Consenso em Patologia Cervico-Vulvovaginal
Póvoa de Varzim, 5, 6 e 7 de Novembro de 2004

Organização
Sociedade Portuguesa de Ginecologia
Secção Portuguesa de Colposcopia e Patologia Cervico-Vulvovaginal

Coordenação
Daniel Pereira da Silva e José Maria Moutinho.

Participantes
Este documento foi concebido em 5, 6 e 7 de Novembro de 2004, na Póvoa de Varzim.

Foram convidados representantes de todos os serviços de ginecologia do país com experiência em patologia cervical, bem como outros colegas que são referência nacional em matérias mais específicas. Estiveram reunidos, durante dois dias, em intenso e vivo diálogo sobre os tópicos em discussão.

As conclusões que se apresentam estão fundamentadas nos trabalhos publicados em revistas de referência, tendo em conta a sua importância relativa e o seu grau de evidência.

Chegou-se ao consenso agora apresentado, no pressuposto de que as linhas de orientação que se propõe não esgotam todas as perspetivas possíveis sobre matérias, por vezes, tão controversas e em permanente evolução.

As propostas deste consenso pretendem constituir um instrumento de trabalho para ser analisado e aplicado com espírito crítico, e muito bom senso, em cada caso particular.

Esperamos que seja um auxiliar útil a todos aqueles que se dedicam a esta área da patologia ginecológica, quer a nível do rastreio, quer a nível do diagnóstico e tratamento, contribuindo para a clarificação da terminologia e padronização de procedimentos.

Queremos expressar o nosso agradecimento a todos os colegas que contribuíram para a concretização deste projecto.

Daniel Pereira da Silva
Presidente da SPG

José Maria Cardoso Moutinho
Presidente da SPCPCV
Índice

RESUMO .................................................. 7

1.º CAPÍTULO
INFECÇÃO POR HPV ................................. 13

1.1 Formas de Expressão da Infecção .............. 15
1.2 Lesões Clínicas .................................... 15
   1.2.1 Condilomas Acuminados .................. 15
   1.2.2 Condiloma Gigante ......................... 16

1.3 Lesões Subclínicas ................................. 16
   1.3.1 Lesões Escamosas Intraepiteliais (SIL) do colo do útero 16
   1.3.2 Adenocarcinoma in situ (AIS) ............... 17
   1.3.3 Neoplasia Vulvar Intraepitelial (VIN) ... 17
   1.3.4 Neoplasia Intraepitelial Anal (AIN) ..... 17
   1.3.5 Neoplasias Multicêntricas ................. 18

2.º CAPÍTULO
RASTREIO E DIAGNÓSTICO ..................... 19

2.1 Rastreio Populacional .......................... 21
2.2 Rastreio Oportunístico ........................ 21
2.3 Citologia .......................................... 21
   2.3.1 Técnica e interpretação .................. 21
   2.3.2 Classificação Citológica de Bethesda ... 22
   2.3.3 Citologia Líquida ........................... 21

2.4 Deteccção do HPV ............................... 22
   2.4.1 Introdução .................................. 22
   2.4.2 Indicações para o Teste HPV de alto risco . 22
      2.4.2.1 Teste HPV no Rastreio ................. 22
      2.4.2.2 Teste HPV de mulheres com citologia anormal 23
      2.4.2.3 Teste HPV em mulheres com histologia Condiloma/CIN 1 23
      2.3.2.4 Teste HPV no seguimento das lesões intraepiteliais tratadas .... 23

2.5 Aplicação das técnicas de rastreio .......... 23
   2.5.1 Valor das técnicas de rastreio ............ 23
   2.5.2 Teste de rastreio ideal ..................... 24
   2.5.3 Rastreio citológico ......................... 25
      2.5.3.1 Início do rastreio ...................... 25
      2.5.3.2 Intervalo do rastreio .................. 25
      2.5.3.3 Fim do rastreio ....................... 25
      2.5.3.4 Rastreio após histerectomia .......... 25

2.6 Colposcopia ..................................... 27
   2.6.1 Bases histológicas ......................... 27
   2.6.2 Indicações da colposcopia .................. 28
   2.6.3 Objectivo do estudo colposcópico .......... 28
   2.6.4 Classificação e terminologia da colposcopia ...... 28
   2.6.5 Indicações para biópsia dirigida ........... 29
   2.6.6 Fiabilidade da colposcopia ............... 29

2.7 Estudos dos parceiros sexuais e outras provas .... 29

3.º CAPÍTULO
TRATAMENTO E VIGILÂNCIA ................... 31

3.1 Tratamento dos condilomas ..................... 33
   3.1.1 Métodos terapêuticos administrados pelo doente ............. 33
   3.1.2 Métodos terapêuticos administrados pelo médico .............. 33
   3.1.3 Seguimento das doentes tratadas e seus parceiros ........... 33

3.2 Tratamento das lesões intraepiteliais .......... 34
   3.2.1 Conduta terapêutica em mulheres com CIN1 ................ 34
   3.2.2 Conduta terapêutica em mulheres com CIN2 e CIN3 ......... 34
   3.2.3 Conduta terapêutica em mulheres com Adenocarcinoma in situ .... 35
   3.2.4 Vigilância pós-tratamento das lesões cervicais intraepiteliais .... 35
   3.2.5 Tratamento do VIN .......................... 35
   3.2.6 Tratamento do VIN .......................... 35

3.3 Novos tratamentos e vacinas ................... 36

4.º CAPÍTULO
SITUAÇÃO ESPECIAIS ......................... 37

4.1 Imunossupressão e HIV ......................... 39
4.2 Gravidez ......................................... 39

BIBLIOGRAFIA ........................................... 40
RESUMO

1 – Infecções por HPV

1.1- Formas de expressão da infecção

Expressa-se em 3 formas:

• **Clínicas**
  – Condiloma Acuminado (lesões benignas induzidas por HPV de baixo risco, 6 e 11).

• **Subclínicas**
  – Lesões benignas (condilomas planos induzidos por HPV de baixo risco, 6 e 11)
  – Lesões pré-malignas ou malignas induzidas por HPV de alto risco, principalmente os 16 e 18.

• **Latente**
  – Sem manifestação clínica; só detectável por teste HPV.

1.2 – Lesões Clínicas

1.2.1 – Condilomas Acuminados

Caracterizam-se por:

• Aparecem na mucosa ou pele onde foi produzido o contágio.
• São mais frequentes na fúrcula vulvar, grandes e pequenos lábios.
• Apresentam-se como saliências carnudas, exofíticas, sésseis e com múltiplas proliferações finas e digitiformes.
• Os condilomas iniciais que aparecem no intróito e face interna dos pequenos lábios, devem diferenciar-se da micropapilomatose vestibular, não relacionada com o HPV.

1.2.2 – Condiloma Gigante ou Tumor Busche Lowenstein

• Localiza-se na área genitoanal e também no pénis
• Pode malignizar.
• O tratamento de eleição é a cirurgia.
• A radioterapia está contraindicada porque favorece a malignização e metastização.

1.3 – Lesões Subclínicas

1.3.1 – Lesões Escamosas Intraepiteliais (SIL) do Colo do Útero

Podem dividir-se actualmente em 2 tipos:

• **LSIL** – correspondem basicamente a infecções virais por HPV de baixo risco, em geral são autolimitadas e raramente progridem para carcinoma (1-2%);

• **HSIL** – correspondem a verdadeiras lesões pré-malignas, induzidas pelos tipos de HPV de alto risco oncogênico e com potencial evolutivo significativo.

1.3.2 – Adenocarcinoma in situ (AIS)

• Foi demonstrada a presença de HPV de alto risco em quase 100% dos casos.
• Tem os mesmos factores de risco que as lesões escamosas.
• Estão associados em 75% dos casos a lesões escamosas, habitualmente HSIL.
• O diagnóstico é difícil, na maior parte dos casos a citologia só revela a lesão escamosa.
• Em alguns casos podem estar presentes células glandulares atípicas ou de adenocarcinoma.

História Natural da Infecção por HPV

- Contágio Inicial
- Infeccão Persistente
  - Condiloma CIN 1
  - CIN 2 e 3
  - Cancro Invasivo
- Resolução Espontânea

Classificação das Lesões Prémalignas do Colo

<table>
<thead>
<tr>
<th>ANO 1950-69 (REAGAN)</th>
<th>ANO 1970-89 (RICHART)</th>
<th>ANO 1990-Actualidade (BETHESDA)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Leve</td>
<td>CIN 1</td>
<td>Infecção HPV</td>
</tr>
<tr>
<td>Displasia Moderada</td>
<td>CIN 2</td>
<td>SIL baixo grau (LSIL)</td>
</tr>
<tr>
<td>Grave</td>
<td>CIN 3</td>
<td>SIL Alto Grau (HSIL)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Carcinoma in situ</td>
</tr>
</tbody>
</table>
1.3.3 – Neoplasia Vulvar Intraepitelial (VIN)

Apresenta-se com 3 aspectos histológicos:
- Condilomatoso – relacionado com HPV
- Basalóide – relacionado com HPV
- Diferenciado – sem relação com o HPV

O cancro da vulva tem 2 tipos etiológicos distintos:
- Da mulher jovem – relacionado com o HPV e a VIN é a lesão precursora.
- Da mulher idosa – sem relação com o HPV e associado habitualmente ao liquen escleroso e hiperplasia das células escamosas.

1.3.4 – Neoplasia Intraepitelial Anal (AIN)

- Nas neoplasias do ânus a presença do HPV é frequente.
- O ânus tem uma região de transição semelhante à observada no colo do útero.
- A incidência de lesões anais tem sido crescente.

1.3.5 – Neoplasias Multicêntricas

O Síndrome Neoplásico do Tracto Genital Inferior é mais comum em mulheres jovens, HIV positivas, imunossupressão e hábitos tabágicos.

2 – Rastreamento e diagnóstico

A prevenção do cancro do colo do útero requer um programa que inclui:
- Rastreamento
- Diagnóstico precoce
- Tratamento
- Seguimento

2.1 – Rastreamento Populacional

- Implica um programa com regras bem definidas e cobertura mínima de 60% da população alvo.
- Tem por objectivo reduzir a mortalidade por cancro do colo.
- A citologia é o teste de referência.
- O teste HPV está a ser avaliado e é promissor.

2.2 – Rastreamento Oportunistico

- É o que se realiza durante a consulta de rotina.
- Tem por objectivo detectar lesão prémaligna ou maligna do colo do útero e é recomendável na ausência de programa de rastreamento organizado.

2.3 – Citologia

2.3.1 – Técnica e Interpretação

- A qualidade da colheita bem como a sua interpretação é fundamental para a eficácia da citologia.
- Recomenda-se a colheita com a escova Cervex-Brush em lâmina única.

