profilática em grávidas com antecedentes de CAF/LEEP/CKC ainda não foi bem definida e não deve ser indicada apenas pelo antecedente cirúrgico (Quadro 16).

Finalizando, CAF/LEEP não definem o tipo de parto; a indicação deverá ser obstétrica.⁽⁵⁵⁾

CONIZAÇÃO A BISTURI FRIO – CKC (DO INGLÊS COLD KNIFE CONIZATION)

Trata-se de um clássico da cirurgia ginecológica, factível em nível terciário de assistência à saúde, que requer “hospital-dia”, anestesia de condução e, no mínimo, um auxiliar. Fornece, indiscutivelmente, material de maiores dimensões (em particular, extensão de canal endocervical), em monobloco, com margens de melhor qualidade em extensão, sem maiores danos; portanto, mais facilmente interpretáveis. Até há pouco tempo, era a única alternativa com objetivos diagnóstico-terapêuticos. Doença glandular *in situ*, pacientes pós-menopausa com atrofia e rigidez cervical, recidiva em pacientes já submetidas à excisão pregressa, suspeita de microinvasão e situações que exigem ressecções maiores que EZT 3 são oportunidades para CKC, a despeito de maiores repercussões obstétricas.^(57,58) Concluindo, vale a pena ressaltar que a CKC é uma importante abordagem para HSIL/NIC 2/3, com taxas de cura acima de 90%,⁽⁶³⁾ não se devendo esquecer de que indicações dogmáticas de CKC têm perdido espaço para CAF/LEEP, tendo em vista a significativa experiência que se tem conseguido com essa

Quadro 16. CAF – Orientações às pacientes

Cirurgia de alta frequência – Orientações pós-CAF à paciente:	CAF – Tratamento ambulatorial para lesões do colo uterino com anestesia local.
	Repouso nas primeiras 24 horas. Sem atividades esportivas por 20 dias; relações sexuais após um mês.
	Metronidazol 250 mg via oral (VO) de 8/8 h /7dias.
	Analgésicos – dipirona 1,0 g VO de 6/6 h; Tylenol 50 gotas VO de 8/8 h.
	Haverá sangramento leve/moderado
	Se hemorragia – ácido tranexâmico 250 mg/2 comprimidos de 8/8 h/3 dias.
	Hemorragia intensa/dor significativa/cheiro anormal
	Retornar à unidade de colposcopia/CAF ou pronto-socorro.
	Retorno para resultado anatomopatológico e avaliação da cicatriz cirúrgica – 15 a 30 dias.
	Primeira revisão pós-CAF – 4 a 6 meses – citologia e colposcopia.

nova abordagem, sabidamente de mais fácil execução, em regime “ambulatorio-hora”, com ótima resolutividade a um custo adequado ao nosso país.

Conização a *laser*

Estratégia disponível na assistência terciária à saúde, em todas as ocasiões em que métodos excisionais têm prioridade sobre técnicas ablativas, com custo expressivo na aquisição e manutenção do equipamento, sendo a curva de aprendizado, significativamente, maior que a de outros dispositivos excisionais; ainda assim deve ser difundida, tendo em vista a importância do método para outras doenças vulvovaginais.

TRATAMENTO COM TÉCNICAS ABLATIVAS

As referidas técnicas promovem, por meio de diversas fontes de energia, a destruição total da ZT, aspecto que inviabiliza, por completo, o estudo anatomopatológico da lesão, que inclui a indispensável avaliação de margens. Critérios que normalizam as indicações ablativas vão do estudo histológico de biópsia prévia ao tratamento, às características colposcópicas da ZT (ectocervical ou endocervical totalmente visível), passando pela idade da paciente (principalmente pacientes jovens), definição de paridade, disponibilidade de equipamento e experiência do médico. Concluindo, não é a principal abordagem terapêutica para HSIL/NIC 2/3 em nosso país.

