

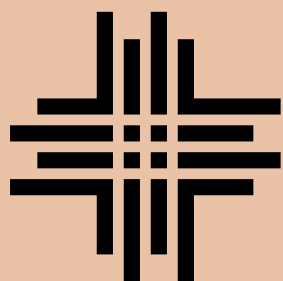
ANATOMIA



MEDGRUPO - CICLO 1:
MEDCURSO
2019

VOLUME 5

DOENÇAS BENIGNAS E MALIGNAS DO COLO,
DO CORPO DO ÚTERO, DA VULVA E DA VAGINA



MEDGRUPO CICLO 1:

MEDCURSO



VÍDEO DE INTRODUÇÃO

Volume 5

GINECOLOGIA

2019

Cap. 1: Doenças do Colo Uterino

Considerações Iniciais
Epidemiologia
Conceitos Fundamentais
Estratégia Diagnóstica
Propagação do Câncer de Colo Uterino
Classificação Histológica
Estadiamento
Tratamento
Opções de Tratamento
Fatores Prognósticos
Variáveis de Prognóstico no Câncer Cervical
Câncer Invasivo de Colo Uterino e Gravidez
Seguimento

Cap. 2: Lesões Precursoras e Câncer do Corpo do Útero

Lesões Precursoras e Câncer de Endométrio

Considerações Iniciais
Câncer de Endométrio
Epidemiologia e Fatores de Risco
Fatores de Proteção
Quadro Clínico
Rastreamento e Diagnóstico
Diagnóstico Histopatológico
Diagnóstico Diferencial
Investigação Pré-Operatória
Estadiamento
Tratamento
Prognóstico

Sarcomas Uterinos

Epidemiologia
Fatores de Risco
Tipos Histológicos
Particularidades Clínicas
Estadiamento
Tratamento e Fatores Prognósticos

Cap. 3: Doenças da Vulva

Neoplasia Intraepitelial Vulvar

Conceitos Fundamentais
Carcinogênese Vulvar
Classificações
Diagnóstico e Diagnóstico Diferencial
Tratamento, Seguimento e Prognóstico

Câncer de Vulva

Relevância Clínica e Estratégia Diagnóstica
Tipos Histológicos
Vias de Disseminação e Estadiamento
Tratamento
Complicações e Seguimento Pós-Tratamento
Prognóstico e Sobrevida

Cap. 4: Doenças da Vagina

Neoplasia Intraepitelial Vaginal

Conceitos Fundamentais e Epidemiologia
Classificação, História Natural e Diagnóstico
Tratamento
NIVA I
NIVA II e NIVA III

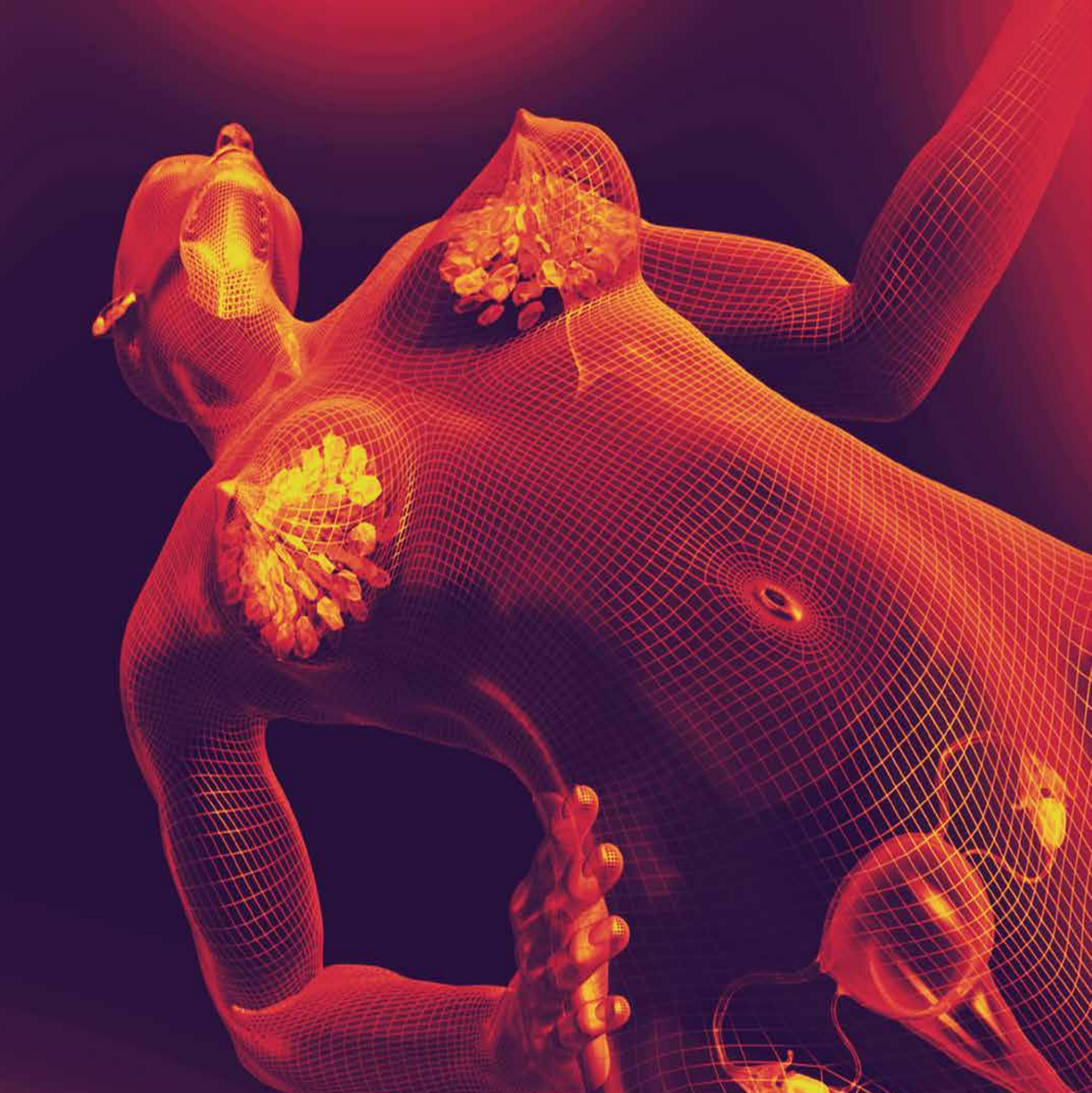
Câncer de Vagina

Relevância Clínica e Epidemiologia
Estratégia Diagnóstica
Tipos Histológicos e Disseminação
Estadiamento e Tratamento
Prognóstico e Sobrevida

Área de Treinamento MEDCURSO

Questões de Concursos
Comentários

Valores de Exames Laboratoriais em Clínica Médica



Cap.1

DOENÇAS DO COLO UTERINO



DOENÇAS DO COLO UTERINO

O câncer do colo do útero é considerado um importante problema de saúde pública. Sua taxa de incidência vem diminuindo, ao longo das últimas três décadas, na maioria dos países em processo de transição socioeconômica. Tal fato reflete, principalmente, as implementações de programas de prevenção.

Sua incidência é maior em países menos desenvolvidos, quando comparada aos países mais desenvolvidos. Em geral, ela começa a partir de 30 anos, aumentando seu risco rapidamente até atingir o pico etário entre 50 e 60 anos.

O tipo histológico mais comum do câncer do colo do útero é o carcinoma de células escamosas, representando cerca de 85% a 90% dos casos, seguido pelo tipo adenocarcinoma. O principal fator de risco para o desenvolvimento de lesões intraepiteliais de alto grau (lesões precursoras do câncer do colo do útero) e do câncer do colo do útero é a infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV). Infecções persistentes por HPV podem levar a transformações intraepiteliais progressivas, que podem evoluir para lesões intraepiteliais precursoras do câncer do colo do útero, as quais, se não diagnosticadas e tratadas oportunamente, evoluem para o câncer do colo do útero. A infecção por HPV é a Doença Sexualmente Transmissível (DST) mais comum em todo o mundo e a maioria das pessoas sexualmente ativas, homens e mulheres, terá contato com o vírus durante algum momento da vida. Aproximadamente 291 milhões de mulheres no mundo apresentam infecção por HPV em algum período da vida, correspondendo a uma prevalência de 10,4%. Entretanto, mais de 90% dessas novas infecções por HPV regridem espontaneamente em seis a 18 meses. Existem hoje 13 tipos de HPV reconhecidos como oncogênicos pela IARC (*International Agency for Research on Cancer*). Desses, os mais comuns são o HPV 16 e o HPV 18.

Contudo, a infecção pelo HPV, por si só, não representa uma causa suficiente para o surgimento dessa neoplasia, sendo necessária a persistência da infecção. A associação com outros fatores de risco, como o tabagismo e a imunossupressão (pelo vírus da imunodeficiência humana – HIV ou outras causas), influencia no surgimento desse câncer. A vacina contra o HPV é um dos instrumentos para o combate ao câncer do colo do útero. Vale ressaltar que, mesmo as mulheres vacinadas, quando alcançarem a idade preconizada, deverão realizar a colpocitologia, pois a vacina não protege contra todos os subtipos oncogênicos do HPV.

O rastreamento do câncer do colo do útero no Brasil, recomendado pelo Ministério da Saúde, é o exame citopatológico em mulheres de 25 a 64 anos. A rotina é a repetição do exame a cada três anos, após dois exames normais consecuti-

vos realizados com um intervalo de um ano. A efetividade do programa de controle do câncer do colo do útero é alcançada com a garantia da organização, da integralidade e da qualidade dos serviços, bem como do tratamento e do seguimento das pacientes. Esse tumor apresenta alto potencial de prevenção e cura quando diagnosticado precocemente, ficando atrás somente do câncer de pele não melanoma.

Este capítulo se propõe a resumir os aspectos mais importantes sobre as lesões precursoras e o câncer de colo uterino.



PONTOS PRINCIPAIS:

- Saber interpretar o estudo citológico.
- Conhecer as condutas após os achados citológicos.
- Saber os fatores de risco para o câncer de colo uterino.
- Saber o novo estadiamento do câncer de colo uterino.
- Conhecer as condutas terapêuticas possíveis na abordagem das malignidades cervicais.
- Conhecer as divergências sobre o assunto. Sempre que existir algo controverso na literatura, você encontrará um símbolo para que você fique de vivo! Todas as divergências serão listadas ao final do capítulo.

CONSIDERAÇÕES INICIAIS

O colo uterino tem a forma cilíndrica e apresenta uma parte interna, que constitui o chamado canal cervical ou endocérvice, e uma parte externa, que mantém contato com a vagina e é identificada como ectocérvice. A endocérvice é revestida por uma camada única de células cilíndricas produtoras de muco, chamada de epitélio colunar simples, enquanto a ectocérvice é revestida por um tecido de várias camadas de células planas, chamado de epitélio escamoso e estratificado. Entre esses dois epitélios, encontra-se a Junção Escamo-colunar (JEC), que é uma linha que pode estar tanto na ecto como na endocérvice, dependendo da situação hormonal da mulher. Na infância e no período pós-menopausa, geralmente a JEC situa-se dentro do canal cervical. No período da menacme, fase reprodutiva da mulher, geralmente a JEC situa-se no nível do orifício externo ou para fora desse e recebe o nome de ectopia ou eversão.

Nessa situação, o epitélio colunar fica em contato com um ambiente vaginal ácido, hostil a essas células. Assim, células subcilíndricas bipotenciais, de reserva, se transformam por meio de metaplasia em células mais adaptadas (esca-

mosas), dando origem a um novo epitélio situado entre os epitélios originais, chamado de terceira mucosa ou zona de transformação. Nessa região pode ocorrer obstrução dos ductos excretores das glândulas endocervicais subjacentes, dando origem a estruturas císticas sem significado patológico, chamadas de cistos de Naboth.