2.3.2 – Classificação Citológica de Bethesda

- A classificação de Bethesda adoptada em 2001 é a classificação recomendada para a citologia.
- A referência “diagnóstico” foi substituída por “interpretação” ou “resultado” sugerindo que a citologia não dá um diagnóstico definitivo.
- Manteve-se a classificação das lesões intraepiteliais em baixo grau (LSIL) e alto grau (HSIL).
- A presença de células atípicas de significado indeterminado (ASCUS) passou a chamar-se ASC e foi subdividida em duas categorias: ASC-US (sugestiva de LSIL) e ASC-H (não é possível excluir HSIL).
- O termo AGUS foi substituído por “células glandulares atípicas” (AGC).
- Incluiu-se a categoria de “adenocarcinoma in situ endocervical” (AIS).

2.3.3 – Citologia Líquida

- Na actualidade a citologia de Papanicolaou convencional é o teste de referência.
- A citologia em meio líquido facilita a leitura, permite a repetição de esfregaços da mesma amostra e a realização de outras técnicas diagnósticas (ex. teste de HPV).
- Tem um custo directo mais alto que a convencional.

2.4 – Detecção do HPV

2.4.1 – Introdução

- As técnicas de biologia molecular mais correntes para determinação do HPV são o PCR e a Captura Híbrida.
- O PCR e a Captura Híbrida têm uma elevada sensibilidade.
- No método Captura Híbrida existem dois grupos de sondas disponíveis – um para o grupo de vírus de baixo risco (6,11,42,43 e 44) de pouco interesse prático e outro para o grupo de alto risco (16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59 e 68).
- Na prática clínica apenas se recomenda a pesquisa de HPV de alto risco.

2.4.2 – Indicações para determinar HPV de alto risco

2.4.2.1 – Teste HPV no rastreamento

- Quando associado à citologia, em mulheres com mais de 30 anos aumenta a sensibilidade do rastreio.
- Como teste inicial do rastreio, encontra-se em avaliação em vários estudos randomizados.

2.4.2.2 – Teste HPV em mulheres com citologia anormal

- Tem a sua principal indicação na citologia ASC-US.
- Nas LSIL a sua utilidade é mais limitada (80% são HPV positivos).
- Um teste negativo afasta com segurança uma lesão de alto grau.
2.4.2.3 – Teste HPV em mulheres com histologia
Condiloma/CIN 1

• Atendendo a que têm baixo potencial evolutivo, o seu tratamento sistemático não é obrigatório.
• Como a persistência de infecção pelo HPV é o co-factor de progressão mais estabelecido, o teste HPV pode ser útil no controlo de lesões com citologia, histologia e colposcopia de baixo grau, nas quais se opta pela vigilância.

2.4.2.4 – Teste HPV no seguimento das lesões intraepiteliais tratadas

• Pode ser útil na vigilância das doentes tratadas por SIL em articulação com a citologia e colposcopia.
• A realização do teste em casos de margem histológica positiva pode ser de grande valia, na medida em que, torna-se negativo nas lesões que foram extirpadas completamente, enquanto permanece positivo nas lesões persistentes ou recorrentes.

2.5 – Aplicação das técnicas de rastreio

2.5.1 – Valor das técnicas de rastreio

• A sensibilidade da citologia é cerca de 75%.
• A citologia enquadrada num programa de rastreio organizado alcança uma sensibilidade mais elevada.
• O teste HPV tem uma sensibilidade mais elevada que a citologia.
• O teste HPV tem um valor predictivo negativo cerca de 100% para HSIL/ Carcinoma

2.5.2 – Teste de rastreio ideal

• A citologia e o teste HPV detectam um número considerável de mulheres com lesões de fraco potencial evolutivo (ASC-US e LSIL), o que constitui uma sobrecarga assistencial e induz ansiedade nas mulheres.
• Aguardam-se novos testes para a prática clínica que permitam identificar apenas as mulheres que apresentem lesões com risco de progressão para cancro invasivo.

2.5.3 – Rastreio citológico

2.5.3.1 – Início do rastreio

• Em rastreio oportunístico – 3 anos após o início de relações sexuais.
• Em programa de rastreio organizado – Após os 25 anos, nas mulheres que iniciaram relações sexuais.

2.5.3.2 – Intervalo do rastreio

• Em programa de rastreio organizado a periodicidade recomendada é de 3 em 3 anos, após 2 citologias anuais consecutivas, satisfatórias e negativas.
• Em rastreio oportunístico aconselha-se uma citologia anual. Após 3 citologias anuais satisfatórias e negativas pode considerar-se a sua repetição cada 3 anos. Deve-se encurtar o intervalo das colheitas e manter a anuidade quando há comportamentos de risco e nas imunocomprometidas.

2.5.3.3 – Fim do rastreio

O rastreio deve terminar aos 65-70 anos em mulheres regularmente rastreadas com citologias repetidas, satisfatórias e negativas.

2.5.3.4 – Rastreio após histerectomia

• Histerectomia por patologia benigna – não realizar.
• Histerectomia subtotal – igual às não operadas.
• Histerectomia por CIN – manter rastreio da vagina.

Recomendações para o RASTREIO

POSPULACIONAL (ORGANIZADO)

• Idade 25-64 anos
• Intervalo: citologia cada 3 anos após 2 resultados anuais, satisfatórios e negativos
• Teste de HPV aos 35 anos. Se tudo negativo passar o intervalo de rastreio para 5 anos. (Opção sujeita a validação e disponibilidade económica)

OPORTUNÍSTICO

• Primeira citologia 3 anos após as primeiras relações sexuais repetindo de 3 em 3 anos, após 3 anuais negativas
• Citologia e colposcopia simultânea (opciional)
• A partir dos 35 anos: acrescentar teste de HPV (opcional), se negativo repetir após 5 anos

Com resultados negativos, sem factores de risco, nem alterações nas circunstâncias pessoais e/ou do casal, pode ser recomendado repetição a cada 3 anos.

CITOLOGIA POSITIVA: ver algoritmo recomendado.

CITOLOGIA NEGATIVA E TESTE HPV POSITIVO: controlo a um ano com ambas as técnicas.

2.5.4 – Conduta diagnóstica após uma citologia anormal

2.5.4.1 – ASC favorecendo LSIL (ASC-US)

Várias opções são possíveis:

• Colposcopia – conduita excessiva para um número significativo de mulheres.
• Repetir citologia dentro de 4 a 6 meses. Opção aceitável caso o grau de ansiedade da mulher o permita.
• Realização do teste HPV de alto risco (boa relação custo/benefício).
• Nas grávidas e mulheres com imunodepressão colposcopia obrigatória.

2.5.4.2 – Lesão escamosa de baixo grau (LSIL)
• A realização de uma colposcopia é a actuação mais adequada.

2.5.4.3 – Lesão escamosa de alto grau (HSIL) e ASC sem poder excluir HSIL (ASC-H)
• A colposcopia é mandatória.

2.5.4.4 – Atipia de células glandulares (ACG) e Adenocarcinoma in situ (AIS).
• A colposcopia é obrigatória.
• Caso não haja lesão que a justifique, deve-se realizar um estudo do canal endocervical, eventualmente do endométrio e anexos.

2.6 – Colposcopia
• É um exame fundamental no diagnóstico precoce das lesões do colo do útero.

2.6.1 – Bases histológicas
• O conhecimento da histologia e história natural do cancro do colo estão na base da eficácia da colposcopia.

2.6.2 – Indicações da colposcopia
• Estudo diagnóstico de uma citologia anormal.
• Mulheres com teste HPV positivo, com mais de 30 anos.
• Exame ginecológico em rastreio oportunista.
• Colo clinicamente suspeito, mesmo se citologia normal.
• Avaliação de lesões de vagina, vulva e ânus.
• Vigilância (sem tratamento) de mulheres seleccionadas, com um diagnóstico de HPV/CIN1.
• Vigilância após tratamento de CIN ou cancro.

2.6.3 – Objectivo do estudo colposcópico
No rastreio oportunista o objectivo da colposcopia é aumentar a sensibilidade da citologia. Na avaliação diagnóstica de uma citologia anormal o estudo colposcópico tem por finalidade:
• Identificar as lesões, principalmente a lesão mais grave.
• Excluir existência de invasão.
• Estabelecer o grau da lesão.
• Determinar as características da lesão: topografia, extensão e envolvimento glandular.
• Diagnosticar neoplasias multicêntricas.
• Seleccionar a conduta terapêutica.

2.6.4 – Classificação e terminologia da colposcopia
Recomenda-se a terminologia ratificada pelo Comité de Nomenclatura da Federação Internacional de Patologia Cervical e Colposcopia no Congresso de Barcelona de 2002.

2.6.5 – Indicações para biópsia dirigida, estudo do endocolo e conização diagnóstica

Biópsia dirigida:
• Nas alterações major da colposcopia.
• Nas alterações minor da colposcopia, quando a citologia revela HSIL, ASC-H ou ACG e nos casos com citologia LSIL, para excluir uma lesão mais grave, antes de aconselhar seguimento sem tratamento.

Estudo do endocolo (microcolpohisteroscopia, citologia com “cito-brush” ou curetagem do canal cervical):
• Colposcopia com zona de transformação anormal (ZTA) que penetra no endocervix
• Citologia de LSIL repetida e colposcopia insatisfatória
• Citologia de HSIL e colposcopia normal ou insatisfatória
**RESUMO**

- Citologia com células glandulares atípicas ou adenocarcinoma
- Após praticar uma conização (opcional)

**Conização diagnóstica,** pode estar indicada nas seguintes situações:

- Lesões endocervicais
- Estudo do endocolo com diagnóstico de SIL
- Citologia do LSIL persistente, com colposcopia normal
- Citologia de HSIL ou microinvasão, com colposcopia normal ou anormal e biopsia não concordante
- Microinvasão em pequena biopsia
- Citologia com atipia de células cilíndricas ou adenocarcinoma. Neste caso a maioria dos autores prefere uma conização com bisturi clássico, seguido de curetagem do canal.

**2.6.6 – Fiabilidade da colposcopia**

- A colposcopia tem uma sensibilidade alta e uma especificidade baixa.
- Permite-nos apenas a presunção diagnóstica.

**2.7 – Estudos dos parceiros sexuais**

- É recomendada apenas nas doentes com condilomas acuminados.

**3. Tratamento e vigilância**

**3.1 – Tratamento dos condilomas**

- O tratamento deve ser sistemático.
- A escolha do método mais recomendado depende fundamentalmente do quadro clínico da lesão, da preferência e condições da doente.

**3.1.1 – Métodos terapêuticos administrados pelo doente**

- Podofilotoxina
- Imiquimod
- Podofilino
- Ac. Tricloroacético

**3.1.2 – Métodos terapêuticos administrados pelo médico**

Para além dos referidos na alínea anterior:

- Crioterapia
- Cirurgia laser
- Cirurgia com bisturi clássico
- Electrocoagulação

**3.1.3 – Seguimento das doentes tratadas e seus parceiros**

- A mulher e parceiro tratados por condiloma acuminado devem ter controlo periódico, o primeiro dos quais 3 meses após o tratamento.