TRATAMENTO COM HISTERECTOMIA

Trata-se de abordagem de exceção, tendo em vista a não desprezível morbidade, quando comparada com técnicas excisionais da ZT, sabidamente resolutivas na abordagem das HSIL/NIC 2/3. Entretanto, a histerectomia, na abordagem das HSIL/NIC 2/3, pode ser indicada nas seguintes situações:

- Comprometimento de margens pós-NIC 2/3, em pacientes com paridade definida, quando novo procedimento excisional é inviável por condições anatômicas locais (colo exageradamente curto, cicatrização que distorceu a anatomia local ou qualquer outro impeditivo que tornaria uma nova excisão de risco para a paciente);
- HSIL/NIC 2/3 recorrentes ou persistentes, em pacientes com paridade definida, sem condições ideais de nova ressecção;
- Pacientes com HSIL/NIC 2/3 portadoras de outras patologias que por si só indicariam histerectomia (miomatose, adenomiose, sangramento uterino anormal, prolapso uterino), situações previamente identificadas com histologia sem doença invasiva;
- Pacientes tratadas de HSIL/NIC 2/3 que não se adaptam ou não desejam um seguimento prolongado, pós-tratamento.⁽⁴⁹⁾

Concluindo, vale considerar que, havendo a menor suspeita de doença invasiva, procedimentos excisionais ou incisionais, convencionais ou por congelação devem ser implementados antes da histerectomia.⁽⁶⁵⁾

TRATAMENTO EM SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gestantes – As neoplasias intraepiteliais de alto grau (HSIL/NIC 2/3) na gestação não só apresentam risco mínimo de progressão para invasão, como também apresentam potencial para regressão; por outro lado, na gravidez e pós-parto (até 12 meses), são diagnosticadas 1% a 3% das neoplasias invasivas do colo uterino, sendo a metade delas no pré-natal e o restante nos 12 meses pós-parto.^(10,64) Grávidas, independentemente da idade, com citologia HSIL, ASC-H e AGC, devem ser referenciadas para colposcopia, quando poderão ser submetidas à biópsia incisional, única e exclusivamente, se houver sinais sugestivos de invasão. Se a colposcopia sugerir lesão de alto grau, a biópsia poderá ser preterida, porque a respectiva lesão só será tratada no pós-parto. Obviamente, havendo dúvidas na abordagem colposcópica, a biópsia se impõe. Ao contrário, se a colposcopia não sugerir lesão de alto grau e/ou doença invasiva, tais pacientes terão a continuidade da propedêutica na sexta ou oitava semana pós-parto. Na gestação, um procedimento diagnóstico excisional (CAF/CKC), geralmente pós-biópsia incisional 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 da gestação; caso contrário,

essa abordagem é preterida e realizada no pós-parto. Entretanto, nessas poucas situações em que está indicado o procedimento excisional, o segundo trimestre, da 14ª a 20ª semana, é o período ideal.⁽⁶⁴⁾

Mulheres na pós-menopausa – Tais pacientes serão abordadas da mesma forma que as demais pacientes. Não se deve esquecer de que condições de hipostrogenismo ou atrofia genital significativa não só dificultam uma escovação adequada do canal como diminuem ainda mais a sensibilidade da colposcopia; estriol vaginal três vezes por semana, durante um mês, resolverá a maioria das situações.⁽¹⁰⁾

Mulheres em imunossupressão – Pacientes deste grupo, em especial infectadas por HIV, estão mais sujeitas a infecções HPV-induzidas e, conseqüentemente, mais predispostas a HSIL/NIC 2/3, e, quando tratadas, a possibilidade de recorrência deve ser considerada;⁽¹⁰⁾ portanto, devem ser rastreadas com citologia semestral. Diante de citologia HSIL, ASC-H e AGC, serão referenciadas para colposcopia, sendo a conduta a seguir idêntica à das demais pacientes; apenas se exigem nesse grupo, sabidamente de risco, técnicas exclusivamente excisionais que possibilitam adequado estudo histológico com avaliação de margens. O seguimento nesse grupo, pós-histologia HSIL/NIC 2/3, deverá ser citológico, anual e durante toda a vida.⁽¹⁰⁾

Mulheres histerectomizadas – Tais pacientes são oriundas das seguintes situações:

- Pacientes com HSIL/NIC 2/3, em espécime de histerectomia, sem diagnóstico prévio;
- Pacientes que foram submetidas à histerectomia para tratamento de HSIL/NIC 2/3.