O câncer do colo do útero é caracterizado pela replicação desordenada do epitélio de revestimento do órgão, comprometendo o tecido subjacente (estroma) e podendo invadir estruturas e órgãos contíguos ou à distância.

EPIDEMIOLOGIA

A estimativa do INCA para 2016 calculou 16.340 casos novos de câncer de colo uterino no Brasil. Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer do colo do útero é o **primeiro** mais incidente na região Norte. Nas regiões Centro-Oeste e Nordeste ocupa a **segunda** posição mais frequente, na região Sudeste, a **terceira**, e na região Sul, a **quarta** posição.

Segundo dados do Ministério da Saúde, no Brasil, existem cerca de seis milhões de mulheres, entre 35 a 49 anos, que nunca realizaram o exame citopatológico do colo do útero (*Papanicolaou*). Nesta faixa etária, ocorrem mais casos positivos de câncer do colo do útero do que em qualquer outra. Como consequência, são milhares de novas vítimas de câncer de colo uterino a cada ano. Então, é importante não esquecer que o câncer de colo uterino é um problema de saúde pública no Brasil.

No entanto, entre todos os tipos de câncer, é o que apresenta um dos mais altos potenciais de prevenção e de cura, perto de 100%, quando diagnosticado precocemente. A detecção precoce do câncer do colo do útero em mulheres assintomáticas (rastreamento), por meio do exame citopatológico (*Papanicolaou*), permite a detecção das lesões precursoras e da doença em estágios iniciais, antes mesmo do aparecimento dos sintomas. E mais, uma vez diagnosticado, ele pode ser tratado ambulatorialmente em cerca de 80% dos casos.

CONCEITOS FUNDAMENTAIS

Antes de aprofundar o estudo do câncer de colo uterino, é preciso lembrar alguns conceitos que são importantes para o entendimento das lesões intraepiteliais cervicais e do câncer de colo uterino.

Epitélio colunar (cilíndrico) simples: É o epitélio característico da região endocervical, constituído por uma única camada de células responsáveis pela secreção do muco cervical (epitélio cilíndrico simples ou epitélio glandular).

Epitélio escamoso estratificado não queratinizado: É o epitélio característico da região da ectocérvice, formado por várias camadas

de células, o que confere maior proteção à região. Esse epitélio também reveste os fundos de saco e a vagina em toda sua extensão.

JEC (Junção Escamocolunar): O estudo da topografia do colo uterino identifica duas zonas: a ectocérvice e a endocérvice. A ectocérvice é revestida por epitélio escamoso estratificado não queratinizado. A endocérvice é revestida por epitélio colunar (cilíndrico) simples. O ponto de encontro destes epitélios denomina-se Junção Escamocolunar (JEC). Quando a JEC se localiza no orifício externo tem-se o colo padrão. A JEC é um ponto dinâmico, de localização variável, que se modifica em resposta à faixa etária, gravidez, paridade, menopausa, traumatismos, infecções e estimulação hormonal (anticoncepção hormonal).

Metaplasia escamosa: É um processo fisiológico de transformação do epitélio colunar em escamoso, que origina uma “nova JEC” (zona de transformação). Nesse processo, a nova JEC “desloca” a JEC primitiva para dentro do canal endocervical. Consequentemente, essa nova JEC se exterioriza. Como a metaplasia escamosa é um processo fisiológico e comum em mulheres no menacme, a sua presença em um esfregaço de *Papanicolaou* ou no laudo de biópsia do colo uterino não indica nenhum tipo de tratamento ou de cuidado especial.

Zona de Transformação (ZT): Estudos citológicos mostram um terceiro tipo de epitélio. Corresponde à zona de transformação, onde se vê o epitélio escamoso entremeado de epitélio colunar, orifícios glandulares e cistos de Naboth, resultante de um processo de metaplasia. A zona de transformação corresponde à região entre a JEC primitiva (original) e a nova JEC (JEC fisiologicamente ativa). Ou seja, corresponde à região que sofreu metaplasia escamosa. Em outras palavras, a ZT é a responsável pela transformação do epitélio colunar em estratificado pavimentoso. Portanto, é na ZT que se localizam mais de 90% das lesões precursoras ou malignas do colo do útero.

Ectopia ou ectrópio: A JEC ativa deslocada para fora do orifício externo do colo uterino define a ectopia ou ectrópio. Esta alteração topográfica é clinicamente referida como mácula rubra durante o exame especular. Como a mácula rubra não é um achado patológico, não há necessidade de realizar nenhum outro exame complementar.

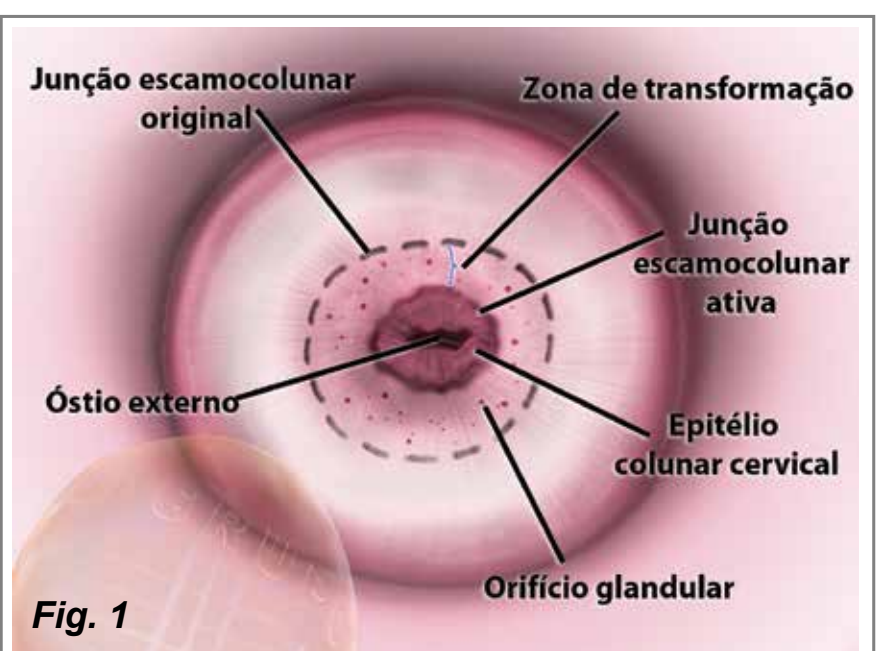


Fig. 1

ESTRATÉGIA DIAGNÓSTICA

ANAMNESE

O câncer de colo do útero é uma doença de crescimento lento e silencioso. Segundo dados do Ministério da Saúde, a história natural do câncer de colo é descrita como uma afecção iniciada com transformações intraepiteliais progressivas que podem evoluir para uma lesão cancerosa invasora em um prazo de dez a quinze anos.

A história clínica coletada de maneira criteriosa e detalhada é fundamental para a identificação de fatores de risco. Eles se relacionam aos processos que levam à formação de atipias celulares no colo do útero, ou seja, eles são verdadeiros fatores de agressão à região. A zona de transformação, definida no quadro sobre conceitos fundamentais, está mais susceptível à ação desses agentes.

As lesões intraepiteliais cervicais e o câncer de colo uterino em fases iniciais podem ser totalmente assintomáticos ou podem se manifestar por corrimento vaginal, dor e perda sanguínea anormal. Estas queixas são frequentes na clínica ginecológica. Portanto, não há sintomas específicos.

A hemorragia vaginal é o sintoma mais comum em pacientes com câncer cervical. A perda

sanguínea normalmente não se associa ao período menstrual e ocorre muitas vezes durante ou após o coito (sinusiorragia). Na pós-menopausa, comumente surge como sangramento uterino anormal.

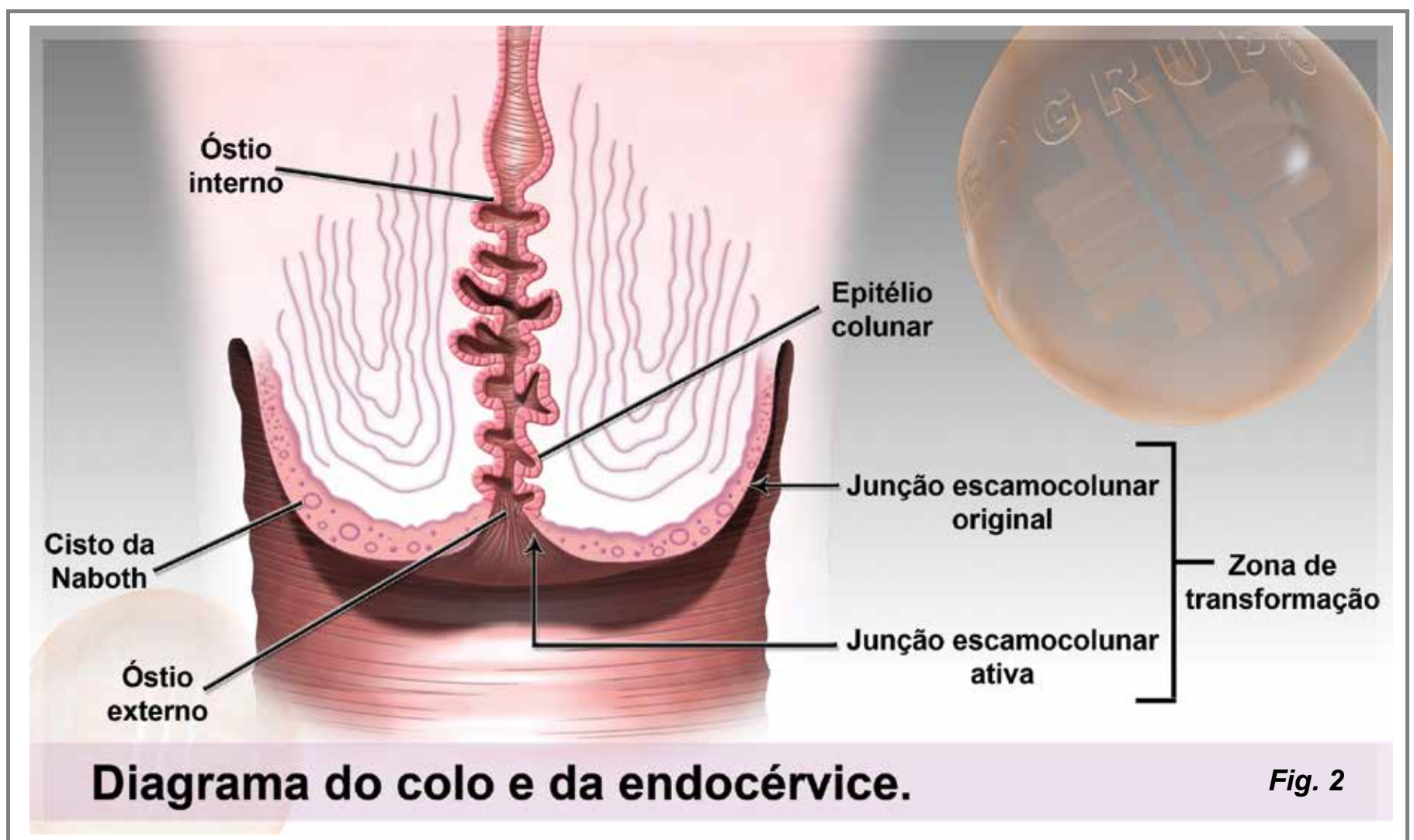
Queixas de corrimento vaginal fétido e dor, geralmente encontradas em estágios mais avançados do câncer de colo uterino, resultam de processos inflamatórios, associados ou não à infecção secundária do tumor.