**3.2 – Tratamento das lesões intraepiteliais**

**3.2.1 – Conduta terapêutica em mulheres com CIN1**

A orientação terapêutica das lesões de baixo grau não é uniforme:

- Tratamento destrutivo, excisional ou misto – situações correntes
- Vigilância nas seguintes condições:
  - Idade inferior a 35 anos
  - Citologia concordante
  - Ausência de SIL prévia
  - Ausência de imunsupressão
  - Colposcopia satisfatória
  - Lesão com alterações menores, totalmente visível
  - Vigilância garantida
  - Bom controlo da ansiedade da doente
  - Experiência comprovada do colposcopista

**3.2.2 – Conduta terapêutica em mulheres com CIN2 e CIN3**

- O tratamento das lesões de alto grau é sempre excisional ou misto.
- Em situações excepcionais o tratamento destrutivo é possível, quando a experiência do especialista e as características da lesão o permitem.

**3.2.3 – Conduta terapêutica em mulheres com Adenocarcinoma in Situ**

- O tratamento de eleição é a histerectomia total.
- A conização ampla, com margens livres, é recomendável em mulheres que pretendam engravidar.

**3.2.4 – Vigilância pós-tratamento das lesões cervicais intraepiteliais**

- Controlo clínico 4/6 semanas após o tratamento (opcional)
- Citologia e colposcopia aos 3-6 meses, com repetição aos 12 meses, 18 e 24.
- Margem endocervical positiva: curetagem do endocolo e/ou citologia do canal
- Dois controlos negativos: determinação HPV (opcional)
  - HPV negativo – devolver programa de rastreio
  - HPV positivo – controlo cada 6 meses

**3.2.5 – Tratamento do VAIN**

- O tratamento é excisional, podendo ser complementado com destruição local de lesões residuais.

**3.2.6 – Tratamento do VIN**

O tratamento recomendado para a VIN 3 é excisional:

- Exérese simples da lesão
- Vulvectomia cutânea parcial ou total – em função da extensão das lesões
- Destruição com crioterapia ou laser
- Combinação de técnicas excisionais e destrutivas.
O seguimento pós tratamento realiza-se mediante avaliação clínica-vulvoscópica e eventual biópsia de áreas anormais, cada 4-6 meses durante pelo menos 2 anos.

As lesões de menor gravidade devem ter objecto de atitude conservadora, com vigilância regular e controlo dos mecanismos de irritação local.

3.3 – Novos tratamentos e vacinas

Os resultados conhecidos sobre os ensaios com as vacinas profilácticas para a infecção por HPV são altamente promissores.

4 – Situações especiais

4.1 – Imunossupressão e HIV

As imunodeprimidas (HIV e trat° imunossupressor) têm maior risco de infecção por HPV:

- As lesões pré-invasivas têm maior potencial evolutivo.
- Merecem maior cuidado as doentes com níveis de CD4 inferior a 200 e as que têm alta carga viral de HIV.
- O exame destas mulheres deve incluir: exame ginecológico completo, citologia e colposcopia.

4.2 – Gravidez

- Recomenda-se uma citologia na primeira consulta, salvo se a tiveram feito no ano anterior ou façam parte de programa de rastreio.
- Uma citologia de SIL requer um estudo diagnóstico com colposcopia, semelhante ao praticado numa mulher não grávida.
- O risco de transmissão vertical do HPV ou de infecção persistente no recém-nascido são muito baixos.
- A estratégia diagnóstica e de tratamento das lesões intraepiteliais do colo na gravidez está definida no Consenso de Ginecologia Oncológica de 2003.
CAPÍTULO 1

INFECÇÃO POR HPV
1.1 Formas de expressão da infecção

A infecção pelo HPV pode exprimir-se na forma clínica, subclínica ou latente. Nos USA em 1997 o diagnóstico e prevalência eram assim estimados:

<table>
<thead>
<tr>
<th>TIPO DE INFECÇÃO</th>
<th>DIAGNÓSTICO</th>
<th>PREVALENCIA(%)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Infecção clínica</td>
<td>Clínico</td>
<td>1%</td>
</tr>
<tr>
<td>Infecção subclínica</td>
<td>Citologia/Colposcopia</td>
<td>4%</td>
</tr>
<tr>
<td>Infecção latente</td>
<td>Sondas ADN/HPV</td>
<td>10%</td>
</tr>
<tr>
<td>Infecção prévia</td>
<td>Anticorpos</td>
<td>60%</td>
</tr>
<tr>
<td>Sem infecção actual nem prévia</td>
<td></td>
<td>25%</td>
</tr>
</tbody>
</table>

A manifestação clínica habitual da infecção é o Condiloma Acuminado ou Verrugas genitais. A infecção subclínica por HPV é da maior importância, na medida que a não aparência das lesões, facilita o contágio. As lesões podem ser objectiváveis após observação colposcópica depois da aplicação de ácido acético, sendo em geral aplanadas e múltiplas.

Na infecção latente, não apresenta evidência clínica nem histológica, sendo apenas detectada por métodos de determinação do ADN. Continuamos a ignorar o tempo e as condições para que uma infecção latente passe a subclínica ou clínica.

Os estados de imunodeficiência podem activar uma infecção latente. Qualquer infecção prévia pode detectar-se mediante a pesquisa de anticorpos. As formas clínicas geralmente causadas pelos tipos de HPV de baixo risco oncogénico (6 e 11), usualmente são benignas. As formas subclínicas podem incluir lesões benignas ou lesões com um determinado potencial prémaligno, sendo estas habitualmente causadas por tipos de HPV de alto potencial oncogénico (16 e 18).

Podem-se distinguir duas hipóteses de evolução das infecções por HPV: as permissivas em que há replicação viral e a transformadora em que surgem as células neoplásicas.

Conclusões

A infecção por HPV expressa-se em 3 formas:

- **Clínicas**
  Condiloma Acuminado (lesões benighnas induzidas por HPV de baixo risco, 6 e 11)
- **Subclínicas**
  Lesões benignas (condilomas planos induzidas por HPV de baixo risco, 6 e 11)

1.2 Lesões Clínicas

1.2.1 Condilomas Acuminados

Na mulher os condilomas acuminados aparecem na mucosa ou pele onde foi produzido o contágio. A localização primária observa-se nas zonas de maior fricção durante o coito (fúrcula vulvar, grandes e pequenos lábios), no entanto as condições de humidade do aparelho genital feminino e as possíveis infecções associadas favorecem a propagação ao resto da vulva, perineo e área perianal. O colo do útero é a localização menos frequente dos condilomas acuminados.

Os condilomas acuminados caracterizam-se pela presença de saliências carnudas. Nas peles da vulva e perineo costumam ser exófitos, em geral pediculados e papulares, como massas moles rosadas e vascularizadas, ou então esbranquiçadas secas e hiperqueratózicas, ou ainda como papulas hiperpigmentadas. Em certas ocasiões podem ser sésseis com múltiplas proliferações finas e digitiformes ou inclusivamente aplanados. Nas mucosas, costumam ter aspecto de lesão hiperplástica e carnuda, de coloração rosa ou esbranquiçada por maceração, pelas secreções vizinhas ou por uma infecção secundária concomitante. Na sua evolução os condilomas acuminados podem permanecer indefinidamente com as características anteriores, regredir ou disseminar-se de forma progressiva. No último caso podem formar grandes placas infiltrativas, de aspecto tumoral e mamilonadas, que vão alterar a anatomia da região onde se constituem (condilomatose gigante).

Os condilomas iniciais que aparecem no íntroito e face interna dos pequenos lábios, devem diferenciar-se da Micropapilomatose Vestibular, processo fisiológico não relacionado com o HPV. O aspecto desta última é o de pequenas papilas, em forma de digitações bem individualizadas, com um vaso central regular, superfície lisa e sem tendência a confluir. Este aspecto difere dos condilomas acuminados, cujas papilas estão agrupadas de forma e tamanho variáveis, têm superfície e vasos irregulares em tamanho, forma e direcção.

Os condilomas acuminados do colo são reconhecidos pela sua proliferação epitelial papilar, frequentemente com anseas vasculares na superfície do epitélio. Podem ser únicos ou múltiplos, isolados ou confluentes. Colposcópicamente podem assemelhar-se a um carcinoma invasivo, diferenciando-se pelos seus vasos de tamanho e distribuição regular. Em certas ocasiões o teste de Schiller pode ser útil, uma vez que os condilomas acuminados captam o Lugol de maneira mais uniformizada, enquanto os carcinomas exofíticos são totalmente iodonegativos.

Quanto à localização os condilomas acuminados costumam ocupar a zona de transformação, mas frequentemente observam-se lesões satélites no epitélio escamoso do exocolo, que ocasionalmente se estendem para o endocolo. Os condilomas acuminados anais nem sempre estão relacionados com o coito anal, já que podem propagar-se através
de secreções vulvares. É fundamental a exploração anal sistemática para a sua detecção.

1.2.2- Condiloma Gigante

Conhecido também como tumor de Busche Lowenstein, que o descresveram em 1925, caracteriza-se por um crescimento simultâneo endofítico e exofítico, com uma penetração profunda nos tecidos, simulando invasão. É muito pouco frequente. Localiza-se na área genitoanal e também no pénis. Identifica-se fundamentalmente o HPV de tipo 6. Esta patologia ocupa uma relação incerta com a doença maligna. A maioria dos estudos confirma que pode malignizar, no entanto as suas semelhanças com o carcinoma verrugoso tornam difícil a sua diferenciação. A metastização é rara, no entanto o seu caráter infiltrativo e recidivante torna difícil o seu tratamento.

Este é electivamente cirúrgico, estando descritas outras técnicas como a crioterapia, a bleomicina e o interferão alfa. A radioterapia pode precipitar a sua malignização local e metastização, pelo que está contraindicada.

Conclusões

O Condiloma gigante:
- Pode malignizar.
- O tratamento de eleição é a cirurgia.
- A radioterapia está contraindicada porque favorece a malignização e metastização.