Em ambas as situações existem riscos de recorrência, portanto tais pacientes deverão ser seguidas com protocolo definido:

- Segundo o INCA – Mulheres com diagnóstico de HSIL/NIC 2/3
- Margens livres, serão submetidas à citologia em 6 e 12 meses pós-histerectomia, ambos negativos → rastreamento trienal.⁽¹⁰⁾
- Margens comprometidas
- Citocolposcopia semestral por dois anos.
- A seguir, citologia anual por cinco anos.
- Após esse período, sem evidências de lesão residual → rastreamento trienal independentemente da idade.⁽¹⁰⁾ A época da interrupção do rastreamento deverá ser decidida pelo médico da assistência primária à saúde.⁽¹⁰⁾ Em cenários, públicos ou privados, com melhores recursos econômicos, a possibilidade do uso de testes de DNA-HPV deve ser considerada, tendo em vista a maior sensibilidade e o expressivo significado do alto valor preditivo negativo.
- Teste DNA-HPV anualmente por três anos:
 - Teste positivo → Citologia/Colposcopia.

→ Teste negativo por três anos consecutivos. → Seguimento trienal com teste de DNA-HPV por 25 anos.⁽⁴⁹⁾

Seguimento pós-tratamento – Abordagem com vistas à identificação dos seguintes cenários:

- Doença residual – Doença que permaneceu a despeito do tratamento; identificada até o fim do primeiro ano pós-tratamento;
- Doença recorrente/recidiva – Quando a identificação se dá após o primeiro ano do tratamento ou após dois controles citológicos negativos; é consensual a importância do comprometimento de margens como principal fator de risco para doença residual e/ou recorrente. Apesar dessas considerações, um número expressivo dessas mulheres não apresentará as esperadas lesões residuais e recorrências.^(10,66,67)

Ainda no seguimento pós-tratamento, de forma bem consensual, os testes de DNA-HPV, isolados ou associados à citologia, apresentam-se como uma opção inadiável, prática, com logística bem factível, na abordagem dessas mulheres, tendo em vista a maior sensibilidade dos referidos testes, principalmente associados à citologia, quando a identificação de doença residual ou recorrência é mais eficaz, se comparada aos métodos morfológicos. Por fim, vale ressaltar o expressivo valor preditivo negativo (próximo de 100%) dos referidos testes, com qualidades como maior sensibilidade e VPN alto que torna o seguimento dessas pacientes sabidamente mais eficaz, seja porque identifica grupos de maior risco mais facilmente, seja porque permite, para grupos especiais (teste negativo), altas mais precoces, por volta de seis meses pós-tratamento.⁽¹⁴⁾ Em cenários com melhores recursos, pacientes pós-tratamento excisional de HSIL/NIC 2/3, com comprometimento de margens, ou avaliação endocervical com NIC 2+ poderão ser conduzidas com testes de DNA-HPV (Quadro 18).^(49,68)

TRATAMENTO DE LESÕES HSIL/NIC 2/3 EM TEMPOS DE COVID-19

A conização cervical ou procedimento de excisão em alça pode ser adiada entre algumas semanas (quando se objetiva ao diagnóstico de neoplasia invasiva) a vários meses (quando a proposta for tratamento de HSIL/NIC 2/3).⁽⁶⁹⁾ Por outro lado, não se pode esquecer do potencial de formação de aerossol com métodos excisionais, especificamente a CAF, muito embora dados sobre riscos de exposição à fumaça cirúrgica e à transmissão do SARS-CoV-2 sejam limitados (Quadro 19).⁽⁷⁰⁾

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As lesões intraepiteliais cervicais de alto grau (HSIL/NIC 2/3) são marcadores de alterações epiteliais que, quando não tratadas, hr HPV-induzidas, em mulheres com

Quadro 17. Abordagem inicial pós-tratamento com margens comprometidas/HSIL/NIC 2/3

→ Seguimento → citocolposcópico – semestral/2 anos → Normal → Citologia/5 anos → Normal → citologia trienal. → Número pequeno de pacientes → persistência citocolposcópica/HSIL/NIC 2/3 → EZT

Fonte: Adaptado de 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.⁽¹⁰⁾ Zanine RM, Gomes CM. Margens comprometidas e extensão glandular presentes em peças de conização como fatores preditores de doença residual. *Femina*. 2004;32(2):143-50.⁽⁶⁶⁾ Conduta pós-conização em casos de margem comprometida. *Femina*. 2018;46(1):42-6.⁽⁶⁷⁾

Quadro 18. Seguimento pós-tratamento com testes de DNA-HPV

→ Teste de DNA-HPV → 6 meses pós-tratamento ou colposcopia e avaliação endocervical → são aceitáveis. → Teste DNA-HPV → negativo aos 6 meses → Seguimento anual por 3 anos. → Teste DNA-HPV → positivo → Colposcopia → Biópsia dirigida, se necessário. → HSIL/NIC 2/3 persistente → Nova ressecção → Histerectomia em casos excepcionais.