O câncer de colo pode se propagar *diretamente* – por continuidade/contiguidade (vagina, corpo uterino, paramétrios, paracolpos, bexiga e reto) – e *indiretamente* por via linfática ou hematogênica.

Em casos mais avançados, mais detalhes no tópico “Estadiamento”, a extensão para a parede pélvica pode causar dor ciática ou dor lombar associada à hidronefrose.

O envolvimento metastático dos linfonodos ilíacos e para-aórticos pode se estender para as raízes nervosas lombossacras e também provocar dor lombar.

A invasão retal ou vesical no estágio avançado da doença pode produzir sintomas retais ou urinários (por ex.: hematúria e hematoquezia).



MEMORIZE

SINAIS E SINTOMAS

As lesões intraepiteliais cervicais e os tumores em fases iniciais são geralmente assintomáticos.

Os tumores em estágios mais avançados normalmente apresentam sintomas inespecíficos, como: dor, corrimento vaginal e perdas sanguíneas anormais.

FATORES DE RISCO

● **INFECÇÃO PELO PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV):** Daremos ênfase ao principal fator de risco para o desenvolvimento de atipias na zona de transformação, a presença do **HPV**, responsável por **99%** dos casos de câncer de colo.

Na maioria das vezes, a infecção cervical pelo HPV é transitória e regride espontaneamente, entre seis meses a dois anos após a exposição.

No pequeno número de casos nos quais a infecção persiste e, especialmente, é causada por um tipo viral oncogênico, pode ocorrer o desenvolvimento de lesões precursoras, cuja identificação e tratamento adequados possibilitam a prevenção da progressão para o carcinoma cervical invasivo (OMS).

Além de aspectos relacionados à própria infecção pelo HPV (tipo e carga viral, infecção única ou múltipla), outros fatores ligados à imunidade, à genética e ao comportamento sexual parecem influenciar os mecanismos ainda incertos que determinam a regressão ou a persistência da infecção e também a progressão para lesões precursoras ou câncer. A idade também interfere nesse processo, sendo que a maioria das infecções por HPV em mulheres com menos de 30 anos regride espontaneamente, ao passo que acima dessa idade a persistência é mais frequente.

EPIDEMIOLOGIA: O HPV pode acometer pessoas de qualquer idade, mas é mais frequente na faixa compreendida entre 20 e 40 anos, período de maior atividade sexual. Podemos dizer que ela é ENDÊMICA entre os indivíduos sexualmente ativos. Pelo menos 50% das mulheres sexualmente ativas são ou já foram portadoras aos 50 anos de idade. A literatura revela que a incidência das infecções pelo papilomavírus humano (HPV) vem aumentando significativamente no mundo ocidental. É a infecção sexualmente transmitida mais comum

do trato genital feminino. E é simples entendermos o porquê! O aumento da promiscuidade sexual, a diminuição da idade da primeira relação sexual e a abolição do uso de *condom* a favor da contracepção oral aumentam a frequência de infecção por HPV.

No Brasil, os dados estatísticos são escassos e não traduzem, certamente, a verdadeira magnitude da infecção induzida pelo HPV. No entanto, confirmam a tendência mundial de avanço da virose.

AGENTE: Trata-se de um parasita intracelular, capaz de acelerar a velocidade das mitoses celulares, o que aumenta a chance de desenvolvimento de atipias. Estudos recentes revelaram que o HPV possui proteínas que interagem com os genes supressores de tumor p53 e erb.

Existem mais de 100 subtipos de HPV. Os subtipos 16 e 18 são responsáveis por aproximadamente 70% de todos os carcinomas cervicais, por serem os mais mitogênicos. O tipo 16 é o mais prevalente e o mais frequente entre os carcinomas de células escamosas. O tipo 18 é o responsável por 20% dos tumores e o mais comum entre os adenocarcinomas. Os outros subtipos estão associados a infecções transitórias, que normalmente se resolvem entre dois e cinco anos.

A **Tabela** abaixo evidencia a associação de quinze subtipos de HPV com as doenças do colo.

| CLASSIFICAÇÃO | TIPOS | NIC | CA INVASIVO |
|---------------|------------------------|-------------|----------------|
| BAIXO RISCO | 6, 11, 42, 43, 44 | 20,2% | — |
| MÉDIO RISCO | 31, 33, 35, 51, 52, 58 | 23,8% | 10,5% |
| ALTO RISCO | 16, 18, 45, 56 | 47% 6,5% | 47,1% 26,8% |

OBS: A tendência atual é considerar os subtipos de HPV de médio risco como de alto risco. Mas essa informação ainda não é um consenso na literatura!

CLÍNICA: Após a exposição, o vírus coloniza todo o epitélio do trato genital inferior. Pode, então, existir uma ampla variação individual de manifestações clínicas, que, provavelmente, são reguladas pela resposta imunológica local ou sistêmica do hospedeiro, além da presença ou ausência de cofatores.

A infecção pelo HPV pode ter diferentes evoluções:

- Cura espontânea, com desaparecimento do vírus;
- Persistência do vírus associada a citologia normal ou a alterações citopáticas discretas;
- Alterações celulares transitórias que desaparecem espontaneamente;
- Alterações celulares que, apesar de persistentes, não progridem;
- Alterações celulares que evoluem para carcinoma *in situ* ou invasivo.

A lesão mais evidente é o condiloma acuminado, que acomete a vulva e a pele do períneo e, menos frequentemente, o colo uterino. Os tipos virais mais comumente associados a estas lesões são o 6 e o 11.

DIAGNÓSTICO: As lesões exofíticas hiperplásicas são facilmente identificadas à inspeção, porém recomenda-se a confirmação histológica.

As lesões do epitélio escamoso da ectocérvice são menos óbvias e são, em geral, surpreendidas em colpocitologia de rotina. Uma vez identificadas, na dependência do tipo de lesão, está indicado o acompanhamento citológico ou a realização de colposcopia com biópsia da área alterada.

No caso de condiloma acuminado do colo uterino, por mais típica que possa parecer a lesão, a confirmação histopatológica é recomendável.

Além do exame colposcópico e histológico, é possível a realização de testes para identificação do subtipo viral a partir do seu DNA, na tentativa de estabelecer um prognóstico. No entanto, ainda não está claro o valor da tipagem viral na prática clínica.

TRATAMENTO: Quanto ao tratamento do HPV, é importante salientar que o objetivo principal do tratamento não é a erradicação do vírus, pois ainda não temos drogas ou métodos capazes de conseguir este objetivo, mas sim destruir a lesão que está causando. Na verdade quem destrói o vírus é o sistema imunológico da paciente.

É notório que a simples presença do vírus, sem ocasionar nenhuma lesão, não necessita de tratamento, além do que, boa parte das lesões, principalmente condilomas pequenos e lesões de baixo grau, tem grande potencial de regressão espontânea.

No entanto, deve-se pensar em tratamento do HPV por vários motivos:

(a) erradicar condilomas acuminados por questões estéticas, para evitar infecções secundárias e para prevenção de possível malignidade, pois, apesar de os condilomas viróticos estarem associados principalmente a vírus de baixo risco (HPV 6 e 11), em 5% dos casos podemos encontrar também vírus de alto risco;

(b) prevenir a evolução para malignidade, pois as lesões cervicais intraepiteliais de alto grau e as lesões vulvares de alto grau podem progredir para um carcinoma invasor;

(c) prevenção da transmissão vertical, principalmente em condilomatose durante a gravidez, que aumenta significativamente a possibilidade de transmissão durante a passagem do canal de parto e pode ocasionar a papilomatose juvenil recorrente, além de diminuir a possibilidade de formação de condilomas gigantes, o que poderia obstruir um parto via vaginal;

(d) prevenção da transmissão horizontal, pois a infecção pelo HPV é uma DST e a destruição das lesões clínicas e subclínicas diminui a possibilidade de transmissão a outros contatos.

Como em toda infecção, estão indicadas medidas gerais como higiene, recomendação do uso de preservativo nas relações sexuais, encaminhamento do parceiro para investigação e orientação e tratamento das infecções secundárias.

Por ora, detalharemos o tratamento do condiloma acuminado. A abordagem terapêutica das lesões intraepiteliais será detalhada mais adiante.

Tratamento do Condiloma Acuminado:

Pode ser destruído por cauterização com eletrocautério, *laser*, substâncias químicas (podofilina ou ácido tricloroacético), imunomoduladores ou ressecção cirúrgica.

A escolha vai depender do número, gravidade e tamanho das lesões, disponibilidade de recursos, eficácia e efeitos adversos, estado imunológico da paciente, capacidade técnica do médico e aceitação pela paciente.

Nas lesões extensas de vulva, a fulguração com eletrocautério ou destruição com *laser* deve ser preferida. Nas mais localizadas pode-se usar o TCA (Ácido Tricloroacético) nas concentrações de 30, 50 ou 90%, dependendo da localização e do volume da lesão. Algumas lesões muito volumosas necessitam de ressecção cirúrgica.

A seguir, esmiuçamos algumas das opções terapêuticas com agentes químicos e imunomoduladores para o HPV:

- **Preparado de Podofilina:** É uma resina extraída de plantas associada a duas substâncias sabidamente carcinogênicas (quercetin e quenferol), que interfere na mitose celular e causa danos na microcirculação com lesão endotelial, que resultam em necrose celular. Seu uso foi abandonado nos últimos anos em razão da baixa eficácia e dos vários efeitos adversos (hepatotoxicidade, neurotoxicidade, supressão da medula óssea e teratogenicidade). A podofilina não deve ser usada durante a gravidez, pois é neurotóxica para o feto.

- **Ácido Tricloroacético:** Substância cáustica que atua localmente, ocasionando desnaturação proteica tanto em tecidos saudáveis quanto nos infectados pelo HPV. Não é absorvido e não apresenta efeitos sistêmicos, mas leva à ulceração local. Pode ser usado com segurança em gestantes.

- **5-Fluoracil:** É um citostático potente, utilizado inclusive como quimioterápico, com efeito antimetabólico (bloqueia a síntese de DNA, que impede a divisão celular e a síntese de RNA) que resulta em necrose tissular. Atualmente, sua utilização é bem restrita. Deve ser utilizado em casos selecionados, aplicando-se uma camada fina, uma ou duas vezes por semana, por dez semanas, com controle rigoroso. As indicações são: pacientes imunossuprimidas, focos multicêntricos de neoplasia intraepitelial de alto grau e falhas terapêuticas.

- **Imiquimod:** Substância química cuja ação ainda não é bem esclarecida, mas tem o poder de induzir a produção endógena de interferon alfa e outras citocinas como o fator de necrose tumoral alfa e a interleucina 6. Apresenta, então, uma atividade antiviral e antitumoral. Entretanto, sua taxa de sucesso não é tão alta, gira em torno de 55% de resolução dos condilomas, com baixa recidiva.

HPV E GRAVIDEZ: Na mulher grávida ocorre uma imunossupressão fisiológica e uma maior produção de hormônios esteroides, que

resultam em uma proliferação celular intensa, principalmente nas camadas intermediárias e superficiais de epitélio escamoso. Estas alterações propiciam um ambiente muito favorável à replicação viral.

Nas gestantes, é comum a formação de condilomas gigantes ou a evolução rápida para lesões neoplásicas de grau mais acentuado. No pós-parto ocorre o inverso, há regressão espontânea da maioria das lesões verrucosas.

Em geral, opta-se pelo tratamento após revisão nos quatro a seis meses após parto. No tratamento das lesões condilomatosas, usamos o ácido tricloroacético ou a retirada das lesões com eletrocautério ou CAF. O uso de podofilina ou antiblásticos é proscrito, pois são drogas comprovadamente teratogênicas.

