



**SPG**

SOCIEDADE  
PORTUGUESA DE  
GINECOLOGIA



# Consenso

sobre infecção por HPV e neoplasia  
intraepitelial do colo vulva e vagina

2014



Coimbra, 22 de Fevereiro de 2014

**Organização:**

Sociedade Portuguesa de Ginecologia - Secção Portuguesa de Colposcopia e Patologia Cervico-vulvovaginal

**Coordenação e Redacção:**

José Alberto Fonseca Moutinho

**Participantes:**

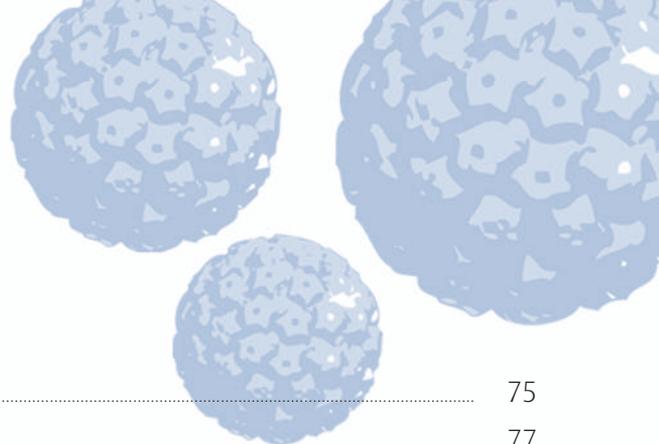
Adelaide Vitorino; Amália Pacheco; Amélia Pedro; Ana Matos; Ana Paula Moniz; Ana Quintas; Anabela Colaço; Cândida Pinto; Claudia Marques; Conceição Saldanha; Conceição Telhado; Daniel Pereira da Silva; Fernando Mota; Helena Santos Pereira; Helena Solheiro; Henrique Nabais; João Saraiva; Jorge Borrego; José Manuel Cabral; José Maria Moutinho; Madalena Nogueira; Margarida Barros; Margarida Mendes Almeida; Maria Carmo Cruz; Maria Helena Nascimento; Olga Ilhéu; Paulo Aldinhas; Pedro Vieira Baptista; Rita Sousa; Rui Ramos; Teresa Fraga; Teresa Rebelo; Tereza Paula Gomes; Vicente Gonçalves; Virginia Monteiro; Vitor Rodrigues; Zélia Gomes.

|  |    |
|--|----|
| <b>Introdução</b> .....  | 11 |
| <b>Prevenção Primária e Secundária</b> .....   | 13 |
| Prevenção Primária.....  | 15 |
| Prevenção Secundária.....  | 15 |
| Testes de Rastreio.....  | 15 |
| Citologia.....   | 15 |
| Teste de HPV.....  | 16 |
| Associação de citologia e teste de HPV.....  | 18 |
| Métodos de Rastreio.....   | 18 |
| Rastreio Oportunista.....  | 18 |
| Rastreio Organizado.....   | 19 |
| Idades Alvo do Rastreio.....   | 19 |
| Recomendações.....   | 19 |
| Rastreio Oportunista.....  | 19 |
| Rastreio Organizado.....   | 20 |
| Rastreio do Cancro do Colo do Útero em Situações Especiais.....                                | 20 |
| Bibliografia.....  | 21 |
| <b>Colo do Útero</b> .....   | 23 |
| Atuação face a uma citologia e/ou teste de HPV alterado.....                                   | 25 |
| Introdução.....  | 25 |
| Abordagem de Mulheres com Citologia Não Satisfatória.....                                      | 25 |
| Considerações Gerais.....  | 25 |
| Recomendações.....   | 25 |
| Abordagem de Mulheres com Citologia Negativa com ZT/Componente EC ausente ou insuficiente..... | 26 |
| Considerações Gerais.....  | 26 |
| Recomendações.....   | 27 |
| Abordagem das Mulheres com Citologia Negativa com Teste de HPV positivo.....                   | 28 |
| Considerações Gerais.....  | 28 |
| Recomendações.....   | 28 |
| Abordagem das Mulheres com Citologia ASC-US.....   | 29 |

|   |    |
|---|----|
| Considerações Gerais.....                       | 29 |
| Recomendações.....                              | 29 |
| Recomendações em situações especiais.....       | 30 |
| Mulheres entre 21 e 25 anos.....                | 30 |
| Mulheres Grávidas.....                          | 31 |
| Mulheres na Pós-menopausa.....                  | 31 |
| Mulheres Imunodeprimidas.....                   | 31 |
| Abordagem das Mulheres com Citologia LSIL.....  | 32 |
| Considerações Gerais.....                       | 32 |
| Recomendações.....                              | 32 |
| Recomendações em situações especiais.....       | 33 |
| Mulheres entre 21 e 25 anos.....                | 33 |
| Mulheres Grávidas.....                          | 33 |
| Mulheres na Pós-menopausa.....                  | 34 |
| Abordagem das Mulheres com Citologia ASC-H..... | 35 |
| Considerações Gerais.....                       | 35 |
| Recomendações.....                              | 35 |
| Recomendações em Situações Especiais.....       | 35 |
| Mulheres entre 21 e 24 Anos.....                | 35 |
| Mulheres Grávidas.....                          | 36 |
| Mulheres na Pós-menopausa.....                  | 36 |
| Abordagem das Mulheres com Citologia HSIL.....  | 36 |
| Considerações Gerais.....                       | 36 |
| Recomendações.....                              | 36 |
| Recomendações em Situações Especiais.....       | 37 |
| Mulheres entre os 21 e 24 anos.....             | 37 |
| Mulheres Grávidas.....                          | 38 |
| Abordagem das Mulheres com Citologia AGC.....   | 39 |
| Considerações Gerais.....                       | 39 |
| Recomendações.....                              | 39 |
| Recomendações em Situações Especiais.....       | 42 |
| Mulheres entre os 21 e 24 anos.....             | 42 |
| Mulheres Grávidas.....                          | 42 |

|   |    |
|---|----|
| Células Glandulares Benignas em Mulheres com mais de 40 Anos.....           | 42 |
| Considerações Gerais.....   | 42 |
| Recomendações .....   | 42 |
| Bibliografia .....  | 42 |
| Atuação Face a Um Diagnóstico Histológico de CIN e AIS .....                | 45 |
| Introdução.....   | 45 |
| Tratamentos Destrutivos.....  | 45 |
| Métodos de Tratamentos Destrutivos .....                                    | 45 |
| Tratamentos Excisionais.....  | 46 |
| Tratamentos Farmacológicos.....   | 46 |
| Atuação Face a um Diagnóstico Histológico e CIN1.....                       | 46 |
| CIN1 precedido de “Anomalias Minor” .....                                   | 48 |
| Mulheres com idade $\geq$ a 25 anos .....                                   | 48 |
| CIN1 precedido de “Anomalias Major” .....                                   | 49 |
| CIN1 em Populações Especiais.....   | 50 |
| CIN1 em Mulheres entre os 21 e 24 Anos.....                                 | 50 |
| CIN1 em Mulheres entre os 21 e 24 Anos Precedido de “Anomalias Minor” ..... | 50 |
| CIN1 em Mulheres entre os 21 e 24 Anos Precedido de “Anomalias Major” ..... | 50 |
| CIN1 em Mulheres Grávidas.....  | 51 |
| Atuação Face a um Diagnóstico Histológico de CIN2 e CIN3.....               | 51 |
| CIN2 e CIN3 em Populações Especiais.....                                    | 53 |
| CIN2 e CIN3 em Mulheres entre os 21 e 24 anos.....                          | 53 |
| CIN2 e CIN3 em Mulheres Grávidas.....                                       | 54 |
| CIN2 e CIN3 em Mulheres Menopausicas .....                                  | 54 |
| Atuação Face a um Diagnóstico Histológico de AIS.....                       | 55 |
| Vacinação Após o Tratamento das CINs e AIS.....                             | 56 |
| Bibliografia .....  | 56 |
| Seguimento Após o Tratamento das CIN.....                                   | 57 |
| Considerações Gerais.....   | 57 |
| Recomendações .....   | 59 |
| Bibliografia .....  | 61 |

|   |    |
|---|----|
| <b>Infecção por HV e Neoplasia Intraepitelial da Vulva e Vagina</b> ..... | 63 |
| Condilomas Genitais.....  | 65 |
| Prevenção Primária.....   | 65 |
| Prevenção Secundária.....   | 65 |
| Formas Clínicas.....  | 65 |
| Evolução Clínica.....   | 65 |
| Diagnóstico.....  | 66 |
| Estudos Complementares.....   | 66 |
| Tratamento.....   | 66 |
| Prognóstico.....  | 67 |
| Situações Particulares.....   | 67 |
| Vigilância.....   | 67 |
| Neoplasia Intraepitelial da Vulva.....                                    | 67 |
| Prevenção Primária.....   | 68 |
| Prevenção Secundária.....   | 68 |
| Apresentação Clínica.....   | 69 |
| Diagnóstico.....  | 69 |
| Estudos Complementares.....   | 69 |
| Terapêutica.....  | 69 |
| Prognóstico.....  | 70 |
| Vigilância.....   | 71 |
| Neoplasia Intraepitelial da Vagina.....                                   | 71 |
| Prevenção Primária.....   | 71 |
| Prevenção Secundária.....   | 71 |
| Apresentação Clínica.....   | 71 |
| Diagnóstico.....  | 72 |
| Estudos Complementares.....   | 72 |
| Terapêutica.....  | 72 |
| Prognóstico.....  | 73 |
| Vigilância.....   | 73 |
| Bibliografia.....   | 73 |



|   |    |
|---|----|
| <b>Promover a Qualidade em Colposcopia</b> .....        | 75 |
| Introdução.....   | 77 |
| Estudo Citológico.....                                  | 78 |
| Teste de HPV.....                                       | 82 |
| Técnica da Colposcopia.....                             | 82 |
| Unidades de Colposcopia.....                            | 87 |
| Indicadores de Qualidade na Prática da Colposcopia..... | 88 |
| Formação em Colposcopia.....                            | 88 |
| Estudo Anatomopatológico.....                           | 89 |
| Bibliografia.....                                       | 92 |



# ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- ALTS** ASCUS/LSIL Triage Study for Cervical Cancer
- ASCCP** American Society for Colposcopy and Cervical Pathology
- ASC-US** Células pavimentosas atípicas de significado indeterminado
- ≤ ASC-US** Células Pavimentosas atípicas de significado indeterminado ou menos graves
- ≥ ASC-US** Células Pavimentosas atípicas de significado indeterminado ou mais graves
- ASC-H** Células pavimentosas atípicas, sem excluir lesão intraepitelial de alto grau
- ≥ ASC-US** Células pavimentosas atípicas, sem excluir lesão intraepitelial de alto grau ou mais graves
- AGC** Células glandulares atípicas
- AGC-NOS** Células glandulares atípicas não especificadas
- CE-IVD** Comunidade Europeia – Diagnóstico in-vitro
- CIN** Neoplasia Intraepitelial do Colo do Útero
- CIN1** Neoplasia Intraepitelial do Colo do Útero de Grau 1
- CIN2** Neoplasia Intraepitelial do Colo do Útero de Grau 2
- CIN2+** Neoplasia Intraepitelial do Colo do Útero de Grau 2 ou mais grave
- CIN3** Neoplasia Intraepitelial do Colo do Útero de Grau 3
- CIN3+** Neoplasia Intraepitelial do Colo do Útero de Grau 3 ou mais grave
- ≤ CIN3** Neoplasia Intraepitelial do Colo do Útero de Grau 3 ou menos grave
- DNA** Ácido Desoxido ribonucleico
- EC** Endocervical
- EFC** European Federation for Colposcopy and Pathology of the Lower Genital Tract
- EUA** Estados Unidos da América do Norte
- FDA** Food and Drug Administration (EUA)
- FIGO** Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia
- HC2** Captura Híbrida 2
- HIV** Vírus da Imunodeficiência Adquirida
- HSIL** Lesão pavimentosa de alto grau
- HPV** Papilomavírus Humano
- HPV-HR** Papilomavirus Humano de Alto Risco
- IARC** International Agency for Research on Cancer

|              |   |
|--------------|---|
| <b>IFCPC</b> | International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy |
| <b>ISSVD</b> | International Society for the Study of Vulvovaginal Disease   |
| <b>KPNC</b>  | Kaiser Permanente Northern California                         |
| <b>JEC</b>   | Junção Escamo-Colunar do Colo do Útero                        |
| <b>LAST</b>  | Lower Anogenital Squamous Terminology Project                 |
| <b>LSIL</b>  | Lesão Pavimentosa de Baixo Grau                               |
| <b>NILM</b>  | Negativa para Lesão Intraepitelial ou Neoplasia Maligna       |
| <b>OMS</b>   | Organização Mundial de Saúde                                  |
| <b>PIB</b>   | Produto Interno Bruto   |
| <b>PNV</b>   | Plano Nacional de Vacinação                                   |
| <b>UE</b>    | União Europeia  |
| <b>VaIN</b>  | Neoplasia Intraepitelial da Vagina                            |
| <b>VAIN1</b> | Neoplasia Intraepitelial da Vagina de Grau 1                  |
| <b>VAIN2</b> | Neoplasia Intraepitelial da Vagina de Grau 2                  |
| <b>VAIN3</b> | Neoplasia Intraepitelial da Vagina de Grau 3                  |
| <b>VIN</b>   | Neoplasia Intraepitelial da Vulva                             |
| <b>VIN1</b>  | Neoplasia Intraepitelial da Vulva de Grau 1                   |
| <b>VIN2</b>  | Neoplasia Intraepitelial da Vulva de Grau 2                   |
| <b>VIN3</b>  | Neoplasia Intraepitelial da Vulva de Grau 3                   |
| <b>ZT</b>    | Zona de Transformação   |



# INTRODUÇÃO

No ano de 2011 foi publicado o Consenso sobre Infecção HPV e Lesões Intraepiteliais da Vulva e da Vagina, organizado pela Sociedade Portuguesa de Ginecologia através da sua Secção Portuguesa de Colposcopia e Patologia Vulvovaginal. O que surgiu de novo que justifique a revisão daquele documento?

A Federação Internacional de Patologia Cervical e Colposcopia (IFCPC) aprovou no seu 14º Congresso, que se realizou no Brasil em Julho de 2011, uma nova classificação colposcópica para o colo do útero, vagina e vulva, que para além de uma melhor definição classificativa dos achados colposcópicos, veio clarificar a questão já antiga, mas ainda não resolvida, dos conceitos de tipo e dimensões das “conizações”. Termos como conização, LEEP (loop electrical excision procedure), LETZ (loop excision of transformation zone) e LLETZ (large loop excision of transformation zone) foram substituídos pelo termo de excisão da zona de transformação (ZT) de acordo com o tipo de ZT, colocando assim fim a concepções que se afiguravam confusas e pouco reprodutíveis.

Também em 2011 é publicada os resultados da incidência cumulativa de CIN3+ aos 5 anos, numa série de 331.818 mulheres vigiadas com co-teste no Kaiser Permanent Northern California (KPNC). Este estudo demonstrou que para a definição do risco de CIN3+, o teste de HPV é superior ao estudo citológico, que quando o teste de HPV é negativo, o resultado da citologia não acrescenta qualquer valor à definição do risco, reafirmando assim a validade do rastreio com teste de HPV e citologia reflexa, e que um segundo co-teste negativo (citologia negativa/teste de HPV negativo) num espaço de tempo médio de 2,9 meses, não alterou o risco oncológico, terminando assim definitivamente com a necessidade de rastreio anual.

Em Julho de 2012 foi publicado o projecto de uniformização de terminologia das lesões escamosas ano-genitais (LAST-Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project), consenso obtido entre a Sociedade Americana de Colposcopia e Patologia Cervical (ASCCP) e o Colégio Americano de Patologistas. O sistema dicotómico proposto teve como objectivo reflectir os conceitos atuais sobre o comportamento biológico da infecção pelo HPV, optimizar o utilização dos biomarcadores moleculares e melhorar a comunicação entre os diversos clínicos que tratam a neoplasia intraepitelial vulval, vaginal, cervical, peniana e anal.

Em Setembro de 2012, a ASCCP, reviu o seu consenso de 2006, que tinha sido baseado no dados do estudo ALTS, e definiu orientações baseadas no risco cumulativo de CIN3+, determinados nas avaliações da série do KPNC até então publicadas. Também recomendou a progressiva substituição da classificação histológica das neoplasias intrepiteliais da vulva, vagina e colo do útero para o sistema LAST.

A Federação Europeia para a Colposcopia e Patologia do Trato Genital Inferior (EFC), foi pioneira na definição de indicadores de qualidade para prática da colposcopia, publicados em 2013, reconhecendo-se assim a importância de desenvolver sistemas de avaliação de qualidade em colposcopia.

Impunha-se assim uma actualização do nosso Consenso de 2011. Para isso, convidámos 39 especialistas (epidemiologistas, citologistas, patologistas e ginecologistas) de reconhecido mérito nas áreas do rastreio, do diagnóstico e da terapêutica das lesões da vulva, vagina e colo do útero associadas ao HPV, representativos da totalidade do país. Criaram-se 6 grupos de estudo: Grupo 1: Prevenção primária e secundária; Grupo 2: Atuação face a uma citologia e/ou teste de HPV alterados; Grupo 3: Atuação face a um diagnóstico histológico de CIN e AIS; Grupo 4: Seguimento após o tratamento das CIN; Grupo 5: Infecção por HV e neoplasia intraepitelial da vulva e vagina; Grupo 6: Promover a qualidade em Colposcopia. Cada grupo trabalhou entre si sob a orientação de um coordenador cuja responsabilidade foi a de, até Dezembro de 2013, elaborar um documento escrito com base nas mais recentes evidências científicas sobre o tema. Nos meses de Janeiro e Fevereiro de 2014, até à data da reunião plenária, todos os textos foram objecto de discussão por parte de todos os elementos dos diversos grupos. A 22 de Fevereiro de 2014 realizou-se em Coimbra a secção plenária, na qual foram efectuadas as últimas modificações e aprovado o texto final do Consenso.

Procurámos elaborar um documento, baseado no conhecimento actual sobre o comportamento biológico da infecção por HPV e das neoplasias intraepiteliais da vulva, vagina e colo do útero, que estamos convictos que se vai tornar referência para a prática clínica diária, para a programação do ensino e da formação pós-graduada em colposcopia, para a promoção da qualidade do funcionamento das unidades de colposcopia nacionais e para o incentivo da actividade científica e investigacional na área da colposcopia.



**PREVENÇÃO PRIMÁRIA  
E SECUNDÁRIA**



# PREVENÇÃO PRIMÁRIA E SECUNDÁRIA

A redução da incidência e da mortalidade por Cancro do Colo do Útero só será possível através de adopção de medidas de prevenção primária e secundária<sup>1</sup>.

## PREVENÇÃO PRIMÁRIA

1. Vacinação profilática contra o HPV, no âmbito do Plano Nacional de Vacinação (PNV)
2. Recomendação da vacinação profilática contra o HPV fora do PNV.

A vacinação das adolescentes no âmbito do PNV é uma medida de grande eficácia na prevenção primária, com impacto real na carga da doença<sup>2</sup>.

A vacinação de mulheres até aos 26 anos, que por qualquer razão não foram objecto de vacinação no PNV, é uma medida de grande eficácia de prevenção primária. Esta medida deve ser fortemente aconselhada, havendo razões científicas suficientes para aconselhar as autoridades de saúde a estabelecerem medidas para a sua implementação, pelo menos com uma participação significativa das vacinas disponíveis<sup>3,4,5</sup>.

A vacinação de mulheres para além dos 26 anos tem uma relação custo/benefício discutível em termos de saúde pública, mas confere uma protecção individual significativa, pelo que é de aconselhar até aos 45 anos<sup>3,6</sup>.

## PREVENÇÃO SECUNDÁRIA

Realização de um teste rastreio ao colo do útero.

### Testes de rastreio:

Tecnicamente o método de rastreio utilizado deve ser o mais sensível e com uma relação custo/benefício aceitável à comunidade onde é aplicado. A OMS considera uma intervenção sanitária preventiva eficiente quando o custo por ano de vida poupada é inferior ao PIB **per capita** da população<sup>1</sup>.

Podem ser utilizados como métodos de rastreio a citologia convencional, a citologia em meio líquido e o teste de HPV ou a associação dos dois últimos.

### Citologia

Tradicionalmente o teste de rastreio do cancro do colo do útero tem sido a citologia convencional com esfregaço de Papanicolaou. Embora não haja ensaios prospectivos randomizados, quando aplicada em programas de rastreio organizado, os estudos epidemiológicos mostram uma redução na incidência e mortalidade do cancro do colo entre 70 a 80%<sup>7</sup>. A sensibilidade e a

especificidade da citologia tem sido objeto de muitos estudos, com resultados entre 30-80% e 86-100% respectivamente<sup>8</sup>. A acuidade da citologia baixa significativamente nas lesões glandulares<sup>9</sup>.

A citologia em meio líquido tem tido uma aceitação crescente. A sua metodologia de processamento torna as lâminas mais homogêneas, facilitando a sua leitura. Um benefício acrescido está na possibilidade da realização na mesma amostra de testes complementares, como seja a pesquisa de HPV, Clamídia ou Neisseria. Uma revisão sistematizada da literatura e uma metanálise de 2008, revelaram que a sensibilidade e especificidade para as lesões de alto grau não são significativamente melhoradas em relação à citologia convencional<sup>10,11</sup>.

A citologia é o único método de rastreio recomendado em mulheres com menos de 30 anos<sup>12</sup>.

### **Teste de HPV**

Está bem estabelecido que a infecção pelo HPV de alto risco é condição necessária para a gênese do cancro do colo do útero<sup>13</sup>. O DNA do HPV tem sido identificado em 99.7% dos cancro invasivos, que se desenvolvem 5 a 20 anos após o início da infecção<sup>13</sup>. Há alguma variação mundial na prevalência dos vários genótipos de HPV de alto risco, mas mais de 70% dos carcinomas escamosos e de 90% dos adenocarcinomas estão relacionados com os tipos 16 e 18<sup>14</sup>. A prevalência da infecção é significativamente mais elevada nas mulheres abaixo dos 30 anos, mas com maior taxa de resolução espontânea, o que justifica que o teste não seja recomendado como método de rastreio primário nesses grupos etários<sup>15</sup>. A prevalência da infecção diminui com a idade, mas quando há persistência da infecção, o risco de carcinogénese aumenta<sup>16</sup>. O teste de HPV nas mulheres com 30 anos ou mais pode identificar infecções persistentes e clinicamente mais significativas<sup>17</sup>.

O teste de HPV, como método primário de rastreio do cancro do colo, permite uma proteção para carcinoma invasivo 60-70% superior à citologia, apresentando um valor preditivo negativo muito próximo dos 100%<sup>18</sup>.

O teste HPV de alto risco tem revelado sensibilidade superior à citologia (8 a 30%), mas especificidade inferior (4 a 12%) na deteção de CIN2+<sup>19</sup>. É, por outro lado, mais reprodutível que a citologia, pelo que se afirma cada vez mais como teste válido para o rastreio primário<sup>20,21</sup>. O teste de referência é a captura híbrida (HC2)<sup>13</sup>. Todos os outros testes devem ser avaliados por comparação ao HC2, e só devem ser implementados se apresentarem pelo menos a mesma sensibilidade e melhor especificidade<sup>22</sup>.

O seguinte quadro mostra os testes de HPV, com estudos prospectivos randomizados que provaram a sua eficácia como testes primários no rastreio do cancro do colo do útero e aprovados pela FDA<sup>23</sup>.

| Nome                      | Empresa  | Genótipo HPV   | Utilidade  | Aprovação pela FDA |
|---------------------------|----------|--|--|--------------------|
| <b>HC2</b>                | QUIAGEN  | 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68             | Teste primário<br>≥ 30 anos<br>ASC-US-triagem  | 04/2003            |
| <b>CERVISTA HPV-HR</b>    | HOLOGIC  | 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68         | Teste primário<br>≥ 30 anos<br>ASC-US-triagem  | 03/2009            |
| <b>CERVISTA HPV-16,18</b> | HOLOGIC  | 16, 18   | Triagem ♀ HPV+ e citologia negativa  | 03/2009            |
| <b>COBAS</b>              | ROCHE    | 16, 18 e outros 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 | Teste primário<br>≥ 30 anos<br>ASC-US-triagem<br>Triagem ♀ HPV+ e citologia negativa | 04/2011            |
| <b>APTIMA</b>             | GenProbe | 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68         | Teste primário<br>≥ 30 anos<br>ASC-US-triagem  | 10/2011            |
| <b>APTIMA</b>             | HOLOGIC  | 16, 18, 45   | ASC-US-triagem   | 10/2012            |

A aprovação destes testes pela FDA foi sempre feita com base em amostras de ThinPrep®. É de ter em atenção que o meio de transporte e preservação das amostras influencia o cutoff dos testes.

Outra vantagem do teste de HPV será a sua realização por auto-colheita cujo resultado, ao contrário da citologia, é semelhante aos realizados por técnicos de saúde e levam a uma maior taxa de cobertura, podendo trazer para o programa de rastreio organizado mulheres com alto risco de carcinoma invasivo<sup>24</sup>.

Por outro lado, é previsível que nas mulheres vacinadas, a sensibilidade e o valor preditivo positivo da citologia baixem significativamente, devido à grande redução de citologias anormais, com o consequente aumento do número de falsos positivos. Isto não acontece em relação ao teste de HPV, que constitui assim, o teste de eleição neste grupo de mulheres<sup>25</sup>.

Quando se utiliza o teste HPV, como teste primário no rastreio, muitas mulheres com teste positivo não têm CIN2+ (~90%). Deste modo torna-se necessário um teste adicional, para selecionar aquelas com indicação para colposcopia. Neste quadro, a citologia apresenta um elevado valor

predictivo positivo, pelo que se afigura atualmente como o melhor instrumento de triagem. Podem-se usar outros testes adicionais, que aumentam a especificidade do teste de HPV: genotipagem, p16/Ki-67 (CinTec Plus®) e as proteínas E6/E7 do mRNA dos HPV de alto risco<sup>26,27,28</sup>.

Cada vez é mais consensual que a realização do teste de HPV como método de rastreio tenha uma periodicidade de 5 anos, com tendência a ser mais alargada<sup>20</sup>.

### **Associação da citologia e teste de HPV**

A combinação do teste de HPV com a citologia revela sensibilidade ligeiramente acrescida em relação ao uso isolado de qualquer dos dois exames<sup>29</sup>. É muito improvável que uma mulher com teste de HPV e citologia negativos venha a ter lesão de alto grau ou cancro nos 5 a 10 anos seguintes, o que pode justificar o alargamento do intervalo do rastreio<sup>30</sup>. A utilização do co-teste tem sido aconselhada sobretudo pelas sociedades científicas dos EUA, onde é utilizada em rastreio oportunista. A maioria dos autores pensa que a ligeira melhoria na sensibilidade obtida pelo co-teste não justifica a sua utilização em rastreio organizado, uma vez que aumenta o custo do teste de rastreio sem ter a necessária contrapartida na redução da incidência e mortalidade do cancro do colo do útero<sup>29</sup>.

## **MÉTODOS DE RASTREIO**

**São considerados dois tipos de Rastreio<sup>1</sup>:**

- 1. Organizado**, com base populacional.
- 2. Oportunista** (termo utilizado a nível internacional para designar a realização do teste de rastreio no âmbito de uma consulta e sem periodicidade definida).