Fonte: Adaptado de Wright JD. Cervical intraepithelial neoplasia: choosing excision versus ablation, and prognosis and follow up after treatment [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 21]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/cervical-intraepithelial-neoplasia-choosing-excision-versus-ablation-and-prognosis-and-follow-up-after-treatment>⁽⁴⁹⁾ Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmos D, Einstein MH, Garcia F, et al. 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines for abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis*. 2020;24(2):102-31.⁽⁶⁸⁾

Quadro 19. Cuidados no manejo cirúrgico

→ Utilizar técnicas não eletrocirúrgicas, sempre que possível, para dissecação e controle de sangramento.

→ Ao usar dispositivos eletrocirúrgicos → Configuração de baixa potência; tempo curto; minimizar fumaça.

→ Usar evacuadores de fumaça → Aspirador de fumaça cirúrgica → Minimizar pulverização de sangue, fluidos. Cuidados pré-operatórios:⁽⁷⁰⁾ Uso indispensável de EPIs. Máscaras N95 não podem ser preteridas.

→ Equipe cirúrgica/pacientes deverão ser testados com RT-PCR/COVID-19.

Fonte: Adaptado de Adaptado de 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.⁽⁷⁰⁾

fatores de risco, podem, muitas vezes, em um período longo, evoluir para invasão. A prevenção primária de tais lesões é a vacina anti-HPV em meninas de 9 a 14 anos e 11 meses e meninos de 9 a 10 anos, com normatizações muito bem definidas. O impacto da vacinação ocorrerá num período não muito curto, mas sabidamente é a principal estratégia, num contexto de futuro, para a prevenção de câncer de colo uterino. Por outro lado, as lesões intraepiteliais de alto grau com abordagem diagnóstica, tratamento ambulatorial e seguimento muito bem normatizados significam, num contexto atual, imediato e resolutivo, a principal forma de evitar as esperadas invasões, com ações relativamente simples, disponíveis, na íntegra, no serviço público, de fácil aprendizado, com

morbidade muito bem calculada e a um custo totalmente adequado, mesmo para um país gravemente assolado por tremenda epidemia de COVID-19.