A cesariana só está indicada nos casos de condilomas gigantes que obstruem o canal de parto ou por outras indicações obstétricas. A cesárea não protege o recém-nascido da infecção, pois o vírus pode ser encontrado no líquido amniótico, na secreção da nasofaringe ou no lavado gástrico de recém-nascidos que nasceram de cesariana com bolsa íntegra. Já foram identificadas partículas de DNA viral em cordão umbilical e placenta. No recém-nascido, pode levar a formações de verrugas na pele. A afecção mais temida é a papilomatose de cordas vocais, que acontece por volta do sexto ano de vida, mas felizmente é uma doença rara.

HPV EM PACIENTES SOROPOSITIVAS:

Nas pacientes portadoras do HIV, a coinfeção com o HPV tem especial relevância. Há uma maior prevalência de lesões que se apresentam em maior número e extensão. Além disso, a recidiva das lesões é quase uma constante após os tratamentos convencionais. Assim, é necessária uma vigilância maior nas HIV positivas.

VACINAS: Duas vacinas estão aprovadas no Brasil: a vacina quadrivalente (HPV 6, 11, 16, 18) da Merck Sharp & Dohme (MSD) e a vacina bivalente (HPV 16, 18) da Glaxo Smith Kline (GSK).

Ambas as vacinas compõem-se de VLP (em inglês, *Virus Like Particle* ou VLP) ou partículas semelhantes ao vírus. Estas partículas ocas não contêm o DNA infectante do vírus, mas sim seu capsídeo viral, a proteína L1 do HPV sem poder infectante. Essas VLPs são produzidas em um fungo (*Saccharomyces cerevisiae*). Cada tipo viral tem uma VLP correspondente para uso como vacina. Assim, uma vacina bivalente tem duas VLP (16, 18). Já uma vacina quadrivalente tem quatro VLP (6, 11, 16, 18).

A via de administração de ambas as vacinas é intramuscular (0,5 ml). A vacina quadrivalente é administrada em três doses, a saber: data escolhida (1ª dose), 60 dias (2ª dose) e 180 dias (3ª dose). A vacina bivalente também é administrada em três doses, mas sendo data escolhida, 30 dias e 180 dias.

Inicialmente, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) aprovou a vacina quadrivalente para uso em meninas e mulheres com 9 a 26 anos de idade. A Anvisa aprovou também a vacina bivalente para administração em meninas e mulheres na faixa etária de 10 a 25 anos. Atualmente, ambas as vacinas podem ser administradas até os 45 anos.

Após a administração da dose de vacina contra HPV por via intramuscular, acontece uma enorme produção de anticorpos circulantes no sangue periférico, que se mantém em níveis elevados durante anos. Atualmente, sabe-se que a proteção, após esquema vacinal completo (três doses), possui duração de mais de cinco anos. Ainda não está definido se haverá necessidade de uma quarta dose de reforço. Já existe um estudo em andamento, mas será necessário aguardar seus resultados para uma resposta definitiva. Como as vacinas não protegem contra todos os subtipos do HPV, o exame preventivo deve continuar a ser feito mesmo em mulheres vacinadas.

Não foram descritos efeitos colaterais graves. Os efeitos adversos mais descritos foram mal-estar tipo gripe e dor no local da injeção, mas de leve intensidade.

Até a presente data, não há qualquer relato de dano para o feto caso a mulher engravide durante esquema vacinal contra HPV. No entanto, é preciso aguardar mais evidências para não tirar conclusões precipitadas. A maioria dos especialistas recomenda que uma mulher que queira engravidar em seguida à administração das doses de vacina contra HPV espere, pelo menos, um mês após a aplicação da terceira dose. Caso ocorra gravidez entre os intervalos das doses, o médico deve ser avisado.

A vacina quadrivalente contra o vírus HPV foi incluída no calendário nacional de vacinação pelo Ministério da Saúde. Ele disponibiliza a vacina para meninas entre 9 e 13 anos. Porém, o esquema de introdução ocorreu de forma escalonada. A população alvo da vacinação com a vacina HPV foi de adolescentes do sexo feminino, na faixa etária entre 11 e 13 anos de idade, no ano da introdução da vacina (2014), as da faixa etária de 9 e 11 anos no segundo ano de introdução da vacina (2015) e de 9 anos de idade, desde 2016. O Ministério da Saúde, inicialmente, mudou o intervalo entre as doses da vacina, preconizado pelo fabricante. A recomendação inicial foi da segunda dose 6 meses após a primeira e a terceira 5 anos após a primeira dose. Entretanto, **em janeiro de 2016, o MS passou a recomendar apenas duas doses da vacina (esquema de 0 e 6 meses)**, pois estudos mostraram que a produção de anticorpos com duas doses nesta idade assemelha-se à produção de anticorpos após três doses em idade maior.

Outra novidade importante é que a vacina também passa a ser ofertada para pacientes soropositivos do sexo feminino e do sexo masculino de 14 a 26 anos. É claro que as meninas soro-

positivas entre 9 e 13 anos também recebem a vacina, assim como os indivíduos do sexo masculino de 12 e 13 anos. Mas atenção: o esquema vacinal será diferente do atualmente proposto pelo Ministério da Saúde. Serão feitas três doses no esquema 0-2-6 meses (segunda dose dois meses após a primeira; terceira dose seis meses após a primeira), que nada mais é do que o esquema habitualmente proposto pelo fabricante. Caso os pacientes já tenham recebido as duas doses no esquema estendido (zero e seis meses), será indicada a terceira dose com o intervalo mínimo de quatro meses após segunda dose. É necessária a prescrição médica para mulheres vivendo com HIV, a qual deverá ser apresentada no ato da vacinação.



ATENÇÃO

ATUALIDADES SOBRE A VACINAÇÃO CONTRA O HPV:

A partir de janeiro de 2017, os meninos entre 12 e 13 anos (13 anos, 11 meses e 29 dias) serão vacinados contra o HPV. Além disso, também receberão as doses as meninas que chegarem aos 14 anos (14 anos, 11 meses e 29 dias), que não tomaram a vacina ou que não completaram as duas doses indicadas.

A vacina também estará disponível nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais – CRIE para indivíduos imunodeprimidos (indivíduos submetidos a transplantes de órgãos sólidos, transplantes de medula óssea ou pacientes oncológicos) que deverão receber o esquema de 3 (três) doses (0, 2 e 6 meses) para ambos os sexos, na faixa etária entre 9 e 26 anos de idade.

Por fim, convém lembrar que homens e mulheres vivendo com HIV/AIDS deverão ser contemplados nas ações de vacinação contra o HPV.



ATENÇÃO

DÚVIDAS FREQUENTES SOBRE A VACINAÇÃO CONTRA O HPV:

1ª) Após ser vacinada contra HPV, a pessoa pode fazer sexo sem preservativo?

Uma vacina protege contra um agente infeccioso específico. Assim, uma pessoa vacinada contra alguns tipos de HPV ficará protegida apenas contra as doenças causadas por esses tipos virais da vacina. Portanto, o uso de preservativo (masculino ou feminino) é fundamental contra outras doenças de transmissão sexual que ainda não têm vacina, como HIV, herpes genital, clamídia, sífilis etc.

2ª) Mulheres acima de 26 anos podem fazer uso da vacina?

A princípio, não existem contraindicações para vacinação em pacientes acima dos 26 anos. E mais, a Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) aprovou, em março de 2015 (publicação em 09/03/2015 em Diário

Oficial da União), a indicação da vacina quadrivalente contra HPV para mulheres até 45 anos. Até então, a vacina era indicada para mulheres de até 26 anos. A ampliação da faixa etária, no entanto, vale apenas para as vacinas aplicadas na rede privada.

3ª) Quem teve exame positivo para HPV pode tomar a vacina?

Ter um exame positivo para um tipo de HPV não significa que a pessoa está ou terá as lesões causadas pelo HPV. Na verdade, é possível que ocorra apenas uma positividade transitória, situação bastante frequente. Ou seja, a pessoa entrou em contato com o vírus, mas o sistema imune, sozinho, conseguiu debelar a infecção. Como as vacinas possuem mais de um tipo viral haverá, de rotina, o desenvolvimento de proteção para os tipos de HPV não envolvidos no exame positivo. Porém não podemos omitir que os estudos recentes publicados sobre vacina contra HPV (bivalente ou quadrivalente) foram com pessoas com exames prévios negativos, tanto para DNA-HPV como para anticorpos contra HPV.

• INÍCIO PRECOCE DA ATIVIDADE SEXUAL (COITARCA OU SEXARCA PRECOCE):

É um importante fator de risco. A coitarca precoce (idade menor que 16 anos) deve ser desestimulada nos primeiros dois anos após a menarca.

• NÚMERO DE PARCEIROS SEXUAIS:

Este fator é ainda mais importante que o anterior. Quanto maior o número de parceiros sexuais, maior a chance de um dos parceiros ser portador de um vírus de alto risco e, consequentemente, maior a chance de a parceira desenvolver uma lesão de alto grau ou mesmo um câncer invasor.

• PARCEIRO SEXUAL:

Há um risco quatro a cinco vezes maior de câncer de colo em mulheres que tiveram parceiros com câncer de pênis. Além disso, parceiros com início precoce da atividade sexual, com vários episódios prévios de DST, com visitas frequentes a profissionais do sexo e tabagistas aumentam a chance de a parceira apresentar câncer cervical.

• OUTRAS DOENÇAS SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS (DST):

A presença de outras doenças sexualmente transmissíveis, como herpes, gonorreia, sífilis ou clamídia, aumenta o risco de câncer de colo uterino.

• USO DE ANTICONCEPCIONAL ORAL (ACO):

São necessários estudos adicionais para desvendar qual é a real participação destes medicamentos na etiopatogenia do câncer de colo uterino. Provavelmente, a relação com o câncer de colo uterino não se deve só aos efeitos da pílula, mas possivelmente ao comportamento sexual deste grupo de mulheres, que se expõem mais a doenças sexualmente transmissíveis ao não utilizarem preservativos rotineiramente.

Alguns autores propuseram que o uso de contraceptivos orais poderia aumentar a incidência de anormalidades glandulares cervicais. No entanto, essa hipótese não apresentou apoio consistente.

Alguns estudos correlacionam o uso prolongado deste medicamento a um efeito carcinogênico no epitélio glandular. Estes estudos sugerem que este fator está mais relacionado ao adenocarcinoma de colo uterino.

• DEFICIÊNCIAS VITAMÍNICAS:

No colo do útero, a vitamina A parece ser um importante fator na manutenção da integridade do epitélio escamoso. A carência desta vitamina está associada ao aumento da incidência do câncer de colo, e os níveis séricos de vitaminas A e C tendem a ser progressivamente mais baixos à medida que a doença se torna mais avançada. Em estudos recentes, a deficiência de oligoelementos também foi descrita. Entretanto, são necessários estudos adicionais antes que qualquer recomendação nutricional seja empregada na prevenção do câncer de colo uterino.

• TABAGISMO:

É um importante fator na gênese do câncer de colo. Está diretamente relacionado com a carga tabágica (tempo de consumo e número de cigarros). O mecanismo de ação está relacionado com o efeito carcinogênico direto da nicotina e cotinina no muco cervical e com a redução da resposta imune a partir da menor atividade das células *natural killer* e da redução de IgG e IgA.

• IMUNIDADE:

Pacientes HIV positivas, lúpicas, diabéticas, transplantadas em uso de corticoterapia ou quimioterapia e/ou radioterapia apresentam comprometimento da sua imunidade e estão sob maior risco de desenvolver câncer de colo uterino. Cabe aqui a lembrança que o carcinoma invasor do colo uterino em paciente HIV positiva é considerado neoplasia definidora de caso de AIDS.

• DEFICIÊNCIAS DE ALFA-1-ANTITRIPSINA:

A deficiência de alfa-1-antitripsina é rara e é a única alteração genética associada ao câncer de colo uterino. É mais comum na raça negra.