1.3 Lesões Subclínicas

1.3.1 Lesões Escamosas Intraepiteliais (SIL) do Colo do Útero

O conceito e a terminologia das alterações pré-malignas do epitélio cervical, tem evoluído paralelamente com o avanço no conhecimento da sua biologia e história natural. Inicialmente foi descrito o carcinoma in situ e na década de 50 introduziu-se o termo displasia para as alterações menos acentuadas. A demonstração de alterações histológicas similares em algumas displasias e carcinomas in situ conduziu, nos primórdios dos anos setenta, à introdução do conceito de neoplasia intraepitelial cervical (CIN), que os unificava classificando as lesões em 3 graus (CIN 1,2 e 3). Esta terminologia continua a ser empregue no diagnóstico histológico. Em 1988 foi proposto o sistema de Bethesda para descrever as alterações citológicas, que inclua novos conceitos sobre a infeção por HPV. Em 2001 houve uma revisão e uma modificação ligeira desta classificação. O sistema de Bethesda dividiu a categoria "lesão intraepitelial escamosa (SIL)" em duas novas categorias: "baixo grau (LSIL)" e "alto grau (HSIL)". Esta divisão em 2 grupos justifica-se pela seguinte evidência:
INFECÇÃO POR HPV

- LSIL - correspondem basicamente a infecções virais por HPV, em geral autolimitadas e que raramente progridem para carcinoma (1-2%);
- HSIL correspondem a verdadeiras lesões pré-malignas, com potencial evolutivo significativo.

A determinação do tipo de HPV, mediante PCR, nas lesões intraepiteliais demonstrou que nas LSIL identificam-se tipos muitos heterogênicos, de alto e baixo risco oncogênico, enquanto que na grande maioria das HSIL encontram-se HPV de alto risco.

1.3.2 – Adenocarcinoma in situ (AIS)

Nas últimas décadas observou-se um aumento do AIS, assim como do adenocarcinoma invasivo e dos adenoescamosos. Foi demonstrada a presença do HPV em quase 100% destas lesões. A associação AIS/HPV é muito forte, com um risco aumentado de 68,7 vezes (95% IC, 32,2 a 130,5).

Ao contrário dos carcinomas escamosos onde o HPV 16 é o mais frequente, nas neoplasias glandulares encontra-se o HPV 18 com maior frequência e outros tipos relacionados filogeneticamente (HPV 39, 45, 59). Embora se desconheça as razões desta especificidade, os carcinomas glandulares compartilham os mesmos factores de risco dos escamosos.

O AIS localiza-se na zona de transformação e está associado em 2/3 dos casos com SIL, habitualmente HSIL. Com muita frequência é o estudo diagnóstico de uma citologia de células escamosas anormais que permite chegar ao diagnóstico de AIS. Nas mulheres com atipia de células glandulares (AGC) o risco de uma lesão escamosa ou glandular de alto grau é superior a 30%.

1.3.3 – Neoplasia Vulvar Intraepitelial

Tal como a CIN, a VIN tem sido igualmente classificada em 3 graus, mas um melhor conhecimento da sua patologia e história natural aconselha a classificá-la função da sua histologia e relação com o HPV. A VIN apresenta 3 aspectos histológicos característicos: 1 - condilomatoso, 2- basalóide, 3- diferenciado. Os dois primeiros consideram-se relacionados com o HPV e o último não. As lesões de VIN 1 e 2 são consideradas lesões reactivas enquanto o VIN 3 é, actualmente, uma lesão prémaligna. Os estudos de hibridização molecular mostraram a presença de ADN do HPV em 60-90% dos VIN II e III. O HPV encontra-se com maior frequência nas neoplasias de tipo condilomatoso e basalóide (50-85%) e é relativamente raro no tipo diferenciado queratinizante (4-22%). O tipo de HPV que com mais frequência se associa a neoplasias da vulva é o 16.

Actualmente aceitam-se duas etiologias para o cancro da vulva. Uma, típica das mulheres jovens, de tipo condilomatoso ou basalóide, multifocal e associada ao HPV, onde a VIN representa a lesão precursora e precede o cancro em 10 anos. Outra etiologia que aparece em mulheres mais idosas, de tipo diferenciado e associado a alterações epiteliais do tipo líquen escleroso e hiperplasia de células escamosas. Tem sido quantificado o risco de neoplasia da vulva e sua relação com o HPV. Em doentes com condiloma acuminado o risco de VIN aumenta 6 vezes e de carcinoma condilomatoso ou basalóide 10 vezes, não se observando aumento do carcinoma diferenciado. A presença de HPV-16 aumenta o risco de VIN III de 3,6 a 13,4 vezes.

1.3.4 – Neoplasia Intraepitelial Anal (AIN)

Nas neoplasias do ânus a presença do HPV é frequente. O ânus inclui uma região de transição semelhante à observada no colo do útero. Algumas comparações baseadas em registos de tumores têm estimado que a incidência de cancro do canal anal, em homens homossexuais, é semelhante à incidência do cancro do colo uterino em populações sem programas de rastreamento.
1.3.5 – Neoplasias Multicêntricas

A infecção por HPV atinge todo o aparelho genital inferior, por isso é frequente a associação com diversas neoplasias desta área. O conceito de Síndrome Neoplásico do Tracto Genital Inferior, proposto por alguns autores, justifica-se porque estes órgãos têm uma mesma origem embriológica e partilham os mesmos estímulos oncogênicos. Numa revisão de literatura 1/3 dos doentes com VIN têm neoplasias sincrónicas ou metacrónicas noutras localizações genitais, incluindo o cancro invasor. Esta associação ocorre com maior frequência em mulheres jovens e para além da infecção por HPV, estão relacionados com infecção por HIV, imunossupressão e hábitos tabágicos.

Conclusões

• Nas neoplasias do ânus a presença do HPV é frequente.

O Síndrome Neopláxico de Tracto Genital Inferior:

• Implica a presença de neoplasias sincronas ou metacrónicas em várias localizações.

• São mais comuns em mulheres jovens, HIV positivas, imunossupressão e hábitos tabágicos.
CAPÍTULO

2

RASTREIO E DIAGNÓSTICO
A prevenção efectiva do cancro invasivo do colo requer o cumprimento correcto de um protocolo de prevenção que inclui: 1-rastreio, 2-diagnóstico, 3-tratamento e 4-seguimento das lesões intraepiteliais com potencial evolutivo para cancro. Esta estratégia não tem que incluir, obrigatoriamente, as LSIL, pois estas lesões embora sejam a expressão de infecção por HPV, são na maior parte dos casos transitórias e têm reduzido potencial maligno.

2.1 – Rastreio Populacional

É uma intervenção de Medicina Preventiva, mediante aplicação sistemática de uma técnica de rastreio previamente validada, que tem como objectivo reduzir a mortalidade que uma determinada doença, muito prevalente, provoca numa comunidade. Uma técnica de rastreio não é de per si uma técnica diagnóstica. O teste de rastreio ideal deve ser fiável, sensível, reprodutível, cómodo e de baixo custo. Para ter um impacto sobre a mortalidade deve conseguir uma cobertura mínima de 60% da população alvo. A técnica validada para rastreio populacional do cancro do colo é a citologia. A sua eficácia e eficiência têm sido amplamente demonstradas em regiões onde foi aplicada de forma programada, sistemática e continuada.

O teste para detecção do ADN do HPV tem sido referido em numerosos trabalhos, também como teste de rastreio. As suas características fazem com que seja um teste de aplicação útil quando associado à citologia ou mesmo como teste inicial e isolado no rastreio, em mulheres com mais de 30 anos.

2.2 – Rastreio Oportunístico

É aquele que se realiza quando uma mulher efectua uma consulta ginecológica. Neste caso devemos oferecer as garantias diagnósticas exigidas à boa prática médica. A citologia, que não é um método diagnóstico, quando realizada conjuntamente com uma colpscopia oferece um valor predictivo negativo próximo dos 100% para o cancro do colo, de modo que a sua prática conjunta é recomendada por muitas escolas. A maioria dos casos de cancro do colo ocorre em mulheres não rastreadas.

Captor estas mulheres é um objectivo prioritário. Um dos grandes problemas do rastreio oportunístico é que não envolve um número significativo da população alvo e com frequência repete excessivamente citologias em mulheres de baixo risco, com aumento dos custos e sem garantia de qualidade.

2.3 – Citologia

2.3.1 – Técnica e Interpretação

Para obter bons resultados com a citologia é fundamental uma colheita correcta, pelo que deve ser obtido material directamente do endo e exocolo. Existem vários dispositivos para esse fim, o que tem demonstrado mais utilidade prática é o “cervex brush”, que permite uma colheita cervical única, do endocolo e do exocolo em simultâneo. A colheita do fundo de saco vaginal não tem utilidade em rastreio e deve apenas ser utilizada em caso de estenose vaginal que impeça a visualização do colo ou após hysterectomia.

Embora seja uma técnica de fácil execução, a citologia cervical tem numerosos passos, desde que se pratica até ao relatório final. Em qualquer deles pode ocorrer um erro que leva a um falso resultado. A maioria deles (2/3) ocorrem na altura da colheita. Esta pode ser inadequada por várias razões:

- má execução do esfregaço e/ou má fixação
- não ter sido feita directamente no exo e endocolo
- colheita insuficiente por características próprias da lesão, como acontece em lesões pequenas que descamam poucas células, as que apresentam queratinização à superfície, ou que se apresentam localizadas na parte alta do canal ou na periferia do colo, afastadas do orifício cervical externo.

A ausência de células endocervicais ou metaplásicas; a presença de inflamação ou sangue pode dificultar a interpretação do esfregaço e deve ser referido no relatório.

Os restantes erros (1/3) ocorrem no laboratório, durante o processo de leitura, devido à não identificação e/ou errónea interpretação de células atípicas presentes no esfregaço.

Os laboratórios devem ter mecanismos de garantia e controlo de qualidade.

Conclusões

O rastreio oportunístico:

- É o que se realiza durante a consulta de rotina.
- Tem por objectivo detectar lesão prémaligna ou maligna do colo do útero e é recomendável na ausência de programa de rastreio organizado.
- Nestas circunstâncias a realização conjunta da colpscopia ou teste de HPV aumenta o valor predictivo negativo para próximo dos 100%.
2.3.2 – Classificação Citológica de Bethesda

A classificação adoptada em 2001 é a que se recomenda para os relatórios citológicos, que para efeitos de prática ginecológica pouco difere da classificação prévia de 1991. No entanto, um aspecto conceptual importante consistiu na substituição da palavra “diagnóstico” por “interpretação” ou “resultado” sugerindo que a citologia não dá um diagnóstico definitivo. O diagnóstico final, que orientará a conduta a seguir, deve integrar sempre os dados clínicos e laboratoriais. Mantém-se a classificação principal das lesões intraepiteliais em baixo grau (LSIL) e alto grau (HSIL). A presença de células atípicas de significado indeterminado (ASCUS) passou a denominar-se ASC e foi subdividida em duas categorias: ASC-US e ASC-H (não é possível excluir uma lesão de alto grau). O termo AGUS foi substituído por “células glandulares atípicas” (AGC) e incluiu-se a categoria de “adenocarcinoma in situ endocervical” (AIS).

2.3.4 – Citologia Líquida

A citologia em meio líquido ou camada fina oferece uma série de vantagens sobre a citologia convencional, especialmente por melhorar a leitura dos esfregaços eliminando o sangue e outros artefatos, possibilidade de repetição de esfregaços e realização de outras técnicas diagnósticas (ex. teste de HPV). A citologia em meio líquido ou camada fina melhora também a sensibilidade, no entanto, não há actualmente evidência de que este facto seja clinicamente significativo. Um inconveniente traduz-se no seu de custo directo mais elevado.