O rastreio Organizado deve ser incentivado e desenvolvido em detrimento do rastreio oportunista por ser:

1. Mais abrangente
2. Mais equitativo
3. Mais económico
4. Permitir controlo de qualidade padronizada

O **rastreio oportunista** faz parte dos cuidados personalizados de saúde. Nesse contexto, a decisão da data de início do rastreio é ponderada caso a caso<sup>1,7</sup>. O cancro do colo do útero é uma raridade antes dos 21 anos e nos 3 primeiros anos após a coitarca, pelo que o início do rastreio antes dos 21 anos e nos primeiros 3 anos de atividade sexual, não é recomendado<sup>29,30</sup>. Embora o risco de vir a desenvolver cancro do colo do útero após os 65 anos em mulheres com

3 citologias negativas seja muito reduzido, o aumento da esperança de vida impede o estabelecimento de uma idade limite para o fim do rastreio oportunista<sup>1,7</sup>.

**Rastreio Organizado** é uma medida de Saúde Pública e deve abranger toda a população nacional ou uma determinada região. A sua principal finalidade é reduzir a mortalidade por cancro do colo do útero. O rastreio organizado é tanto mais eficaz quanto maior for a percentagem de população-alvo rastreada, que deve ser sempre superior a 70%<sup>1,7</sup>. Na maioria dos países europeus, o rastreio inicia-se aos 25 anos e termina aos 65. Quando é utilizada a citologia como método de rastreio, seguindo as linhas de orientação europeia, é aconselhada a sua realização de 3 em 3 anos<sup>7</sup>. Intervalos mais curtos não trazem qualquer benefício no objectivo principal do rastreio (diminuir a incidência e mortalidade do cancro do colo) e aumentam consideravelmente os custos<sup>7</sup>.

Há experiência significativa com a utilização do teste ao HPV de alto risco, em programas de rastreio organizado, com início aos 30 anos e término aos 65. Existem fortes razões para substituir a citologia pelo teste ao HPV<sup>33,34,35</sup>.

### **Idades alvo do rastreio**

O cancro do colo do útero é extremamente raro em mulheres com menos de 20 anos. O rastreio citológico antes de 21 anos de idade coloca problemas acrescidos por se acompanhar de taxas mais elevadas de resultados falso-positivos do que em mulheres mais velhas, e porque a elevada prevalência de infeções transitórias por HPV se acompanham da detecção de lesões cervicais regressivas, onde intervenções terapêuticas intempestivas podem produzir sequelas a longo prazo<sup>31,32</sup>.

Um estudo levado a efeito pelo IARC concluiu que o rastreio nas mulheres entre 20 e 24 anos tem pouco ou nenhum efeito sobre as taxas de incidência do cancro do colo; que esse objectivo é significativamente atingido quando envolve mais de 70% das mulheres com mais de 30 anos e que o impacto é inconclusivo para o rastreio de mulheres entre os 25-30 anos<sup>1,36</sup>.

As recomendações nos países da UE são maioritariamente para iniciar o rastreio regular aos 25 anos, embora nalguns países se recomende apenas após os 30 anos<sup>1,7</sup>. Nos EUA as recomendações nacionais referem o início dos rastreio após os 21 anos<sup>37</sup>. A maior parte dos países da UE terminam o rastreio aos 65 anos, embora o Japão, Austrália e outros países o façam até aos 70 anos<sup>7,38,39</sup>.

## **RECOMENDAÇÕES**

**Rastreio oportunista** – quando não existe o organizado, ou em mulheres que não desejem participar no rastreio organizado.

**Opção 1:** Citologia de 3 em 3 anos a partir dos 21 anos e/ou pelo menos 3 anos após início da atividade sexual – **Adequada.**

**Opção 2:** Citologia de 3 em 3 anos, a partir dos 21 anos e/ou pelo menos 3 anos após início da atividade sexual. A partir dos 30 anos teste de HPV de alto risco com citologia reflexa (HPV positivos) de 5 em 5 anos – **Recomendada.**

**Opção 3:** Citologia de 3 em 3 anos a partir dos 21 anos e/ou pelo menos 3 anos após início da atividade sexual. A partir dos 30 anos citologia com teste de HPV associado (co-teste), de 5 em 5 anos – **Adequada.**

### **Rastreio organizado**

**Opção 1:** Citologia de 3 em 3 anos, dos 25 aos 65 anos – **Adequada.**

**Opção 2:** Citologia de 3 em 3 anos, dos 25 aos 30 anos seguida de teste de HPV de alto risco com citologia reflexa (HPV positivos), de 5 em 5 anos dos 30 aos 65 anos – **Recomendada.**

### **Rastreio do Cancro do Colo do Útero em situações especiais**

1. **Mulheres submetidas à vacinação profilática contra o HPV:** Não sofre alteração
2. **Mulheres HIV positivas ou com imunodeficiência:** Citologia anual
3. **Mulheres grávidas:** Só está indicado na ausência de rastreio adequado prévio.
4. **Histerectomizadas:**
  - a) Por ou com o diagnóstico de CIN2+: Manter seguimento
  - b) Sem antecedente se CIN2+: Não fazer rastreio.

## BIBLIOGRAFIA

1. Comprehensive Cervical Cancer Control. A guide to essential practice. WHO 2006.
2. Brotherton JM, Fridman M, May CL, et al. Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study. *Lancet* 2011; 377: 2085-92.
3. WHO - Department of Immunization, Vaccines and Biologicals. Human Papillomavirus and HPV vaccines. Technical information for policy-makers and health professionals; 2007.
4. Capri S, Gasparini R, Panato D, Demarteau N. Cost-consequences evaluation between bivalent and quadrivalent HPV vaccines in Italy: The potential impact of different cross-protection profiles. *Gynecol Oncol* 2011; 121: 514-21.
5. Lethinen M, Paavonen J, Wheeler CM, et al. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 89-99.
6. Muñoz N, Manalastas R Jr, Pitisuttithum P, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009; 373: 1949-57.
7. Arbyn M et al. European guidelines for assurance in cervical cancer screening. International - Second Edition. Agency for Research on Cancer. European Communities, 2008.
8. Fahey MT, Irwig L, Macaskill P. Meta-analysis of Pap-test accuracy. *Am J Epidemiol* 1995; 141: 680-89.
9. Kitchener HC, Castle PE, Cox JT. Chapter 7. Achievements and limitations of cervical cytology screening. *Vaccine* 2006; 24: S63-S70.
10. Sulik SM, Kroeger K, Schultz JK, et al. Are fluid base cytologies superior to the conventional Papanicolaou test? A systematic review. *J Fam Pract* 2001; 50: 1040-46.
11. Arbyn M, Bergeron C, Klinkhamer P, Martin-Hirsch P, Siebers AG, Bulten J. Liquid compared with conventional cervical cytology: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 167-77.
12. Cuzick J, Arbyn M, Sankaranayanan R, Tsu V, Ronco G, Mayrand MH et al. Overview of human papillomavirus-based and novel options for cervical cancer screening in developed and developing countries. *Vaccine* 2008, 26 Suppl 10: K29-K41.
13. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human Papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189: 12-19.
14. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Eng L Med* 2003; 348: 518-27.
15. Peto J, Gilham C, Deacon J, et al. Cervical HPV infection and neoplasia in a large population-based prospective study: the Manchester cohort. *Br J Cancer*. 2004; 91: 942-53.
16. Plummer M, Schiffman M, Castle PE, et al. ALTS Group. A 2-year prospective study of human papillomavirus persistence among women with a cytological diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance or low-grade squamous intraepithelial lesion. *J Infect Dis*. 2007; 195:1582-89.
17. McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2008; 9: 425-34.
18. Ronco G, Dillner J, Elfström KM, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomized controlled trials *Lancet on line*. 2013 Nov 1. pii: S0140-6736(13)62218-7. doi: 10.1016/S0140-6736(13) 62218-7.
19. Cuzick J, Arbyn M, Sankaranayanan R, et al. Overview of human papillomavirus-based and novel options for cervical cancer screening in developed and developing countries. *Vaccine* 2008, 26 Suppl 10: K29-K41.

20. Snijders P, Heideman D, Hesselink A, et al. HPV screening: current and future perspectives. *Eurogin* 2013, MTC 2-2, 67.
21. Cuzick J, Clavel C, Petry KU, et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2006; 119: 1095-101.
22. Meijer CJ, Berkhof J, Castle PE, et al. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int. J. Cancer* 2009; 124: 516-20.
23. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology Screening Guidelines for the Prevention and Early Detection of Cervical Cancer. *J Low Gen Tract Dis.* 2012, 16:175-204.
24. Snijders PJ, Verhoef VM, Arbyn M, et al. High-risk HPV testing on self-sampled versus clinician-collected specimens: a review on the clinical accuracy and impact on population attendance in cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2013; 132: 2223-36.
25. Mayrand MH, Franco EL. Integrating novel primary and secondary-prevention strategies: the next challenge for cervical cancer control. *Future Oncol* 2010; 6:1725-33.
26. Ikenberg H, Bergeron C, Schmidt D, et al. Screening for cervical cancer precursors with P16/Ki-67 dual-stained cytology. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105: 1550-57.
27. Rijkaart DC, Berkhof J, van Kemenade FJ, et al. Evaluation of 14 triage strategies for HPV DNA-positive women in population-based cervical screening. *Int J Cancer* 2012; 130: 602-10.
28. Dijkstra M, Niekerk DV, Rijkaart D, et al. Primary hrHPV DNA testing in Cervical Cancer screening: how to manage screen positive women? A POBASCAM Trial sub study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* cepb.0173.2013; Published Online First June 3, 2013.
29. Naucler P, Ryd W, Tornberg S, et al. Efficacy of HPV DNA testing with cytology triage and/or repeat HPV DNA testing in primary cervical cancer screening. *J Nat Cancer Inst* 2009; 101: 88-99.
30. Dilner J, Rebolj M, Birembaut P, et al. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. *BMJ* 2008; 337: a1754.
31. Wright JD, Davila RM, Pinto KR, et al. Cervical dysplasia in adolescents. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 115-20.
32. Sasieni P, Castenon A, Cuzick J. Effectiveness of cervical screening with age: population base case-control study of prospectively recorded data. *BJM* 2009; 339: b2968.
33. Meijer C, Rijkaart D, Berkhof J, et al. HPV-Based Cervical Cancer Screening. *Textbook of Gynaecological Cancer, ESGO* 2012, p.110-15.
34. Franco E, Cuzick J, Hildeheim A, de Sanjosé S. Issues in planning cervical cancer screening in the era of HPV vaccination. *Vaccine* 2006; 24: S171-177.
35. Snijders P, Heideman D, Hesselink A, et al. HPV screening: current and future perspectives. *Eurogin* 2013, MTC 2-2, 67.
36. Sigurdsson K, Sigvaldason H. Is it rational to start population-based cervical cancer screening at or soon after age 20? Analysis of time trends in preinvasive and invasive diseases. *Eur J Cancer.* 2007; 43: 769-74.
37. U.S. Preventive Services Task Force  
<http://www.uspreventiveservices taskforce.org /uspstf11/cervcancer/cervcancerarttab.html>.
38. Lewis CL, Couper MP, Levin CA, et al. Plans to stop cancer-screening tests among adults who recently considered screening. *J Gen Intern Med.* 2010; 25: 859-64.
39. Sawaya GF, Iwaoka-Scott AY, Kim S, et al. Ending cervical cancer screening: attitudes and beliefs from ethnically diverse older women. *Am J Obstet Gynecol.* 2009; 200: e1-e7.



**COLO DO ÚTERO**



## ATUAÇÃO FACE A UMA CITOLOGIA E/OU TESTE DE HPV ALTERADOS

### Introdução

Na avaliação de risco de CIN2+ é necessário entrar em linha de conta com a especificidade e a sensibilidade do método de rastreio que se utiliza, com a idade da mulher, a história clínica e os resultados dos exames citológicos, do teste de HPV e dos diagnósticos histológicos que antecedem a observação, assim:

- É adequado não valorizar as alterações citológicas e o resultado dos testes de HPV em mulheres com menos de 21 anos.
- A introdução de testes de HPV de alto risco, validados clinicamente, é imprescindível para uma adequada estratificação de risco.
- A opção deve ter como base a estratificação de risco de CIN2+ aos 5 anos.
- Para um risco equivalente o procedimento subsequente deve ser o mesmo:
  - Um risco > 5% obriga a colposcopia imediata.
  - Um risco entre 2% e 5% obriga a uma vigilância aos 6/12 meses.
  - Um risco entre 0,1% e 2% é indicativo para rastrear ao fim de três anos.
  - Com um risco inferior a 0,1% o rastreio pode ser efetuado com uma periodicidade de 5 anos. Tem que se levar em linha de conta que a colposcopia, fora das indicações que lhe estão atribuídas, pode levar a biopsias desnecessárias e sobretratamentos<sup>1</sup>.

## ABORDAGEM DAS MULHERES COM CITOLOGIA NÃO-SATISFATÓRIA

### Considerações Gerais

Os resultados citológicos não satisfatórios representam 0,9% de todos os tipos de colheita<sup>2</sup>. Segundo o Sistema de Bethesda, deve ser especificado o motivo do esfregaço inadequado: insuficiente número de células pavimentosas, obscurecido pela eventual presença de sangue ou inflamação<sup>3</sup>.

A técnica de processamento da citologia em meio líquido é significativamente menos influenciada por estes fatores comparativamente ao esfregaço convencional<sup>4,5</sup>.

O tratamento da atrofia ou de infecção específica em citologia não-satisfatória é adequado<sup>6</sup>.

Na presença de teste de HPV negativo, o risco de CIN2+ é baixo.

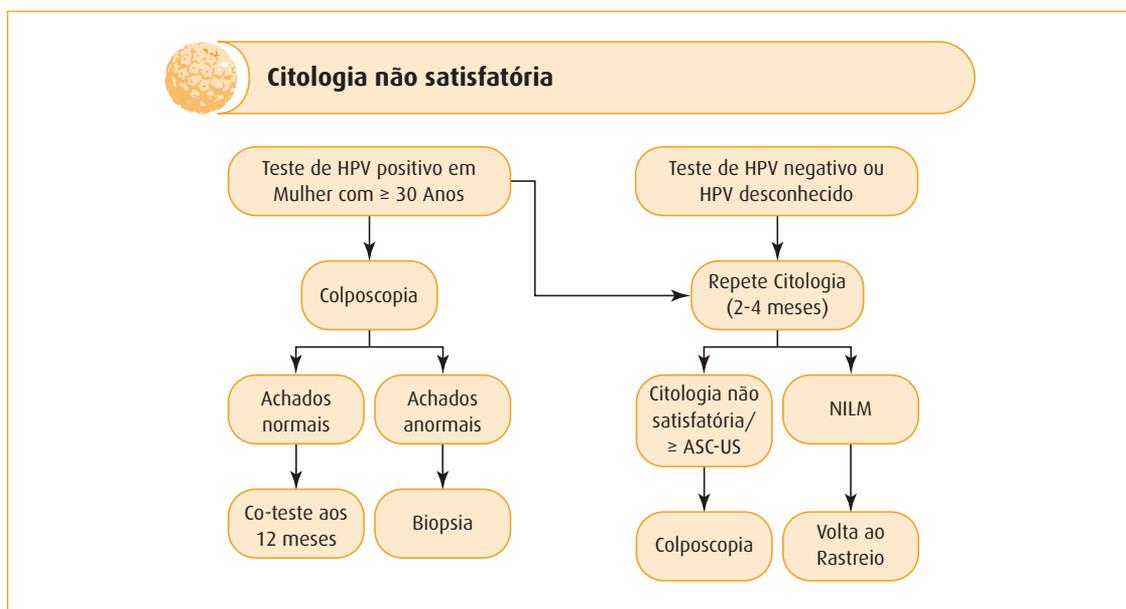
### Recomendações

Em mulheres com citologia não-satisfatória com teste HPV negativo ou desconhecido, há indicação para repetição da citologia entre 2 e 4 meses.

O teste de HPV-reflexo não tem sido recomendado em citologia não-satisfatória, pela possibilidade de representar um falso negativo<sup>6,7</sup>. Novas evidências vieram demonstrar que o teste de HPV é uma estratégia mais eficiente na triagem destas mulheres<sup>8,9</sup>, pelo que é considerado adequado.

Em mulheres com 30 anos ou mais, com citologia não-satisfatória e teste HPV positivo, é adequado efectuar a repetição da citologia em 2 a 4 meses ou referenciar para colposcopia<sup>6,10</sup>.

- Se a citologia for negativa tem indicação para repetição do coteste ao ano.
- Se se mantiver como não satisfatória é recomendada a colposcopia<sup>6,10</sup>.



## ABORDAGEM DE MULHERES COM CITOLOGIA NEGATIVA COM ZT/COMPONENTE EC AUSENTE OU INSUFICIENTE

### Considerações Gerais

Representam entre 10 a 20% de resultados citológicos negativos com insuficiente ou ausente componente EC/ZT, com maior prevalência em idades mais avançadas. Estas citologias têm uma adequada celularidade para interpretação mas está ausente ou é insuficiente o número de células metaplásicas ou endocervicais. Uma recente meta-análise veio esclarecer que uma citologia

negativa tem boa especificidade e valor preditivo negativo independentemente da ausência ou deficiente representatividade do componente EC/ZT<sup>6,11</sup>.

O teste HPV reflexo oferece uma importante vantagem, pois é independente da representação da ZT, pelo que está recomendado nas mulheres com idades  $\geq 30$  anos<sup>6, 11, 12</sup>.

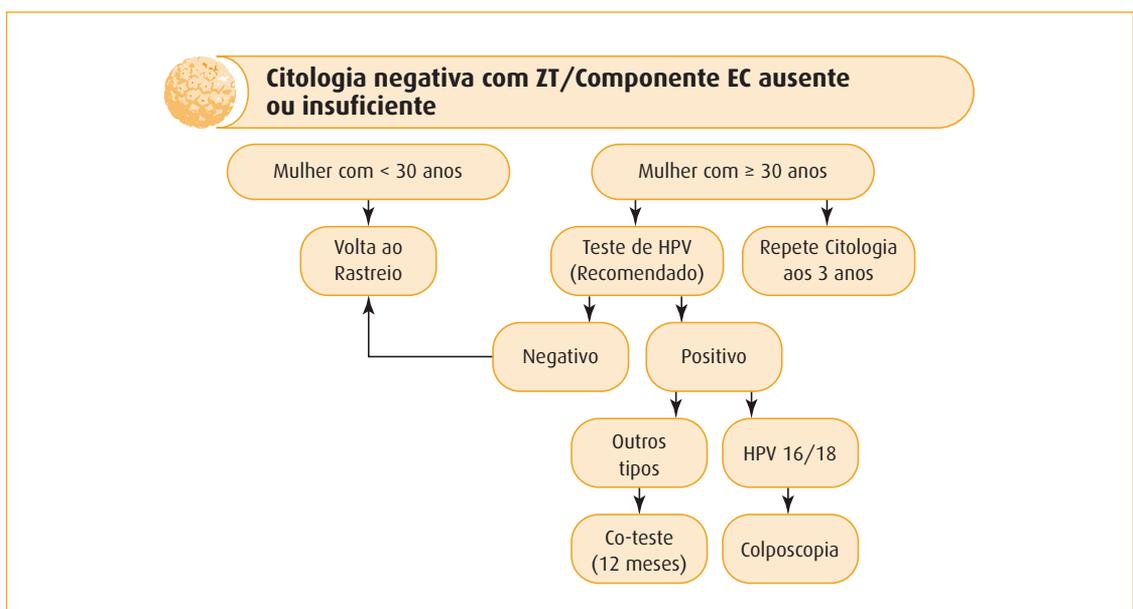
### Recomendações

Em mulheres entre os 21 e os 29 anos, com citologia negativa e ausente/insuficiente componente EC/ZT, recomenda-se manter a periodicidade do rastreio preconizado. O teste HPV está contra-indicado.

Em mulheres com 30 anos ou mais, com teste HPV desconhecido ou ausente, está recomendada a realização deste teste. No entanto, na impossibilidade de realização do teste HPV é adequado repetir a citologia aos 3 anos.

Se o teste HPV for efectuado:

- Teste de HPV negativo: está recomendado retomar o esquema de rastreio.
- Teste de HPV positivo, com identificação dos génotipos 16 e/ou 18: está recomendada colposcopia.
- Teste de HPV positivo, sem identificação dos génotipos 16 e/ou 18, ou no seu desconhecimento: está recomendada a realização de co-teste aos 12 meses<sup>6,13,14</sup>.



## ABORDAGEM DAS MULHERES COM CITOLOGIA NEGATIVA COM TESTE HPV POSITIVO

### Considerações Gerais

Este grupo surge após a introdução na prática clínica do co-teste<sup>6</sup> e do rastreio com teste de HPV como primeira avaliação, seguido de triagem citológica dos casos HPV<sup>15</sup>.

Não há consenso para a sua abordagem, embora seja reconhecido, nestas mulheres, maior risco de virem a desenvolver lesões de CIN2+ do que naquelas que têm teste de HPV negativo<sup>16</sup>.

Vários estudos têm demonstrado um risco mais elevado de CIN3 em mulheres com infeção persistente por HPV oncogénico (especialmente HPV 16 e/ou 18), mesmo com citologia cervical negativa. É preciso, neste grupo, encontrar um ponto de equilíbrio entre o risco de intervir sobre uma infeção transitória e o de negligenciar um verdadeiro processo pré-maligno<sup>17</sup>.

A utilização de testes de HPV de alto risco com identificação dos tipos de HPV 16 e 18 permitem uma estratificação de risco mais precisa, sendo a identificação de qualquer um destes tipos de HPV indicação para referenciação para colposcopia<sup>18</sup>.

É previsível que surjam novos marcadores biológicos que permitam melhorar a estratificação de risco neste grupo, salientando-se a utilização da p16 associada ao Ki67. Esta dupla marcação é mais sensível do que a citologia (86,7% vs 68,5%;  $P < .001$  na detecção de CIN2+)<sup>19, 20, 21, 22</sup>.

### Recomendações

Nas mulheres com idade igual ou superior a 30 anos, com citologia negativa mas teste de HPV positivo, tanto está recomendado o co-teste aos 12 meses<sup>13</sup> como efectuar de imediato a genotipagem do HPV 16 e 18.

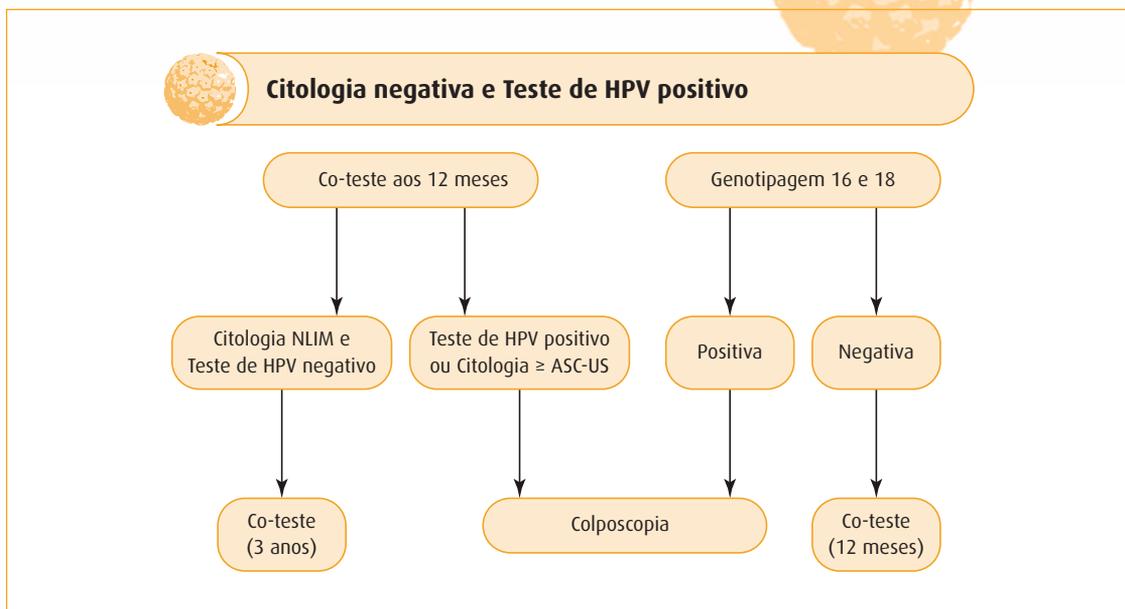
Se a opção for a genotipagem imediata de HPV:

- Na positividade para os genótipos 16 e/ou 18: está recomendada a colposcopia.
- Na ausência de positividade para os genótipos 16 e/ou 18, ou no seu desconhecimento: está recomendado o co-teste aos 12 meses<sup>23</sup>.

Se a opção for a repetição de coteste aos 12 meses:

- Se HPV positivo ou citologia com  $\geq$ ASC-US, está recomendada a colposcopia
- Se HPV e citologia negativos, está recomendado o co-teste aos 3 anos<sup>6</sup>.

Pode ser considerada a realização do p16 e Ki67. Se positivo, está recomendada a colposcopia.



## ABORDAGEM DAS MULHERES COM CITOLOGIA ASC-US

### Considerações Gerais

ASC-US é a mais frequente das anomalias citológicas (5%), no entanto, apresenta um baixo risco de CIN3+. Em um a dois terços dos casos não há associação com a infecção pelo HPV, sendo decorrentes de processos benignos de inflamação ou de atrofia.

Nas mulheres com o diagnóstico citológico de ASC-US, com HPV desconhecido, o risco de CIN3+ é equivalente ao:

- Observado nos casos de citologia negativa, e ligeiramente superior ao verificado nos casos com citologia negativa e teste de HPV positivo;
- Registado para os casos de LSIL, se o teste de HPV for positivo<sup>24</sup>.

### Recomendações

Nas mulheres com Citologia ASC-US e teste de HPV positivo está recomendada a colposcopia imediata. A genotipagem do HPV é inadequada.

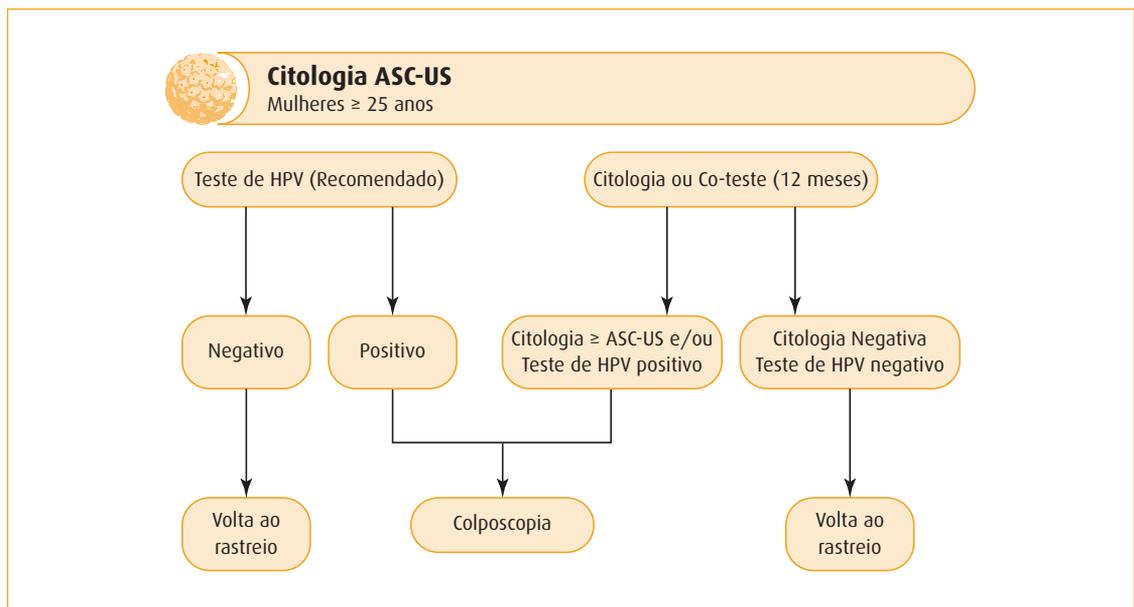
Existem duas possibilidades de avaliação das mulheres com citologia ASC-US e HPV desconhecido:

- Teste de HPV (reflexo)
- Repetição de citologia em 12 meses.