• BAIXO NÍVEL SOCIOECONÔMICO:

Todos os fatores de risco são mais prevalentes em mulheres de nível socioeconômico mais baixo, o que, somado às dificuldades de acesso aos meios de diagnóstico e tratamento precoce, confere a esta população uma alta incidência da doença.

Outros fatores são também descritos como fatores de risco para o câncer de colo uterino:

• MULTIPARIDADE;

• DESNUTRIÇÃO;

• MÁ HIGIENE GENITAL;

• AGENTES QUÍMICOS;

• EXPOSIÇÃO À RADIAÇÃO IONIZANTE.



NÃO ESQUEÇA

Mulher monogâmica, com ausência de fatores de risco, pode ainda estar sob risco para desenvolvimento de câncer de colo, devido ao comportamento sexual prévio ou atual do seu parceiro. Assim, é importante definir o histórico do parceiro. Ele é considerado de alto risco se tem histórico de um grande número de parceiras, de início precoce da vida sexual, de visitas frequentes a profissionais do sexo e se é tabagista.

EXAME FÍSICO

Na prática médica, esta etapa é obrigatória! O acesso ao colo é fácil ao simples exame especular de rotina.

• INSPEÇÃO CUIDADOSA DA VULVA, VAGINA E COLO:

Deve ser observado o aspecto, a forma, a presença de lesões ou tumores (pólipos, condilomas, papilomas), a aparência, a cor, a fluidez ou a viscosidade das secreções cervicovaginais. É importante lembrar que o espéculo deve ser mobilizado, pois pode ocultar lesões.

• TOQUE VAGINAL:

Procurar por espessamentos ou irregularidades nas paredes vaginais, que muitas vezes não são visualizadas no exame especular. Investigar a extensão do tumor para os fôrnices vaginais. O exame do tumor deve ser estimado pelo toque bimanual, que deve ser gentil para minimizar a dor e o sangramento da lesão. Não se esquecer de aplicar o exame bimanual para avaliação do útero e dos anexos.

• TOQUE RETAL:

É o exame clínico mais importante na avaliação da infiltração dos paramétrios. Os objetivos deste exame incluem: avaliação do volume do tumor, avaliação da extensão para os paramétrios e, em caso de acometimento dos paramétrios, avaliação da presença de fixação à parede pélvica.



MEMORIZE

TIPOS DE TUMOR DO COLO UTERINO

- **Tumores exofíticos:** incluem os polipoides ou vegetantes.
- **Tumores endofíticos:** incluem os tipos nodular, ulcerado ou *barrel-shaped*.

**MEMORIZE****EVOLUÇÃO DAS LESÕES DO COLO UTERINO**

Nos estádios pré-invasivos, o câncer cervical só apresenta alterações à colposcopia (mais detalhes adiante). A avaliação à vista desarmada é normal. Em outras palavras, o câncer de colo uterino pode estar presente em colo macroscopicamente normal, bem epiteliado.

Com a progressão do tumor, o colo começará a apresentar lesões que já poderão ser identificadas na colposcopia, ou até mesmo ao exame especular. Essas lesões podem evoluir de diferentes formas, a saber:

- **Lesões tipo couve-flor:** crescimento com vegetações para a ectocérvice.
- **Lesões de aspecto nodular:** as lesões tornam-se infiltrativas e endurecidas.
- **Lesões tipo *barrel-shaped*** (formato de barril): as lesões podem se expandir para endocérvice.
- **Ulcerações:** podem estar acompanhadas de necrose e/ou infecção, com odor desagradável característico.
- **Associação de áreas vegetantes com áreas ulceradas e/ou áreas infiltrativas.**

**MEMORIZE****PROGNÓSTICO DOS TUMORES DO COLO UTERINO**

Em geral, os tumores vegetantes apresentam melhor prognóstico do que os ulcerados.

DIRETRIZES BRASILEIRAS DE RASTREAMENTO DO CÂNCER DE COLO UTERINO – ATUALIZAÇÃO 2016

Um cuidado especial para as provas, a partir de agora: as informações disponibilizadas a partir desse tópico foram extraídas das “Diretrizes Brasileiras de Rastreamento do Câncer do Colo do Útero” do Instituto Nacional do Câncer (INCA) e do Ministério da Saúde, divulgadas em agosto de 2016.

Diretrizes são recomendações de boas práticas resultantes do julgamento pelos atores envolvidos no cuidado em situações específicas e baseado nas melhores evidências científicas disponíveis.

Neste contexto, as diretrizes brasileiras de rastreamento do câncer de colo uterino passaram por um amplo processo de revisão e atualização baseado em evidências, envolvendo diversos segmentos da sociedade científica. Apesar de se tratar de um texto destinado à prática no SUS, suas recomendações são completamente aplicáveis à prática de saúde suplementar ou medicina privada. Todavia, não são feitas recomendações envolvendo tecnologias que ainda não foram demonstradas serem custo-efeti-

vas no SUS, como testes de DNA-HPV ou citologia em meio líquido.

Essa publicação faz parte de um conjunto de materiais técnicos consoantes com as ações da Política Nacional de Prevenção e Controle do Câncer e visa subsidiar os profissionais da saúde em suas práticas assistenciais e apoiar os gestores na tomada de decisão em relação a organização e estruturação da linha de cuidados da mulher com câncer do colo do útero.

O desafio para essa revisão e atualização foi estabelecer um processo baseado em evidências e suficientemente amplo para, na perspectiva do SUS, definir recomendações que incorporem as necessidades dos diversos segmentos da sociedade e sejam amplamente aceitas, factíveis e utilizadas pelas unidades e profissionais da saúde.

DIFERENÇAS EM RELAÇÃO À VERSÃO 2011**NOVIDADES EM 2016**

- Foram introduzidas novas recomendações e algumas recomendações tiveram sua redação mais clara.
- Os fluxogramas foram simplificados.
- As recomendações para mulheres até 20 anos foram estendidas para até 25 anos.
- Foi utilizada a nova nomenclatura colposcópica internacional.

Obs.: Todas as diferenças serão oportunamente apresentadas em nosso texto.

COLETA DA COLPOCITOLOGIA

O exame citopatológico é conhecido popularmente como exame preventivo. Ele é o método de rastreamento do câncer do colo uterino e de suas lesões precursoras.

CITOLOGIA = DIAGNÓSTICO CITOLÓGICO = PREVENTIVO

➔ **O QUE É RASTREAMENTO?** É o processo de identificação de pessoas aparentemente saudáveis que podem estar sob maior risco de doença.

➔ **O QUE É CITOLOGIA?** É a ciência que estuda células esfoliadas, natural ou artificialmente. Ela fornece informações sobre a higidez ou estado patológico de um órgão ou tecido, que no caso é o colo uterino.

➔ **QUAL É A PERIODICIDADE RECOMENDADA PELO MINISTÉRIO DA SAÚDE NA NOVA DIRETRIZ PARA O RASTREAMENTO DO COLO DO ÚTERO?** O início da coleta deve ser aos 25 anos de idade para as mulheres que já tiveram atividade sexual. Os exames devem seguir até os 64 anos e podem ser interrompidos quando, após essa idade, as mulheres tiverem pelo menos dois exames negativos consecutivos nos últimos cinco anos. O intervalo

entre os exames deve ser de três anos, após dois exames negativos, com intervalo anual.

Um detalhe que merece atenção: a **Lei 11.664/08**, que entrou em vigor em 29 de abril de 2009, garante exame de citopatológico do colo uterino a todas as mulheres que já tenham iniciado sua vida sexual, independentemente da idade. Agora vejam como ela é falha: em nenhum momento ela menciona a periodicidade recomendada para a coleta. A quem desejar, pode acessar a seção bônus de nosso *site* que apresenta a versão integral da lei.

Em resumo: para as provas, saiba que existe a lei, mas siga as recomendações da última diretriz do INCA/MS.

ATENÇÃO



Essas recomendações não se aplicam a mulheres com história prévia de lesões precursoras do câncer do colo uterino ou nas situações especiais, descritas mais adiante.

➔ **QUAL É O INTERVALO RECOMENDADO PARA SUA REALIZAÇÃO?** O intervalo entre as coletas deve variar de um a três anos, baseado na presença dos fatores de risco. A periodicidade do exame citológico recomendada pelo Ministério da Saúde é de três anos, após a obtenção de dois resultados negativos com intervalo de um ano. No entanto, existem recomendações especiais para mulheres imunossuprimidas. Dê uma olhadinha mais adiante no tópico “Situações Especiais Previstas na Nova Diretriz”.

➔ **HÁ INDICAÇÃO DE COLETA EM PACIENTES QUE AINDA NÃO INICIARAM A ATIVIDADE SEXUAL?** Considerando os conhecimentos atuais em relação ao papel do HPV na carcinogênese do câncer do colo uterino e que a infecção viral ocorre por transmissão sexual, o risco de uma mulher que não tenha iniciado atividade sexual desenvolver essa neoplasia é desprezível. Portanto, não há indicação para rastreamento do câncer do colo do útero e seus precursores nesse grupo de mulheres.

➔ **QUAL É A TÉCNICA REALIZADA?** No Brasil, o método usado é o convencional, que emprega a espátula de Ayre e a escova endocervical ou *cito-brush* (**FIGURA 3**). A combinação da espátula

e da escova é o método mais eficiente para diminuir a porcentagem de falso-negativos. A técnica de coloração para citopatologia mais utilizada é a de *Papanicolaou*. Existe ainda outra técnica, em base líquida, mas não utilizada nos serviços brasileiros. Mais detalhes podem ser encontrados na seção bônus do nosso *site*.

➔ **SÃO NECESSÁRIOS ALGUNS CUIDADOS NA SOLICITAÇÃO DO EXAME?** Sim. Na solicitação do exame, deve constar a idade da paciente, dados clínicos e epidemiológicos de importância, data da última menstruação, número de gestações, uso de DIU, presença de sangramento na pós-menopausa e história de cirurgias ginecológicas.

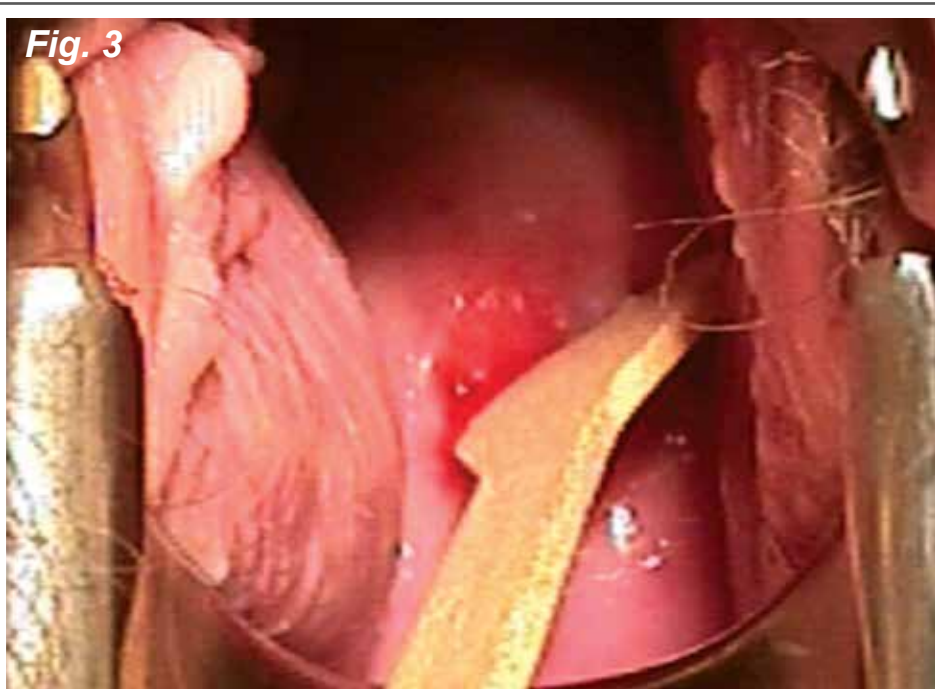
➔ **E A COLETA TAMBÉM PRECISA DE CUIDADOS?**