2.4 – Detecção do HPV

2.4.1 – Introdução

A dificuldade em desenvolver métodos de grande escala para a detecção da presença do HPV radica, fundamentalmente, no facto da tecnologia necessária ser baseada na análise sequencial de ADN vírico. Estas análises até há pouco tempo davam respostas a centros especializados e com pessoal treinado. A progressiva implementação desta tecnologia colocou à disposição dos clínicos métodos fáceis, reprodutíveis e disponíveis comercialmente, como a captura híbrida, que embora não tenha a sensibilidade do PCR, apresenta bons resultados.

Independente do método utilizado, todas as técnicas se baseiam na especificidade da complementaridade entre os ácidos nucleicos. Uma sequência de ADN tem a capacidade de híbridar especificamente com outros ADNs e ARNs de modo tão específico que a uma determinada temperatura somente se formarão híbridos caso 100% das bases sejam complementares. O modo de detecção destes híbridos, a composição das sondas de ADN e a existência ou não de amplificação de sinal marcam as diferenças entre diversas técnicas. Os diversos subtipos de DNA viral podem ser avaliados separadamente, mas para baixar custos determina-se a presença do DNA por grupos de risco mais comuns: baixo risco (6,11,42,43 e 44) alto risco (16,18,31,33,35,39,42,45,51,56,58 e 68). Atendendo que o potencial oncológico significativo só é induzido pela presença do HPV de alto risco, na prática clínica, para o rastreio, diagnóstico ou seguimento das doentes só tem interesse avaliar a presença do HPV de alto risco.

Conclusões

Técnicas de detecção do HPV:

- As técnicas de biologia molecular mais correntes para determinação do HPV são o PCR e a Captura Híbrida.
- O PCR e a Captura Híbrida têm uma elevada sensibilidade.
- No método Captura Híbrida existem dois grupos de sondas de disponíveis – um para o grupo de vírus de baixo risco (6,11,42,43 e 44) de pouco interesse práctico e outro para o grupo de alto risco (16,18,31,33,35,39,42,45,51,56,58 e 68).
- Na prática clínica apenas se recomenda a pesquisa de HPV de alto risco

2.4.2 – Indicações para determinar HPV de alto risco

2.4.2.1 – Teste HPV no rastreio

A determinação do HPV tem um grande potencial como teste inicial de rastreio. São, no entanto, necessários conhecer os resultados de estudos populacionais, em curso, para demonstrar a sua utilidade na redução dos cancro invasivos, tal como foi evidenciado para a citologia. Para a detecção das lesões de alto grau necessitamos de um teste com alta sensibilidade e especificidade. Dada a história natural do HPV,
O teste do HPV está indicado no rastreamento de mulheres acima dos 30-35 anos. Existem estudos que demonstram um aumento de sensibilidade do rastreamento, quando em mulheres com mais de 30 anos, se utiliza o teste HPV associado à citologia, com uma pequena baixa da especificidade.

Dado o elevado valor predictivo negativo do teste HPV, o intervalo do rastreamento em mulheres com citologia e HPV de alto risco negativo, poderá ser alargado para 5 anos, melhorando a relação custo/benefício.

Estão a decorrer ensaios para estudar a utilidade do teste HPV, como teste inicial no rastreamento, com o objectivo de que só as mulheres com teste positivo necessitariam de citologia.

2.4.2.2 – Teste HPV em mulheres com citologia anormal

A orientação de conduta a seguir em mulheres com citologia de ASC-US é actualmente a principal indicação para o emprego do teste de HPV. O estudo ALTS demonstrou que cerca de 49% das ASC-US são HPV positivas. A utilidade de determinar o HPV nas LSIL é mais limitada, uma vez que cerca de 80% dos mesmos são HPV positivos.

A especificidade é maior em mulheres com mais de 30 anos, mantendo a mesma sensibilidade. Um teste negativo afasta com segurança uma lesão de alto grau.

2.4.2.3 – Teste HPV em mulheres com histologia Condiloma/CIN 1

Não há acordo sobre qual a melhor conduta em mulheres com diagnóstico histológico de Condiloma/CIN 1. O problema coloca-se dado que somente 10-20% delas vão progredir. Entre os co-fatores bem estabelecidos de progressão está a persistência de infecção pelo HPV. Para evitar o tratamento sistemático, muitas vezes desnecessário e não isento de morbidade, há quem proponha determinar o HPV e seguir a sua evolução para verificar a sua negativação ou persistência.

Em mulheres jovens selecionadas, a abstenção terapêutica com seguimento de evolução do HPV durante um período de 24 meses, pode ser uma opção válida antes de estabelecer um tratamento definitivo.

2.4.2.4 – Teste HPV no seguimento das lesões intraepiteliais tratadas

A determinação do HPV pode ser útil no seguimento de mulheres depois do tratamento da SIL. Vários trabalhos demonstraram que o HPV torna-se negativo nas lesões que foram extirpadas completamente, enquanto permanece positivo nas lesões persistentes ou recorrentes.

A sua negatividade, após o tratamento, permite devolver a mulher ao programa de rastreamento. Quando as margens da lesão excisada são negativas e o teste igualmente negativo, a probabilidade de recidiva é muito baixa, pelo que a realização do teste em casos de margem positiva pode ser de grande valia.

Na persistência ou recidiva a positividade do teste HPV anda entre 90 e 100%.

2.5 – Aplicação das técnicas de rastreamento

2.5.1 – Valor das técnicas de rastreamento

Nem a citologia, nem a análise do HPV, são técnicas de diagnóstico. A sensibilidade da citologia para lesão intraepitelial do colo está bem documentada.

Já foram abordados anteriormente os factores relacionados com a citologia, que limitam a sua sensibilidade. Estes dados explicam, em parte, que contínua a aparecer cancro do colo em populações com rastreamento organizado. No entanto, ao colocar o tema sensibilidade da citologia é necessário diferenciar a sensibilidade de uma citologia isolada, da sensibilidade de um programa de rastreamento citológico. A repetição de citologia permite detectar casos que escaparam a um exame prévio. Uma alta especificidade é também importante num programa de rastreamento populacional. Em estudos recentes (ver quadro 2.4.1.), a análise do ADN-HPV demonstrou uma melhor sensibilidade que a citologia para as lesões de alto grau, com uma especificidade aceitável, mas menor que a citologia. Em mulheres com citologia normal e com mais de 35 anos os falsos positivos são da ordem dos 3-10%. Infelizmente estes valores são maiores em mulheres mais jovens. O elevado número de mulheres jovens positivas para HPV, que não apresentam lesões cervicais e nunca o apresentarão, é a principal desvantagem do teste de HPV, nestas idades. Embora se designem estes casos como falsos positivos, isto não é de todo exacto pois trata-
se, na realidade de infecções transitórias que se resolvem espontaneamente. Caso se incluam as citologias de ASC-US como positivos a especificidade de citologia piora, em mulheres jovens. O valor preditivo negativo do teste de HPV é habitualmente de 98-99%. Este facto oferece uma grande segurança de que as mulheres HPV negativo não têm CIN de alto grau ou cancro cervical.

2.5.2 – Teste de rastreio ideal

O teste de rastreio ideal deverá ter, para além e uma elevada sensibilidade, um elevado valor preditivo positivo e selecionar exclusivamente as mulheres com doença significativa (CIN 2 -3 ou cancro) ou com potencial evolutivo. No entanto, tanto a citologia como a análise do ADN-HPV detectam um excesso de mulheres com resultados positivos ou não concludentes (ASC-US, LSIL), lesões não significativas, que regridem espontaneamente. Este facto leva a uma elevada sobrecarga assistencial para o seu diagnóstico e tratamento, com aumento da ansiedade para as utentes.

No sentido de melhorar a especificidade e o valor preditivo positivo, estão a ser investigados novos marcadores moleculares que sejam indicadores de doença significativa e com potencial de progressão.

A detecção de integração do genoma do HPV, pode ser um parâmetro útil para valorizar o risco de progressão das lesões intraepiteliais. Outro parâmetro que está a ser investigado é a detecção de transcrição activa de oncogenes do HPV ou das proteínas resultantes da sua expressão. Do mesmo modo, a sobreexpressão de p16 tem sido detectada unicamente nas células basais ou parabasais de preparações histológicas ou citológicas das lesões induzidas pelo HPV que mostram desregulação celular pela expressão de oncogenes virais.

### Conclusões

**Valor dos testes de rastreio:**

- A sensibilidade da citologia é cerca de 75%.
- A citologia enquadrada num programa de rastreio organizado alcança uma sensibilidade mais elevada.
- O teste HPV tem uma sensibilidade mais elevada que a citologia.
- O teste HPV tem um valor preditivo negativo cerca de 100% para HSIL/ Carcinoma.
RASTREIO E DIAGNÓSTICO

2.5.3 – Rastreio citológico

2.5.3.1 – Início do rastreio

Considerando que o risco de lesão cervical significativa (CIN 2-3 ou cancro) nos primeiros anos após o início da exposição ao HPV é baixo, aconselha-se iniciar o rastreio 3 anos após a primeira relação sexual.

Em programa organizado, após os 25 anos, desde que tenha havido relações sexuais.

2.5.3.2 – Intervalo do rastreio

Em programa de rastreio organizado as recomendações internacionais vão no sentido de que a citologia deve ser efectuada de 3 em 3 anos. Verifica-se no entanto que o número de falsos negativos diminui com a repetição um ano após a primeira colheita. Em rastreio oportunístico o intervalo de repetição da citologia depende da qualidade da citologia prévia, a idade e o nível de risco. Aconselha-se uma citologia anual. Após 3 citologias anuais satisfatórias e negativas pode considerar-se a sua repetição cada 3 anos. Deve-se encurtar o intervalo das colheitas e manter a anuidade quando há comportamentos de risco e nas imunocomprometidas.

2.5.3.3 – Fim do rastreio

Nas mulheres regularmente rastreadas com citologias repetidas, negativas e satisfatórias, tem sido aconselhado terminar o rastreio aos 65 anos. No entanto, alguns artigos recentes aconselham o seu prolongamento até aos 70 anos.

2.5.3.4 – Rastreio após hysterectomia

Não é aconselhado continuar o rastreio numa mulher submetida a uma hysterectomia total por patologia benigna. Nas submetidas a uma hysterectomia subtotal deve-se continuar com rastreio idêntico às não operadas. Após uma hysterectomia por CIN, o rastreio citológico deve continuar dado o risco de neoplasia intraepitelial vaginal (VAIN) especialmente ao nível da cúpula.

Conclusões

Em rastreio oportunístico aconselha-se uma citologia anual. Após 3 citologias anuais satisfatórias e negativas pode considerar-se a sua repetição cada 3 anos. Deve-se encurtar o intervalo das colheitas e manter a anuidade quando há comportamentos de risco e nas imunocomprometidas.