A abordagem preferencial é a realização do teste de HPV seguida de colposcopia para os casos positivos porque reduz o número de colposcopias sem perda de sensibilidade diagnóstica para CIN2+<sup>25</sup>.

O estudo ALTS e meta-análises posteriores revelaram que 40-60% destes esfregaços citológicos associam-se a teste HPV negativo<sup>26</sup> Neste grupo de mulheres, com teste de HPV negativo, o risco de CIN3+ mostrou ser idêntico ao encontrado em mulheres rastreadas apenas com citologia, quando esta era negativa, pelo que está recomendado voltar ao rastreio<sup>24</sup>.

Em Portugal não há acesso generalizado ao teste de HPV nos cuidados de saúde primários pelo que, na ausência de teste de HPV, a repetição de citologia dentro de 12 meses está recomendada. Se persistir ASC-US ou lesão mais grave, está então recomendada a colposcopia<sup>24,26</sup>.



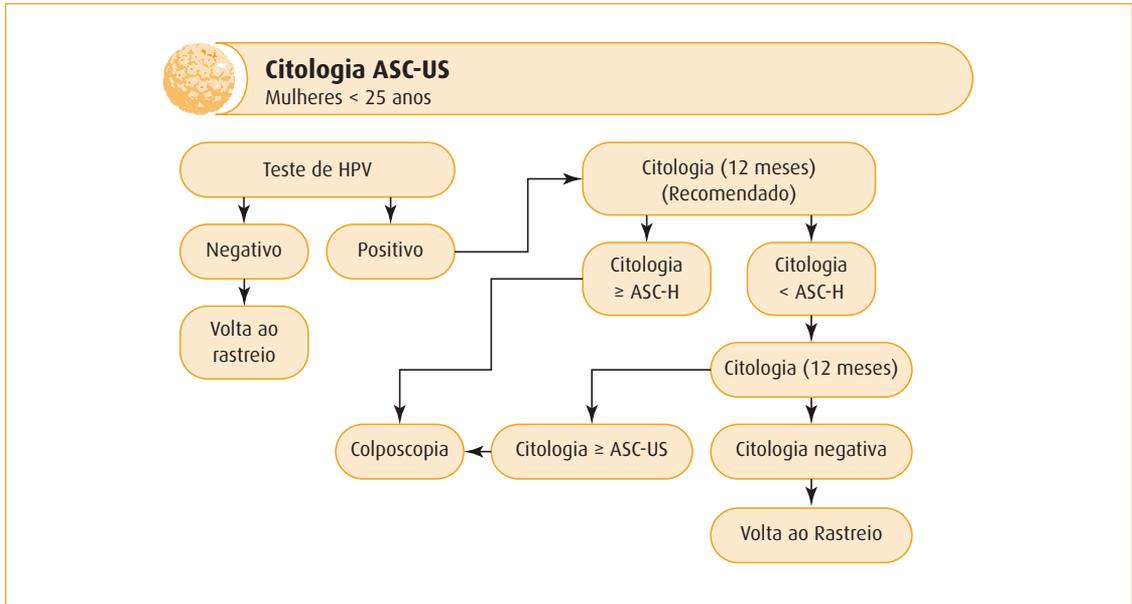
## Recomendações em situações especiais

### Mulheres entre 21 anos e 24 anos

Neste grupo etário, há que ter a preocupação de ser o menos interventivo possível.

Está recomendada a repetição de citologia dentro de 12 meses, mas também é adequado efectuar o teste de HPV reflexo que só será valorizado se o resultado for negativo, e vai permitir a orientação da doente para o programa de rastreio. No caso do teste de HPV ser positivo, isso constitui apenas indicação para a repetição da citologia aos 12 meses<sup>27</sup>.

A colposcopia está recomendada se houver atipia citológica  $\geq$  ASC-H aos 12 meses ou  $\geq$  ASC-US aos 24 meses<sup>6,29</sup>.



### Mulheres grávidas

Abordagem semelhante à população geral e de acordo com o grupo etário.

Se colposcopia imediata está indicada, está adequado diferi-la para 6 semanas após o parto<sup>6</sup>.

Está contra-indicada a curetagem do endocolo em mulheres grávidas<sup>6</sup>.

### Mulheres na pós-menopausa

Na pós-menopausa, uma citologia ASC-US deve ser sempre valorizada. As mulheres com citologia ASC-US e teste de HPV positivo devem ser orientadas para colposcopia. Numa mulher com citologia ASC-US e teste de HPV negativo está recomendado repetir o co-teste aos 12 meses, e é adequado repetir citologia aos 6 e 12 meses<sup>24</sup>.

### Mulheres imunodeprimidas

Apesar da prevalência ainda elevada de ASC-US na população infectada com o HIV ou com outras formas de imunodepressão, a taxa de infecção por HPV de alto risco nestas mulheres não parece ser tão elevada como estudos anteriores revelaram. Desta forma, este grupo de mulheres deve ser abordado da mesma forma que a população em geral com ASC-US<sup>30,31</sup>.

## ABORDAGEM DAS MULHERES COM CITOLOGIA LSIL

### Considerações Gerais

A lesão intraepitelial de baixo grau (LSIL) representa 2,9%<sup>2</sup> de todos os achados citológicos. A maioria destas alterações citológicas regride espontaneamente, no entanto, em cerca de 10% a 20% dos casos é efectuado o diagnóstico histológico de CIN2+. No estudo ATHENA, em 11,6% das doentes, foi efectuado um diagnóstico histológico de CIN2+<sup>32</sup>.

Um resultado citológico de LSIL comporta um risco suficientemente elevado para justificar a recomendação de colposcopia (> 5% de risco de CIN3+ aos cinco anos na base de dados do KPNC)<sup>6,10</sup>.

O teste de HPV por rotina é inadequado, porque 85% destas doentes apresentam teste positivo. Contudo, os testes de HPV de alto risco de nova geração, têm uma especificidade mais elevada do que os testes de HC2 utilizados, quer no estudo ALTS quer nos dados do estudo Kaiser, em que se basearam as guidelines da ASCCP de 2006/2007 e as de 2012, respectivamente. Assim, a positividade do HPV, nos casos de citologia LSIL, parece ser mais baixa, entre os 69% e os 71,2%<sup>32,33</sup>, justificando-se os anteriores valores de 85% como uma consequência da hibridização cruzada com tipos de HPV de baixo risco, observados naqueles testes.

Salienta-se também que os casos de LSIL diminuem com o avançar da idade, e que a prevalência de HPV-HR nestas mulheres também baixa com a idade. Nas mulheres com citologia LSIL, entre os 21-29 anos, 80% têm teste de HPV positivo, o que acontece apenas em 56% nas mulheres com mais de 40 anos<sup>32</sup>.

Num artigo recente, sugere-se a utilidade da dupla marcação imunocitoquímica (p16<sup>ink4a</sup> /Ki67) na faixa etária entre os 21 e os 29 anos<sup>19</sup>. Este teste permitiria seleccionar, entre as mulheres com citologia das LSIL, as que têm risco de progressão oncológica, e que seriam então orientadas para colposcopia.

O estudo ALTS demonstrou que o risco de CIN2+ é idêntico nas mulheres quer com citologia LSIL, quer com citologia ASC-US e teste HPV positivo, o que suporta uma orientação sobreponível para ambos os grupos.

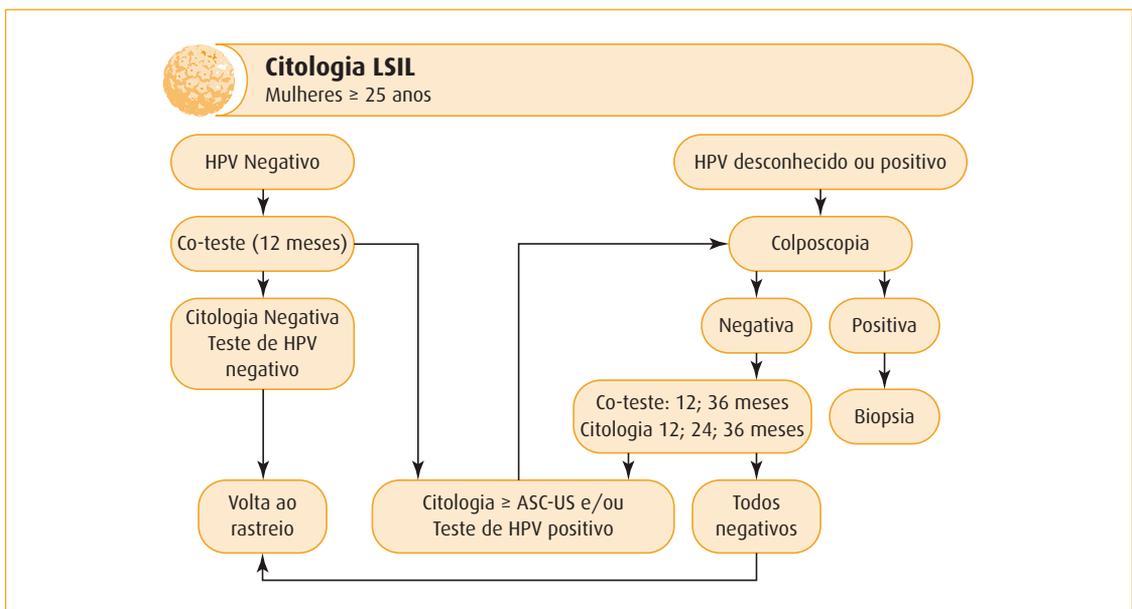
### Recomendações

A colposcopia está recomendada em todas as mulheres com citologia LSIL e HPV desconhecido e nos casos de HPV positivo. A biopsia deve ser dirigida por colposcopia aos achados colposcópicos anormais<sup>6</sup>. Nos casos de citologia LSIL e teste de HPV negativo está recomendada a repetição do co-teste aos 12 meses, mas a colposcopia imediata é adequada<sup>6</sup>.

Se à colposcopia, a ZT for do tipo 3, deve ser excluída lesão endocervical. Se na colposcopia, a ZT for de tipo 1 ou 2, não forem observados achados anormais, e na ausência de lesão vaginal, deve ser efectuado:

- Co-teste aos 12 e 36 meses (Recomendado)
- Citologia aos 12; 24 e 36 meses (Adequado)

Se todos os testes forem negativos deve ser orientada para o rastreio.



## Recomendações em situações especiais

### Mulheres entre 21 anos e 24 anos

Está recomendado citologia aos 12 meses, sendo inadequada a colposcopia<sup>6</sup>.

A colposcopia está recomendada se se detectar uma anomalia citológica  $\geq$  ASC-H aos 12 meses ou  $\geq$  ASC-US aos 24 meses.

Nas mulheres com dois resultados citológicos negativos está recomendado o retorno ao rastreio<sup>6</sup>.

É inadequada a avaliação com teste de HPV<sup>6</sup>.

### Mulheres grávidas

Está recomendada realização de colposcopia, no entanto é adequado diferir a realização de colposcopia depois das 6 semanas pós-parto.

Nas grávidas com idades entre os 21 e 24 anos, está recomendada repetir a citologia depois das 6 semanas após o parto.

Nas grávidas submetidas a colposcopia:

- Colposcopia inicial com JEC visível, ZT tipo 1 ou 2 e achados colposcópicos normais ou de grau 1, está contra-indicada a biópsia e está recomendado o co-teste (preferível) ou citologia (adequado) depois das 6 semanas pós-parto.
- Colposcopia inicial com JEC visível, ZT tipo 1 ou 2 e achados colposcópicos grau 2, sem sinais de invasão: a biópsia é inadequada e está recomendado a repetição da colposcopia a cada trimestre. Se efectuada biópsia, e o estudo histológico for  $\leq$  CIN 1, está recomendado o co-teste (re-comendado) ou citologia (adequado) depois das 6 semanas pós-parto.
- Colposcopia inicial com JEC não visível, ZT tipo 3 e achados colposcópicos de grau 2 ou com sinais de invasão ou suspeita de microinvasão: está recomendada a biópsia em função dos achados colposcópicos.

A curetagem endocervical está contra-indicada em mulheres grávidas<sup>6</sup>.

### Mulheres na pós-menopausa

São consideradas adequadas qualquer das seguintes opções<sup>6</sup>:

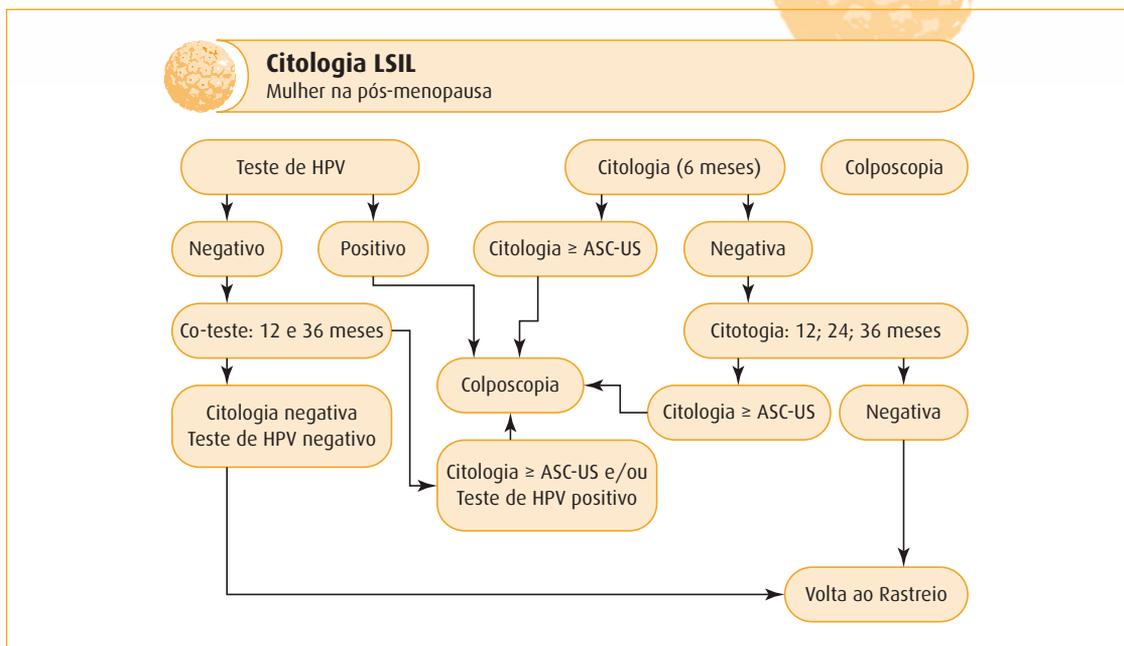
- Teste de HPV;
- Repetição de citologia aos 6 meses;
- Colposcopia.

Se foi escolhido o teste de HPV:

- Teste de HPV negativo: está recomendado o co-teste aos 12 e 36 meses; Se todos negativos deve retomar o programa de rastreio. Se citologia  $\geq$ ASC-US e/ou teste de HPV positivo deve ser orientada para colposcopia.
- Teste de HPV positivo: está recomendada colposcopia.
- Duas citologias consecutivas negativas: está recomendado o regresso ao rastreio<sup>6</sup>.

Se foi escolhido a citologia aos 6 meses:

- Negativa aos 6 meses: está recomendado efectuar citologia aos 12; 24 e 36 meses; Se todas as citologias forem negativas está recomendado o retorno ao programa de rastreio [6]. Se qualquer citologia  $\geq$ ASC-US está recomendada a colposcopia.
- Citologia  $\geq$ ASC-US, está recomendada colposcopia.
- Todas as citologias consecutivas negativas, está recomendado o regresso ao rastreio



## ABORDAGEM DAS MULHERES COM CITOLOGIA ASC-H

### Considerações Gerais

A prevalência de lesões de CIN 2 + nas mulheres com citologia ASC-H varia entre 50% a 70%, sendo esta prevalência maior nas mulheres com idade superior a 30 anos, comparativamente com mais jovens. Dada a elevada taxa de positividade para o HPV de alto risco, o teste de HPV é inadequado para avaliação das mulheres com citologia ASC-H.

### Recomendações

A colposcopia está recomendada em todas as mulheres com citologia ASC-H, mesmo perante um teste de HPV negativo<sup>34</sup>. Está contra-indicada a realização imediata de excisão da ZI, sem prévia colposcopia<sup>6</sup>. A metodologia de avaliação deve ser idêntica à das mulheres com citologia HSIL.

### Recomendações em situações especiais

#### Mulheres entre 21 e 24 anos

A colposcopia está recomendada. O seguimento deve ser semelhante à da população com citologia HSIL entre os 21 e 24 anos<sup>34</sup>.

## Mulheres grávidas

A colposcopia está indicada. A avaliação deve ser semelhante à preconizada para as mulheres com citologia HSIL<sup>34</sup>.

## Mulheres na pós-menopausa

A colposcopia está recomendada. Não sofre alteração

## ABORDAGEM DAS MULHERES COM CITOLOGIA HSIL

### Considerações Gerais

HSIL representa 0,5% dos esfregaços citológicos<sup>14</sup>. O risco de lesão de CIN2+ subjacente é elevado: Em 70-75% das mulheres com citologia HSIL é efectuado um diagnóstico histológico de CIN 2 ou 3 e em 1-4% de carcinoma invasivo<sup>6</sup>.

A maioria das mulheres com HSIL tem teste HPV positivo para os tipos de alto risco e, mesmo, nas raras vezes em que o teste HPV é negativo, o risco de CIN2+ permanece elevado (aos 5 anos, um risco de CIN 3 de 29%, e de carcinoma de 7%). O teste HPV reflexo não está recomendado<sup>6,35</sup>.

### Recomendações

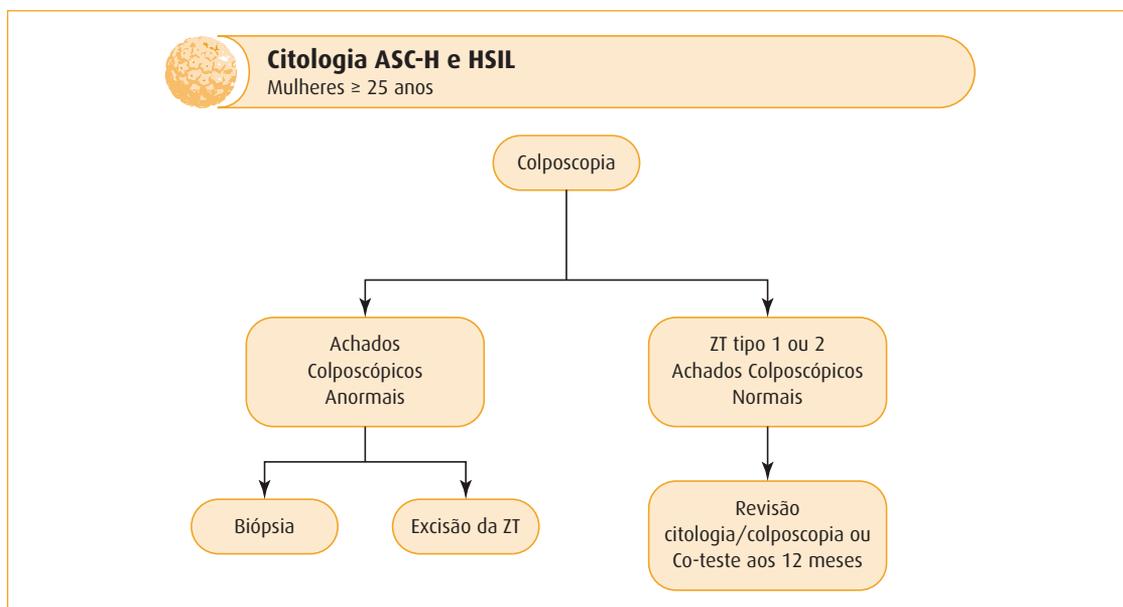
Em todas as mulheres com alteração citológica HSIL está recomendada a colposcopia imediata<sup>6</sup>, de forma independente do resultado do teste de HPV obtido num co-teste<sup>35</sup>. A colposcopia deve ser efectuada num período inferior a 4 semanas. Os achados colposcópicos vão influenciar o tipo de biopsia a efectuar. O teste de HPV reflexo é inadequado para a avaliação de uma citologia HSIL<sup>6,35</sup>.

Perante uma colposcopia adequada com JEC visível, ZT tipo 1 ou 2 e achados colposcopicos anormais grau 1 ou grau 2, está recomendado a realização de biópsias das zonas mais suspeitas, se necessário múltiplas<sup>36</sup>. É adequado um procedimento diagnóstico excisional, sem biopsia prévia, depois dos 25 anos<sup>37</sup>. Se ZT tipo 3, está recomendado o estudo do endocolo.

Nas situações de discordância cito-colpo-histológica é adequada qualquer das seguintes opções:

- Proceder à revisão daqueles exames e em seguida atuar em conformidade. Se permanecerem inalterados optar por uma das outras opções.
- Realizar-se excisão da ZT com finalidade diagnóstica, acima dos 25 anos.
- Optar-se pela vigilância com co-teste aos 12 e 24 meses. Neste caso, se:
  - Co-teste negativo aos 12 e 24 meses, retoma o programa de rastreio

- Qualquer teste de HPV positivo ou citologia <HSIL, orientar para colposcopia
- Qualquer citologia ≥ HSIL, efectuar excisão da ZT



## Recomendações em situações especiais

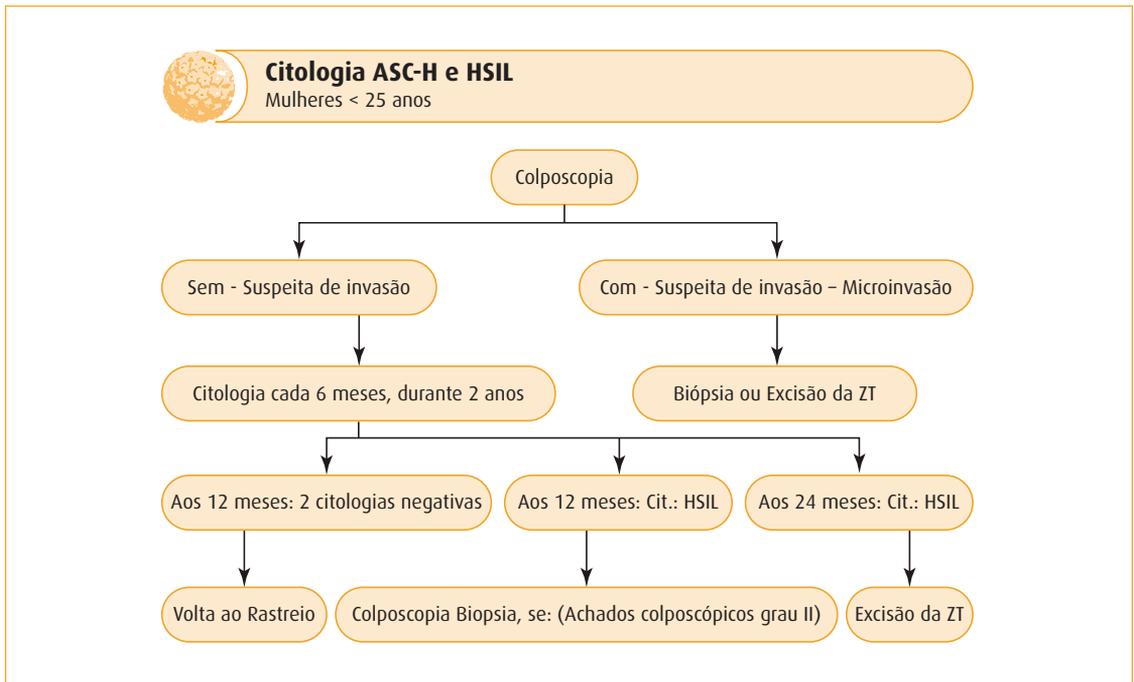
### Mulheres entre 21 e 24 anos

Em todos os casos está recomendada a colposcopia. Se na colposcopia, a ZT for de tipo 3 está recomendado o estudo do canal endocervical . O tratamento imediato (“see and treat”) está contra-indicado<sup>6</sup>.

Considera-se adequado não efectuar biópsia imediata, se na colposcopia:

- ZT for de tipo 1 ou 2
- Ausência de sinais de invasão
- Haver possibilidade de seguimento
- Concordância da doente
- Neste caso, faz-se vigilância cada 6 meses, durante 24 meses, com citologia e colposcopia:
  - Se 2 resultados negativos consecutivos, está recomendado orientação para rastreio precoce para este grupo etário

- A biópsia está recomendada em qualquer altura, desde que haja agravamento dos achados colposcópicos
- Se aos 12 meses persistirem os achados colposcópicos grau 2 ou citologia HSIL, está recomendada a biópsia. Se a biópsia diagnosticar CIN2 ou CIN3, a doente ainda assim poderá ser mantida em vigilância, desde que a lesão seja pequena<sup>6</sup>. Se a biópsia diagnosticar lesão de CIN1 não está indicado o seu tratamento<sup>29</sup>.
- Se aos 24 meses persistirem os achados colposcópicos de grau 2 ou citologia HSIL, está recomendada a excisão da ZT, mesmo na ausência de diagnóstico histológico de CIN2+.



### Mulheres grávidas

Deve-se evitar as biópsias na mulher grávida. Está recomendado realizar colposcopia. Na presença de achados colposcópicos anormais de grau 2, é adequado efectuar biópsia. Está recomendado efectuar biópsia na suspeita colposcópica de invasão, e apenas com o objectivo de excluir lesão invasiva ou microinvasiva<sup>6,38</sup>.

Se não tiver sido efectuada biópsia, ou se efectuada, com histologia  $\leq$ CIN3, está recomendado o seguimento com citologia e colposcopia de três em três meses, e biópsia no caso de houver

suspeita de agravamento da lesão<sup>38</sup>. Depois da 6ª semana após o parto, deve-se proceder como o preconizado na mulher não grávida, com repetição da citologia, colposcopia e eventual biópsia<sup>38,39</sup>.

O estudo do endocolo está contraindicado e um procedimento excisional diagnóstico só está recomendado se existir forte suspeita de lesão invasiva oculta<sup>6,38</sup>.

## **ABORDAGEM DAS MULHERES COM CITOLOGIA AGC**

### **Considerações Gerais**

As AGC são diagnósticos citológicos encontrados em cerca de 0,2% das citologias<sup>40</sup>.

Uma citologia AGC pode estar relacionada apenas com patologia benigna uterina como pólipos, hiperplasia microglandular e metaplasia, mas o risco de neoplasia é significativo (adenocarcinoma do endométrio, colo, ovário, trompas ou de outras localizações), especialmente no grupo de AGC a favor de neoplasia ou AIS, nos quais a prevalência de CIN2+ e de cancro invasivo é, respectivamente, de 9% e 3% em mulheres com idade  $\geq 35$  anos<sup>6</sup>.

É frequente a associação entre lesões glandulares e pavimentosas; em 46 a 72% das mulheres com citologia AIS é efectuado o diagnóstico histológico de lesão pavimentosa de alto grau, mas só em 2 a 3 % das lesões de CIN2+ coexiste lesão glandular cervical.

A prevalência dos HPV de alto risco é de 93% nas mulheres com citologia AGC. Um teste de HPV negativo não exclui doença cervical mas permite identificar mulheres com maior risco de cancro endometrial. A patologia do endométrio é rara nas mulheres jovens, sem factores de risco (ausência de obesidade, de anovulação e de hemorragias genitais anómalas) e substancialmente maior em mulheres idosas<sup>41</sup>.