REFERÊNCIAS

1. Cardial MF, Speck NM, Martins NV. Conduta terapêutica nas neoplasias intraepiteliais escamosas. In: Martins NV, Ribalta JCL, editores. *Patologia do trato genital inferior*. São Paulo: Roca; 2005. p. 714-29.
2. Wright JD. Cervical intraepithelial neoplasia: terminology, incidence, pathogenesis, and prevention [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 12]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/cervical-intraepithelial-neoplasia-terminology-incidence-pathogenesis-and-prevention>
3. 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.
4. Crum CP, Huh WK, Einstein MH. Cervical cancer screening: the cytology and human papillomavirus report [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 18]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/cervical-cancer-screening-the-cytology-and-human-papillomavirus-report>
5. Workowski KA, Bolan GA; Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep*. 2015;64(RR-03):1-137.
6. Pereyra EA, Parellada CI. Entendendo melhor a infecção pelo papilomavirus humano. Porto Alegre: Artmed; 2003.
7. Martins CR. Infecção pelo HPV. In: Carvalho NS, editor. *Patologia do trato genital inferior e colposcopia: manual prático com casos clínicos e questões comentadas*. Rio de Janeiro: Atheneu; 2010. p. 193-207.
8. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, et al. Benchmarking CIN 3+ risk as the basis for incorporating HPV and Pap cotesting into cervical screening and management guidelines. *J Low Genit Tract Dis*. 2013;17(5 Suppl 1):S28-35. doi: 10.1097/LGT.0b013e318285423c
9. Goodman A, Huh WK. Cervical cytology: evaluation of high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL) [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 12]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/cervical-cytology-evaluation-of-high-grade-squamous-intraepithelial-lesions-hsil>
10. 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.
11. Wright JD. Cervical intraepithelial neoplasia: management [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 25]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/cervical-intraepithelial-neoplasia-management>
12. Tainio K, Athanasiou A, Tikkinen KA, Aaltonen R, Cárdenas J, Hernández JC, et al. Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2018;360:k499. doi: 10.1136/bmj.k499
13. Feldman S, Goodman A, Peipert JF. Screening for cervical cancer in resource-rich settings [Internet]. 2019 [cited 2020 Mar 17]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/screening-for-cervical-cancer-in-resource-rich-settings>
14. Santos AL, Martins CM. Biologia molecular em patologia genital inferior. 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. 143-8.
15. Goodman A, Huh WK, Einstein MH. Cervical cancer screening: management of results [Internet]. 2021 [cited 2021 Nov 20]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/cervical-cancer-screening-management-of-results>
16. Rijklaart DC, Berkhof J, Rosendaal L, van Kemenade FJ, Bulkman NW, Heideman DA, et al. Human papillomavirus testing for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: final results of the POBASCAM randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(1):78-88. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70296-0
17. Longatto-Filho A. A biologia molecular e seu emprego nas doenças do trato genital inferior. *Rev Bras Patol Trato Genit Inferior*. 2016;3(2):31-5.
18. Denny L. Screening for cervical cancer in resource-limited settings [Internet]. 2019 [cited 2020 Jan 13]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/screening-for-cervical-cancer-in-resource-limited-settings>
19. Sarian LO, Syrjänen KJ. Métodos de inspeção visual para rastreamento do câncer do colo do útero. In: Coelho FR, Soares FA, Focchi J, Fregnani JH, Zeferino LC, Villa LL, editores. *Câncer do colo do útero*. São Paulo: Tecmedd; 2008. p. 141-5.
20. Melo IM, Ribalta JCL. Classificações e terminologia. In: Martins NV, Ribalta JC, editores. *Patologia do trato genital inferior*. São Paulo: Roca; 2005. p. 534-9.
21. Feltmate CM, Feldman S. Colposcopy [Internet]. 2020 [cited 2020 Mar 15]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/colposcopy>
22. Melo IM. Colposcopia alterada – índice colposcópico. In: Carvalho NS, editor. *Patologia do trato genital inferior e colposcopia: manual prático com casos clínicos e questões comentadas*. Rio de Janeiro: Atheneu; 2010. p. 81-97.
23. Campaner AB, Speck NM. O exame do colo uterino: anatomia e classificação colposcópica. 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. 123-31.
24. Leinonen MK, Schee K, Jonassen CM, Lie AK, Nystrand CF, Rangberg A, et al. Safety and acceptability of human papillomavirus testing of self-collected specimens: a methodological study of impact of collection devices and HPV assays on sensitivity for cervical cancer and high-grade lesions. *J Clin Virol*. 2018;99-100:22-30. doi: 10.1016/j.jcv.2017.12.008
25. Cartier R, Cartier I. Displasias do epitélio pavimentoso – III. Biópsias e amostras cirúrgicas problemas técnicos. In: Cartier R, Cartier I. *Colposcopia prática*. 3ª ed. São Paulo: Roca; 1994. p. 146-64.
26. Prendiville W. Large loop excision of the transformation zone. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol*. 1995;9(1):189-220.
27. Stuebs FA, Schulmeyer CE, Mehlhorn G, Gass P, Kehl S, Renner SK, et al. Accuracy of colposcopy-directed biopsy in detecting early cervical neoplasia: a retrospective study. *Arch Gynecol Obstet*. 2019;299(2):525-32. doi: 10.1007/s00404-018-4953-8
28. Kim SI, Kim SJ, Suh DH, Kim K, No JH, Kim YB. Pathologic discrepancies between colposcopy-directed biopsy and loop electrosurgical excision procedure of the uterine cervix in women with cytologic high-grade squamous intraepithelial lesions. *J Gynecol Oncol*. 2020;31(2):e13. doi: 10.3802/jgo.2020.31.e13
29. Nakamura Y, Matsumoto K, Satoh T, Nishide K, Nozue A, Shimabukuro K, et al. Optimizing biopsy procedures during colposcopy for women with abnormal cervical cancer screening results: a multicenter prospective study. *Int J Clin Oncol*. 2015;20(3):579-85. doi: 10.1007/s10147-014-0739-6
30. Barbosa NR. Desempenho de métodos diagnósticos para avaliação do canal endocervical em pacientes com citologia alterada: uma metanálise [dissertação]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2016.
31. Martins NV, Cardial MF, Mauad LM. Biópsias: indicações e técnicas. In: Martins NV, Ribalta JC, editores. *Patologia do trato genital inferior*. São Paulo: Roca; 2005. p. 525-33.
32. Schivartche PL. Endocervicoscopia: importância, indicações e técnica. In: Martins NV, Ribalta JC, editores. *Patologia do trato genital inferior*. São Paulo: Roca; 2005. p. 503-9.
33. Gage JC, Duggan MA, Nation JG, Gao S, Castle PE. Detection of cervical cancer and its precursors by endocervical curettage in 13,115 colposcopically guided biopsy examinations. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203(5):481.e1-9. doi: 10.1016/j.ajog.2010.06.048
34. Khan MJ, Werner CL, Darradh TM, Guido RS, Mathews C, Moscicki AB, et al. ASCCP Colposcopy Standards: role of colposcopy, benefits, potential harms, and terminology for colposcopy practice. *J Low Genit Tract Dis*. 2017;21(4):223-9. doi: 10.1097/LGT.0000000000000338