Alguns cuidados devem ser tomados para se efetuar uma coleta adequada e confiável:

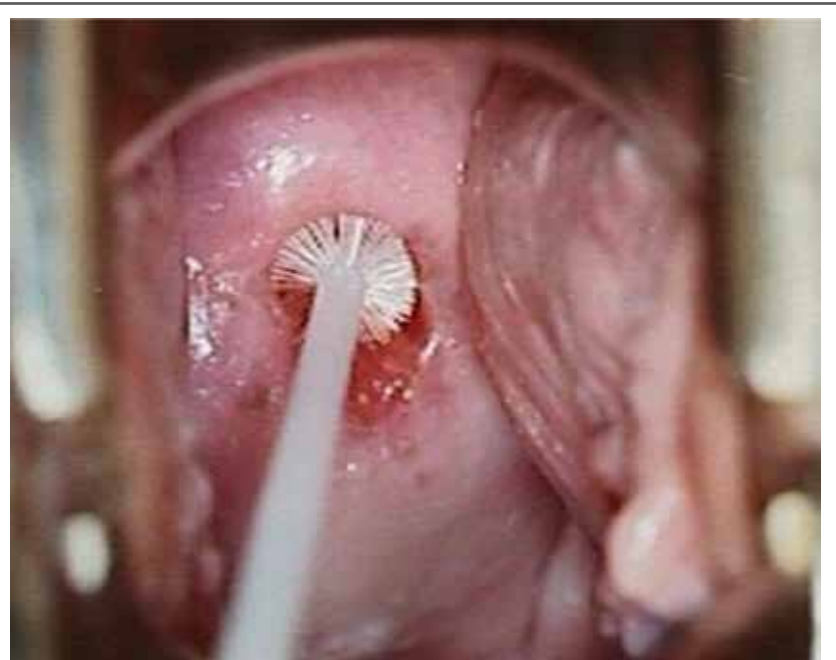
- Não utilizar duchas vaginais aproximadamente 48 horas antes do exame;
- Abstinência sexual nas 48 a 72h que precedem a coleta;
- Não utilizar cremes vaginais nos sete dias precedentes ao exame;
- Não utilizar nenhuma espécie de lubrificante no espéculo.

➔ **QUAL É A MELHOR ÉPOCA DO CICLO PARA COLHER O PREVENTIVO?** A época mais propícia é o período periovulatório. Não é recomendável a coleta no período menstrual, pois o sangue dificulta a leitura da lâmina. No entanto, isto não quer dizer que diante de uma paciente com um sangramento anormal, que não melhora com nada, a coleta não possa ser realizada em algumas situações particulares. Cabe aqui lembrar que no pedido do exame deve constar esta informação.

➔ **QUAL É A COLETA PRECONIZADA: TRÍPLICE OU SÓ DA ECTO E ENDOCÉRVICE?** Os Manuais do Ministério da Saúde recomendam apenas a coleta de amostra da ectocérvice e endocérvice (**FIGURA 3**). Segundo estes manuais, o material contido no fundo de saco vaginal possui baixa qualidade para o diagnóstico oncológico. Convém lembrar que alguns serviços ainda realizam a coleta tríplice (fundo de saco vaginal, ectocérvice e endocérvice).



Coleta de material da ectocérvice com espátula de Ayre.



Coleta de material da endocérvice com escova endocervical (cito-brush).

Para completar, disponibilizamos algo que a contragosto teremos que apresentar. A intenção é simplificar sempre, mas nem sempre isso é possível!!! **As Diretrizes de Rastreamento do Câncer do Colo do Útero do Ministério da Saúde, da *American Cancer Society***

(ACS) e do *American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)* são diferentes. Temos todas elas na íntegra no *site*, mas, para tornar menos desagradável, organizamos um quadro com as informações fundamentais para os concursos.

COMPARAÇÃO DAS DIRETRIZES DE RASTREAMENTO DO CÂNCER CERVICAL COM CITOLOGIA

| DIRETRIZ | MINISTÉRIO DA SAÚDE | ACS | ACOG |
|-----------------------------|--|--|--|
| Rastreamento inicial | 25 anos de idade. | 21 anos de idade ou três anos após relação sexual vaginal. | 21 anos de idade ou três anos após relação sexual vaginal. |
| Intervalo | Uma vez por ano e, após dois exames anuais consecutivos negativos, a cada três anos. | Anual para citologia convencional. A cada dois anos para citologia em meio líquido. A cada 2-3 anos após 30 anos com três exames normais consecutivos. | Anual para citologia convencional e em meio líquido. A cada 2-3 anos após 30 anos com três exames normais consecutivos. |
| Interromper | 65 anos. Devem ser interrompidos após os 64 anos nas mulheres que tiverem pelo menos dois exames negativos consecutivos nos últimos cinco anos. | 70 anos, se houver três exames normais consecutivos em dez anos. Histerectomia em qualquer idade por doença benigna. | Não há limite máximo de idade. |

Obs.: A Lei 11.664/08 garante exame de citopatológico do colo uterino a todas as mulheres que já tenham iniciado sua vida sexual, independentemente da idade.



MEMORIZE

RECOMENDAÇÕES DO MINISTÉRIO DA SAÚDE E DA *AMERICAN CANCER SOCIETY* NO RASTREAMENTO DO CÂNCER DE COLO UTERINO

O Ministério da Saúde informa que o exame citopatológico deve ser realizado em mulheres de 25 a 64 anos de idade, uma vez por ano e, após dois exames anuais consecutivos negativos, a cada três anos.

A *American Cancer Society* recomenda que o rastreamento se inicie após três anos do início

da atividade sexual, ou em idade maior ou igual a 21 anos. Esta recomendação se apoia no fato das lesões induzidas por HPV e precursoras do câncer de colo aparecerem em torno de três a cinco anos após a exposição. A citologia deve ser coletada anualmente se for pela técnica convencional, ou a cada dois anos se for utilizada a citologia em meio líquido.

SITUAÇÕES ESPECIAIS PREVISTAS NA NOVA DIRETRIZ:

- **O preventivo pode ser realizado em mulheres sem história de atividade sexual (virgens ou virgo)?** Considerando os conhecimentos atuais em relação ao papel do HPV na carcinogênese do câncer do colo uterino e que a infecção viral ocorre por transmissão sexual, o risco de uma mulher que não tenha iniciado atividade sexual desenvolver essa neoplasia é desprezível. Portanto, não há indicação para rastreamento do câncer do colo do útero e de seus precursores nesse grupo de mulheres.
- **O preventivo pode ser realizado em grávidas?** Grávidas têm o mesmo risco que não gestantes de apresentarem câncer do colo do útero ou suas lesões precursoras. O achado destas alterações durante o ciclo grávido puerperal reflete

a oportunidade do rastreamento durante o pré-natal. Apesar de a JEC no ciclo gravídico-puerperal encontrar-se exteriorizada na ectocérvice na maioria das vezes, o que dispensaria a coleta endocervical, a coleta de espécime endocervical não parece aumentar o risco sobre a gestação quando utilizada uma técnica adequada. Assim, o rastreamento em gestantes deve seguir as recomendações de periodicidade e faixa etária como para as demais mulheres, sendo que a procura ao serviço de saúde para realização de pré-natal deve sempre ser considerada uma oportunidade para o rastreio.

- **E nas puérperas?** No pós-parto, é recomendável aguardar seis a oito semanas para que o colo uterino readquira suas condições normais.
- **E na pós-menopausa?** Mulheres na pós-menopausa, sem história de diagnóstico ou tratamento de lesões precursoras do

câncer de colo uterino, apresentam baixo risco para desenvolvimento de câncer. O rastreamento citológico em mulheres menopausadas pode levar a resultados falso-positivos causados pela atrofia secundária ao hipoestrogenismo, gerando ansiedade na paciente e procedimentos diagnósticos e terapêuticos desnecessários. É fato que o diagnóstico de casos novos de câncer do colo uterino está associado, em todas as faixas etárias, com a ausência ou irregularidade do rastreamento. O seguimento de mulheres na pós-menopausa deve levar em conta seu histórico de exames. Assim, estas pacientes devem ser rastreadas de acordo com as orientações para as demais mulheres. Se necessário, proceder à estrogenerapia previamente à realização da coleta.

▪ **Qual é a conduta nas mulheres submetidas à histerectomia (histerectomizadas)?**

O rastreamento realizado em mulheres sem colo do útero devido à histerectomia por condições benignas apresenta menos de um exame citopatológico alterado por mil exames realizados. Assim, mulheres submetidas à histerectomia total por lesões benignas, sem história prévia de diagnóstico ou tratamento de lesões cervicais de alto grau, podem ser excluídas do rastreamento, desde que apresentem exames anteriores normais. Em casos de histerectomia por lesão precursora ou câncer do colo do útero, a mulher deverá ser acompanhada de acordo com a lesão tratada. Mulheres com história de histerectomia subtotal devem ser submetidas à rotina normal.

▪ **Qual é a conduta nas mulheres com DST?**

Devem ser submetidas à citopatologia mais frequentemente pelo seu maior risco de serem portadoras do câncer do colo do útero ou de seus precursores. Já as mulheres com condilomas em genitália externa não necessitam de coletas mais frequentes do que as demais, salvo em mulheres imunossuprimidas.

▪ **O que fazer em casos de atrofia genital?**

Recomenda-se o uso de estrogênios tópicos previamente à coleta, pois os

esfregaços atróficos podem dificultar a identificação de lesões intraepiteliais ou mesmo invasivas do colo uterino.

▪ **Qual é a recomendação em pacientes imunossuprimidas?**

Alguns fatores de risco diretamente relacionados à resposta imunológica têm sido associados à maior chance de desenvolvimento de Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC). Mulheres infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), mulheres imunossuprimidas por transplante de órgãos sólidos, em tratamentos de câncer e usuárias crônicas de corticosteroides constituem os principais exemplos deste grupo. A prevalência da infecção pelo HPV e a persistência viral, assim como a infecção múltipla por mais de um tipo de HPV, são mais frequentes nesse grupo de mulheres. Em mulheres infectadas pelo HIV, o desaparecimento do HPV parece ser dependente da contagem de células CD4+, e lesões precursoras tendem a progredir mais rapidamente e a recorrer mais frequentemente do que em mulheres não infectadas pelo HIV. Entretanto, mulheres imunocompetentes infectadas pelo HIV e tratadas adequadamente com terapia antirretroviral de alta atividade (HAART) apresentam história natural semelhante às demais mulheres. Existem questionamentos quanto à eficácia do exame citopatológico em mulheres infectadas pelo HIV em razão da maior prevalência de citologias com atipias de significado indeterminado e maior frequência de infecções associadas. Para minimizar os resultados falso-negativos, alguns autores preconizam a complementação colposcópica. A recomendação é de realizar o exame citopatológico neste grupo após o início da atividade sexual com intervalos semestrais no primeiro ano e, se normais, manter seguimento anual enquanto se mantiver o fator de imunossupressão. Nas mulheres HIV positivas com CD4 abaixo de 200 células/mm³, deve ser priorizada a correção dos níveis de CD4 e, enquanto isso, devem ter o rastreamento citológico a cada seis meses.