### **Recomendações**

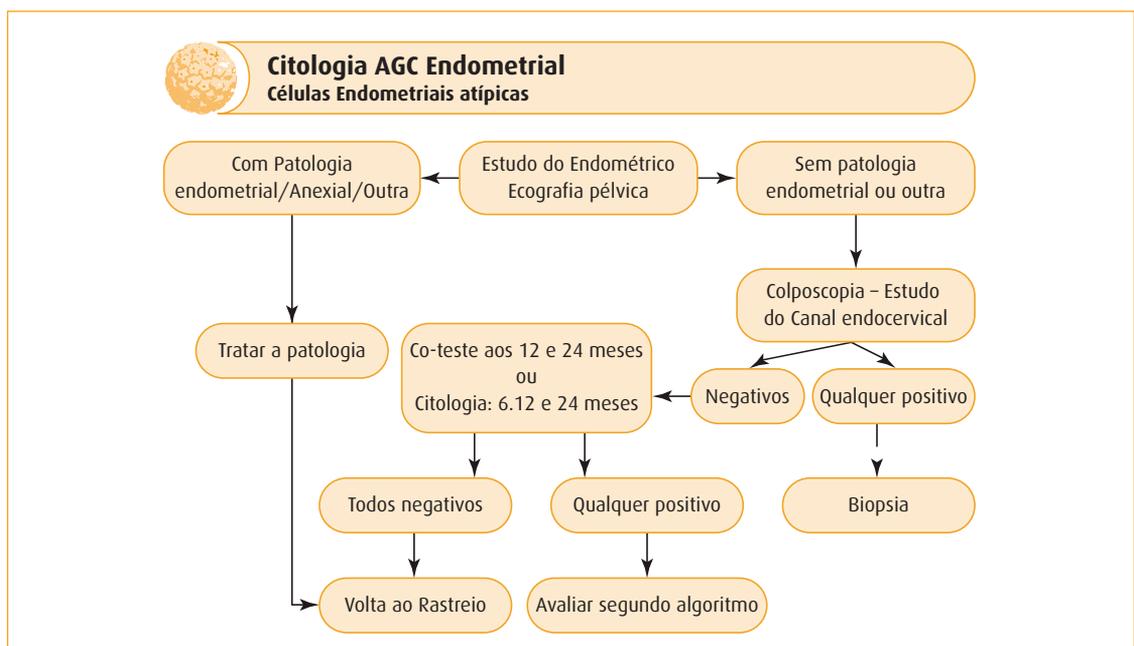
Está recomendado em todas as mulheres com AGC, à excepção da de células endometriais atípicas, a colposcopia, o estudo do endocolo, estudo da cavidade endometrial (por histeroscopia e biópsia) e estudo dos anexos uterinos por ecografia pélvica<sup>42</sup>.

No caso de citologia AGC endometrial/células endometriais atípicas, está recomendado iniciar a avaliação com estudo da cavidade endometrial com biópsia do endométrio e estudo do endocolo, e excluir patologia anexial através de ecografia pélvica. Na ausência de patologia endometrial ou outra, está recomendada a colposcopia.

O estudo da cavidade endometrial está recomendado em todas as mulheres com idade  $\geq 35$  anos, ou em idade inferior, no caso de suspeita de patologia endometrial (factores de risco ou sintomatologia de neoplasia endometrial, designadamente metrorragia ou anovulação crónica). É adequado realizar o teste de HPV reflexo em todos os casos, sendo de salientar que a positividade deste teste tem um elevado valor preditivo positivo, e em 20 % dos casos está associado a lesões de CIN 3 ou a carcinoma invasivo<sup>41</sup>.

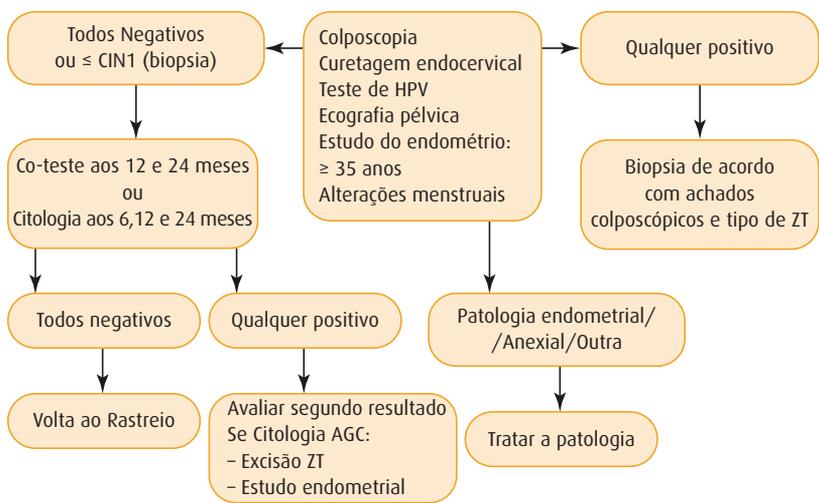
### Colposcopia:

1. ZT tipo 1 ou 2 e achados colposcópicos normais ou anormais de grau 1:
  - a) Está recomendado o estudo do endométrio e dos anexos uterinos, se ainda não efectuados
  - b) Na ausência de patologia endometrial ou anexial e/ou biópsia  $\leq$  CIN1, está recomendado efectuar co-teste aos 12 e 24 meses, sendo adequado efectuar citologia aos 6, 12 e 24 meses, se o teste de HPV não está disponível. Se todos os testes forem negativos, a mulher deve voltar ao rastreio. Se qualquer citologia AGC está recomendada a excisão da ZT.
2. ZT de tipo 1 ou 2 e achados colposcópicos de grau 2: Está recomendado biópsia. É adequada a excisão da ZT
3. ZT de tipo 3 e/ou CIN no canal endocervical: Está recomendada a excisão da ZT.

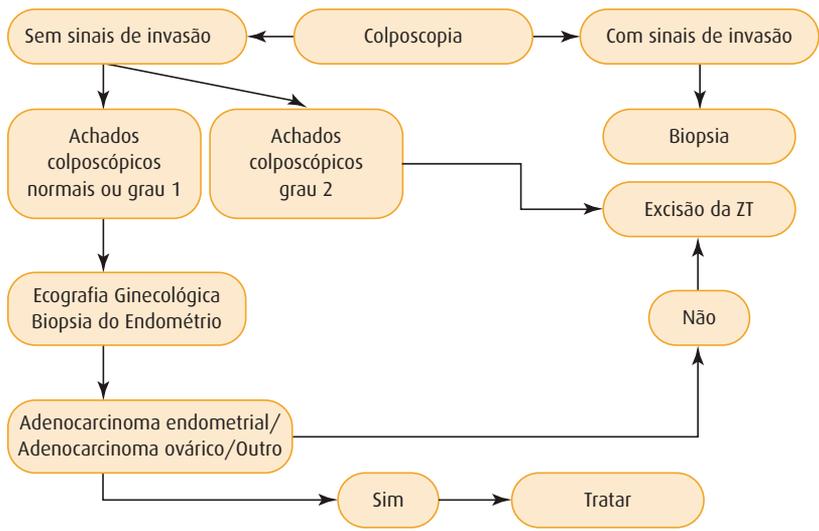




### Citologia AGC Endocervical AGC - NOS



### Adenocarcinoma



## Recomendações em situações especiais

### Mulheres entre 21 e 24 anos

Está recomendado que o estudo da citologia AGC deve ser semelhante em todas as mulheres, incluindo aquelas entre os 21 e os 24 anos de idade<sup>6</sup>.

### Mulheres grávidas

Está recomendada que o estudo da citologia AGC deve ser semelhante à da mulher não grávida, excepto para a curetagem endocervical e para a biópsia endometrial que estão contra-indicadas<sup>6</sup>.

## CÉLULAS GLANDULARES BENIGNAS EM MULHERES COM MAIS DE 40 ANOS

### Considerações Gerais

A presença de células benignas endometriais e do estroma ou histiocitos é encontrada em 0.4% das citologias de mulheres com idade  $\geq$  40 anos (não são descritas quando encontradas em mulheres mais jovens segundo o Sistema de Bethesda)<sup>43</sup>.

### Recomendações

Na mulher pré-menopausica assintomática com citologia com células endometriais benignas, células do estroma endometrial ou histiocitos, é inadequado o estudo adicional<sup>44</sup>.

Na mulher pré-menopausica sintomática ou na pós-menopausa com citologia mostrando células endometriais benignas, está recomendada a avaliação com ecografia pélvica, com eventual estudo do endométrio com histeroscopia e biópsia<sup>45</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

1. Katky HA, Schiffmann M, Castle PE, et al. Benchmarking CIN3+ risk as the basis for incorporating HPV and Pap cotesting into cervical screening and management guidelines. *J Lower Genit Tract Dis* 2013; 17(5): S28-S35.
2. Eversole GM, Moriarty AT, Schwartz MR, et al. Practices of Participants in the College of American Pathologists interlaboratory Comparison Program in Cervicovaginal Cytology, 2006. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134: 331-35.
3. Solomon D, Davey D, Wilbur D, et al. The 2001 Bethesda System. Terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002; 287(16): 2114-19.
4. Hoda RS, Loukeris K, Abdul-Karim F W. Gynecologic cytology on conventional and liquid-based preparations: A comprehensive review of similarities and differences. *Diag Cytopath* 2013; 41(3): 257-78.
5. Ronco G, Confortini M, Boulvain M, Campana A. Health technology assessment report. Use of liquid-based cytology for cervical cancer precursors screening. *Epidemiol Prev* 2012; 36 (5 Suppl 2): e1-e33.
6. Massad LS, Einstein MH, Huh WK et al. 2012 Updated Consensus Guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Lower Genit Tract Dis* 2013; 17(5): S1-S27.

7. Hock YL, Ramaiah S, Wall ES, et al. Outcome of women with inadequate cervical smears followed up for five years 2003 *J Clin Pathol*, 56: 592-95.
8. Zhao C, Austin RM. High-risk human papillomavirus DNA test results are useful for disease risk stratification in women with unsatisfactory liquid-based cytology Pap test results. *J Lower Genit Tract Dis* 2009; 13 (2): 79-84.
9. Rossi PG, Carozzi F, Collina G, et al. The NTCC Working Group. HPV testing is an efficient management choice for women with inadequate liquid-based cytology in cervical cancer screening. *Am J Clin Pathol* 2012; 138: 65-71.
10. Vieira-Baptista P, Sousa C, Saldanha C, Fonseca-Moutinho JA. Consenso da ASCCP 2012 – o que traz de novo e implicações para o dia-a-dia. *Acta Obstet Ginecol Port* 2013; 7(4); 241-48.
11. Elumir-Tanner L, Doraty M. Management of Papanicolaou test results that lack endocervical cells. *CMAJ* 2011; 183(5): 563-68.
12. Zhao C, Austin RM. Human papillomavirus DNA detection in ThinPrep Pap test vials is independent of cytologic sampling of the transformation zone. *Gynecol Oncol* 2007; 107 (2): 231-35.
13. Cuzick J, Szarewski A, Cubie H, et al. Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: the HART study. *Lancet*. 2003; 362: 1871-76.
14. Castle PE, Fetterman B, Thomas Cox J, et al. The age-specific relationships of abnormal cytology and human papillomavirus DNA results to the risk of cervical precancer and cancer. *Obstet Gynecol* 2010; 116 (1): 76-84.
15. Anttila A, Kotaniemi-Talonen L, Leinonen M et al. Rate of cervical cancer, severe intraepithelial neoplasia, and adenocarcinoma in situ in primary HPV DNA screening with cytology triage: randomised study within organised screening programme. *BMJ* 2010; 340: C1804.
16. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, et al. Five-year Risks of CIN3+ and Cervical Cancer Among Women Who Test Pap-Negative But Are HPV-Positive. *J Lower Genit Tract Dis* 2013; 17(5): S56-S63.
17. Sahasrabudde VV, Luhn P, Wentzensen N. Human papillomavirus and cervical cancer: biomarkers for improved prevention efforts. *Future Microbiol* 2011; 6(9): 1083-98.
18. Wright TC, Stoler M, Sharma A et al. Evaluation of HPV-16 and HPV-18 Genotyping for the Triage of Women with High-Risk HPV+ Cytology-Negative Results. *Am J Clin Pathol* 2011; 136: 578-86.
19. Ikenberg H, Bergeron C, Schmidt D, et al. Screening for Cervical Cancer Precursors with p16/Ki-67 Dual Stained Cytology: results of the PALMS Study. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105: 1550-57.
20. Carozzi F, Cuzick J, Ronco G. Risk of high-grade cervical intraepithelial neoplasia during follow-up in HPV-positive women according to baseline p16-INK4A results: a prospective analysis of a nested substudy of the NTCC randomized controlled trial. *The Lancet Oncol* 2013; 14(2): 168-76.
21. Cuzick J, Bergeron C, von Knebel Doeberitz M et al. New technologies and procedures for cervical cancer screening. *Vaccine* 2012; 30(5): 107-16.
22. Petry KU, Schmidt D, Scherbring S, et al. Triaging Pap cytology negative, HPV positive cervical cancer screening results with p16/Ki-67 dual stained cytology. *Gynecol Oncol* 2011; 121: 505-509.
23. Cox JT, Castle PE, Behrens CM, et al. Comparison of cervical cancer screening strategies incorporating different combinations of cytology, HPV testing, and genotyping for HPV 16/18: results from the ATHENA HPV study. *Am J Obstet Gynecol* 2008: 1.e1-1.e11.
24. atky HA, Schiffman M, Castle PE, et al. Five years risk of CIN3+ and cervical cancer among women with HPV testing of ASC-US Pap results. *J Lower Genit Tract Dis* 2013; 17(5): S36-S42.
25. Stoler MH, Wright TC, Sharma A, et al. High-risk human papillomavirus testing in women with ASC-US cytology: results from the ATHENA HPV study. *Am J Clin Pathol* 2011; 135: 466-75.
26. Schiffman M, Solomon D. Findings date from ASC-US-LSIL Triage Study (ALTS). *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127: 946-49.

27. TOMBOLA Group. Cytological surveillance compared with immediate referral for colposcopy in management of women with low-grade cervical abnormalities: multicentre randomised controlled trial. *BMJ* 2009; 339: b2546.
28. Boardman LA, Stanko C, Weitzen S, Sung CJ. Atypical squamous cells of undetermined significance: human papillomavirus testing in adolescents. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 741-46.
29. ACOG Committee Opinion nº 436. Evaluation and management of abnormal cervical cytology and histology in adolescent. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 1422-25.
30. Castle PE, Palefsky JM, Massad LS, et al. Risk of cervical precancer and cancer among HIV-infected women with normal cervical cytology and no evidence of oncogenic HPV infection. *JAMA* 2012; 308(4): 362-69.
31. Kirby TO, Allen ME, Alvarez RD, et al. High-risk human papillomavirus and cervical intraepithelial neoplasia at time of atypical squamous cells of undetermined significance cytologic results in a population with human immunodeficiency virus. *J Low Genit Tract Dis* 2004; 8: 298-303.
32. Cuzick, J, Cox T, Stoler, et al, Human papillomavirus testing for triage of women with low-grade squamous intraepithelial lesions. *Int J Cancer* 2013; 132(4): 959-66.
33. Waldeström M, Chistensen R K, ømskov D. Evaluation of p16 INK4a/Ki-67 dual stain in comparasion with an mRNA Human Papillomavirus Test on Liquid-based Cytology Samples With Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion. *Cancer Cytopathol* 2013; 121(3): 136-45.
34. Bentley, J, Colposcopic Management of abnormal cervical cytology and histology. *J Obstet Gynaecol Can* 2012; 34(12): 1188-202.
35. Sherman ME, Castle PE, Slomon D. Cervical Cytology of atypical Squamous Cells-cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion. *Cancer Cytopathol* 2006; 108(5): 298-305.
36. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, et al. Five-year risk of cervical cancer and CIN3 for HPV-positive and HPV-negative high-grade Pap results. *J Low Genit Tract Dis* 2013; 17: S50-S55.
37. Gage JC, Hanson VW, Abbey K, et al. Number of cervical biopsies and sensitivity of colposcopy. *Obstet Gynecol* 2006; 108 (2): 264-72.
38. Dunn TS, Burke M, Shwayder J. A "see and treat" management for high-grade squamous intraepithelial lesion Pap smears. *J Lower Gen Tract Dis* 2003; 7:104-106.
39. Wright TC. Monsonego J (ed): *Emerging issues on HPV infections: From science to practice*. Basel, Karger 2006: 140-146.
40. Consenso sobre Infecção HPV e lesões intraepiteliais do Colo, Vagina e Vulva. Sociedade Portuguesa de Ginecologia, 2011.
41. Castle PE, Fetterman M, Poitras N, et al. Relationship of atypical glandular cell cytology, age and human papillomavirus detection to cervical and endometrial cancer risks. *Obstet Gynecol* 2010; 115: 243-8.
42. Zhao C, Florea A, Onisko A, Austin RM. Histologic follow-up results in 662 patients with Pap test findings of atypical glandular cells: results from a large academic womens hospital laboratory employing sensitive screening methods. *Gynecol Oncol* 2009; 114: 383-389.
43. Canfell K, Kang YJ, Clements M, et al. Normal endometrial cells in cervical cytology: systematic review of prevalence and relation to significant endometrial pathology. *J Med Screen* 2008; 15(4): 188-198.
44. Greenspan DL, Cardillo M, Davey DD, et al. Endometrial cells in cervical cytology: review of cytological features and clinical assessment. *J Low Genit Tract Dis* 2006; 10:111-22.
45. Simsir A, Carter W, Elgert P, Cangiarella J. Reporting endometrial cells in women 40-70 years and older: assessing the clinical usefulness of Bethesda 2001. *Am J Clin Pathol* 2005; 123:571-75.

## ATUAÇÃO FACE A UM DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO DE CIN E AIS

### Introdução

A finalidade da terapêutica da neoplasia intraepitelial do colo do útero é interromper a progressão da doença para cancro invasivo. Os tratamentos podem ser destrutivos ou excisionais. Nos destrutivos o objetivo é apenas terapêutico enquanto que nos excisionais o intuito é diagnóstico e terapêutico<sup>1</sup>. A decisão de tratar e a escolha do tipo de tratamento deve ser baseada na história natural das lesões, na segurança do diagnóstico citológico, molecular, histológico e na disponibilidade de seguimento<sup>2</sup>.

### Tratamentos destrutivos

Qualquer tratamento destrutivo está contra-indicado na presença de doença invasiva assim como nas lesões com envolvimento do canal endocervical.

Critérios de seleção para a utilização de métodos destrutivos<sup>3</sup>:

- Colposcopia adequada e ZT de tipo 1
- A biopsia deve confirmar a presença de CIN. Um diagnóstico histológico é imprescindível.
- Não deve haver discrepância entre citologia e/ou colposcopia e/ou biopsia
- Ausência de lesão glandular na biópsia
- Haver possibilidade de seguimento

Estão contra-indicados os tratamentos destrutivos na gravidez porque o risco de progressão para cancro invasivo é desprezível.

### Métodos de tratamentos destrutivos

- Criocoagulação:** usa uma sonda metálica de tamanho variável que se adapta ao colo uterino e que através de um gas refrigerante (dioxido de carbono ou protóxido de azoto) provoca uma congelação tissular, a qual causa cristalização da água intracelular e consequentemente destruição da lesão.
- Diatermocoagulação:** usa electrodo em forma de bola e as temperaturas variam entre 50°C a 120°C. A destruição em profundidade depende da temperatura e da duração de aplicação. Este método deve ser evitado pois a profundidade de destruição não é controlável.
- Vaporização LASER CO2:** A água dos tecidos absorve a energia Laser vaporizando o tecido. É feita sob controlo colposcópico e a profundidade é controlável e adaptada à lesão, pelo que é considerado o método preferencial.

## Tratamentos excisionais

Os tratamentos excisionais visam a excisão da ZT. Está recomendado que a excisão da ZT deve ser em de cone ou cilindro, em peça única, e que inclua toda a lesão. É inadequada a fragmentação da peça na suspeita de microinvasão e no estudo das lesões glandulares. Só é possível avaliar o estado das margens em peça única. Está recomendado que o tamanho e a forma da peça devem ser ajustados às características da lesão e do tipo de ZT.

- a) **Excisão da ZT “ a frio”**: usa lâmina de bisturi, e por este motivo não tem efeitos flogísticos. É feito sob anestesia geral e tem maior risco hemorrágico, de distorção anatómica e de estenose cervical do que as outras técnicas.
- b) **Excisão da ZT com ansa diatérmica**: É feita sob anestesia local e de fácil execução. Tem como limitações as lesões extensas ou que penetram profundamente no canal cervical. É a técnica que tem maiores efeitos flogísticos.
- c) **Excisão da ZT com agulha diatérmica**: Tem as mesmas vantagens da ansa diatérmica, mas pela sua versatilidade permite a excisão em peça única de lesões mais extensas ou mais altas no canal endocervical.
- d) **Excisão da ZT com LASER CO2**: Método mais dispendioso e com maior curva de aprendizagem. É também feita sob anestesia local e tem efeitos flogísticos mínimos na peça operatória.

O tratamento excisional requer a completa remoção da zona de transformação. A IFCCP definiu 3 tipos diferentes de excisão zona de transformação, tipo 1, 2 e 3, as quais são classificadas de acordo com a localização, tamanho e visibilidade da mesma. A excisão por bisturi, ansa, agulha ou laser deve ser classificada como excisão tipo1, tipo 2 ou tipo 3.

As complicações graves associadas à excisão da ZT são pouco frequentes. A estenose do canal cervical e a não visualização da ZT são as mais usuais. A prematuridade por insuficiência cervical, a rotura prematura de membranas e o baixo peso à nascença e são as complicações obstétricas mais frequentemente associadas a estas técnicas.

## Tratamentos farmacológicos

Está contra-indicado o tratamento da neoplasia intraepitelial do colo do útero com qualquer tipo de agente químico (Ácido tricloroacético, Podofilino, Nitrato de prata, etc)

## ATUAÇÃO FACE A UM DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO DE CIN 1

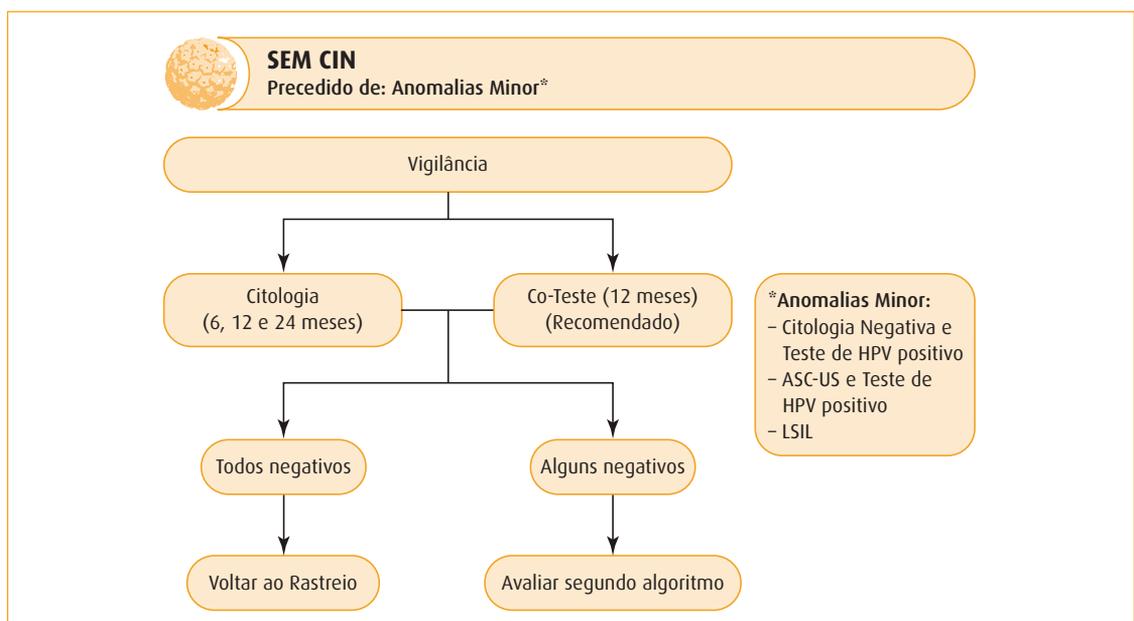
A neoplasia intraepitelial de baixo grau (CIN1) é considerada uma manifestação histológica de infeção por HPV<sup>1</sup>. A taxa de regressão das lesões de CIN1 é elevada, especialmente em mulheres

jovens. A história natural de CIN 1 é similar à história natural das alterações citológicas ASC-US e teste de HPV positivo, e das alterações citológicas LSIL, sem documentação histológica de CIN, sugerindo que se trata de entidades patológicas semelhantes<sup>4,5</sup>. O estudo Kaiser, veio confirmar que o risco de detecção de lesões de CIN2+ aos 5 anos, em mulheres com CIN1, é igual ao das mulheres com citologia ASC-US e teste de HPV positivo ou citologia LSIL.

As denominadas “Anomalias Minor”, que incluem genotipagem positiva para o HPV 16 ou 18, teste de HPV oncogénico não tipado positivo e persistente, citologia ASC-US com teste de HPV positivo, e citologia LSIL, mesmo sem documentação histológica de CIN, devem merecer vigilância, dado o risco acrescido de diagnóstico de lesões de CIN 3+<sup>6</sup>.

A citologia inicial define o risco de progressão para CIN 3 associado ao diagnóstico histológico de CIN1<sup>7</sup>. Quando uma lesão ≤CIN 1 é diagnosticado após citologia ASC-US ou LSIL, o risco de CIN3+ ao fim de 5 anos é de 3,8%, enquanto que quando a lesão de CIN 1 é diagnosticado após citologia HSIL, o risco aos 5 anos de CIN 3+ aumenta para 15%<sup>7</sup>. Assim, o resultado da citologia inicial vai condicionar o plano terapêutico das lesões de CIN 1.

A orientação tradicional de CIN1 diagnosticado em curetagem endocervical era a excisão da ZT. Atualmente, dadas as altas taxas de regressão destas lesões, assim como o reconhecimento da frequente contaminação exocervical, e sabendo do baixo risco de progressão para CIN 2+, está recomendada a sua vigilância<sup>8,9</sup>.



## CIN1 precedido de “anomalias minor”

Quando o CIN1 é precedido de “Anomalias Minor” (NILM com HPV 16 ou 18 positivos, HPV onco-génico não genotipado persistente, ASC-US com teste de HPV positivo e LSIL) está recomendada a vigilância em vez do tratamento. Em condições especiais é adequado o tratamento.