35. Monteiro CS, Pascoal-Xavier MA, Monteiro MV, Silva-Filho AL. Avaliação crítica do papel da citologia cervical em meio líquido no rastreamento do colo uterino. *Femina*. 2017;45(2):110-3.
36. 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.
37. Speck NM, Carvalho JP. Dossiê de estratégias do rastreamento do câncer de colo uterino no Brasil. *Femina*. 2018;46(3):158-66. Apresentado no 57º Congresso Brasileiro de Ginecologia e Obstetrícia; 2017.
38. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, et al. Five year risks of CIN 3+ and cervical cancer among women with HPV-positive and HPV-negative high grade Pap results. *J Low Genit Tract Dis*. 2013;17(5 Suppl 1):S50-5. doi: 10.1097/LGT.0b013e3182854282
39. Goodman A, Huh WK. Cervical cytology: evaluation of atypical squamous cells (ASC-US and ASC-H) [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 12]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/cervical-cytology-evaluation-of-atypical-squamous-cells>
40. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, et al. Five year risk of CIN 3+ to guide the management of women aged 21 to 24 years. *J Low Genit Tract Dis*. 2013;17(5 Suppl 1):S64-8. doi: 10.1097/LGT.0b013e3182854399
41. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, et al. Five-year risks of CIN 3+ and cervical cancer among women with HPV testing of ASC-US Pap results. *J Low Genit Tract Dis*. 2013;17(5 Suppl 1):S36-42. doi: 10.1097/LGT.0b013e3182854253
42. Goodman A, Huh WK. Cervical cytology: evaluation of low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 12]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/cervical-cytology-evaluation-of-low-grade-squamous-intraepithelial-lesions-lsil>
43. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, et al. Five-year risks of CIN 2+ and CIN 3+ among women with HPV-positive and HPV-negative LSIL pap results. *J Low Genit Tract Dis*. 2013;17(5 Suppl 1):S43-9. doi: 10.1097/LGT.0b013e3182854269
44. Schnatz PF, Guile M, O'Sullivan DM, Sorosky JL. Clinical significance of atypical glandular cells on cervical cytology. *Obstet Gynecol*. 2006;107(3):701-8. doi: 10.1097/01.AOG.0000202401.29145.68
45. Geier CS, Wilson M, Creasman W. Clinical evaluation of atypical glandular cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184(2):64-9. doi: 10.1067/mob.2001.108995
46. Goodman A, Huh WK. Cervical cytology: evaluation of atypical and malignant glandular cells [Internet]. 2019 [cited 2020 Mar 17]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/cervical-cytology-evaluation-of-atypical-and-malignant-glandular-cells>
47. 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.
48. Ebisch RM, Rovers MM, Bosgraaf RP, van der Pluijm-Schouten HW, Melchers WJ, van der Akker PA, et al. Evidence supporting see-and-treat management of cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2016;123(1):59-66. doi: 10.1111/1471-0528.13530
49. Wright JD. Cervical intraepithelial neoplasia: choosing excision versus ablation, and prognosis and follow up after treatment [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 21]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/cervical-intraepithelial-neoplasia-choosing-excision-versus-ablation-and-prognosis-and-follow-up-after-treatment>
50. Hoffman MS, Mann WJ Jr. Cervical intraepithelial neoplasia: diagnostic excisional procedures [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 20]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/cervical-intraepithelial-neoplasia-diagnostic-excisional-procedures>
51. Arbyn M, Redman CW, Verdoost F, Kyrgiou M, Tzafetas M, Ghaem-Maghami S, et al. Incomplete excision of cervical precancer as a predictor of treatment failure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2017;18(12):1665-79. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30700-3