NOMENCLATURA CITOLÓGICA

A nomenclatura dos exames citopatológicos utilizada no Brasil (INCA, 2006) foi baseada na classificação de Bethesda, que surgiu como resultado de um consenso realizado pelo Instituto Nacional do Câncer Americano na cidade de Bethesda no Estado de Maryland, Estados Unidos, em 1988. Foi revista em 1991 e, novamente, em 2001. Com a atualização do Sistema de Bethesda, em 2001, e considerando a necessidade de incorporar novas tecnologias e conhecimentos clínicos e morfológicos, o INCA e a Sociedade Brasileira de Citopatologia promoveram o Seminário para Discussão da Nomenclatura Brasileira de

Laudos de Exames Citopatológicos – CITO 2001 e, durante o XVII Congresso Brasileiro de Citopatologia, ocorrido em 2002, a nova proposta foi oficializada. Essa nomenclatura guarda semelhanças com a Nomenclatura de Bethesda, continua em vigência até o presente momento, devendo ser a única nomenclatura utilizada para os laudos citopatológicos no SUS e nos laboratórios conveniados na sua rede de serviços.

O **QUADRO 1**, a seguir, expõe a nomenclatura citopatológica e histopatológica utilizada desde o início do uso do exame citopatológico para o diagnóstico das lesões cervicais escamosas e suas equivalências (**FIGURAS 4 e 5**).

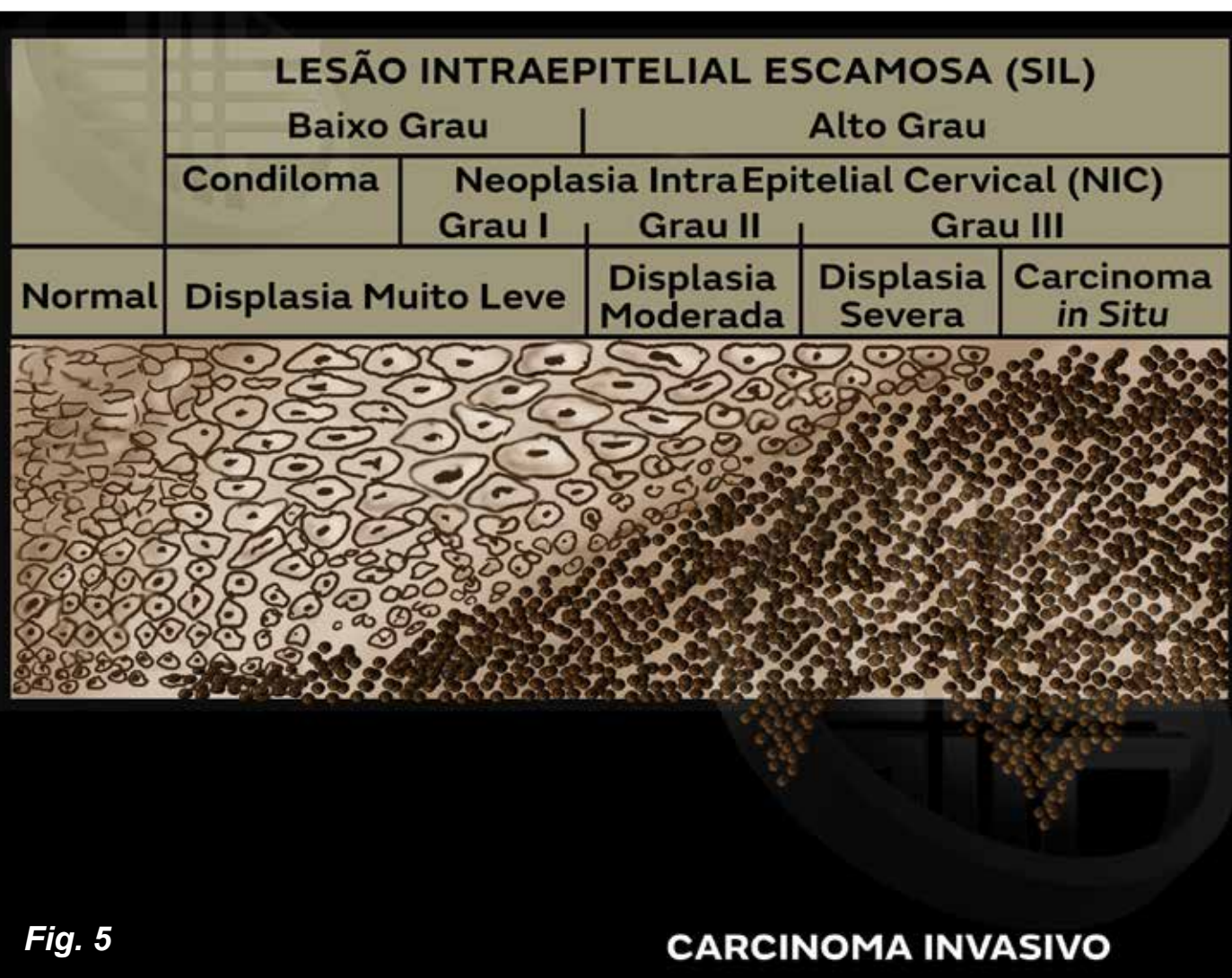
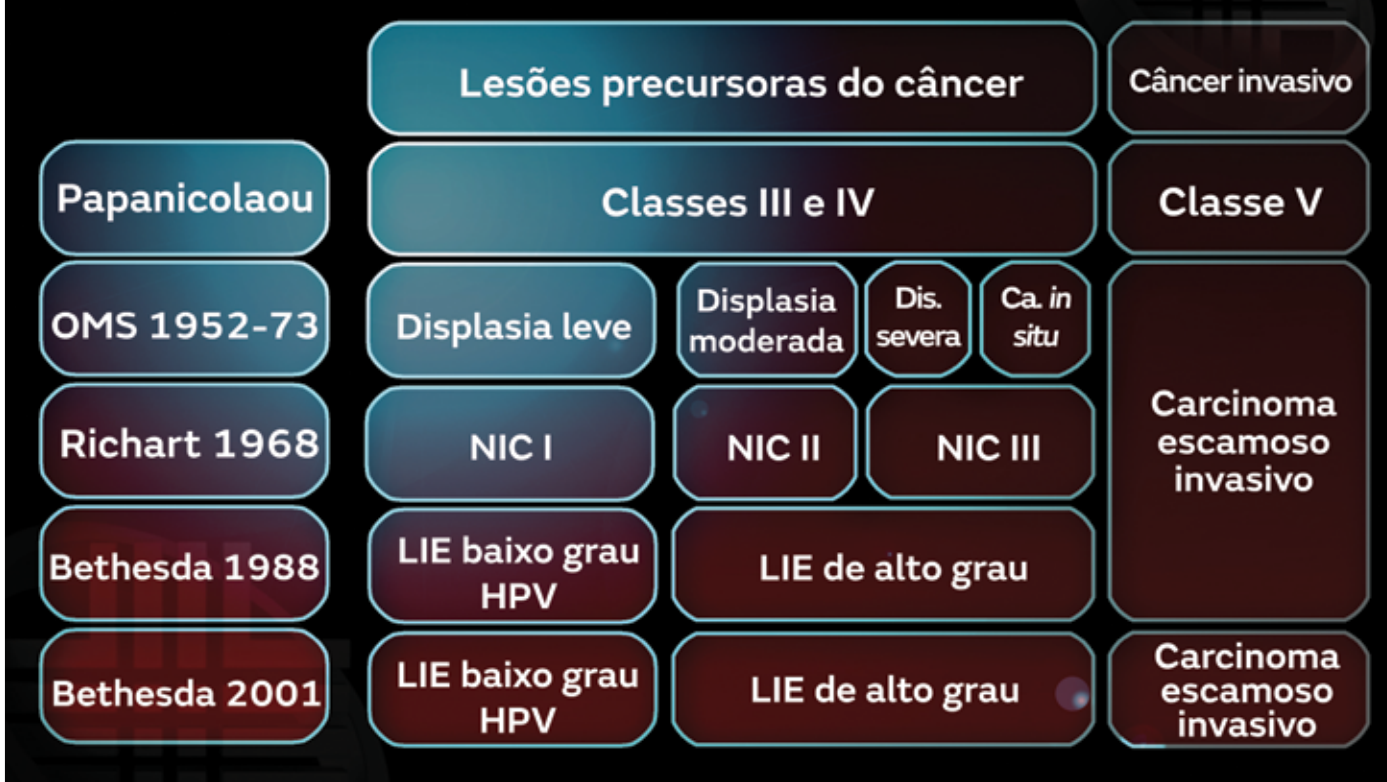
QUADRO 1 – NOMENCLATURA CITOPATOLÓGICA E HISTOPATOLÓGICA UTILIZADA DESDE O INÍCIO DO USO DO EXAME CITOPATOLÓGICO PARA O DIAGNÓSTICO DAS LESÕES CERVICAIS ESCAMOSAS E SUAS EQUIVALÊNCIAS

| Classificação citológica de Papanicolaou (1941) | Classificação histológica da OMS (1952) | Classificação histológica de Richart (1967) | Sistema Bethesda (2001) | Nomenclatura Citológica Brasileira (2006) |
|---|---|---|---|---|
| Classe I | - | - | - | - |
| Classe II | - | - | Alterações benignas | Alterações benignas |
| | | | Atipias de significado indeterminado | Atipias de significado indeterminado |
| Classe III | Displasia leve | NIC I | Lesão intraepitelial de baixo grau (LSIL) | Lesão intraepitelial de baixo grau (LSIL) |
| | Displasia moderada e acentuada | NIC II e NICIII | Lesão intraepitelial de alto grau (HSIL) | Lesão intraepitelial de alto grau (HSIL) |
| Classe IV | Carcinoma <i>in situ</i> | NIC III | Lesão intraepitelial de alto grau (HSIL) Adenocarcinoma <i>in situ</i> | Lesão intraepitelial de alto grau (HSIL) Adenocarcinoma <i>in situ</i> |
| Classe V | Carcinoma invasor | Carcinoma invasor | Carcinoma invasor | Carcinoma invasor |

Fonte: Diretrizes Brasileiras de Rastreamento do Câncer de Colo Uterino (2016).

Fig. 4

CLASSIFICAÇÃO CITOLÓGICA



Nele, a nomenclatura para os exames histopatológicos utilizada é a da Organização Mundial da Saúde (OMS, 1994).

Para uma descrição completa das categorias diagnósticas atualmente utilizadas no Brasil,

recomenda-se a consulta à Nomenclatura Brasileira para Laudos Cervicais.

O **QUADRO 2** detalha todas as classificações citológicas que foram empregadas ao longo dos anos.

Quadro 2

CLASSIFICAÇÃO DE BETHESDA (2001):

NORMAL: DENTRO DOS LIMITES DA NORMALIDADE NO MATERIAL EXAMINADO.

➔ **NEGATIVO PARA LESÃO INTRAEPITELIAL OU MALIGNIDADE.**

ALTERAÇÕES CELULARES BENIGNAS

- ➔ INFLAMAÇÃO.
- ➔ REPARAÇÃO.
- ➔ METAPLASIA ESCAMOSA IMATURA.
- ➔ ATROFIA COM INFLAMAÇÃO.
- ➔ RADIAÇÃO.
- ➔ OUTRAS (ESPECIFICAR).

ANORMALIDADES DAS CÉLULAS EPITELIAIS ESCAMOSAS – ATIPIAS CELULARES ESCAMOSAS

- ➔ **CÉLULAS ESCAMOSAS ATÍPICAS:**
 - De significado indeterminado (ASC-US): células do epitélio estratificado com significado indeterminado;
 - Não é possível excluir LIE-AG (ASC-H).
- ➔ **LIE-BG ou LSIL ou LOW-SIL ou SIL BAIXO GRAU:**
 - Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau, que inclui HPV/displasia leve/NIC I.
- ➔ **LIE-AG ou HSIL ou HIGH-SIL ou SIL ALTO GRAU:**
 - Lesão intraepitelial escamosa de alto grau, que compreende displasia moderada/grave, NIC II e NIC III e carcinoma *in situ*.
- ➔ **COM CARACTERÍSTICAS SUSPEITAS DE INVASÃO:**
 - Carcinoma de células escamosas.