Conclusões

O rastreio deve terminar aos 65-70 anos em mulheres regularmente rastreadas com citologias repetidas, negativas e satisfatórias.

Conclusões

O rastreio nas mulheres hysterectomizadas deve ter a seguinte orientação:

- Histerectomia por patologia benigna – não realizar.
- Histerectomia subtotal – igual às não operadas.
- Histerectomia por CIN – manter rastreio da vagina.

Recomendações para o RASTREIO POPULACIONAL (ORGANIZADO)

- Idade 25-64 anos
- Intervalo: citologia cada 3 anos, após 2 resultados anuais, satisfatórios e negativos
- Teste de HPV aos 35 anos. Se tudo negativo passar o intervalo de rastreio para 5 anos. (Opção sujeita a validação e disponibilidade económica)
2.5.4 – Conduta diagnóstica após uma citologia anormal

2.5.4.1 – Atipia de células escamosas, de significado indeterminado (ASC-US)

A incidência de patologia significativa em mulheres portadoras de citologia com ASC-US é variável, consoante os critérios adoptados pelo citologista. Na maior parte dos casos trata-se de processos benignos, decorrentes de processos inflamatórios ou atróficos, como é mais frequente após a menopausa.

A necessidade de exames complementares é discutível, dependendo do custo dos mesmos e respectiva acessibilidade.

Dependendo do grau de ansiedade da mulher, facilidade de realização de colposcopia ou do teste HPV, várias opções são possíveis:

1. Colposcopia – Esta conduta leva ao esclarecimento mais rápido da situação, mas implica sobrecarga assistencial, atendendo ao número elevado de mulheres que fará o exame sem patologia significativa.

2. Repetir citologia (dentro de 4 a 6 meses) – Regresso ao ritmo normal do rastreio caso a citologia seja normal ou realização de colposcopia caso mantenha a ASC-US ou revele outro tipo mais grave de lesão (opção aceitável caso o grau de ansiedade da mulher não seja significativo)

3. Realização do teste HPV de alto risco – Realização de colposcopia caso seja positivo ou repetição de citologia 1 ano depois caso seja negativo (a associação do teste HPV aumenta o valor predictivo negativo)

Conclusões

Nas mulheres com ASC-US, 3 opções são possíveis:

- Colposcopia – Esclarecimento mais rápido, mas é uma conduta excessiva para um número significativo de mulheres.
- Repetir citologia dentro de 4 a 6 meses – Opção aceitável caso o grau de ansiedade da mulher o permita
- Realização do teste HPV de alto risco – Boa relação custo/benefício.

Nota: Grávidas e mulheres com imunodepressão – colposcopia obrigatória.

2.5.4.2 – Lesão escamosa de baixo grau (LSIL)

Nestas mulheres está sempre indicado realizar uma colposcopia, não só para despistar uma lesão mais avançada, o que acontece em 20-25% dos casos, mas também para detecção de patologia associada ao HPV e para orientação terapêutica. Em mulheres com mais de 35 anos, se não for fácil realizar uma colposcopia, a realização do teste HPV pode ser útil para discriminar os falsos positivos da citologia, atendendo ao elevado valor predictivo negativo do teste.

Conclusões

- Nas mulheres com citologia de LSIL, a realização de uma colposcopia é a actuação mais adequada.

2.5.4.3 – Lesão escamosa de alto grau (HSIL) e ASC-H

As mulheres com citologia de HSIL devem ser avaliadas por colposcopia. As mulheres com ASC-H têm também indicação para colposcopia. Calcula-se que podem representar 5 a 10% das doentes com ASC e mais de 10% das ASC-H correspondem a lesões de alto grau.

Conclusões

- Nas mulheres com HSIL ou ASC-H a colposcopia é mandatória.

2.5.4.4 – Atipia de células glandulares (ACG) e Adenocarcinoma in situ (AIS)

Nas grávidas e imunodeprimidas uma citologia de ASC-US requer sempre avaliação colposcópica.

Na menopausa, com evidência de atrofia, está indicado tratamento estrogénico prévio, antes de repetir a citologia.
2.6 – Colposcopia

O estudo colposcópico permite a identificação das características subtils dos epitélios, que são a expressão de alterações patológicas, não observáveis à vista desarmada. A colposcopia consolidou-se como parte fundamental do protocolo do diagnóstico das lesões intraepiteliais e do cancro microinvasivo do tracto genital inferior, bem como para a sua vigilância.

2.6.1 – Bases histológicas

Para compreender o significado das imagens colposcópicas é imprescindível conhecer a histologia do tracto genital inferior normal e patológico, já que constituem o substrato das imagens observadas.

A luz que incide sobre o epitélio, penetra através dele até ao estroma. A coloração da luz reflectida está relacionada com a vascularização do estroma e a espessura do epitélio, que actua como um filtro à passagem da luz. Uma coloração branca deve-se à existência de alterações epiteliais que impedem a passagem da luz até ao estroma.

É um sinal pouco específico, que pode ser provocado por diversas situações clínicas: 1 – paraqueratose ou hiperqueratose, 2 – acantose, - aumento da densidade nuclear ou 4 – infiltração inflamatória do estroma. No entanto, é muito útil pois permite delimitar com toda a precisão a área anormal.

Na história natural dos tumores epiteliais malignos há 2 fases bem diferenciadas Na primeira fase – intraepitelial – as células neoplásicas mostram um aumento da sua densidade nuclear. O crescimento é lento, linear, já que a taxa de proliferação se equilibra com a taxa de morte celular ou apoptose, podendo persistir assim durante meses ou anos – carecem de potencial metastático. A segunda fase, angiogénica, é provocada pela maior expressão dos factores de crescimento do endotélio vascular. Caracteriza-se pelo crescimento celular rápido, exponencial, pela capacidade de invasão e produção de metástases.

A colposcopia permite diferenciar estas 2 fases. A intraepitelial traduz-se pela observação de lesões de cor branca, com imagens de mosaico e/ou pontuado caso as alterações epiteliais se acompanhem de papilas vascularizadas do estroma. Caso haja envolvimento das glândulas, observam-se orifícios glandulares com anéis brancos ou gotas brancas.

A segunda fase, angiogénica, traduz-se pela observação de uma vascularização irregular ou atípica, que constitui um sinal colposcópico bem conhecido, característico do aparecimento de uma lesão mais grave.

Conclusões

- O conhecimento da histologia e história natural do cancro do colo estão na base da eficácia da colposcopia.
2.6.2 – Indicações da colposcopia

A colposcopia está indicada:

1 – Estudo diagnóstico de uma citologia anormal.
2 – Mulheres com teste HPV positivo, com mais de 30 anos.
3 – Complemento de exame ginecológico em rastreio oportunista.
4 – Colo clinicamente suspeito, mesmo se citologia normal.
5 – Avaliação de lesões de vagina, vulva e ânus.
6 – Vigilância (sem tratamento) de mulheres seleccionadas com diagnóstico de CIN1.
7 – Vigilância após tratamento de CIN ou cancro.

2.6.3 – Objectivo do estudo colposcópico

No rastreio oportunista o objectivo da colposcopia é aumentar a sensibilidade da citologia.

Na avaliação diagnóstica de uma citologia anormal o estudo colposcópico tem por finalidade:

1 – Identificar a lesão, principalmente a lesão mais grave.
2 – Excluir existência de invasão.
3 – Estabelecer o grau da lesão.
4 – Determinar as características da lesão: topografia, extensão e envolvimento glandular.
5 – Diagnosticar neoplasias multicêntricas.
6 – Selecionar a conduta terapêutica.

2.6.4 – Classificação e terminologia da colposcopia

A terminologia colposcópica recomendada é a que foi ratificada pelo Comité de Nomenclatura da Federação Internacional de Patologia Cervical e Colposcopia no Congresso de Barcelona de 2002:

1. Achados colposcópicos normais

A. Epitélio escamoso original
B. Epitélio colunar
C. Zona de transformação

Tipo 1 – localizada no exocolo e totalmente visível.
Tipo 2 – com um componente endocervical e totalmente visível.
Tipo 3 – com um componente endocervical, não totalmente visível.

2. Achados colposcópicos anormais

A. Epitélio acetobranco
B. Ponteado
C. Mosaico
D. Iodonegativo
E. Vasos atípicos

3. Características colposcópicas sugestivas de lesão de baixo grau (alterações minor)

A. Superfície lisa com bordo externo irregular
B. Área acetobranca mínima, que aparece lentamente e desaparece rapidamente
C. Leve positividade ao iodo, com frequência parcialmente mosqueada
D. Ponteado fino e ou mosaico fino - regulares

4. Características colposcópicas sugestivas de lesão de alto grau (alterações major)

A. Superfície geralmente lisa com bordo exterior bem definido
B. Área acetobranca densa, com aparecimento rápido e que desaparece lentamente (branco ostra)
C. Coloração acetobranca densa nos orifícios glandulares
D. Área iodonegativa, de aspecto amarelo ou branco intenso
E. Ponteado grossa e mosaico extremo e irregular, com losangos de diferentes tamanhos
F. Área acetobranca densa no epitélio colunar pode indicar lesão glandular

5. Características colposcópicas sugestivas de cancro invasivo

A. Superfície irregular, erosa ou ulcerada
B. Área acetobranca densa
C. Ponteado e mosaico extensos, e irregulares
D. Vasos atípicos

6. Colposcopia insatisfatória

A. Junção escamocolunar invisível
B. Associação com traumatismo, inflamação ou atrofia que impeça uma correcta avaliação
C. Não visualização do colo

7. Outros achados (miscelânea)

A. Condilomas
B. Queratose
C. Erosão
D. Inflamação
E. Outros
• Atrofia
• Deciduo
• Pólipo

Nota: Embora esta classificação traga poucas novidades em relação à classificação prévia (Roma 1990), tem especialmente em conta a topografia da zona de transformação (ZT), diferenciando três tipos:

Tipo 1 – Localizada no exocolo e totalmente visível
Tipo 2 – Com extensão endocervical mas totalmente visível
Tipo 3 – Com componente endocervical não visível na sua totalidade

Neste último caso, ou quando a junção escamocolunar não é visível, a colposcopia é considerada insatisfatória. A classificação tem em conta uma série de características das imagens colposcópicas, que permitem diferenciar-as em alterações minor, major ou sugestivas de invasão que correspondem, em geral, com lesões de baixo grau, alto grau ou cancro invasivo.
RASTREIO E DIAGNÓSTICO

Estudos mais recentes, com colposcopia digital, têm mostrado que existe uma associação entre as características e topografia das lesões colposcópicas e o seu grau histológico. Com frequência as SIL de baixo grau, são de pequeno tamanho e localizam-se no exocolo, na periferia de uma ectopia / ZT. Pelo contrário, as SIL de alto grau são mais extensas, localizando-se no exocolo numa posição central, contactando com o orifício externo. Uma alteração acetobranca densa no epitélio glandular pode ser indicativa de patologia glandular. No cancro invasivo as imagens são sangrantes, muito extensas e complexas e o envolvimento do endocolo é quase constante.