52. Kamilos MF, Borrelli CL, Beldi MC, Tacla M. Seguimento pós-tratamento de neoplasias intraepiteliais cervicais. *Rev Bras Patol Trato Genit Inferior*. 2016;3(5):15-20.
53. Dôres GB. Cirurgia de alta frequência: indicações e técnica. In: Dôres GB. *HPV na genitália feminina: manual e guia prático de cirurgia de alta frequência*. São Paulo: Multigraf; 1994. p. 65-70.
54. Kyrgiou M, Mitra A, Arbyn M, Stasinou SM, Martin-Hirsch P, Bennett P, et al. Fertility and early pregnancy outcomes after treatment for cervical intraepithelial neoplasia: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2014;349:g6192. doi: 10.1136/bmj.g6192
55. Jakobsson M, Norwitz ER. Reproductive effects of cervical excisional and ablative procedures [Internet]. 2019 [cited 2020 Jan 13]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/reproductive-effects-of-cervical-excisional-and-ablative-procedures>
56. Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevaidis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and metaanalysis. *Lancet*. 2006;367(9509):489-98. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68181-6
57. Arbyn M, Kyrgiou M, Simoons C, Raifu AO, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, et al. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ*. 2008;337:a1284. doi: 10.1136/bmj.a1284
58. Borge T, Skare GB, Borge L, Tropé A, Lönnberg S. Adverse pregnancy outcomes after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol*. 2016;128(6):1265-73. doi: 10.1097/AOG.0000000000001777
59. Castanon A, Landy R, Brocklehurst P, Evans H, Peebles D, Singh N, et al. Risk of preterm delivery with increasing depth of excision for cervical intraepithelial neoplasia in England: nested case-control study. *BMJ*. 2014;349:g6223. doi: 10.1136/bmj.g6223
60. Himes KP, Simhan HN. Time from cervical conization to pregnancy and preterm birth. *Obstet Gynecol*. 2007;109(2 Pt 1):314-9. doi: 10.1097/01.AOG.0000251497.55065.74
61. 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. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181bf1ef2
62. Conner SN, Cahill AG, Tuuli MG, Stamilio DM, Odibo AO, Roehl KA, et al. Interval from loop electrosurgical excision procedure to pregnancy and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol*. 2013;122(6):1154-9. doi: 10.1097/01.AOG.0000435454.31850.79
63. Derchain SF, Sarian LO, Gontijo RC. Neoplasia intraepitelia cervical 2 e 3. In: Coelho FG, Soares FA, Fochi J, Fregnani JH, Zeferino LC, Villa LL, editores. *Câncer do colo do útero*. São Paulo: Tecmedd; 2008. p. 193-201.
64. Karam A. Cervical cancer in pregnancy [Internet]. 2019 [cited 2020 Mar 13]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/cervical-cancer-in-pregnancy>
65. Martinelli F, Schmeler KM, Johnson C, Brown J, Euscher ED, Ramirez PT, et al. Utility of conization with frozen section for intraoperative triage prior to definitive hysterectomy. *Gynecol Oncol*. 2012;127(2):307-11. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.07.101
66. Zanine RM, Gomes CM. Margens comprometidas e extensão glandular presentes em peças de conização como fatores preditores de doença residual. *Femina*. 2004;32(2):143-50.
67. Galvão RO. Conduta pós-conização em casos de margem comprometida. *Femina*. 2018;46(1):42-6.
68. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F, et al. 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines for abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis*. 2020;24(2):102-31. doi: 10.1097/LGT.0000000000000525
69. Romão GS, Sá MF. A residência médica em tempos de Covid-19. *Femina*. 2020;48(5):287-90.
70. Rosa e Silva JC, Ribeiro PA, Brito LG, Gomes MT, Podgac S, Ribeiro HS, et al. Cirurgia ginecológica e COVID-19: qual impacto e como devo conduzir? *Femina*. 2020;48(7):427-31.