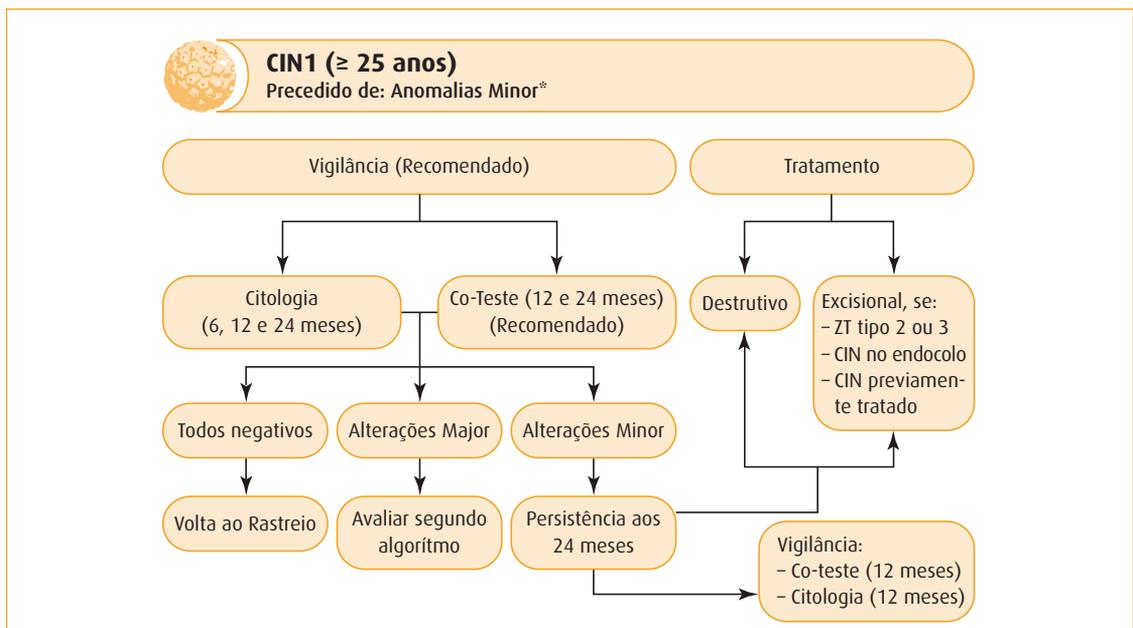
### Mulheres com idade $\geq$ a 25 anos

Nas mulheres com idade igual ou superior a 25 anos com o diagnóstico de CIN 1 (ou sem CIN na biópsia) precedidas de citologia com “anomalias minor” está recomendado o co-teste aos 12 meses, ou na sua impossibilidade, o estudo citológico aos 6, 12 e 24 meses. Se todos os testes forem negativos, recomenda-se retorno ao rastreio. Se, qualquer positivo, está indicada a colposcopia.

Se CIN 1 ou “anomalias minor” persistirem durante 2 anos é adequado, tanto manter a doente em seguimento como efetuar tratamento quer destrutivo quer excisional.

A excisão é recomendada quando :

- ZT tipo 3
- Curetagem endocervical positiva para CIN não graduado.
- Tratamento prévio de CIN.



## CIN1 precedido de “anomalias major”

Quando o diagnóstico de CIN 1 é precedido de citologia com ASC-H ou HSIL, não deve ser desprezada a hipótese de uma lesão de alto grau não ter sido detectada quer na colposcopia quer na biopsia, pelo que o tratamento excisional era tradicionalmente o recomendado. Tendo em conta os riscos obstétricos associados aos procedimentos excisionais, qualquer uma das seguintes opções de tratamento é adequada:

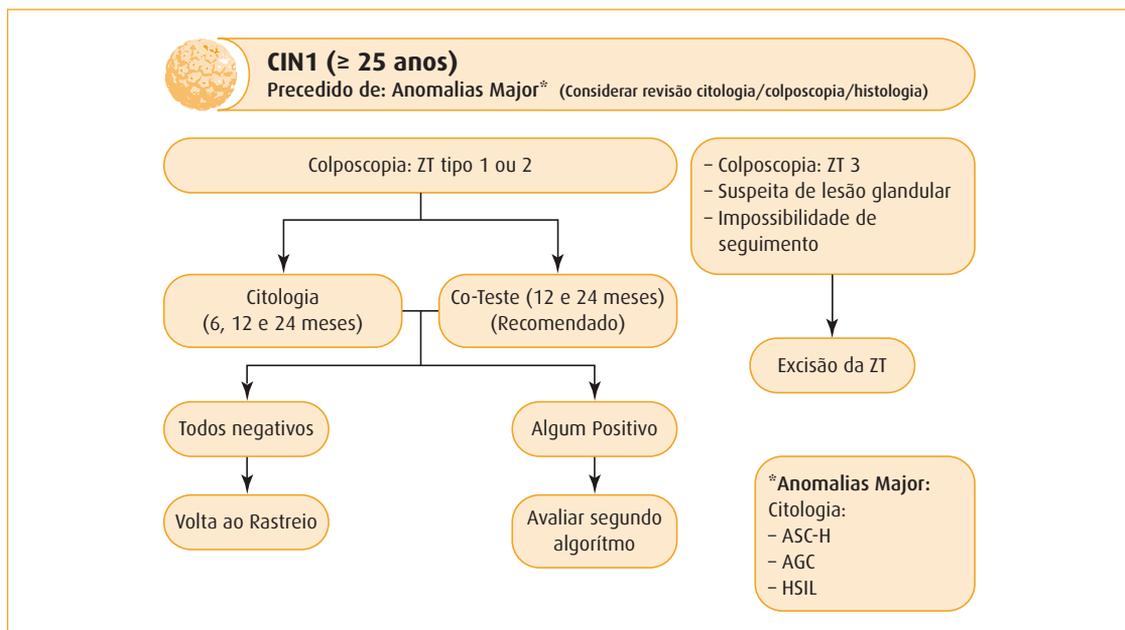
- Colposcopia adequada com ZT tipo 1 ou 2:
  - Co-teste aos 12 e 24 meses
  - Citologia aos 6, 12 e 24 meses.

Todos os testes negativos, volta ao rastreio. Qualquer teste positivo deve fazer avaliação coloscópica.

- Colposcopia adequada com ZT tipo 3, ou impossibilidade de seguimento: Excisão da ZT de acordo com o tipo de ZT.
- Considerar revisão citológica, coloscópica e histológica.

Estão contra-indicados:

- Procedimentos destrutivos de lesões de CIN 1 em mulheres com ZT tipo 3.
- Histerectomia como tratamento de 1ª linha.



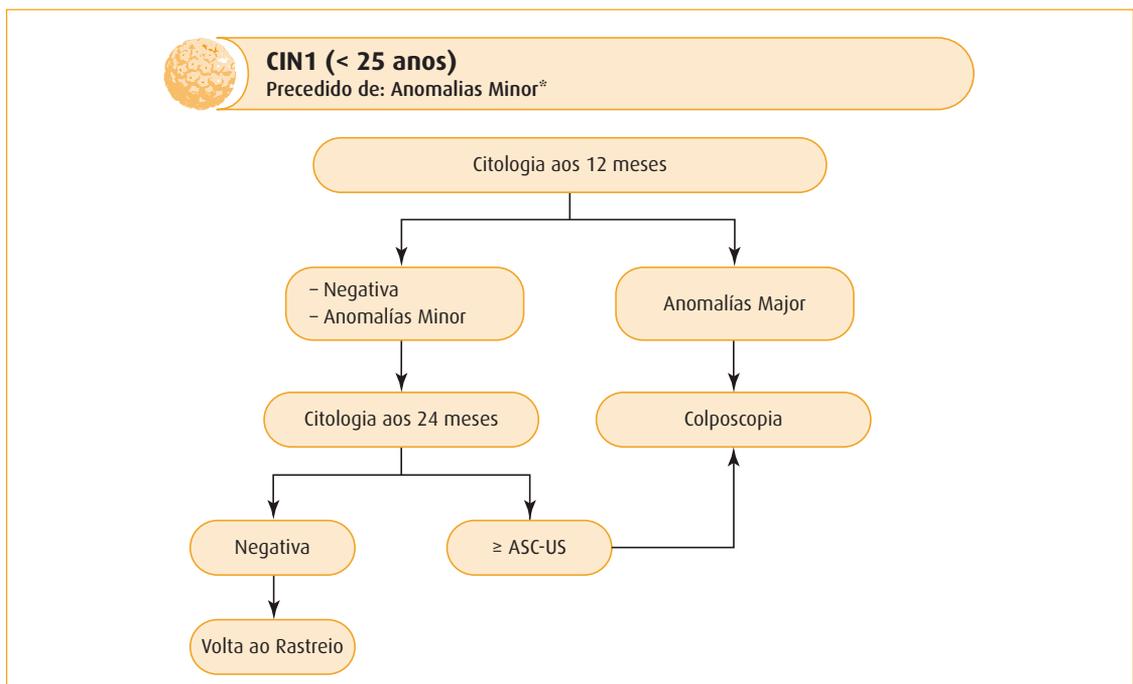
## CIN 1 em populações especiais

### CIN1 em mulheres entre os 21 e 24 anos

O risco de cancro do colo do útero é desprezível neste grupo etário, pelo que o tratamento de lesões de CIN 1 em mulheres com idades entre 21 e 24 anos não é recomendado

### CIN1 em mulheres entre os 21 e 24 anos precedido de “anomalias minor”

Está aconselhado repetir a citologia aos 12 meses. (seguimento com teste de HPV é inapropriado). Se citologia negativa, repete citologia aos 24 meses. Aos 12 meses, só está recomendada a colposcopia se citologia for ASC-H ou HSIL. Se aos 24 meses a citologia for  $\geq$  ASC-US está recomendada a colposcopia. Após 2 citologias negativas retoma o rastreio.



### CIN 1 em mulheres entre os 21 e 24 anos precedido de “anomalias major”

Está recomendada a observação com colposcopia e citologia de 6/6 meses durante 24 meses.

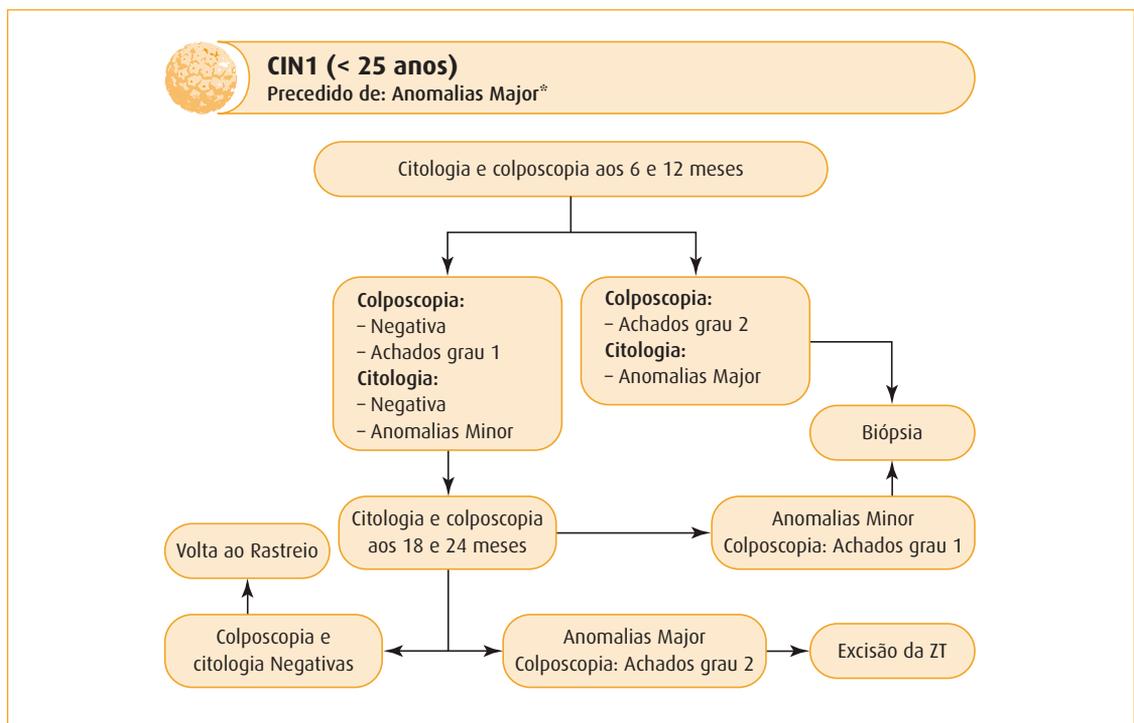
Se na colposcopia, a ZT for de tipo 3, está recomendado o estudo do canal endocervical:

1) Na ausência de CIN: Está recomendada a vigilância citológica e colposcópica

2) Qualquer grau de CIN: É adequada a excisão da ZT

Aos 12 meses, está recomendada a biópsia se forem identificados achados colposcópicos grau 2 ou se persistirem as anomalias citológicas major (ASC-H ou HSIL).

Aos 2 anos, se as anomalias citológicas major persistirem, mesmo na ausência de achados colposcópicos major, está recomendada a excisão da ZT.



### CIN 1 em mulheres grávidas

O tratamento de mulheres grávidas com CIN 1 está contra-indicado.

### ATUAÇÃO FACE A UM DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO DE CIN 2 E CIN 3

O risco de progressão das lesões de CIN 2 e 3 é elevado, pelo que está aconselhado o seu tratamento.

O método terapêutico recomendado deve ser a excisão da ZT (mesmo com ZT tipo 1), o que tem a vantagem de confirmar o diagnóstico, excluir doença glandular e doença invasiva oculta, e permitir a avaliação das margens cirúrgicas.

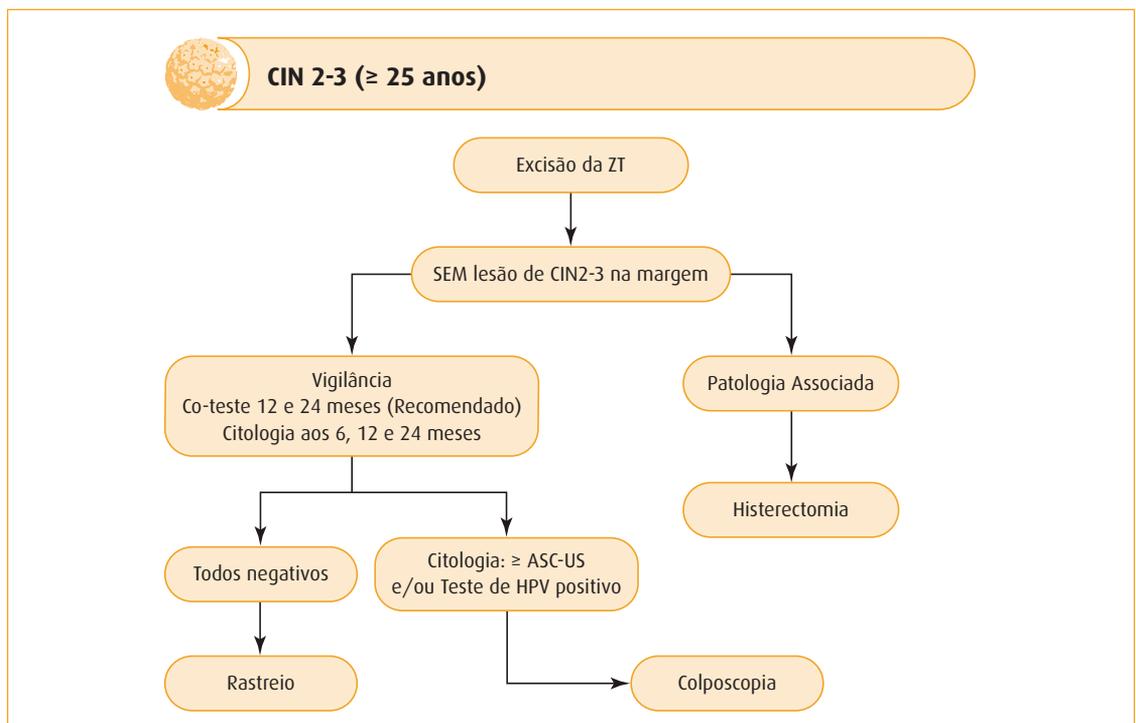
A histerectomia total está contra-indicada como tratamento inicial das CIN2-3, dado o risco de doença invasiva oculta. Está recomendada a prévia excisão da ZT, mesmo nas mulheres com indicação para histerectomia por outra patologia.

Se após a excisão da ZT, o estudo histológico da peça operatória não revelar lesão de CIN2 ou 3 na margem apical, fica em seguimento.

A indicação para reexcisão não tem a ver apenas com a positividade das margens, mas sobretudo com a possibilidade de recorrência. É recomendada a reexcisão imediata (6-8 semanas) da ZT nas doentes com CIN 2 ou CIN3 na margem apical do cone, quando:

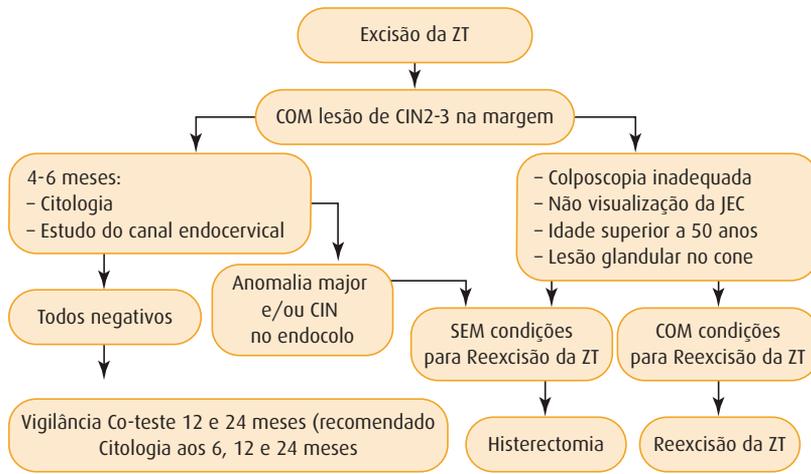
- Idade superior a 50 anos
- Evidência de lesão glandular no cone

Nas mulheres com CIN 2 ou CIN3 na margem apical do cone, e com indicação para reexcisão da ZT, a histerectomia total só é considerada um tratamento adequado, na impossibilidade técnica de reexcisão, na ausência de sinais de invasão à colposcopia e que não desejem preservar a fertilidade.





## CIN 2-3 (≥ 25 anos)



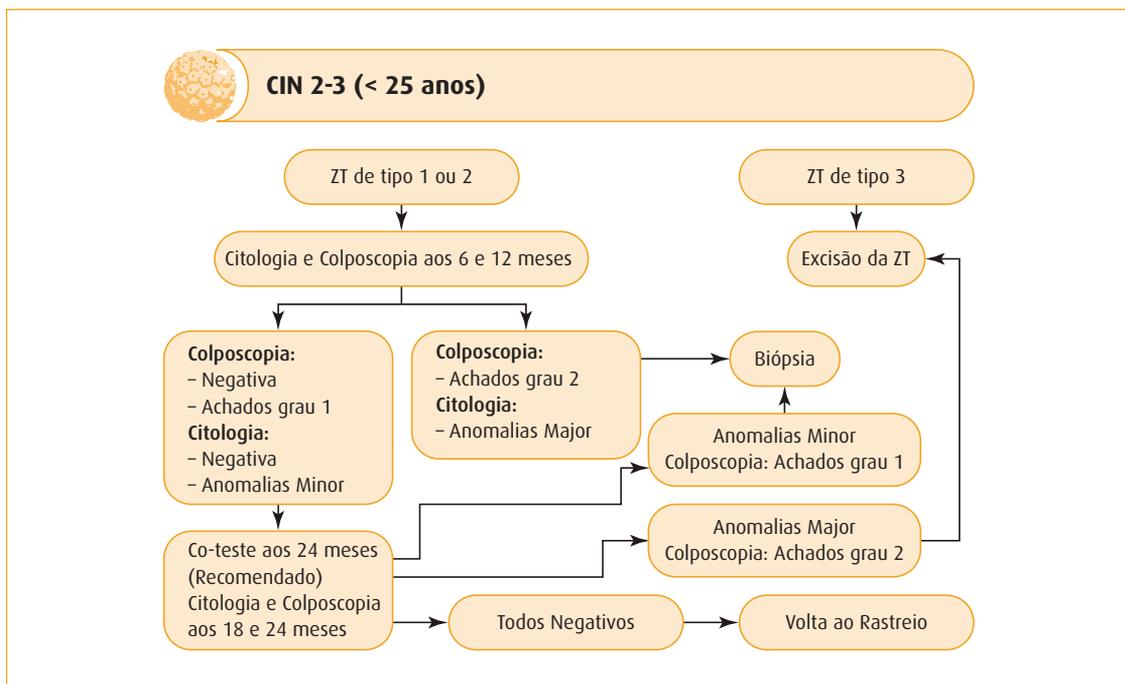
## CIN 2 e CIN 3 em populações especiais

### CIN2 e CIN 3 em mulheres entre os 21 e 24 anos

As lesões de CIN de alto grau tem menor probabilidade de progredir para cancro nas mulheres jovens, nas quais têm uma elevada taxa de regressão. A vigilância está recomendada nas mulheres entre os 21-24 anos.

Nas jovens com histologia de CIN2 ou CIN3 está recomendada a vigilância desde que a ZT seja de tipo 1 ou 2. Em casos seleccionados, a excisão da ZT é adequada.

Para o seguimento está recomendado a citologia e a colposcopia aos 6 e 12 meses. Se houver agravamento dos achados colposcópicos ou qualquer citologia HSIL, deve ser repetida a biopsia, caso contrário deve fazer co-teste um ano depois, ou na sua impossibilidade, citologia cada 6 meses. Se todos os testes forem negativos, volta ao plano de rastreio. Se a lesão de CIN2 ou CIN3 persistir ao fim dos 2 anos, deve ser efectuada excisão da ZT<sup>6,10</sup>.



## CIN 2 e CIN 3 em mulheres grávidas

O risco de progressão das lesões de CIN 3 para cancro é muito baixo nas grávidas e a taxa de regressão é elevada, 48 a 70 % para as lesões de CIN 2+. As lesões de CIN 3 não representam risco para o feto nem para a grávida. O tratamento na gravidez comporta risco de hemorragia (5,3 a 13,9%) e de abortamento (33%). Nas lesões de CIN 2 ou 3, está recomendada a vigilância coloscópica em cada trimestre da gravidez<sup>11</sup>.

A repetição da biópsia é adequada se houver agravamento dos achados coloscópicos. Há evidências que a biópsia na gravidez não é prejudicial. A biópsia excisional com ansa diatérmica ou laser é permitida, na suspeita de microinvasão, idealmente efectuada entre as 12 e 18 semanas de gestação. A curetagem endocervical está contraindicada na gravidez<sup>12-13</sup>.

No caso de se optar por vigilância está recomendada a repetição da citologia e colposcopia 8 semanas após o parto.

## CIN 2 e CIN 3 em mulheres menopáusicas

Nestas mulheres, a orientação não sofre alteração em relação às mulheres com idade > 25 anos.

Seguimento observacional com citologia e colposcopia está contraindicado.

A histerectomia está contraindicada como primeira terapêutica.

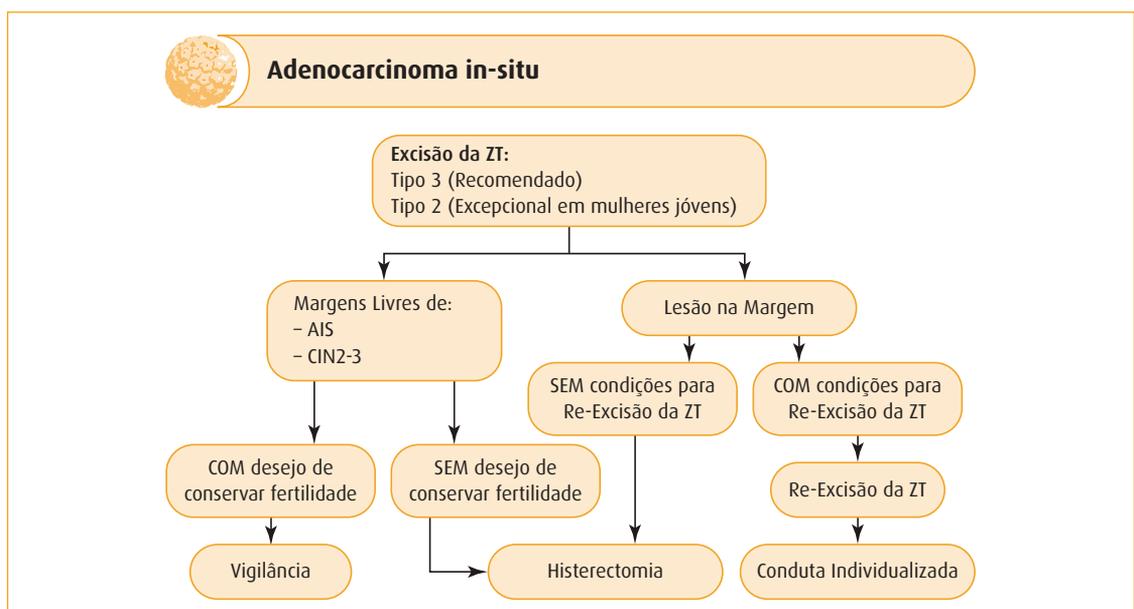
## ATUAÇÃO FACE A UM DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO DE AIS

Na presença de uma biópsia do colo com um diagnóstico histológico de AIS deve-se sempre efetuar uma excisão de tipo 3<sup>14,15,16,17</sup>.

A decisão do tipo de terapêutica definitiva é fortemente influenciada pelo estado das margens e pelo desejo de futura fertilidade.

A histerectomia total, extrafascial está recomendada como a terapêutica standard e definitiva do AIS, mesmo após uma peça de conização com margens negativas<sup>6,17,18,19,20,21</sup>. Antes de se proceder à histerectomia, como tratamento definitivo, a peça de excisão da ZT deve obrigatoriamente ter margens negativas, porque subestimar este facto pode resultar numa cirurgia inadequada (histerectomia total em vez de histerectomia radical, caso seja diagnosticada uma lesão invasiva na peça de histerectomia)<sup>17,22</sup>.

Nas mulheres jovens e que desejam preservar a fertilidade, o tratamento conservador é uma opção adequada desde que as margens e o estudo do endocolo sejam negativas<sup>14-17-18-21-23-24</sup>. Deve-se usar, preferencialmente, um método excisional que produza efeitos térmicos mínimos



ou ausentes<sup>21,25,26</sup>. A peça de excisão deve ser única e com formato cilíndrico para permitir a inclusão da zona de transformação e da extensão endocervical (“skip lesions”)<sup>16-17-22-25</sup>. O apex da peça deve ser seccionado com lâmina de bisturi ou tesoura curva<sup>16-17-22-25</sup>. Está recomendado que a peça da excisão deva ter margens negativas (principal fator preditivo)<sup>19,26</sup>. Considera-se margem positiva o atingimento de uma margem por lesão de AIS ou por lesão escamosa de alto grau<sup>14,21</sup>, sendo a margem endocervical a mais importante (risco de doença residual).

O estudo do endocolo restante, imediatamente após a excisão da ZT, não sendo consensual<sup>19-26</sup>, é considerado adequado. Alguns autores recomendam o estudo endocervical do colo restante atendendo ao fator preditivo de lesão residual e consideram-na parte integrante do estado da margem<sup>6,22</sup>, outros referem que não deve ser recomendada porque muitas vezes é insatisfatória<sup>25</sup>.

## VACINAÇÃO APÓS O TRATAMENTO DAS CINS E AIS

No sentido de reduzir a taxa de recorrência e de prevenir o aparecimento de novas lesões, está recomendada a vacinação contra o HPV após o tratamento das CINS e AIS (se ainda não vacinada).

## BIBLIOGRAFIA

1. Anttila A; Ronco G; Lynge e et al: epidemiologic guidelines for quality assurance in cervical cancer screening in: European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Arbyn M, Anttila A, Jordan J et al. (eds.). Luxemburg: office for official publications of the european communities 2008; pp 11-52.
2. Arbyn M; Diller J; schenk U et al. Chapter 3: Methods for screening and diagnosis in: European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Arbyn M, Anttila A, Jordan J et al. (eds.). Luxemburg: office for official publications of the european communities 2008; pp 69-152.
3. Jordan J; Martin-Hirsch M; Arbyn M et al. European Guidelines for clinical management of abnormal cervical cytology, Part 2. Cytopathology 2009; 20; 5-16.
4. Moscicki AB, Shiboski S, Hills NK, et al. Regression of low grade squamous intra-epithelial lesions in young women. Lancet 2004; 364:1678-83.
5. Cox JT, Schiffman M, Solomon D. Prospective follow-up suggests similar risk of subsequent cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 among women with cervical intraepithelial neoplasia grade 1 or negative colposcopy and directed biopsy. Am J. Obstet Gynecol 2003; 188:1406-412.
6. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. J Low Genit Tract Dis. 2013; 17(5 Suppl 1): S1-S27.
7. Katki HA, Gage JC, Schiffman M, et al. Follow-up Testing after Colposcopic Diagnosis of CIN 1 or less. J Low Genit Tract Dis 2013; 5: S69-S77.
8. Peterson S, Belnap C, Larson WI, Farley J. Grading of squamous dysplasia in endocervical curettage specimens: The case for conservative management of mild endocervical dysplasia. J Reprod Med 2007; 52: 917-21.
9. Gage JC, Duggan MA, Nation JG, et al. Comparative risk of high-grade histopathology diagnosis following a CIN 1 finding in endocervical curettage vs cervical biopsy. J Low Genit Tract Dis 2011; 17: 137-41.