2.6.5 – Indicações para biópsia dirigida, estudo do endocolo e conização diagnóstica

A biópsia dirigida, está indicada em todas as colposcopias anormais com alterações major.Também se devem biopsar alterações minor em mulheres com citologias de HSIL, ASC-H ou AGC e nas mulheres com citologia LSIL, para excluir uma lesão mais grave, antes de aconselhar seguimento sem tratamento. O estudo do endocolo, por microcolpohisteroscopia, citologia com “citobrush” ou curetagem do canal cervical, está indicado em:

1 – Colposcopia com zona de transformação anormal (ZTA) que penetra no endocervix
2 – Citologia de LSIL e colposcopia insatisfatória
3 – Citologia de HSIL e colposcopia normal ou insatisfatória
4 – Citologia com células glandulares atípicas ou adenocarcinoma
5 – Antes de indicar um tratamento destrutivo
6 – Após praticar uma conização (opcional)

A conização diagnóstica, pode estar indicada nas seguintes situações:
1 – Lesões endocervicais
2 – Estudo do endocolo com diagnóstico de SIL
3 – Citologia do LSIL persistente, com colposcopia e estudo do canal normal
4 – Citologia de HSIL, ou microinvasão, com colposcopia normal ou anormal e biopsia não concordante
5 – Microinvasão em pequena biopsia
6 – Citologia com atípia de células cilíndricas ou adenocarcinoma (na ausência de Ca invasor). Neste caso a maioria dos autores prefere uma conização com bisturi clássico, seguido de curetagem do canal.

2.6.6 – Fiabilidade da colposcopia

A fiabilidade da colposcopia para diferenciar o epitélio normal do anormal. No entanto a especificidade é melhor para distinguir as lesões de LSIL das lesões de HSIL, em relação à diferenciação entre epitélio normal e anormal, o que dá validade às características distintivas entre as alterações major, próprias das HSIL / cancro, em relação às alterações minor próprias das LSIL.

Conclusões
• A biópsia dirigida tem que ser representativa da lesão mais grave que a doente a apresenta.
• O estudo do endocolo é indispensável, sempre que há suspeita de envolvimento do canal cervical.
• A conização diagnóstica está indicada sempre que a colposcopia não é suficiente para chegar ao diagnóstico.

2.6 – Estudos dos parceiros sexuais

Os parceiros sexuais de doentes com lesões clínicas de HPV, devem ser examinados para afastar a presença de condilomas acuminados, o que ocorre em 2/3 dos mesmos. As lesões sub clínicas do pénis encontram-se com frequência em parceiros sexuais de mulheres com SIL. São visíveis após aplicação de ácido acético, constituindo este grupo um reservatório de infecção. De acordo com as recomendações do CDC, o exame sistemático dos parceiros sexuais de mulheres com SIL é desnecessário. Desconhece-se se as pacientes com infecção subclínica são tão contagiosas como os doentes com condilomas e não há evidência que o tratamento dos homens com infecção não clínica reduza a taxa de recorrência das lesões cervicais na mulher.

Conclusões
• A observação dos parceiros sexuais é recomendada apenas nas doentes com condilomas acuminados.

Conclusões
• A colposcopia tem uma sensibilidade alta e uma especificidade baixa. Permite-nos apenas a presunção diagnóstica.

EFICÁCIA DA COLPOSCOPIA / BIÓPSIA

<table>
<thead>
<tr>
<th>DIAGNÓSTICO</th>
<th>SENSIBILIDADE</th>
<th>ESPECIFICIDADE</th>
<th>VALOR PREDICTIVO POSITIVO</th>
<th>VALOR PREDICTIVO NEGATIVO</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Normal//Anormal</td>
<td>95% (87-99%)</td>
<td>45% (23-87%)</td>
<td>82% (53-96%)</td>
<td>79% (52-99%)</td>
</tr>
<tr>
<td>Normal - LSIL/HSIL - Ca</td>
<td>79% (64-99%)</td>
<td>67% (30-93%)</td>
<td>57% (20-84%)</td>
<td>85% (68-97%)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Mitchell e al 1998
CAPÍTULO 3

TRATAMENTO E VIGILÂNCIA
3.1 – Tratamento dos condilomas

O tratamento será determinado por uma série de factores como:

1 – Quadro clínico da infecção (tamanho e distribuição anatómica das lesões, extensão da doença, grau de queratinização das mesmas, tempo de evolução e resistência a outros tratamentos)
2 – Estado imunitário do hospedeiro
3 – Eficácia, disponibilidade e facilidade de aplicação do método
4 – Toxicidade
5 – Custo
6 – Preferência das doentes.

Embora possa existir uma regressão espontânea, a tendência generalizada é tratar os condilomas com o objectivo de controlar a doença, aliviar a ansiedade do doente e melhorar a sua autoestima. Outro motivo de tratamento é possibilidade que a lesão contenha vírus oncogénicos, embora isso seja pouco frequente. Em geral nas lesões iniciais, pequenas e pouco extensas, deve efectuar-se um tratamento médico, enquanto que nas lesões antigas, extensas e recidivantes deve ser empregue tratamento cirúrgico. Em lesões muito extensas pode realizar-se um tratamento misto, cirúrgico e médico.

3.1.1 – Métodos terapêuticos administrados pelo doente

Só para lesões genitais externas.

- **Podofilotoxina** a 0,5% local 2 vezes/dia, durante 3 dias consecutivos, seguida de 4 dias sem tratamento, repetindo-se até 4 ciclos (4 semanas). É eficaz em lesões cutâneas vulvares de extensão limitada. O risco de toxicidade sistémica é baixo, podendo provocar irritação local leve. Está contra-indicada em lesões mucosas e durante a gestação. A Podofilotoxina a 0,15% em creme é eficaz em condilomas anais. (ver quadro 3.1.1.).

- **Imiquimod** – não destrói as lesões, mas induz a secreção local de citocinas, especialmente interferão alfa, que contribui para a eliminação das lesões ao potenciar a imunidade local. Aplica-se sobre as lesões, em forma de creme a 5% ao deitar, 3 vezes/semana, durante um período máximo de 16 semanas. Deve ser realizada uma lavagem com água e sabão no dia seguinte. O desaparecimento dos condilomas dá-se após 8-10 semanas de tratamento ou antes, em algumas ocasiões. Os efeitos adversos são leves e bem tolerados, embora por vezes seja descrita uma dor local e eritema. Ao manter um estado de imunidade favorável, as recorrências são menores do que com a Podofilotoxina.

- **Podofilino** – actualmente contraindicado pela toxicidade e alterações histológicas e colposcópicas

- **Ac. Tricloroacético** – utilizável em casos muito seleccionados

3.1.2 – Métodos terapêuticos administrados pelo médico

Os métodos terapêuticos recomendados pelo CDC a serem administrados pelo médico, como a crioterapia, a cirurgia laser, a cirurgia com bisturi clássico ou a electrocoagulação, devem ser aplicados por um especialista experiente nestes métodos e de preferência em centros especializados.

Outros tratamentos, em localizações infrequentes, como os CA do meato uretral ou do ânus, que por vezes necessitam de anestesia regional ou geral, devem ser efectuados em meio hospitalar.

Em certos casos será necessária uma colaboração multidisciplinar. Em pequenos CA também tem sido usado o ácido tricloroacético.

3.1.3 – Seguimento das doentes tratadas e seus parceiros

Após o tratamento e desaparecimento dos CA deve realizar-se um controlo periódico, sendo o primeiro aos 3 meses, momento onde se encontram mais recidivas.

No que diz respeito aos parceiros sexuais é recomendável um exame dos genitais externos e ânus por um especialista. A mulher, parceira
CONSENSO EM PATOLOGIA CERVICO-VULVOVAGINAL

sexual de um doente com CA, deve ser examinada por um ginecologista, não só para a detecção do CA mas também qualquer outra doença de transmissão sexual associada, e deve realizar uma coliteologia.

Após o tratamento de ambos e desaparecimento das lesões visíveis, deve ser explicado que o HPV não foi eliminado e que a utilização de preservativos pode diminuir, se bem que não elimina, o risco de transmissão a parceiros não infectados.

Conclusões

- A mulher e parceiro tratados por condiloma acuminado devem ter controlo periódico, o primeiro dos quais 3 meses após o tratamento.

3.2 – Tratamento das lesões intraepiteliais

Toda a lesão de alto grau diagnosticada por biópsia deve ser tratada para evitar a sua progressão. O tratamento deve ser excisional, para afastar uma eventual microinvasão inesperada, que está presente em 1% dos casos.

Não há acordo sobre a melhor conduta, em mulheres jovens com o diagnóstico de LSI – observação ou tratamento? Os tratamentos podem ser excisionais (ansa diatérmica, conização laser ou a frio), destrutivos ( vaporização laser, crioterapia ou electrocoagulação) ou mistos quando se utilizam as 2 modalidades já discriminadas na mesma sessão.

O risco de doença persistente relaciona-se com o tamanho da lesão. Por esse motivo as lesões que afectam mais de 2 quadrantes devem ser tratadas preferencialmente com exérese e seguidas adequadamente.

Não está justificado o tratamento imediato sistemático, com exérese da ZT, a todas as mulheres com citologia anormal (“see and treat”), dado o elevado número de tratamentos desnecessários que resulta com este procedimento. Previamente deve ser realizado um estudo com colposcopia/biópsia. Apenas numa mulher com citologia HSIL e colposcopia com alterações major, poderá ser omitida a biopsia e realizar de imediato a exérese de toda a zona de transformação.

A histerectomia total não se justifica como tratamento primário das lesões intraepiteliais. Uma indicação pouco frequente, na pós-menopausa, é a existência de uma atrofia vaginal com útero pequeno, que torna difícil a realização de uma conização. Neste caso deve ser afastado a possibilidade de carcinoma invasivo por curetagem ou citologia do endocolo. Menos justificáveis são as indicações por esterilização ou perante uma atitude psicológica da doente.