10. Bently J, Kalifax NS. SOGC Joint clinical practice guideline Colposcopic management of abnormal cervix cytology and histology. *J. Obstet Gynaecol Can* 2012; 1188-202.
11. Freeman-Wang T, Walker P. Colposcopy in special circumstances: pregnancy, immunocompromise, including HIV and transplants, adolescence and menopause. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011; 25(5): 653-65.
12. Frega A, Sesti F, De Sanctis L, et al. Pregnancy and outcome after loop electrosurgical excision procedure for cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynaecol and Obstet* 2013; 122(2): 145-49.
13. Schaefer K, Peters D, Aulmann S, et al. Value and feasibility of LLETZ procedures for pregnant women with suspected high-grade squamous intraepithelial lesions and microinvasive cervical cancer. *Int J Gynecol Obstet* 2012; 118(2): 141-44.
14. Srisomboon J, Kietpeerakool C, Suprasert P, et al. Factors affecting residual lesion in women with cervical adenocarcinoma in situ after cone excisional biopsy. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2007; 8(2): 225-28.
15. Dalrymple C, Valmadre S, Cook A, et al. Cold Knife versus laser cone biopsy for adenocarcinoma in situ of the cervix – a comparison of management and outcome. *Int J Gynaecol Cancer*. 2008; 18(1): 116-20.
16. Akiba Y, Kubushiro K, Fukuchi, et al. Is LASER conization adequate for therapeutic excision of adenocarcinoma in situ of the uterine cervix. *J Obstet Gynaecol Res* 2005; 31(3): 252-56.
17. *Modern Colposcopy Textbook & Atlas*; E. J. Mayeaux, Jr., J. Thomas Cox, 3rd Edition, 2012, Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins.
18. Young JL, Jazaeri AA, Lanchance JA, et al. Cervical adenocarcinoma in situ: the predictive value of conization margin status. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197(2): 195.e1-195.e8.
19. Salani R, Puri I, Bristow RE. Adenocarcinoma in situ of uterine cervix: a metaanalysis of 1278 patients evaluating the predictive value of conization margin status. *Am J Obstet Gynaecol* 2009; 200(2): 182.e1-182.e5.
20. Mchale MT, Le TD, Burger RA, et al. Fertility sparing treatment for in situ and early invasive adenocarcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 2001, 98(5): 726-31.
21. Kim ML, Hahn HS, Lim KT, et al. The safety of conization in management of adenocarcinoma in situ of the uterine cervix. *J Gynecol Oncol* 2011; 22:125-31.
22. Wright VC. Cervical squamous and glandular intraepithelial neoplasia: identification and current management approaches. *Salud Public Mex* 2003; 45(3): S417-S429.
23. Wolf JK, Levenback C, Malpica A, et al. Adenocarcinoma in situ of the cervix: Significance of cone biopsy margins. *Obstet Gynecol* 1996; 88(1): 82-86.
24. *Colposcopy Principles and Practice – An integrated Textbook and Atlas*; Barbara S. Apgar, Gregory L. Brotzman, Mark Spitzer, 2nd Edition, 2008, Saunders/Elsevier.
25. Houghton SJ, Shafi MI, Rollason TP, Luesley DM. Is loop excision adequate primary management of adenocarcinoma in situ of the cervix? *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 325-29.
26. van Hanegem N, Barroilhet LM, Nucci MR et al, Fertility-sparing treatment in younger women with adenocarcinoma in situ. *Gynecol Oncol* 2012; 124(1): 72-77.

## SEGUIMENTO APÓS TRATAMENTO DAS CIN

### Considerações gerais

A finalidade do seguimento das mulheres submetidas a tratamento de lesões CIN é a detecção atempada de lesões persistentes ou recorrentes.

Vários estudos têm mostrado que 5 a 17% das mulheres com CIN 2+ tratadas apresentam persistência ou recorrência das lesões CIN nos dois primeiros anos pós-terapêutica<sup>1,2,3,4,5,6</sup> independentemente da modalidade de tratamento, pelo que o seguimento dessas mulheres deve ser mais intensivo nesse período de tempo. Nas mulheres tratadas de CIN, o risco de carcinoma invasivo do colo uterino está aumentado em relação à população em geral, e persiste elevado nos 10 a 25 anos seguintes ao tratamento<sup>1,3,4,7,8</sup>, pelo que devem manter o rastreio de forma prolongada.

A persistência e a recorrência das lesões de CIN está associada à dimensão das lesões (quanto maiores, maior o risco)<sup>9</sup>, ao envolvimento endocervical<sup>10</sup>, à positividade das margens<sup>11,12</sup> e à persistência da positividade dos testes HPV de alto risco e, em especial, do HPV 16<sup>11, 13</sup>.

As taxas de recorrência das lesões CIN são pequenas quando as margens da peça operatória de excisão da ZT são negativas, como demonstra um estudo com 4417 mulheres com lesões CIN3 e margens negativas, das quais 99.7% permaneceram sem doença nos 18 anos seguintes ao tratamento<sup>14</sup>. Numa meta-análise com 66 estudos englobando mais de 35000 mulheres com seguimento mínimo de dois anos e que foram submetidas a tratamento excisional por CIN de qualquer grau<sup>11</sup>; as que tiveram margens positivas mostraram aumento significativo do risco de recorrência das lesões de CIN (RR = 5.47) comparativamente às que apresentavam margens livres<sup>4,9</sup>. O risco de doença residual está também aumentado se na curetagem endocervical do colo restante estão presentes lesões histológicas de CIN 2-3 e se as margens exocervicais e endocervicais forem ambas positivas<sup>15,16,17</sup>.

A infecção persistente pelo HPV de alto risco é condição essencial para o desenvolvimento das lesões de CIN 2+ após o tratamento<sup>1,5</sup>, o que conduziu à introdução do teste de HPV na vigilância pós-tratamento das lesões CIN, que têm demonstrado alta sensibilidade para a detecção da persistência e da recorrência, assim como elevado valor preditivo negativo, superior a 99%<sup>1,2</sup>. Uma meta-análise mostrou que o teste de HPV tem uma sensibilidade, aos 6 meses, superior a 90% na detecção de lesões persistentes, contrariamente à citologia com uma sensibilidade de 65% e uma especificidade dos testes HPV entre 44% e 95%<sup>5,18</sup>. As mulheres com teste HPV de alto risco negativos aos seis meses têm um risco de CIN 3+ persistente negligenciável<sup>4</sup>.

Quando três citologias consecutivas são negativas ou dois co-testes consecutivos são negativos, o risco de diagnóstico de CIN 3+ é residual, de 0,7% e 0%, respetivamente<sup>1,3</sup>.

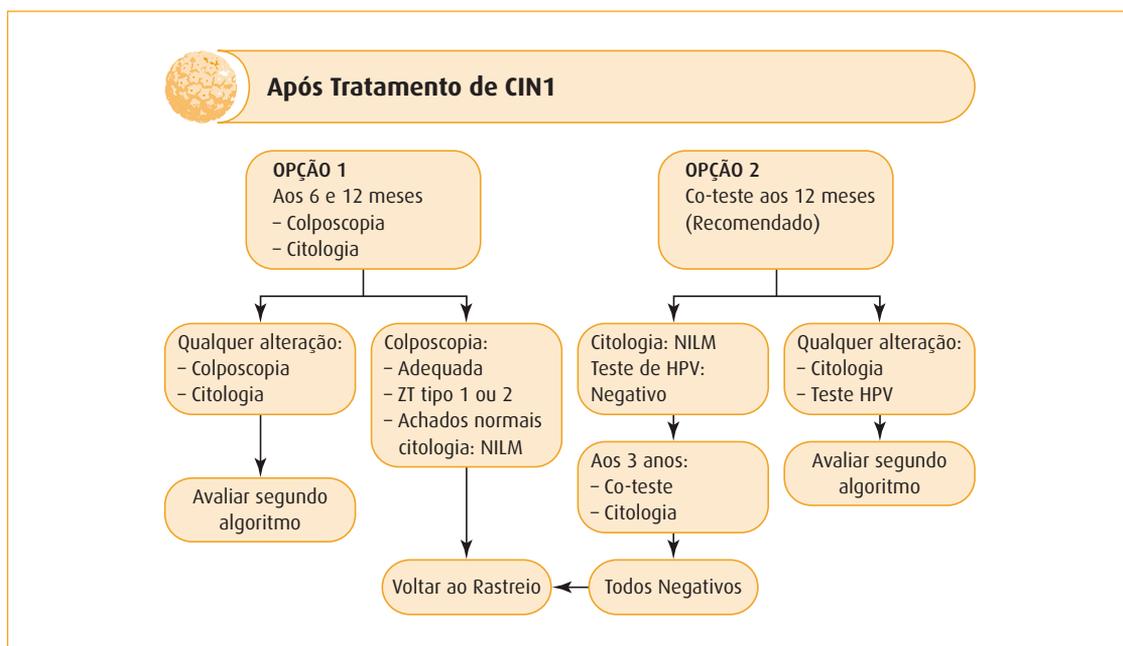
Um estudo *multi-cohort* com 435 mulheres tratadas de CIN2-3, mostrou que se o co-teste é negativo aos 6 e 24 meses o risco de recorrência de lesões CN 2+ é muito baixo, de 1 e 3,6% ao 5º e 10º ano, respectivamente<sup>1</sup>. Este estudo veio sugerir a estratégia de realizar co-teste aos 6 meses e, sendo este negativo, pode-se prescindir do co-teste dos 12 meses, repetindo-o aos 24 meses<sup>1,2</sup>.

Um estudo britânico mostrou que seis meses depois do tratamento, o co-teste tem uma sensibilidade de 100% para detetar lesão recorrente de alto grau, especificidade de 92%, valor preditivo negativo de 100% e valor preditivo positivo de 20%<sup>19</sup>.

A colposcopia no seguimento das mulheres submetidas a tratamento por lesões CIN não mostra superioridade na detecção de lesões recorrentes comparativamente à citologia isolada ou associada ao teste HPV de alto risco<sup>20</sup>. A colposcopia é geralmente insatisfatória em 21 a 48% dos estudos, pois a JEC não é totalmente visível, tornando-se num exame com muita baixa sensibilidade após excisão da ZT<sup>20,21</sup>. Outros estudos mostram que a estenose cervical é superior a 6%<sup>22</sup> e que a colposcopia deteta apenas 1/5 de doença residual<sup>23</sup>. Com a associação da citologia à colposcopia não se verifica aumento significativo da sensibilidade em detetar lesões de alto grau mas diminui o número de falsos negativos. A colposcopia aumenta os falsos positivos para lesões de alto grau desencadeando ansiedade e a exposição das mulheres a outros procedimentos terapêuticos mais agressivos<sup>20,24</sup>.

## Recomendações

Após o tratamento de lesões CIN 1, está recomendado que o seguimento nas Unidades de Patologia Cervical se deve manter durante 12 meses, dadas altas taxas de regressão destas lesões.



Após tratamento de lesões de CIN 2 e 3 está recomendado que o seguimento deve ser realizado nas Unidades de Patologia Cervical, durante 24 meses.

Está recomendado realizar citologia e colposcopia aos 6 meses após o tratamento, e co-teste aos 12 e 24 meses<sup>25,26,27</sup>.

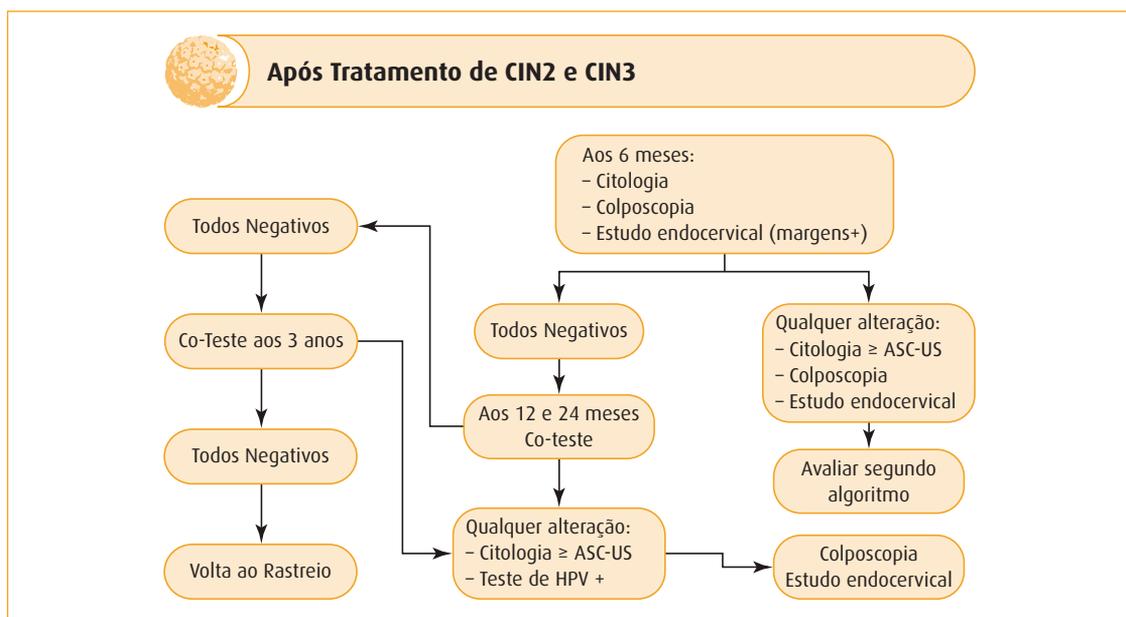
Após dois co-testes negativos (12 e 24 meses), o risco de lesão CIN2+ é muito baixo, pelo que está recomendada a repetição do co-teste aos três anos<sup>25,26,27</sup>.

No caso de na peça operatória de excisão da ZT haver margens com lesão de CIN2 ou 3, especialmente na apical, ou de CIN na curetagem do canal endocervical do endocolo restante, está recomendado a realização de citologia e estudo do canal endocervical aos 4-6 meses. Nestes casos, a re-excisão da ZT é adequada e, eventualmente a hysterectomia, na sua impossibilidade técnica<sup>25,26,27</sup>.

Não é ainda claro quando a mulher poderá voltar ao rastreio – eventualmente após três ou mais cotestes consecutivos e negativos<sup>25,26,27</sup>.

O rastreio de rotina deve ser mantido durante, pelo menos, 20 anos mesmo que para tal tenha que ultrapassar os 65 anos de idade.

É inadequada a re-excisão da ZT ou a hysterectomia apenas pela positividade isolada de um teste de HPV de alto risco.



## Informação aos Cuidados Primários

Está recomendado que sempre que uma paciente seja tratada numa unidade de patologia cervical e tenha alta para os cuidados primários, seja portadora de fotocópias dos relatórios das citologias, testes de HPV e estudos anatomo-patológicos que lhe foram efectuados e de informação detalhada sobre o seguimento que lhe está preconizado.

## BIBLIOGRAFIA

1. Thompson V, Marin R. Is Colposcopy necessary at twelve months after large loop excision of the transformation zone? A clinical audit. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2013; 53(6): 571-73.
2. Nogara PR, Manfroni LA, Consolaro ME. Frequency of cervical intraepithelial neoplasia grade II or worse in women with a persistent low grade squamous intraepithelial lesion seen by Papanicolaou smears. *Arch Gynecol Obstet* 2013; 288: 1125-130.
3. Tan JH, Garland SM, Tabrizi SN et al. Hybrid Capture II testing for high risk HPV DNA in the follow-up women treated for high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *J Low Genit Dis* 2013; 17(3): 308-14.
4. Soutter WP, Moss B, Perryman K et al. Long-term compliance with follow-up after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012; 91: 1103-108.
5. Saslow S, Solomon D, Herschel WL, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology and American Society for Clinical Pathology Screening Guidelines for the Prevention and Early Detection of Cervical Cancer *Am J Clin Pathol* 2012; 137: 516-42.
6. Committee on Practice Bulletins-Gynecology. ACOG Practice Bulletin Number 131: Screening for cervical cancer. *Obstet Gynecol* 2012; 120(5): 1222-38.
7. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis.* 2013; 17(5 Suppl 1): S1-S27.
8. Marc Arbyn, Ronco G, Anttila A et al. Evidence regarding Human Papillomavirus Testing in Secondary Prevention of Cervical Cancer. *Vaccine* 2012; 20; 30: Suppl 5: F88-99.
9. Kocken M, Helmerhorst TJ, Berkhof J, et al. Risk of recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia after successful treatment a long term multi-cohort study. *Lancet Oncol* 2011; 12(5): 441-450.
10. Heymans J, Benoy IH, Poppe W, Depuydt CE. Type-specific HPV geno-typing improves detection of recurrent high-grade cervical neoplasia after conisation. *Int J Cancer* 2011; 129(4): 903-909.
11. Agorastos T, Sotiriadis A, Chatzigeorgiou K. Can HPV testing replace the Pap smear? *Ann N Y Acad. Sci* 2010; 1205: 51-56.
12. Ostensson E, Froberg M, Hjerpe A, et al. Economic analysis of HPV triage, repeat cytology, and immediate colposcopy in management of women with minor cytological abnormalities in Sweden. *Acta Obste Gynecol Scand* 2010; 89(10): 1316-25.
13. Colposcopy and Programme Management: NHSCSP Publication nº 20 May 2010.
14. Brismar S, Johansson B, Borjesson M, et al. Follow-up after treatment of cervical intraepithelial neoplasia by HPV genotyping". *Am J Obst Gynecol* 2009; 201: 17.e1-17.e8.
15. Kitchener HC, Walker PG, Nelson L, et al. HPV testing as an adjunct to cytology in the follow-up of women treated for cervical intraepithelial neoplasia. *BJOG* 2008; 115(8): 1001-1007.
16. Gok M, Coupé VM, Berkhof et al. HPV 16 and increased risk of recurrence after treatment for CIN. *Gynecol Oncol* 2007; 104 (2): 273-75.

17. Cestero, RM. Risk of high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN 2/3) or cancer during follow-up of HPV infection or CIN 1. *Am J Obst Gynecol* 2006; 195(5): 1196-197.
18. Arbyn M, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch P, et al. Clinical utility of HPV- DNA detection: Triage of minor cervical lesions, follow-up of women treated of high-grade CIN: An update of pooled evidence. *Gynecol Oncol* 2005; 99: S7-S11.
19. Castle PE, Schiffman M, Herrero R, et al. A prospective study of age trends in cervical HPV acquisition and persistence in Guanacaste-Costa Rica. *J Inf Dis* 2005; 191(11): 1808-16.
20. Soutter WP, Sasieni P, Panoskaltzis T. Long-term risk of invasive cervical cancer after treatment of squamous cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* 2005; 118(8): 2048-55.
21. Paraskevaidis E, Arbyn M, Sotiriadis A, et al. The role of HPV DNA testing in the follow-up period after treatment of CIN: a systematic review of the literature. *Cancer Treat Rev* 2004; 30(2): 205-11.
22. Aschkenazi-Steinberg SO, Spitzer BJ, Spitzer M, Lesser M. The clinical usefulness of HPV testing in the follow-up of women after the treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *J Low Genit Tract Dis* 2004; 8(4): 304-307.
23. Flannelly G, Bolger B, Fawzi H, et al. Follow-up after LLETZ: could schedules be modified according to risk of recurrence? *BJOG* 2001; 108 (10): 1025-30.
24. Zaltoun AM, McKee G, Coppen MJ, et al. Completeness of excision and follow-up cytology in patients treated with loop excision biopsy. *J Clin Pathol* 2000; 53(3): 191-96.
25. Dobbs SP, Asmussen T, Nunns D, et al. Does histological incomplete excision of cervical intraepithelial following large loop excision of transformation zone increase recurrence rates? A six year cytological follow up. *BJOG* 2000; 107(10): 1298-1301.
26. Flannelly G, Langan H, Jandial, L, et al. A study of treatment failures following large loop excision of the transformation zone for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104 (6): 718-22.
27. Soutter WP, de Barros Lopes A, Fletcher A, et al. Invasive cervical cancer after conservative therapy of cervical intraepithelial neoplasia. *Lancet* 1997; 349: 978-80.



**INFECCÃO POR HPV E NEOPLASIA  
INTRAEPITELIAL DA VULVA E VAGINA**



# INFEÇÃO POR HPV E NEOPLASIA INTRAEPITELIAL DA VULVA E VAGINA

## CONDILOMAS GENITAIS

As lesões condilomatosas envolvem preferencialmente a vulva, o períneo e a região perianal, mais raramente a vagina e excepcionalmente o colo do útero. São causadas maioritariamente por HPV de baixo risco, especialmente os tipos 6 e 11. No entanto, pode haver coinfeção por genótipos oncogénicos, como o 16 e o 18, que podem provocar lesões subclínicas, como as neoplasias intraepiteliais do tracto genital inferior. Constituem a infecção sexualmente transmissível mais frequente e afectam principalmente jovens com idade inferior a 25 anos<sup>1</sup>.

### Prevenção Primária

O uso do preservativo masculino confere considerável protecção contra a doença, embora não completa<sup>2</sup>. Como o preservativo é muito eficaz na prevenção de outras infecções sexualmente transmissíveis é fortemente aconselhado o seu uso nas relações sexuais ocasionais.

A imunodeficiência e o tabagismo são factores predisponentes para a infecção.

A vacina quadrivalente contra o HPV tem mostrado grande eficácia na prevenção da doença.

### Prevenção Secundária

O tratamento dos parceiros sexuais não influencia a taxa de recidivas, porque estas se devem principalmente à reactivação de infecção subclínica persistente após o tratamento.

### Formas Clínicas

Condilomas acuminados que atingem cerca de 1% da população sexualmente activa.

Condilomas papulares (superfície elevada), mais raros.

Condilomatose subclínica (engloba as formas de condiloma macular ou plano) e é dez vezes mais frequente.

A maioria das infecções é assintomática. Na presença de sintomas persistentes – dor, ardor ou prurido – é importante procurar outras causas, como infecções fúngicas ou reacções alérgicas.

### Evolução Clínica

Trinta a 60% dos condilomas acuminados regridem espontaneamente, especialmente nas jovens, num período que pode variar entre dois meses e dois anos. Em 20-50% dos casos tratados com sucesso persiste uma infecção subclínica.

Nas doentes imunodeprimidas as lesões tendem a ser crónicas, multifocais e recidivantes.

## Diagnóstico

O diagnóstico dos condilomas acuminados é clínico. A biopsia por rotina é inadequada, mas está recomendada em toda e qualquer lesão atípica. Recorde-se que a papilomatose vestibular é uma variante normal da mucosa que não necessita de qualquer terapêutica.

## Estudos Complementares

O teste do HPV não é recomendado.

Está recomendado efectuar citologia do colo do útero (excepto nas adolescentes, idade  $\leq$  21 anos) por risco acrescido de neoplasia intraepitelial cervical.

É adequado efectuar citologia anal nas mulheres imunodeprimidas. Está recomendada a anoscopia de alta resolução (exame com colposcópico após aplicação de ácido acético) nas mulheres com citologia anal anormal.

É inadequada a vulvoscopia e a peniscopia de rotina, após a aplicação de ácido acético, pela elevada taxa de falsos positivos<sup>3</sup>. No entanto, é adequado o uso do colposcópico para identificar pequenos condilomas.

Na presença de lesões condilomatosas extensas, multifocais e, especialmente recidivantes está recomendado a serologia dirigida a outras infecções sexualmente transmissíveis: HIV 1, HIV 2, sífilis, hepatite B, hepatite C e, na mulheres com idade  $\leq$  25 anos, requisitar também a PCR para a Chlamydia.

## Tratamento

Está contra-indicado o tratamento da condilomatose subclínica, mesmo que a infecção tenha sido diagnosticada por colposcopia, após a aplicação de ácido acético, por biopsia ou por testes para o HPV.

Está recomendado o tratamento farmacológico nas lesões localizadas, especialmente periclitoridianas, peri-uretrais ou peri-anais, e em mulheres jovens. É adequado para o tratamento das lesões extensas. O Imiquimod é o tratamento recomendado. Em condições particulares, é adequado o uso de Podofilino e de Ácido bi ou tricloroacético.

Está recomendado o tratamento cirúrgico para as lesões extensas ou recidivantes. É adequado o tratamento farmacológico com Imiquimod. São métodos de tratamento cirúrgico:

- Vaporização LASER CO2 (Recomendado)
- Crioterapia (Adequado)
- Excisional (Recomendado para as lesões volumosas e/ou circunscritas)

É adequado recorrer a modalidades terapêuticas mistas, farmacológica e cirúrgica, em lesões resistentes e recidivantes, frequentes nas mulheres imunodeprimidas.

É adequada a vigilância sem tratamento, devido à possibilidade de regressão espontânea das lesões (30-60%).

É adequado avaliar o companheiro sexual se este apresentar lesões penianas clinicamente evidentes.

### **Prognóstico**

Independentemente do método terapêutico utilizado a taxa de recidivas é alta, cerca de 30%. O tratamento com Imiquimod parece ter uma menor taxa de recidivas, entre os 13-19%.

Está recomendado que a avaliação da resposta ao tratamento deve ser efectuada ao fim de três meses. A terapêutica farmacológica aplicada pela doente deve ser monitorizada por períodos de quatro semanas, podendo ser alterada na ausência de resposta.

### **Situações Particulares**

Na infância, a taxa de regressão espontânea é muita alta pelo que está recomendada uma atitude expectante, durante pelo menos quatro meses. Na ausência de regressão espontânea, o tratamento destrutivo com LASER CO<sub>2</sub>, sob anestesia geral, está recomendado.

Na grávida é adequado o tratamento destrutivo, de preferência, até às 32 semanas.

A cesariana electiva por rotina é inadequada, no entanto é um procedimento adequado na obstrução do canal do parto pelas lesões condilomatosas ou quando as dimensões das lesões ou a sua localização sugiram risco hemorrágico.

### **Vigilância**

Está recomendado que a vigilância deve ser de longa duração, idealmente integrada num programa de rastreio, seja organizado ou oportunista, do cancro do colo do útero.

### **NEOPLASIA INTRAEPITELIAL DA VULVA**

A neoplasia intraepitelial da vulva (VIN) é uma doença rara, mas com incidência crescente. Em 2009 a ISSVD (International Society for the Study of Vulvovaginal Disease) passou a considerar apenas dois tipos de VIN (4): a VIN de tipo usual, relacionada com a infecção por HPV de alto risco e a VIN diferenciada, não relacionada com a infecção pelo HPV, actualizando, deste modo, a classificação de 2004<sup>5</sup>. A VIN de tipo usual passou assim a englobar as lesões de VIN 2 e VIN

3 (classificação da OMS) de tipo condilomatoso, basaloide e misto. As lesões de VIN 1 representam processos epiteliais reactivos, sem capacidade evolutiva, pelo que o termo foi abandonado e substituído por alterações reactivas, efeito do HPV ou condiloma<sup>4</sup>.

As lesões de VIN de tipo usual tendem a ser multifocais e em 66 a 100% dos casos estão associadas à infecção pelo HPV 16<sup>6, 7</sup>. As lesões de VIN diferenciada, pelo contrário, tendem a ser unifocais, não estão relacionadas com a infecção pelo HPV, surgem em áreas de *líquen simplex chronicus* – também conhecido por hiperplasia das células escamosas – ou líquen escleroso e têm maior propensão para a progressão para carcinoma do que a VIN de tipo usual.

Diversos marcadores imunohistoquímicos podem ser usados para diferenciar as lesões de VIN de tipo usual das do tipo diferenciado e do epitélio normal da vulva. Os mais utilizados são a expressão da proteína p16, presente na VIN de tipo usual<sup>8</sup>; o Ki-67, presente nas células basais ou parabasais da VIN diferenciada<sup>9</sup> e a expressão da proteína p53, que na VIN diferenciada é observada nas camadas basais do epitélio e está ausente nas VIN usuais<sup>10</sup>.

#### Classificações das neoplasias intraepiteliais da vulva e suas interrelações

| OMS   | Bethesda/LAST     | ISSVD, 2009   |
|-------|-------------------|---|
| VIN 1 | VIN de baixo grau |   |
| VIN 2 | VIN de alto grau  | VIN Usual   |
| VIN 3 |                   | Condilomatosa<br>Basaloide<br>Mista (condilomatosa e basaloide)<br>VIN Diferenciada |

#### Prevenção primária

As vacinas profiláticas contra o HPV mostraram ser muito eficazes na redução da incidência das lesões de VIN 3 relacionadas com o HPV 16<sup>11</sup>.

O acréscimo recente da incidência das lesões de VIN 3 parece estar relacionado não só com a realização mais liberal de biopsias e com um maior conhecimento da história natural destas lesões mas, também, com o aumento do consumo de tabaco, pelo que este factor deve ser combatido<sup>12</sup>.

#### Prevenção Secundária

A valorização do prurido vulvar crónico pode levar ao diagnóstico mais precoce das lesões.

As doentes com imunodeficiência, e especialmente as infectadas pelo HIV, têm maior risco de desenvolverem VIN 2/3. Uma vigilância mais atenta pode conduzir a um diagnóstico mais precoce.

## **Apresentação Clínica**

A maioria das VIN é assintomática, mas quando existem queixas o sintoma dominante é o prurido, seguido por ardor e dor.

Não existem aspectos macroscópicos patognomónicos das lesões de VIN. Contudo, as lesões apresentam-se habitualmente como placas elevadas esbranquiçadas, vermelhas ou castanhas ou, então, como pequenas pápulas multifocais muitas vezes pigmentadas.

## **Diagnóstico**

Está contra-indicada a realização de esfregaço das lesões para estudo citológico, pela sua incapacidade de garantir um diagnóstico fidedigno.

Não existem sinais vulvoscópicos específicos da doença. A vulvoscopia não é indispensável, mas é adequado a sua realização porque permite a identificação de lesões subclínicas e define, com maior precisão, a distribuição das lesões clinicamente evidentes. Aconselha-se a utilização de ácido acético a 5%, aguardando cerca de dois a três minutos antes da observação colposcópica.

É inadequada a realização do teste de Collins dada a elevada taxa de falsos positivos e de falsos negativos<sup>13</sup>.

Está recomendada a biopsia de todas as lesões da vulva hiperqueratóticas, ulceradas, granulares ou com padrão vascular anormal à vulvoscopia. Este procedimento pode ser realizado várias vezes ao longo do tempo.

## **Estudos Complementares**

Dada a possível multicentricidade das neoplasias intraepiteliais do tracto genital inferior, uma vez estabelecido o diagnóstico de VIN de tipo usual está recomendado a realização de:

- Estudo citológico e colposcópico do colo do útero
- Vaginoscopia
- Citologia anal (Adequado). Nas doentes com citologias anormais está recomendada a anuscopia de alta resolução.

É adequada a pesquisa de outras infecções sexualmente transmissíveis, especialmente a infecção pelo HIV 1 e HIV 2.

## **Terapêutica**

Dado o elevado risco de progressão para carcinoma invasivo<sup>14</sup>, em todas as lesões de VIN, sejam de tipo usual ou diferenciado, está recomendado o seu tratamento. Recorde que o risco de progressão é bem mais elevado para as VIN diferenciadas.

A finalidade do tratamento é a erradicação da doença com a menor morbidade possível.

Não existe evidência que o tratamento do líquen escleroso ou do *líquen simplex chronicus* (hiperplasia epidermoide) previna o desenvolvimento da VIN diferenciada ou do carcinoma invasivo da vulva<sup>15</sup>, pelo que é adequado o tratamento de eventuais dermatoses associadas, especialmente com a aplicação de propionato de clobetasol a 0,05%. Está contra-indicado o tratamento cirúrgico das dermatoses vulvares associadas às lesões de VIN.

Estão recomendados os seguintes tratamentos para a neoplasia intraepitelial da vulva:

Excisionais (particularmente nas VIN diferenciadas e nas lesões unifocais)

- Excisão alargada (bisturi; agulha diatérmica; LASER CO2)
- Vulvectomy simples e superficial
- (Ambas podem ser completadas por um enxerto cutâneo)

Destrutivos (particularmente nas VIN usuais, nas mulheres pré-menopáusicas e em lesões extensas – após múltiplas biopsias para exclusão de invasão)

- Vaporização LASER CO2

Combinados (nas lesões extensas procurando preservar, tanto quanto possível, a integridade anatômica e funcional da vulva)

- Associam as técnicas de excisão com as destrutivas

Farmacológicos (lesões de VIN usual, muito extensas, na mulher pré-menopáusica, sem suspeita de microinvasão e com objectivo curativo ou como tentativa de redução das lesões com vista a posterior terapêutica destrutiva e/ou excisional)

- Imiquimod (respostas objectivas entre 65 e 80%)<sup>16</sup>

São tratamentos contra-indicados: electrocoagulação, aplicação local de interferon, isotretionina, 5-fluoracilo ou 2,4-dinitroclorobenzeno.

## Prognóstico

As taxas de recidiva após a terapêutica são muito altas, superiores a 30%, e em mais de metade dos casos surgem nos primeiros seis meses. São independentes do método terapêutico utilizado, mas estão associadas à multicentricidade, multifocalidade, presença de HPV de alto risco, infecção por HIV e margem de excisão/destruição inferior a 5 mm<sup>17</sup>.

Três a 5% das recidivas surgem 5 anos após o tratamento.

## Vigilância

Está recomendado que a vigilância clínica periódica das doentes tratadas por VIN deve ser atenta e prolongada<sup>18,19</sup>:

- Primeira avaliação três meses após o tratamento
- Semestral nos primeiros três anos
- Depois: anual (indefinidamente)

## NEOPLASIA INTRAEPITELIAL DA VAGINA

A neoplasia intraepitelial da vagina (VAIN) é muito mais rara que a neoplasia intraepitelial do colo do útero e da vulva, correspondendo a aproximadamente 0,4% das neoplasias intraepiteliais do tracto genital inferior<sup>20</sup>.

O diagnóstico das VAIN é histológico e, por analogia com as neoplasias intraepiteliais do colo do útero, são classificadas em VAIN 1, VAIN 2 e VAIN 3. Apenas as lesões de VAIN 3, que representam aproximadamente 30% dos casos<sup>21</sup>, comportam risco de progressão oncológica, pelo que necessitam de tratamento.

Nas lesões de VAIN a prevalência da infecção pelo HPV varia entre 93% para as VAIN 2/3 e 99% para as VAIN 1. O HPV 16 é o mais frequentemente identificado, seguido pelo HPV 18<sup>22</sup>.

## Prevenção Primária

A vacina profilática quadrivalente contra o HPV conferiu, num período de 3 anos, uma protecção de 100% numa população de jovens sem prévia infecção pelo HPV 16 e 18, e de 49% para todas as outras mulheres<sup>11</sup>.

Cerca de  $\frac{3}{4}$  das lesões de VAIN estão associadas a neoplasias intraepiteliais do colo do útero (CIN), sendo 8% dos casos por extensão directa. Outros factores de risco são: a infecção por HIV, a imunossupressão, a adenose vaginal e a neoplasia intraepitelial da vulva<sup>23</sup>.

## Prevenção Secundária

Cerca de 1 a 7% das mulheres submetidas a histerectomia por CIN desenvolvem VAIN, num período de poucos meses a alguns anos após a cirurgia<sup>24</sup>, especialmente, em mulheres histerectomizadas por neoplasia intraepitelial de alto grau ou cancro do colo do útero.

## Apresentação Clínica

A doença em geral é assintomática, mas pode manifestar-se por leucorreia e/ou coitorragias.

Surge habitualmente no 1/3 superior da vagina e na cúpula vaginal de mulheres hysterectomizadas por neoplasia intraepitelial do colo do útero.

As lesões de VAIN são habitualmente planas – clinicamente insuspeitas –, embora possam ser identificadas como placas brancas ou rosadas, áreas ulceradas ou de aspecto condilomatoso.

### **Diagnóstico**

O diagnóstico de VAIN é muitas vezes acidental, ocorrendo durante o exame colposcópico na sequência de uma citologia anormal.

A colposcopia da vagina (vaginoscopia) é difícil pelas características da mucosa – pregueada e extensa. Infecções concomitantes ou situações de hipoestrogenismo podem também prejudicar o exame, pelo que está recomendado a sua correcção.

Para a vaginoscopia está recomendado a utilização de ácido acético a 5% e a utilização do soluto de Lugol em todos os casos. Está recomendada a biopsia de todas as lesões suspeitas à vaginoscopia, tendo em atenção que nalgumas zonas a espessura da vagina pode ser de apenas 1 mm.

### **Estudos Complementares**

Na ausência de antecedentes de neoplasia intraepitelial do colo do útero, está adequada a pesquisa de infecções sexualmente transmissíveis, especialmente da serologia para o HIV 1 e HIV 2.

### **Terapêutica**

Estão recomendados as seguintes modalidades terapêuticas, para o tratamento da neoplasia intraepitelial da vagina:

Excisionais (lesões extensas e/ou suspeita de focos invasivos)

- Excisão alargada (Recomendada)
- Vaginectomia parcial (Adequada)
- Vaginectomia total (adequada)

Destrutivos (lesões focais sem suspeita de invasão; recidivas; mulheres jovens)

- Vaporização LASER CO2

Está recomendado que o tratamento (destruição/remoção) deve envolver apenas o epitélio superficial da vagina e incluir todas as lesões, com uma profundidade de: 1 mm na mulher pós-menopáusica e 3 mm na pré-menopáusica ou, então, 5 mm na presença de hiperqueratose.

Em casos selecionados, é adequada a terapêutica com 5-fluoracilo, Imiquimod ou Braquiterapia. É adequada a vigilância periódica (sem tratamento) das lesões de VAIN 1 e VAIN 2, com vaginoscopia, cada 6 meses, por terem um fraco potencial evolutivo e a sua regressão ser frequente.

### **Prognóstico**

As recidivas de VAIN 3 são frequentes e surgem precocemente após a terapêutica.

### **Vigilância**

A vigilância clínica periódica das lesões de VAIN apoia-se na citologia e na vaginoscopia com eventuais biópsias dirigidas, de forma infundável para as lesões de VAIN3.

### **BIBLIOGRAFIA**

1. Youst NP; Santoso JT; McIntire DD; et al: Postpartum regression rates of antepartum cervical intraepithelial neoplasia II and III lesions. *Obstet Gynecol* 1997; 64: 153-55.
2. Collins S; Mazloomzadeh S; Winter H; et al. High incidence of cervical papillomavirus infection in women during their first relationship. *BJOG* 2002; 109; 96-98.
3. Hippelainen MI; Syrjanen S; Huppelainen MJ. Diagnosis of genital human papillomavirus (HPV) lesions in the male: correlation of peniscopy, histology and in-situ hybridization. *Genitourin Med* 1993; 69(5): 346-51.
4. Heller DS; van Seters; Marchitelli C et al: Update on intraepithelial neoplasia da vulva: Proceedings of a workshop at 2009 world congress of international society for the study of vulvovaginal diseases. Edinburg, Scotland, September 2009. *J Low Genit Tract Dis* 2010; 14(4): 363-73.
5. Sideri M, Jones RW, Wilkinson EJ, et al. ISSVD Vulvar Oncology Sub committee. Squamous vulvar intraepithelial neoplasia: 2004 modified terminology. *J Reprod Med.* 2005; 50: 807-10.
6. Bonvicini F; Venturoli S; Ambretti S; et al. Presence and type of oncogenic papillomavirus in classic and in differentiated vulvar intraepithelial neoplasia and keratinizing vulvar squamous cell carcinoma. *J Med Virol* 2005; 77(1): 102-106.
7. Srodon M; Stoler MH; Baber GB; et al. The distribution of low 7 high-risk HPV types in vulvar and vaginal intraepithelial neoplasia (VIN and VAIN). *Am J Surg Pathol* 2006; 30(12): 1513-518.
8. O'Neil CJ; McCluggage WG. p16 expression in the female genital tract and its value in diagnosis. *Adv Anat Pathol* 2006; 13: 8-15.
9. Van der Avoort IA; van der Laak JA; Paffen A et al. MIB1 expression in basal cell layer: a diagnostic tool to identify premalignancies of the vulva. *Mod Pathol* 2007; 20: 770-78.
10. Yang B; Hart WR; Asirelli G et al. Vulvar intraepithelial neoplasia of the simplex (differentiated) type: a clinicopathologic study including analysis of HPV and p53 expression. *Am J Surg Pathol* 2000; 45: 429-41.
11. Joura EA; Leodolter S; Hernandez-Avila M; et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6,11,16,18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulvar and vaginal lesions: a combined analysis of three randomized clinical trials. *Lancet* 2007; 369(9574): 1693-702.

12. Sherman ME; Castle PE; Solomon D. Cervical cytology of atypical squamous cells-cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion (ASC-H): Characteristics and histologic outcomes. *Cancer* 2006; 108(5): 2298-305.
13. Clinical stains for cancer. *Lancet* 1982; 1(8267): 320-21.
14. Chiesa-Vottero A; Dvoretzky PM; Hart WR. Histopathologic study of thin vulvar squamous cell carcinomas and associated cutaneous lesions: a correlative study of 48 tumors in 44 patients with analysis of adjacent vulvar intraepithelial neoplasia types and lichen sclerosus. *Am J Surg Pathol* 2006; 30(3): 310-18.
15. Carli P; Cattaneo A; DeMagnis A et al. Squamous arising in vulvar lichen sclerosus: a longitudinal cohort study. *Eur J Cancer Prev* 1995; 4: 491-95.
16. van Seters M; van Beurden M; ten Kate FJ; et al. Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with topical imiquimod. *N Engl J Med* 2008; 358(14): 1465-73.
17. Hillemanns P, Wang X, Staehle S, et al. Evaluation of different treatment modalities for vulvar intraepithelial neoplasia (VIN): CO2 laser vaporization, photodynamic therapy, excision and vulvectomy. *Gynecol Oncol* 2006; 100(2):271-75.
18. Kennedy CM, Boardman LA. New approaches to External Genital Warts and Vulvar Intraepithelial Neoplasia. *Clin Obstet Gynecol* 2008; 51(3): 518-26.
19. Preti M, van Seters M, Sideri M, et al. Squamous Vulvar Intraepithelial Neoplasia. *Clin Obstet Gynecol* 2005; 48 (4): 845-61.
20. Hacker NF. Preinvasive Disease. In: J.S. Berek, N.F. Hacker, ed. *Practical Gynecologic Oncology*. Lippincott Williams & Wilkins 2000 pp 261-44.
21. Audet-Lapoint P, Body G, Vauclair R et al: Vaginal intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 1990; 36(2): 232-39.
22. Smith JS, Backes DM, Hoots BE, et al. Human papillomavirus type distribution in vulvar and vaginal cancers and their associated precursors. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 917-24.
23. Aho M, Vestrinen E, Meyer B, et al. Natural history of vaginal intraepithelial neoplasia. *Cancer* 1991; 68(1): 195-97.
24. Schockaert S, Poppe W, Arbyn M et al. Incidence of vaginal intraepithelial neoplasia after hysterectomy for cervical intraepithelial neoplasia: a retrospective study. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 113.e1-113.e5.



**PROMOVER A QUALIDADE  
EM COLPOSCOPIA**



# PROMOVER A QUALIDADE EM COLPOSCOPIA

## Introdução

Com van Fradique, que em 1901 identificou, pela primeira vez, a existência de uma lesão precursora do cancro do colo do útero, que o autor denominou de carcinoma superficial, abriu-se caminho à “luta” contra o colo do útero. O rastreio do cancro do colo do útero e das suas lesões precursoras conduziram à drástica redução da mortalidade e morbidade por aquela doença, ainda assim preocupante, que se constata hoje nos países “desenvolvidos”.

Se nas décadas passadas, a alta incidência do cancro do colo do útero constituiu um importante desafio, actualmente as atenções estão focalizadas na redução das morbidades associadas ao rastreio do cancro do colo do útero, com sérias implicações individuais, familiares e sociais para as mulheres, assim como com significativas repercussões para a sociedade civil.

À clássica metodologia de citologia/colposcopia/histologia, assistimos ao surgimento da biologia molecular, que entre outras vantagens, veio permitir uma melhor definição do risco de progressão das lesões, assim como à disponibilidade da vacinação profilática contra o HPV, que se prevê venha a ter significativo impacto na incidência das lesões associadas àquele vírus, assim como na prática clínica. Dispomos de mais “armas”, que devemos compreender e saber reflectir sobre a sua utilidade limitações e controlo de qualidade, para as podermos usar com parcimónia e inteligência.

A prática da colposcopia está a tornar-se cada vez mais complexa, a exigir de cada um, cada vez melhor preparação teórica e técnica, e de responsabilidade sempre acrescida. Investir na qualidade em colposcopia significa adequarmo-nos para o futuro! Urge reflectir sobre importantes questões:

1. Como adaptar as estratégias de prevenção primária e secundária à realidade nacional e ao actual desenvolvimento científico e tecnológico, no sentido de continuar a melhorar as taxas de incidência da mortalidade por cancro do colo do útero?
2. Como reorganizar a nível nacional, a prestação dos cuidados assistenciais em patologia cervico-vulvo-vaginal, acompanhando a progressiva redução na incidência do cancro e das suas lesões precursoras, a que estamos a assistir?
3. Como promover a qualidade de vida da Mulher, reduzindo as morbidades associadas ao rastreio, diagnóstico e tratamento do cancro e das neoplasias intraepiteliais, apostando em tecnologias mais eficientes e na formação e na qualificação dos profissionais?
4. Como promover e controlar a qualidade dos diferentes agentes que participam no diagnóstico e tratamento das doenças associadas à infecção pelo HPV no colo, vulva e vagina? (médicos, enfermeiros, unidades de colposcopia, estudo citológico, teste de HPV, técnica da colposcopia, estudo anatomo-patológico)?

5. Como nos devemos relacionar com instituições internacionais (Hospitais, Universidades, Sociedades de Colposcopia, Federação Europeia de Colposcopia, Federação Internacional de Colposcopia e Patologia Cervical)?

A qualidade na prática de colposcopia só pode ser uma realidade se for promovida a qualidade nas diferentes áreas:

### **Estudo Citológico**

A qualidade do estudo citológico depende fundamentalmente da técnica de colheita do material e do seu processamento laboratorial.

A técnica de colheita do material para o estudo citológico deve obdecer às seguintes recomendações<sup>1</sup>:

#### **Aconselhamento da utente**

- Evitar actividade sexual, uso de tampões e de medicação intravaginal nas 48 horas antes da colheita
- Evitar as colheitas no período menstrual

#### **Escolha do material para a colheita**

- Deve ser preferida uma escova aprovada para estudo citológico do colo do útero
- A escova deve ser adequada para colher células de toda a ZT e células endocervicais

#### **Técnica de colheita**

- A colheita deve ser efetuada antes do exame ginecológico bi-manual
- Evitar lubrificar o espéculo
- O espéculo deve ser ajustado de forma a que o colo fique completamente visível
- Muco e secreções vaginais devem ser removidas de forma não abrasiva
- Se usada uma espátula, a colheita deve incidir primeiro no exocolo (rotação de 360º)
- A colheita do endocolo deve ser sempre efectuada com uma escova apropriada, com 3 rotações para o mesmo lado.
- Se usada escova endocervical, esta deve ser introduzida apenas no comprimento das cerdas e rodada de 180 graus.

#### **Identificação de material de colheita**

- A colheita deve ser identificada com pelo menos dois dados pessoais da utente (nome + data de nascimento / nº do processo, etc.)
- Se usada a citologia convencional, a lâmina deve ser marcada após a colheita.
- Se usada a citologia em meio líquido, o frasco deve ser marcado antes da colheita

#### **Informação clínica mínima para o citopatologista**

- Idade
- Data da UM, menopausa, método contraceptivo, terapêutica hormonal, gravidez
- Antecedentes de alteração citológica
- Antecedentes de tratamentos sobre o colo do útero
- Factores de risco para neoplasia intraepitelial (coitorragias; HIV+ , etc)



A introdução da citologia líquida traduziu-se numa melhoria dos resultados da citologia: A maioria dos estudos comparativos entre a citologia convencional e a citologia em meio líquido foram efectuados com o ThinPrep®, e demonstraram melhores resultados globais com a citologia líquida, evidenciados pela redução das citologias insatisfatórias, pela redução dos falsos-positivos e falsos-negativos, assim como pela menor divergência com os diagnósticos histológicos<sup>2</sup>.

Existem comercializadas diferentes métodos de citologia líquida, que diferem na composição do meio de transporte e na tecnologia de realização da lâmina laboratorial. Os dois meios mais divulgados são o ThinPrep® e SurePath®. É preciso ter em atenção que quando se faz uma nova opção é necessário ler as respectivas bulas. No caso destes dois tipos de citologia líquida há interferência no procedimento da colheita: No SurePath a escova é enviada para o laboratório dentro do recipiente, enquanto a presença da escova no contentor do ThinPrep® é considerado erro técnico. Efectivamente são duas tecnologias distintas, na primeira a concentração das células é feita por centrifugação, essa fase processa-se ainda com a escova e as células desprendem-se. No ThinPrep o procedimento consiste na filtração através de uma delicada membrana, o que obriga a retirar a escova antes de se iniciar o processo, prejudicando a amostra. No ThinPrep 2000 a abertura dos frascos é feita manualmente, mas no ThinPrep 5000, a abertura dos frascos é automatizada.

Outro ponto fundamental na escolha do meio de transporte é a confirmação, se para além da citologia, estão validados para as técnicas de biologia molecular que se pretendem utilizar. Mesmo em situações em que aparentemente dão uma resposta, é necessário garantir que não interferem no cut-off, e verificar também, se esse não se altera ao longo do tempo. É importante termos consciência se o meio mantém as mesmas características à temperatura ambiente ou se, pelo contrário, necessita de refrigeração. A fase pré-analítica é tão importante como a escolha do teste.

A citologia líquida permite a introdução dos sistemas automatizados de rastreio assistido, assim como a realização de testes de biologia molecular na mesma amostra.

A associação da citologia ao teste de HPV faz com que a sensibilidade fique próximo dos 100%. É sabido que o co-teste (SuperPap) aumenta o número de casos referenciados para colposcopia<sup>3</sup>.

Outra mais valia da citologia líquida reside no facto de permitir a realização de exames complementares de imunocitoquímica e de biologia molecular, para estudo da infecção pelo HPV ou para a identificação de outros microrganismos como é o caso da *Chlamydia trachomatis* e da *Neisseria gonorrhoeae*, recorrendo ao volume residual da suspensão celular.

A citologia em meio líquido deve ser o método preferencial para o estudo citológico do colo do útero.

Os relatórios dos esfregaços citológicos devem seguir o Sistema de Bethesda de 2001<sup>5</sup>. Não devem ser aceites relatórios com outras classificações.

### Sistema de Bethesda de 2001

Especificar o tipo de amostra observada Citologia convencional/Citologia líquida

#### Qualidade da amostra

- Satisfatória para avaliação (Com ou sem representação da zona de transformação e descrever outros indicadores de qualidade, inflamação, sangue, artefactos de fixação)
- Insatisfatória para avaliação (especificar motivo)
- Amostra rejeitada ou não processada (especificar motivo)
- Amostra processada e examinada, mas insatisfatória para avaliação das anomalias epiteliais devido a (especificar motivo)

#### Categorização Geral

- Negativa para lesão intraepitelial ou malignidade
- Anomalias das células epiteliais
- Outras (por exemplo: Presença de células endometriais em mulher  $\geq$  40 anos de idade)

#### Interpretação/Resultado Negativa para Lesão Intraepitelial ou Malignidade

- Microrganismos presentes:
  - *Trichomonas vaginalis*
  - Organismos fúngicos morfológicamente consistentes com *Candida spp*
  - Substituição na flora sugestiva de vaginose bacteriana
  - Bactérias morfológicamente compatíveis com *Actinomyces spp*
  - Alterações celulares consistentes com infecção por vírus *Herpes Simplex*
- Outros achados não neoplásicos
- Alterações celulares reactivas associadas a
  - Inflamação (inclui reparação atípica)
  - Radiações
  - Dispositivo intrauterino
  - Células glandulares pós-histerectomia
  - Atrofia

#### Anomalias das células epiteliais

- Células pavimentosas atípicas de significado indeterminado (ASC):
  - de significado indeterminado (ASC-US)
  - Não pode ser excluída HSIL (ASC-H)
- Lesão pavimentosa intraepitelial de baixo grau – LSIL (inclui alterações por HPV/displasia leve/CIN1)
- Lesão pavimentosa intraepitelial de alto grau – HSIL (inclui alterações por displasia moderada e grave, carcinoma in-situ, CIN2 e CIN3)

- Lesão pavimentosa intraepitelial de alto grau, sem excluir invasão
- Carcinoma epidermóide (ou pavimento-celular)

#### **Células glandulares atípicas de significado indeterminado– AGC (especificar endocervical, endometrial, ou NOS - não especificada)**

- Células glandulares atípicas, possivelmente neoplásicas (especificar endocervical, endometrial ou não especificada)
- Adenocarcinoma endocervical in-situ (AIS)
- Adenocarcinoma endocervical
- Adenocarcinoma endometrial
- Adenocarcinoma NOS

#### **Outras neoplasias malignas**

**NOTAS EDUCATIVAS E SUGESTÕES** – Opcional. As sugestões devem ser concisas e consistentes com orientações do acompanhamento clínico publicadas por organizações profissionais (referências quanto as publicações relevantes podem ser incluídas).

**TESTES AUXILIARES** – Se possível incluir o resultado no mesmo relatório ou referenciar que existe um relatório complementar. É obrigatório identificar o teste utilizado e as referências técnicas.

**REVISÃO AUTOMÁTICA** – se foi utilizada observação assistida automaticamente, tal deve ser referido.

Segundo as linha de orientação europeias, que estão em vigor desde 2008, e revistas em 2010, a citologia é o teste de rastreio preferencial<sup>6-7</sup>. É previsível que quando for publicada a próxima edição, as recomendações se alterem de forma significativa, em consequência dos avanços científicos nesta área e dos resultados dos ensaios clínicos em curso. A revisão e actualização destas linhas de orientação já foi iniciada sob a alçada do EU Health Programme [European Cooperation on Development and Implementation of Cancer Screening and Prevention Guidelines (ECCG-ECN, project no.2006322)]<sup>8</sup>. O objectivo deste projecto é desenvolver suplementos às actuais orientações tendo em conta os novos desenvolvimentos e melhorar a prevenção do cancro do colo através da vacinação e dos testes de HPV.