As observações fazem-se cada 6 meses durante 2 anos. Caso a lesão aumente de tamanho ou mostre sinais de agravamento (alterações major) pratica-se uma nova biópsia. As doentes com persistência de infeccão requerem uma avaliação individualizada. Perante a imposibilidade de assegurar uma vigilância adequada é preferível optar pelo tratamento. Quando se opta pelo tratamento, este pode ser:

- Destrutivo – Colposcopia / citologia / histologia concordantes, lesão totalmente visível e colposcopista experiente
- Excisional ou misto – outras situações

Conclusões

A orientação terapêutica das lesões de baixo grau não é uniforme:
- Vigilância – mulheres com menos de 35 anos, sem factores de risco acrescidos e desde que haja segurança diagnostica.
- Tratamento destrutivo, excisional ou misto - situações correntes

3.2.2 – Conduta terapêutica em mulheres com CIN2 e CIN 3

Nestas lesões é sempre preferível um tratamento excisional, já que este permite o estudo histológico e exclusão de um carcinoma invasor inesperado. As técnicas destrutivas só têm indicação a título excepcional, em lesões pequenas, após um completo estudo pré-terapêutico por especialista experiente em patologia cervical, que inclui o estudo do endocervix por raspagem ou citologia e uma avaliação individualizada que assegure um correcto seguimento.

À conização diagnóstica considera-se terapêutica quando reúne as seguintes condições:

- Margens endocervicais, exocervicais e profundas livres de lesão
- Curetagem e/ou citologia da parte alta do canal negativas, realizadas após conização.
3.2.3 – Conduta terapêutica em mulheres com Adenocarcinoma In Situ

Trata-se de uma lesão multifocal, cuja localização pode estar a qualquer altura do endocolo. A literatura é muito diversificada quanto a propostas de tratamento, embora o tratamento mais recomendado seja a histerectomia total. Tem-se verificado uma incidência crescente em nulliparas e mulheres que pretendem voltar a engravidar. Esse facto levou a que muitas optassem por ficar em vigilância após conização, aumentando o conhecimento sobre os factores de risco de recidiva.

Recomenda-se que a conização seja realizada à bisturi, para permitir um cone/biópsia com boa representação do endocolo (cerca de 2 cm) e não comprometer a leitura das margens. O uso de outras técnicas de conização (ansa, LETTZ ou LASER) pode ser efectuada por especialista muito experiente. O endocolo restante deve ser avaliado no mesmo acto cirúrgico por curetagem ou citologia. A avaliação histológica da peça operatória deve ser exaustiva, com particular atenção à extensão das lesões, multifocalidade e estado das margens.

Alguns autores preconizam a realização da histerectomia após a consunção do parto desejado. Trata-se de uma atitude muito controvertida e sem grande fundamentação científica, atendendo que as recidivas acontecem na maior parte dos casos nos primeiros 6 meses após a conização e em 80% dos casos no primeiro ano. A histerectomia ou outros tipos de tratamento devem ser considerados em função da avaliação e vontade da doente.

3.2.4 – Vigilância pós-tratamento das lesões cervicais intraepiteliais

O seguimento pós tratamento é, provavelmente, a parte do protocolo a que se presta menor atenção, pela falsa crença de que uma vez tratada a lesão, o risco de cancro invasivo foi eliminado. No entanto esse risco está aumentado até 20 vezes, quando comparado com as mulheres que apresentam citologias sempre negativas.

Por outro lado, 5 a 10 % das doentes vão apresentar persistência ou recidiva da lesão. No seguimento pós tratamento, os melhores resultados para detectar a persistência ou recorrência da neoplasia conseguem-se mediante o emprego conjunto da citologia e colposcopia.

O primeiro controlo deve realizar-se empregando ambas as técnicas, e caso sejam normais os controlos posteriores poderão ser só com citologia.

Ultimamente tem sido proposta a determinação do HPV aos 6 meses, que se tem mostrado predominantemente negativo nas lesões completamente excisadas, ao passo que é sempre positivo quando há persistência da lesão e/ou recorrência. Note-se que um teste de HPV positivo não significa necessariamente persistência ou recorrência de lesão.

O seguimento pós tratamento excisional da SIL depende das margens da ressecção. Uma margem positiva não é equivalente a lesão residual, pois só 15 a 20% das doentes com margens afectadas apresentam lesão em peça de histerectomia posterior. Uma margem positiva excisional é facilmente controlável por colposcopia e citologia. No entanto uma margem positiva na parte superior do cone, ou na margem profunda ao nível dos recessos glandulares, traz uma dificuldade ao controlo, atendendo que o processo de cicatrização pode esconder tecido neoplásico, que escapa às técnicas de detecção, podendo assim evoluir para cancro invasor.

A reconização está indicada quando as margens superiores e/ou profundas da peça de conização são atingidas e há persistência de SIL. Quando se verifica impossibilidade técnica para a sua execução e na ausência de suspeita de carcinoma invasor, é admissível a realização de histerectomia. Esta conduta deve no entanto ser individualizada, devendo valorizar-se o teste do HPV, caso a doente ainda deseje uma gravidez.

3.2.5 – Tratamento do VAIN

O tratamento das lesões intraepiteliais de alto grau da vagina deve ser realizado com métodos excisionais, permitindo avaliação histológica da peça e exclusão de lesão invasiva. A exérese deve ser complementada por técnica destrutiva no caso de lesão extensa ou de difícil acesso onde se exclui previamente invasão.

3.2.6 – Tratamento do VIN

O tratamento do VIN requer experiência clínica para excluir com segurança uma doença invasiva, que pode passar despercebida ou ser insuficientemente tratada especialmente quando se opta por tratamentos destrutivos (crioterapia ou laser).

O tratamento na mulher prémenopausica com VIN III tipo basaloide ou condilomatoso, pode ser conservador, dada a alta taxa de regressão espontânea e o baixo risco de progressão para cancro invasor.

O VIN III da mulher idosa – tipo diferenciado, deve ser excisado, dado o elevado potencial de malignização e o risco de existência de doença invasiva oculta (12 a 23 %).
Esta lesão é habitualmente unifocal.
As "lesões de baixo grau" da vulva não apresentam risco de evolução, não devendo portanto ser submetidas a qualquer tipo de tratamento. Os tratamentos de eleição são:

1) Exérese simples da lesão
2) Vulvectomia cutânea parcial ou total – em função da extensão das lesões
3) Destruição com crioterapia ou laser
4) Combinação de técnicas excisionais e destrutivas.

O seguimento pós tratamento realiza-se mediante avaliação clínica-vulvoscópica e eventual biopsia de áreas anormais, cada 4-6 meses, durante pelo menos 2 anos.

Conclusões
- O tratamento recomendado para a VIN 3 é excisional.
- As lesões de menor gravidade devem ter objecto de atitude conservadora, com vigilância regular e controlo dos mecanismos de irritação local.

3.3 – Novos tratamentos e vacinas

Com a intenção de melhorar o tratamento das distintas formas de expressão da infecção por HPV, estão a ser investigadas novas armas terapêuticas, como a fotodinâmica, a genética e o desenvolvimento de novos medicamentos imunomoduladores derivados do Imiquimod. No entanto o objectivo prioritário e um dos principais benefícios esperados da investigação sobre HPV será o desenvolvimento de vacinas eficazes.

O objectivo da vacina é duplo: profiláctico para evitar a infecção e terapêutico que impeça a progressão das lesões precursoras.

Em Novembro de 2002, Koutsky e col. publicaram o primeiro ensaio duplamente cego com uma vacina profiláctica. A administração de uma vacina para o HPV 16 em mulheres jovens reduziu a incidência da infecção por HPV 16 e de neoplasia intraepitelial pavimentosa em 100%. Este trabalho, traz a esperança da redução ou mesmo erradicação do cancro cervical.

As vacinas terapêuticas estão a ser investigadas a partir as propriedades imunogénicas das proteínas dos genes precoces, E6 e E7 do HPV, que persistem após a integração viral e são um elemento necessário da oncogénese. Os resultados conhecidos não permitem tirar inferências sobre a validade do seu uso.

Conclusões
- Os resultados conhecidos sobre os ensaios com as vacinas profilácticas para a infecção por HPV são altamente promissores.
CAPÍTULO 4

SITUAÇÕES ESPECIAIS
4.1 – Imunossupressão e HIV

As mulheres imunodeprimidas, quer pela infecção pelo HIV, quer por tratamentos imunosupressores, têm um risco mais elevado de desenvolver uma infecção pelo HPV, nas suas formas clínicas e subclínicas. Estão mais sujeitas a que a infecção seja mais extensa e evolua mais rapidamente. Por exemplo o condiloma gigante de Buschke-Lowenstein é mais frequente nesta e outras mulheres.

As lesões precursoras, especialmente, do colo do útero são mais frequentes e avançadas, e progridem mais rapidamente, sendo também mais frequentes as recidivas e os insucessos terapêuticos. As doentes de mais alto risco são aquelas com níveis baixos de CD4 (menos de 200) e as que apresentam uma alta carga viral de HIV.

A avaliação de mulheres HIV positivas deve incluir um exame ginecológico completo, citologia e colposcopia, que devem ser repetidos após 6 meses. Caso não haja detecção de qualquer lesão, pode ser controlada anualmente. Na presença de qualquer anormalidade citológica, a doente deve ser submetida a avaliação colposcópica imediata.

Na vigilância de uma mulher HIV positiva após tratamento de lesão intraepitelial, preconiza-se um aumento da frequência das observações, tendo em conta o grau de imunodeficiência apresentado.

4.2 – Gravidez

Na primeira consulta de gravidez deve ser efectuada uma citologia a todas as grávidas que o não fizeram no ano anterior, salvo se estiverem inseridas em programa de rastreio.

Uma citologia de SIL requer um estudo diagnóstico com colposcopia, semelhante ao praticado numa mulher não grávida.

O resultado da detecção, durante a gravidez, de ADN do HPV no colo ou vagina não devem modificar a conduta e tipo de parto a realizar.

Nos dois primeiros trimestres da gravidez existe uma resposta imunológica enfraquecida contra o HPV, que explica a maior frequência de persistência durante a gravidez. No entanto esta fraca resposta recupera-se de forma intensa no início do terceiro trimestre e acentua-se no pós-parto, com um desaparecimento muito frequente da infecção.

O risco de transmissão vertical ou de infecção persistente no recém-nascido são muito baixos.

A estratégia de diagnóstico e tratamento das lesões intraepiteliais do colo na gravidez está definida no Consenso de Ginecologia Oncológica de 2003.

Conclusões

As imunodeprimidas (HIV e tratº imunosupressor) têm maior risco de infecção por HPV;

- As lesões pré-invasivas têm maior potencial evolutivo.
- Merecem maior cuidado as doentes com níveis de CD4 inferior a 200 e as que têm alta carga viral de HIV.
- O exame destas mulheres deve incluir: exame ginecológico, citologia e colposcopia.

Conclusões

Na gravidez recomenda-se:

- Citologia na primeira consulta, salvo se a tiveram feito no ano anterior ou façam parte de programa de rastreio.
- Uma citologia de SIL requer um estudo diagnóstico com colposcopia, semelhante ao praticado numa mulher não grávida.
- O risco de transmissão vertical do HPV ou de infecção persistente no recém-nascido são muito baixos.
- A estratégia de diagnóstico e tratamento das lesões intraepiteliais do colo na gravidez está definida no Consenso de Ginecologia Oncológica de 2003.
References