A sensibilidade dum exame citológico isolado é reconhecidamente baixa, segundo a OMS, varia entre 50% a 60% , mas pode ser inferior. O número elevado de falsos negativos é consequência de múltiplos factores a diferentes níveis do processo, desde a colheita até à elaboração do relatório final. Como processo manual que é, tem variação da sensibilidade, de acordo com os intervenientes no processo.

É fundamental a monitorização constante e, para isso, as condições ideais só se atingem em rastreio organizado com controlo de qualidade. Nos cancros de intervalo a auditoria faz parte dos procedimentos habituais, mas num cenário de rastreio oportunista com origem no médico de família, os laboratórios não têm acesso ao diagnóstico final dos casos interpretados como positivos, o que torna impossível a identificação dos falsos negativos.

Estão publicadas as orientações Europeias para garantia de qualidade no rastreio de cancro do colo no referente aos laboratórios de executam o exame citológico.

### **Teste de HPV**

Embora os testes de HPV sejam mais objectivos e reprodutíveis do que os exames citológicos e colposcópicos é importante a escolha dos testes usados para a prática clínica<sup>9</sup> sendo apenas recomendados testes com marca CE-IVD, validados clinicamente<sup>10</sup>.

No início da introdução da captura híbrida não existiam programas de controlo de qualidade externo, mas actualmente existem sendo por isso recomendada a participação dos laboratórios num desses programas.

É fundamental que tanto os clínicos como os laboratórios tenham consciência que estes testes têm por objectivo o rastreio do cancro do colo e não um estudo das infecções víricas, daí a importância da sensibilidade clínica e não da analítica assim como da selecção dos vírus a incorporar nesses testes<sup>11</sup>. Do ponto de vista clínico o uso do teste de HPV tem que ser modelado pelo risco oncológico<sup>12</sup>.

### **Técnica da Colposcopia**

A colposcopia é uma técnica diagnóstica do âmbito da Ginecologia que deve ser acessível a todos os ginecologistas mas praticada apenas por especialistas com treino pós-graduado nessa técnica<sup>13-14-15</sup>. Todos os casos de citologia alterada devem ser referenciados a médicos com treino em colposcopia ou a unidades de referencia em patologia cervical.

O exame colposcópico pode ser utilizado em quatro condições:

1. Avaliação de um estudo citológico anormal (Recomendado)
2. Avaliação de um colo do útero que macroscopicamente não parece normal (Adequado)
3. Avaliação da vulva e da vagina, na suspeita de patologia com risco oncológico (Adequado)
4. No rastreio oportunista é adequado que seja utilizado em conjugação com a citologia com vista a aumentar a sua sensibilidade.

A colposcopia está contra-indicada como método primário de rastreio do cancro do colo do útero, porque tendo boa sensibilidade para a detecção neoplasia intraepitelial do colo do útero, tem baixa especificidade, com conseqüente número de biopsias desnecessárias.

A técnica de realização da colposcopia deve ser rigorosa e incluir sempre:

1. Remoção do muco com soro fisiológico e apreciação das condições macroscópicas (infecção, hemorragia, leucoplasia, etc).
2. Avaliação da vascularização deve ser efectuada com filtro verde

3. Visualização após aplicação de solução de ácido acético a 3-5% (mínimo 20 segundos).
4. Visualização após aplicação de soluto de Lugol

É aconselhável o registo imagiológico das imagens colposcópicas de maior gravidade, para comparação futura e para facilitar a correlação citologia/teste de HPV- colposcopia-histologia.

No final de cada exame colposcópico, é obrigatório um relatório dos achados colposcópicos de acordo com a classificação proposta em 2011 pela International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy (IFCPC)<sup>16-17</sup>.

| <b>Terminologia Colposcópica do Colo do Útero (IFCPC – 2011)</b> |  |  |   |
|--|--|--|---|
| <b>Avaliação Geral</b>   | Colposcopia Adequada ou Inadequada (especificar motivo: hemorragia; inflamação; cicatriz; etc)<br>Visibilidade da Junção Escamo-colunar: completamente visível; parcialmente visível; não visível<br>Zona de transformação: tipo 1; tipo 2; tipo 3 |  |   |
| <b>Achados Colposcópicos normais</b>                             | Epitélio escamoso original<br>Maduro<br>Atrófico<br>Epitélio colunar<br>Ectopia<br>Epitélio escamoso metaplásico<br>Quistos de Naboth<br>Orifícios glandulares abertos<br>Decidua na gravidez  |  |   |
| <b>Achados colposcópicos anormais</b>                            | <b>Princípios Gerais</b>   | <b>Localização da lesão</b><br>Dentro ou fora da ZT<br>De acordo com os ponteiros do relógio<br><b>Tamanho da lesão</b><br>Nº de quadrantes do colo envolvidos pela lesão<br>Porcentagem do colo do útero envolvido pela lesão |   |
|  | Grau 1 (Minor)   | Epitélio acetobranco fino, com bordos irregulares ou geográficos   | Mosaico fino<br>Pontuado fino   |
|  | Grau 2 (Major)   | Epitélio acetobranco denso de aparecimento rápido<br><br>Orifícios glandulares espessados  | Mosaico grosseiro<br>Pontuado grosseiro<br>Sinal da margem interna<br>Sinal da crista (sobrelevado) |
|  | Inespecíficos  | Leucoplasia (queratose; hiperqueratose)<br>Erosão<br>Lugol (Teste de Shiller): Positivo ou negativo  |   |

### Terminologia Coloscópica do Colo do Útero (IFCPC – 2011) (continuação)

|  |  |
|--|--|
| Suspeita de Invasão                      | Vasos atípicos<br>Sinais adicionais: Fragilidade vascular; Superfície irregular; lesão exofítica; ulceração (necrótica); Tumor ou neoplasia grosseira                            |
| Outros achados coloscópicos (Miscelânea) | Zona de transformação congênita<br>Condiloma<br>Pólipo (exocervical / endocervical)<br>Inflamação<br>Estenose<br>Malformação congênita<br>Sequela pós-tratamento<br>Endometriose |

### IFCPC -2011 Terminologia do Colo - Adenda

|                                  |   |
|----------------------------------|---|
| Tipos de tratamentos excisionais | Excisão tipo 1, tipo 2, tipo 3 (função do tipo de ZT)   |
| Dimensões das peças de excisão   | Comprimento: Distância da margem externa à margem interna<br>Espessura: Distância da margem do estroma à superfície da margem excisada<br>Circunferência: Perímetro da base da peça |

### Terminologia Coloscópica da Vagina (IFCPC – 2011)

|                               |   |   |
|-------------------------------|---|---|
| Avaliação Geral               | Colposcopia Adequada ou Inadequada (especificar motivo: hemorragia; inflamação; cicatriz; etc)  |   |
| Achados Coloscópicos normais  | Epitélio escamoso original<br>Maduro<br>Atrófico  |   |
| Achados coloscópicos anormais | Princípios Gerais   | 1/3 superior ou 2/3 inferiores<br>Anterior; posterior; lateral (direito/esquerdo) |
|                               | Grau 1 (Minor)  | Epitélio acetobranco fino<br>Pontuado fino<br>Mosaico fino                        |
|                               | Grau 2 (Major)  | Epitélio acetobranco denso<br>Pontuado grosseiro<br>Mosaico grosseiro             |
| Suspeita de Invasão           | Vasos atípicos<br>Sinais adicionais: Fragilidade vascular; Superfície irregular; lesão exofítica; ulceração (necrótica); Tumor ou neoplasia grosseira |   |

### Terminologia Colposcópica da Vagina (IFCPC – 2011) (Continuação)

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Outros achados colposcópicos | Erosão (traumática)<br>Condiloma<br>Pólipo<br>Quisto<br>Endometriose<br>Inflamação<br>Estenose vaginal<br>Zona de transformação congénita |
|------------------------------|---|

### IFCPC -2011 Terminologia da Vulva (incluindo o anus)

|   |   |   |   |
|---|---|---|---|
| Definições Elementares (Básicas)              | <p><i>Estruturas anatómicas:</i><br/>Uretra, Orifícios de abertura dos canais de Skene, Clitóris, Prepúcio, Freio do clítoris, Púbis, Grandes lábios, Pequenos lábios, Sulco interlabial, Vestíbulo, Orifícios externos dos canais vestibulares, Orifício externo do canal excretor da glândula de Bartholin, Himen, Comissura posterior, Períneo, Ânus, Junção escamo colunar do ânus (linha dentada)</p> <p><i>Estruturas epiteliais:</i><br/>Epitélio escamoso: Com pêlos / Sem pêlos<br/>Mucosa</p> |   |   |
| Aspetos normais                               | Micropapilomatose, Glândulas sebáceas (D. de Fordyce), Eritema vestibular   |   |   |
| Aspetos anómalos                              | Princípios gerais: Dimensão em cm, localização  |   |   |
|   | <p><i>Tipo de lesão:</i></p> <p>Mácula<br/>Mancha<br/>Pápula<br/>Placa<br/>Nódulo<br/>Quisto<br/>Vesícula<br/>Bolha<br/>Pústula<br/>Traumatismo<br/>Malformação</p>   | <p><i>Coloração da lesão:</i></p> <p>Cor da pele<br/>Avermelhada<br/>Esbranquiçada<br/>Escura</p> | <p><i>Morfologia secundária:</i></p> <p>Eczema<br/>Liquenificação<br/>Escoriação<br/>Púrpura<br/>Cicatriz<br/>Úlcera<br/>Erosão<br/>Fissura<br/>Condiloma</p> |
| Suspeita de malignidade                       | Neoplasia grosseira, Ulceração, necrose, hemorragia, lesão exofítica, hiperqueratose. Com ou sem alteração da coloração: esbranquiçada, acinzentada, avermelhada, acastanhada   |   |   |
| Achados anómalos na amplificação colposcópica | Epitélio acetobranco, Ponteados, Vasos atípicos, Superfície epitelial irregular<br>Junção escamo-colunar anal anómala   |   |   |

**IFCPC -2011 Terminologia da Vulva (incluindo o ânus)  
Definição dos tipos de Lesão Primária**

| Termo          | Definição  |
|----------------|--|
| Mácula         | Lesão pequena (<1,5 cm). Não elevada à inspeção e não palpável à palpação  |
| Mancha         | Lesão grande (>1,5 cm). Não elevada à inspeção e não palpável à palpação   |
| Pápula         | Lesão pequena (<1,5 cm). Elevada à inspeção ou palpável à palpação   |
| Placa          | Lesão grande (>1,5 cm). Elevada à inspeção, palpável à palpação e plana  |
| Nódulo         | Pápula volumosa (> 1,5 cm); muitas vezes hemisférica ou mal delimitada; de localização o superficial, na espessura da pele ou sub-cutânea; podem ser quístico ou sólido  |
| Vesícula       | Lesão pequena (<0,5 cm) elevada, na pele ou na mucosa, contendo líquido translúcido no seu interior.   |
| Bolha          | Lesão grande (>0,5 cm) elevada, preenchida de líquido de cor translúcida.  |
| Pústula        | Lesão preenchida por material purulento, com líquido esbranquiçado ou amarelado.   |
| Eczema         | É característico de um grupo de doenças inflamatórias que são clinicamente caracterizadas pela presença de placas avermelhadas, pruriginosas, mal delimitadas, ocasionalmente com microvesiculação, e ou mais frequentemente, com fissuração epitelial superficial |
| Liquenificação | Espessamento epitelial cutâneo, com proeminência das pregas da pele. A presença de escamas pode ser ou não observável na liquenificação vulvar. Pode ter uma aparência vermelho-vivo, esbranquiçada, vermelho-escuro ou uma coloração semelhante à da pele         |
| Escoriação     | Solução de continuidade superficial do epitélio que ocorre como consequência do ciclo "prurido-coceira"  |
| Erosão         | Solução de continuidade do epitélio cutâneo que envolve toda a epiderme, até à membrana basal, com a derme intacta.  |
| Fissura        | Corresponde a uma erosão linear, fina da superfície da pele  |
| Úlcera         | Solução de continuidade profunda, com ausência da epiderme, e de parte ou da totalidade da derme   |

Na vulva, as biópsias devem ser efectuadas preferencialmente com dermatótipo de Keyes, ou se de pequenas dimensões, removidas na sua totalidade.

Na vagina e no colo do útero, as biópsias das lesões devem ser dirigidas aos locais considerados de maior gravidade (achados colposcópicos anómalos de grau 2/suspeita de invasão).

Na suspeita colposcópica de microinvasão/carcinoma escamoso superficialmente invasivo do colo do útero, o estudo biópsico deve ser sempre efectuado através excisão de toda a lesão.

## Unidades de Colposcopia

A nível hospitalar, os Serviços dedicados à Ginecologia/Obstétrica devem-se organizar para estruturar unidades de colposcopia vocacionadas para o diagnóstico e para a terapêutica da neoplasia intraepitelial do colo do útero, da vulva e da vagina, constituída por especialistas em Ginecologia com treino pós-graduado em colposcopia. Este treino deve incluir ensino teórico e formação prática em unidade de colposcopia de referencia.

A Unidade de Colposcopia deve ter acesso fácil a um citologista/patologista dedicado à patologia do colo do útero, vulva e vagina.

A correlação citologia/teste de HPV-colposcopia-histologia deve fazer parte da formação contínua do colposcopista.

É considerado factor de qualidade das Unidades de Colposcopia a avaliação e a apresentação de resultados.

Foram propostos como padrões de qualidade das Unidades de Colposcopia<sup>21</sup>:

1. Existência de locais adequados para a realização da colposcopia e dos tratamentos.
2. Existência de locais adequados para a circulação dos doentes.
3. Equipa de enfermagem treinada.
4. Existência de protocolos escritos.
5. Arquivo actualizado, se possível computadorizado, dos exames e tratamentos efectuados.
6. Reuniões de discussão de casos clínicos.
7. Divulgação de resultados.
8. Participação em programas de ensino pré e pós-graduado em colposcopia.
9. Possibilidade de auditorias internas e externas.
10. Participação e colaboração na organização funcional de programas de rastreio organizado.
11. Formação e actualização médica em colposcopia.
12. Cumprimento de prazos para observação e tratamento.
13. Casuística mínima que permita manter o treino.
14. Informação escrita para as doentes.
15. Avaliação do grau de satisfação das doentes.

## Indicadores de Qualidade na Prática da Colposcopia

A European Federation for Colposcopy and Pathology of the Lower Genital Tract (EFC) conduziu durante o ano de 2012 um estudo segundo a metodologia de Delphi, cuja finalidade foi a de encontrar indicadores de avaliação da qualidade da prática em colposcopia, com vista a serem implementados em toda a Europa. Foram determinados os seguintes indicadores de qualidade<sup>22</sup>:

1. Percentagem de tratamentos excisionais com lesões de CIN 2+: 85%
2. Percentagem de casos com alteração citológica que tiveram exame colposcópico antes de qualquer tratamento: 100%
3. Percentagem de conizações com margem livre de lesão: 80%
4. Na colposcopia: Registo documental sobre se a JEC era visível ou não: 100%
5. Número individual de colposcopias/ano por lesões de baixo grau do colo do útero: > 50
6. Número individual de colposcopias/ano por lesões de alto grau do colo do útero: > 50

A EFC aconselha que cada estado-membro atribua aos seus nacionais uma acreditação para a prática da Colposcopia. Em Espanha a atribuição de Acreditação em Colposcopia é da responsabilidade da Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia. Está em estudo um processo de Acreditação Europeia, aplicável a todos os países da Comunidade Europeia.

Em Portugal, é desejável que se desenvolva um processo de Acreditação em Colposcopia, coordenado pela Sociedade Portuguesa de Ginecologia em colaboração com o Colegio de especialidade de Ginecologia e Obstetricia da Ordem dos Médicos.

## Formação em Colposcopia

A qualidade da prática da Colposcopia está intimamente ligada à promoção do ensino e do treino em colposcopia. A EFC aconselha que cada estado-membro desenvolva o seu próprio programa nacional de treino pós-graduado em colposcopia. Esses programas já estão implementados e oficialmente reconhecidos na Alemanha, na Croácia, Eslovénia, Espanha, Inglaterra, Irlanda e Sérvia.

Em 2002, a EFC definiu os critérios que devem ser respeitados para o ensino e treino em Colposcopia:

#### **Casuística do Formador**

- Observar no mínimo 100 casos/ano
- Observar no mínimo 50 novos casos/ano
- Observar no mínimo 30 casos/ano com patologia (colposcopia+histologia)

#### **Casuística a obter pelo Formando**

- Observar no mínimo 100 casos (mais casos, a definir pelas Sociedades nacionais)
- Observar no mínimo 50 novos casos
- Observar no mínimo 30 casos com patologia (colposcopia+histologia)
- A casuística deve estar terminada antes de 24 meses

#### **Características do Centro Formador**

- As sociedades nacionais devem decidir quais os centros que são adequados para o ensino e treino da Colposcopia

#### **Introdução de Programas Estruturados de Treino**

- As sociedades nacionais devem decidir quando devem introduzir o seu respectivo programa nacional de treino em Colposcopia

#### **Avaliação do Treino**

- As sociedades nacionais devem introduzir alguma forma de avaliação do ensino e treino em Colposcopia que foi ministrado

Em Portugal, a Sociedade Portuguesa de Ginecologia organiza anualmente, desde 2011, um Curso Teórico-Prático de Colposcopia dirigido a médicos com o título de especialidade de Ginecologia/Obstetrícia. Espera-se que esse Curso Teórico-Prático de Colposcopia, venha a ser oficialmente reconhecido pela EFC como programa nacional de treino em Colposcopia.

### **Estudo Anatomo-Patológico**

A qualidade do estudo anatomo-patológico depende fundamentalmente da qualidade na obtenção da biópsia/peça operatória, da informação dada ao patologista e da interpretação diagnóstica do patologista.

Deficiente técnica de colheita, orientação da peça operatória e informação clínica dirigida ao patologista, podem condicionar falsos resultados do estudo anatomo-patológico.

Devem ser respeitados os seguintes princípios:

#### **Informação mínima a enviar ao Patologista**

- Idade da doente
- Local da biópsia
- Tipo de biópsia
- Informação do resultado do estudo citológico/Teste de HPV (colo do útero)
- Achados colposcópicos relevantes

#### **Cuidados na colheita do material para estudo anatomo-patológico**

- Confirmar sempre identificação da doente, data da colheita
- Evitar a distorção do epitélio. Usar pinças de biópsia de qualidade
- Assegurar a presença de estroma
- Fragmentos de lesões de várias localizações devem ser enviados em separado e devidamente referenciadas
- Se efectuada com ansa diatérmica, evitar o modo de coagulação
- Se efectuada excisão da zona de transformação, indicar o tipo de ZT e referenciar segundo 0-12h. A localização das lesões (lábio, hora, exocolo, ZT ou canal endocervical); só possível se peça for devidamente orientada
- Em biópsias da vulva ou da vagina, evitar o enrolamento dos fragmentos e também localizar as lesões
- A biópsia da vulva deve contemplar tecido são.
- O fixador utilizado nas biópsias deve ser formol tamponado

#### **Processamento da peça de conização**

- Na peça de conização, as margens devem ser pintadas com tinta. Preferencialmente, deve ser seccionada em cortes paralelos entre si segundo o comprimento, e deve ser efectuada a sua inclusão total. O comprimento e a espessura do cone têm que ser determinados.

#### **No relatório anatomo-patológico, deve ser sempre referido**

1. Avaliação do produto: Número de fragmentos, maiores eixos, superficialidade (só epitélio) ou com estroma subjacente, representatividade da ZT.
2. Diagnóstico: *Nas biópsias*, reportar a lesão principal, as lesões secundárias ou relacionadas, nos vários fragmentos.

*Na peça de conização*: reportar se peça única ou em vários fragmentos; referência/orientação da peça; medidas do comprimento e da espessura (se esta for muito variável, referir a menor e a maior); estado das margens (sinais artefactuais) e soluções de continuidade; reportar a presença de lesões ou não no exocolo, na junção escamo-colunar e no endocolo. Em lesões de CIN 2+, adenocarcinoma in-situ ou lesões invasivas (T1a), deve ser reportada sua distância à margem ou margens mais próximas, referindo a presença ou ausência de epitélio nesse intervalo e, lesões aí observadas. Em lesões microinvasivas/carcinoma escamoso superficialmente invasivo (T1a), deve ser reportada a máxima profundidade de invasão e máxima extensão horizontal (TNM/FIGO – edição em vigor), devendo-se referir se a lesão se encontra num fragmento, ou em vários (fragmentos sequenciais – nº de fragmentos x a sua espessura - ou descontínuos).

#### **É aconselhável o uso de listas de controlo**

Para o diagnóstico histológico das biopsias e das peças operatórias do colo do útero, vulva e vagina deve ser preferida classificação proposta pelo The Lower Anogenital Squamous Terminology Project (LAST)<sup>23</sup>, porque reflecte melhor a biologia da neoplasia intraepitelial escamosa, e facilita o diálogo entre patologistas e clínicos. No entanto, dada a grande difusão e familiaridade dos médicos com a classificação baseada na terminologia proposta por Richart em 1986<sup>24</sup>, ambas as terminologias podem figurar em simultâneo nos relatórios anatomo-patológicos.

| Classificação baseada em Richart   | Classificação LAST   |
|--|--|
| <b>Colo do Útero</b>   |  |
| CIN 1: Neoplasia intraepitelial de grau 1<br>CIN 2: Neoplasia intraepitelial de grau 2<br>CIN 3: Neoplasia intraepitelial de Grau 3<br>CIS: Carcinoma in-situ<br>Carcinoma microinvasivo | LSIL: low-grade squamous intraepitelial lesion<br>HSIL:high-grade squamous intraepitelial lesion<br><br>Carcinoma escamoso superficialmente invasivo |
| <b>Vagina</b>  |  |
| VAIN 1: Neoplasia intraepitelial de grau 1<br>VAIN 2: Neoplasia intraepitelial de grau 2<br>VAIN 3: Neoplasia intraepitelial de grau 3   | LSIL: low-grade squamous intraepitelial lesion<br>HSIL:high-grade squamous intraepitelial lesion   |
| <b>Vulva (ISSVD)</b>   |  |
| VIN: Neoplasia IntraepitelialVIN:<br>Tipo usual:<br>– Condilomatoso<br>– Basalióide<br>– Misto<br>Tipo diferenciado<br>T1a (FIGO IA)   | LSIL: low-grade squamous intraepitelial lesion<br>HSIL:high-grade squamous intraepitelial lesion<br><br>Carcinoma escamoso superficialmente invasivo |

Em conjugação com a Hematoxilina-eosina (HE) podem ser usados marcadores moleculares, que apenas têm indicação para as lesões pavimentosas. O marcador molecular preferencial deve ser a p16. A utilização de outros marcadores moleculares, tais como o Ki-67 ou ProEx C, não está desaconselhado. A utilização de marcadores moleculares não deve ser realizado por rotina, e tem indicações precisas<sup>23</sup>:

1. Para o diagnóstico diferencial de diagnósticos que simulam lesões com risco oncológico, mas que não o são (metaplasia escamosa imatura; atrofia; corte tangencial, etc). A coloração forte e difusa da p16 aponta para o diagnóstico de HSIL.

2. Em lesões de difícil interpretação, tais como CIN 2. A coloração forte e difusa da p16 aponta para o diagnóstico de HSIL. Uma fraca ou negativa coloração sugere o diagnóstico de LSIL.
3. Como meio para esclarecer a não concordância diagnóstica de HSIL entre patologistas.

## BIBLIOGRAFIA

1. Davey D; Cox JT; Austin M et al. Cervical cytology specimen adequacy: patient management guidelines and optimizingspecimen collection. *J Low Genit Tract Dis* 2008; 12(2): 71-81.
2. Dowie R, Stoykova B, Crawford D et al. Liquid-based cytology can improve efficiency of cervical smear readers: evidence for timing surveys in two NHS cytology laboratories. *Cytopathology*. 2006; 17: 65-72.
3. DeSimone CP, Day ME, Tovar MM, et al. Rate of pathology from atypical glandular cell Pap tests classified by the Bethesda 2001 nomenclature. *Obstet Gynecol* 2006; 107(6):1285-1291.
4. Lorincz A, Richard RM. Human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cytology in cervical screening programs. *Arch Pathol Lab* 2003; 127(8): 859-68.
5. Solomon D, Darvey D, Kurman R, et al: The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002; 287: 2114-119.
6. Arbyn M, Antilla A, Jordan J, et al. European Commission. In. *European Guidelines in Cervical Screening*. 2nd edition. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities; 2008 pp: 1-291.
7. Arbin, M, Antilla A, Jordan J, et al. *European Guidelines for Quality in Cervical Cancer Screening*. Second Edition. *Ann Oncol* 2010; 21: 448-58.
8. Naucler P, Ryd W, Tomberg S et al. Efficacy of HPV-DNA testing with cytology triage and/or repeat HPV DNA testing in primary cervical cancer screening. *J. Natl Cancer Inst*. 2009; 101: 88-99.
9. Stoler MH, Castle PE, Solomon D, Schiffman M. The expanded use of HPV testing in gynecologic practice per ASCCP-guided management requires the use of well-validated assays. *Am J Pathol* 2007; 127: 335-37.
10. Meijer CJLM, Berkhof J, Castle PE, et al. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer* 2009; 124: 516-20.
11. Castle PE. The evolving definition of carcinogenic human papillomavirus. 2009 <http://www.infectagentscancer.com/content/4/1/7>.
12. Comentario on: Statement on HPV DNA Test Utilization. *Diagnostic Cytopathology* 2009; 37: 471-74 (também publicado no *Am J Clin Pathol* 2009; 131:770-73).
13. NHSCSP. *The colposcopy examination*. London: Cancer Research UK. 1996.
14. NHSCSP. *Colposcopy and programme management: guidelines for the NHS cervical screening programmes*. Vol. 20. Luesley D, Leeson S (ed.). Sheffield, Manor House: NHSCSP publication. 2004 pp 1-80.
15. Tombola Group: Biopsy and selective recall compared with immediate large loop excision in management of women with low-grade abnormal cervical cytology referred for colposcopy: multicentre randomised controlled trial. *BMJ* 2009; 339: b2548. Published online 2009 July 28. doi: 10.1136/bmj.b2548.
16. Bornstein J, Bentley J, Bosze P, et al. 2011 colposcopic terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol* 2012; 120: 166-72.
17. Bornstein J, Sideri, M, Tatti, S, et al. 2011 Terminology of the Vulva of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *J Low Genit Tract Dis* 2012; 16(3): 290-95.
18. Gage JC; Hanson VW, Abbey K, et al. Number of cervical biopsies and sensivity of colposcopy. *Obstet Ginecol* 2006; 108: 267-72.

- 
19. Zuchna C, Hager M, Tringler B, et al. Diagnostic accuracy of guided cervical biopsies: a prospective multicenter study comparing the histopathology of simultaneous biopsy and cone specimen. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203: 321 e1-e6.
  20. Gage JC, Duggan MA, Nattion JG, et al. Detection of cervical cancer and its precursors by endocervical curettage in 13,115 colposcopically guided biopsy examinations. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 203: 481 e1-e9.
  21. Fung-Kee-Fung M, Howlet RI, Oliver TK, et al. The Optimum Organization for the Delivery of Colposcopy Service in Ontario: A Systematic Review. *J of Lower Genit Tract Dis* 2010; 14(1): 11-21.
  22. Moss EL, Arbyn M, Dollery E, et al. European Federation of Colposcopy quality standards Delphi consultation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 170: 255-258.
  23. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Arch Pathol Lab Med* 2012; 136: 1266-1297.
  24. Richart RM. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia. *Clin Obstet Gynecol* 1986; 10: 748-84.





---

Com o apoio de:



**sanofi pasteur MSD**

vacinas para a vida

---