ANORMALIDADES DAS CÉLULAS EPITELIAIS GLANDULARES – ATIPIAS CELULARES GLANDULARES

- ➔ **ATÍPICAS:**
 - Células endocervicais sem outras especificações (SOE), ou especificar nos comentários;
 - Células endometriais sem outras especificações (SOE), ou especificar nos comentários;
 - Células glandulares sem outras especificações (SOE), ou especificar nos comentários.
- ➔ **ATÍPICAS:**
 - Células endocervicais, possivelmente neoplásicas;
 - Células glandulares, possivelmente neoplásicas.
- ➔ **ADENOCARCINOMA ENDOCERVICAL *IN SITU*.**
- ➔ **ADENOCARCINOMA:**
 - Endocervical;
 - Endometrial;
 - Extrauterino;
 - SOE.

OUTRAS ATIPIAS CELULARES

- ➔ **OUTRAS NEOPLASIAS MALIGNAS.**
- ➔ **PRESENÇA DE CÉLULAS ENDOMETRIAIS NA PÓS-MENOPAUSA OU ACIMA DE 40 ANOS, FORA DO PERÍODO MENSTRUAL.**

Fonte: Nomenclatura Brasileira para Laudos Cervicais e Condutas Preconizadas (2006).
http://www.inca.gov.br/inca/Arquivos/Titulos/Nomenclatura_colo_do_uterio.pdf

Obs. 1: Essa classificação incorporou vários conceitos e conhecimentos adquiridos que, resumidamente, são: o diagnóstico citológico deve ser diferenciado para as células escamosas e glandulares; inclusão do diagnóstico citomorfológico sugestivo da infecção por HPV, devido às fortes evidências do envolvimento desse vírus na carcinogênese dessas lesões, dividindo-as em lesões intraepiteliais de baixo e alto graus, ressaltando o conceito de possibilidade de evolução para neoplasia invasora; e a introdução da análise da qualidade do esfregaço.

Obs. 2: A principal mudança da classificação de Bethesda foi a adoção do termo lesão intraepitelial em substituição ao termo neoplasia, separando as lesões com potencial morfológico de progressão para neoplasia daquelas mais relacionadas com o efeito citopático viral, com potencial regressivo ou de persistência. Foi ainda incluída a possibilidade diagnóstica de suspeição de microinvasão. Recomenda-se enfaticamente que seja evitado o uso de outras nomenclaturas e classificações, evitando-se a perpetuação de termos eventualmente já abolidos ou em desuso, os quais nada contribuem para o esclarecimento diagnóstico.



NÃO ESQUEÇA

Saber a classificação citológica e histológica da lesão e a conduta a ser adotada posteriormente é essencial para acertar as questões sobre o assunto.

CLASSIFICAÇÃO DE PAPANICOLAOU (1941):

- **Classe I:** Células normais (ausência de células atípicas ou anormais).
- **Classe II:** Células atípicas sem evidência de malignidade.
- **Classe III:** Células com atipias sugestivas, mas não conclusivas, de malignidade.
- **Classe IV:** Células fortemente sugestivas de malignidade.
- **Classe V:** Células com evidência conclusiva de malignidade.

Obs. 1: Esta classificação se preocupava pouco com os aspectos histológicos das lesões.
Obs 2: A classificação de Papanicolaou, que utiliza classes numéricas, não deve ser mais empregada, pois diferencia indevidamente graus de doença pré-invasiva.

CLASSIFICAÇÃO DA OMS (1952):

No Congresso Mundial da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO), realizado em Viena em 1952, o Comitê Internacional de Nomenclaturas elaborou os conceitos de displasia e de carcinoma *in situ*.

Em 1970, a OMS dividiu as displasias em três grupos:

- **Displasia leve;**
- **Displasia moderada;**
- **Displasia acentuada.**

Além disso, a OMS distinguiu o **carcinoma *in situ*** como uma situação diferente.

*Obs. 1: O termo “displasia” foi introduzido na classificação, levando em conta alterações histológicas correspondentes, identificando displasias leves, moderadas e acentuadas. Todos os graus de displasias eram grosseiramente referentes à classe III de Papanicolaou, correlacionando também a classe IV com carcinomas escamosos *in situ*. A classe V continuou a indicar carcinoma invasor.*

Obs. 2: A classificação da OMS, que usa o termo displasia, não deve ser mais empregada, pois diferencia indevidamente graus de doença pré-invasiva.

CLASSIFICAÇÃO DE RICHART (1967):

Richart (1967) considerou as displasias como um processo de proliferação neoplásica intraepitelial e introduziu o termo Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC). Agrupou as lesões precursoras em três graus:

- **NIC I:** presença de células atípicas em até 1/3 do epitélio.
- **NIC II:** presença de células atípicas em 1/3 a 2/3 do epitélio.
- **NIC III:** presença de células atípicas em mais de 2/3 do epitélio. Quando a atipia celular atinge toda a espessura do epitélio, mas não ultrapassa a membrana basal, a lesão é denominada de carcinoma *in situ*. É importante perceber que, nesta classificação, NIC III engloba displasia acentuada e carcinoma *in situ*, já que a diferenciação entre as duas lesões é difícil. Além disso, ambas possuem o mesmo prognóstico.

IMPORTANTE: A classificação de Richart foi proposta para diagnósticos histopatológicos. No entanto, posteriormente, passou a ser empregada na citopatologia.

Obs. 1: Essa classificação estabeleceu o conceito de neoplasia intraepitelial e, no caso da cérvix uterina, de Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) subdividida em três graus, que se mantém para os diagnósticos histológicos.

Obs. 2: Na prática atual, a classificação de Richart é mais usada para os laudos histológicos. Já a Bethesda é mais empregada para os laudos citológicos. Mas é importante lembrar que é muito comum a superposição de todas essas classificações.

INTERPRETAÇÃO E CONDUTAS DE ACORDO COM OS ACHADOS CITOLÓGICOS:

ORIENTAÇÕES DAS DIRETRIZES BRASILEIRAS DE RASTREAMENTO DO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO – MS / INCA, 2016

O **Quadro** abaixo resume as recomendações para conduta inicial diante dos achados citológicos, as quais serão detalhadas ao longo do texto.

ADEQUABILIDADE DA AMOSTRA

Na atual nomenclatura citológica brasileira, a adequabilidade da amostra é definida como satisfatória ou insatisfatória. O termo anteriormente utilizado “satisfatório, mas limitado” foi abolido.

● AMOSTRA INSATISFATÓRIA PARA AVALIAÇÃO:

É considerada insatisfatória a amostra cuja leitura esteja prejudicada pelas razões expos-

tas abaixo, algumas de natureza técnica e outras de amostragem celular, podendo ser assim classificada:

1. Material acelular ou hipocelular (< 10% do esfregaço);
2. Leitura prejudicada (> 75% do esfregaço) por presença de sangue, piócitos, artefatos de dessecação, contaminantes externos ou intensa superposição celular.

➔ **Recomendação:** o exame deve ser repetido em seis a doze semanas com correção, quando possível, do problema que motivou o resultado insatisfatório.

● AMOSTRA SATISFATÓRIA PARA AVALIAÇÃO:

Designa amostra que apresente células em quantidade representativa, bem distribuídas, fixadas e coradas, de tal modo que sua observação permita uma conclusão diagnóstica.

RESUMO DAS RECOMENDAÇÕES PARA CONDUTA INICIAL FRENTE AOS RESULTADOS ALTERADOS DE EXAMES CITOPATOLÓGICOS NAS UNIDADES DE ATENÇÃO PRIMÁRIA

| Diagnóstico citopatológico | | Conduta inicial | |
|--|--|--------------------|---------------------------------|
| Células escamosas atípicas de significado indeterminado | Possivelmente não neoplásicas (ASC-US) | ≤ 25 anos | Repetir em 3 anos |
| | | Entre 26 e 29 anos | Repetir a citologia em 12 meses |
| | | ≥ 30 anos | Repetir a citologia em 6 meses |
| | Não se podendo afastar lesão de alto grau (ASC-H) | | Encaminhar para colposcopia |
| Células glandulares atípicas de significado indeterminado (AGC) | Possivelmente não neoplásicas ou não se podendo afastar lesão de alto grau | | Encaminhar para colposcopia |
| Células atípicas de origem indefinida (AOI) | Possivelmente não neoplásicas ou não se podendo afastar lesão de alto grau | | Encaminhar para colposcopia |
| Lesão de Baixo Grau (LSIL) | | < 25 anos | Repetir em 3 anos |
| | | ≥ 25 anos | Repetir a citologia em 6 meses |
| Lesão de Alto Grau (HSIL) | | | Encaminhar para colposcopia |
| Lesão intraepitelial de alto grau não podendo excluir microinvasão | | | Encaminhar para colposcopia |
| Carcinoma escamoso invasor | | | Encaminhar para colposcopia |
| Adenocarcinoma (AIS) <i>in situ</i> ou invasor | | | Encaminhar para colposcopia |

Fonte: Diretrizes Brasileiras de Rastreamento do Câncer de Colo Uterino (2016).

Células presentes na amostra

Podem estar presentes células representativas dos epitélios do colo do útero:

- Células escamosas;
- Células glandulares (não inclui o epitélio endometrial);
- Células metaplásicas.

➔ **Recomendações:** esfregaços normais contendo somente com células escamosas devem ser repetidos com intervalo de um ano e, com dois exames normais anuais consecutivos, o intervalo passará a ser de três anos. Para garantir boa representação celular do epitélio do colo do útero, o exame citopatológico deve conter amostra do canal cervical, preferencialmente, coletada com escova apropriada, e da ectocérvice, coletada com espátula tipo ponta longa (espátula de Ayre).

EXAME CITOPATOLÓGICO NORMAL

É atribuição do profissional da saúde que atua na Atenção Básica orientar as mulheres com resultado de exame citopatológico normal a seguir a rotina de rastreamento.

• **RESULTADO NORMAL – DENTRO DOS LIMITES DA NORMALIDADE NO MATERIAL EXAMINADO:** é um diagnóstico completamente normal. A inclusão da expressão “no material examinado” visa a estabelecer, de forma clara e inequívoca, aspectos do material submetido ao exame.

IMPORTANTE

Qualidade do Esfregaço na Colpocitologia

Embora a indicação dos epitélios representados na amostra seja informação obrigatória nos laudos citopatológicos, seu significado deixou de pertencer à esfera de responsabilidade dos profissionais que realizam a leitura do exame. Desde 2006, a avaliação da adequabilidade no que diz respeito à representatividade da JEC passou a ser de responsabilidade do ginecologista.

A amostra satisfatória para o patologista tem relação com o material colhido (número de células adequado, lâmina íntegra, sem danos, não existe excesso de sangue na amostra etc.).

A presença de células metaplásicas ou células endocervicais, representativas da Junção Escamocolunar (JEC), tem sido considerada como indicador da qualidade da coleta, pelo fato dessa coleta objetivar a obtenção de elementos celulares representativos do local onde se situa a quase totalidade dos cânceres do colo do útero. Assim, a presença exclusiva de células escamosas deve ser avaliada pelo médico assistente. É muito importante que os profissionais de saúde atentem para a representatividade da JEC nos esfregaços cérvico-vaginais, sob pena de não propiciar à mulher todos os benefícios da prevenção do câncer do colo do útero.

➔ **Recomendação:** seguir a rotina de rastreamento citológico.

● **INFLAMAÇÃO SEM IDENTIFICAÇÃO DE AGENTE:** caracterizada pela presença de alterações celulares epiteliais, geralmente determinadas pela ação de agentes físicos, os quais podem ser radioativos, mecânicos ou térmicos, ou, ainda, químicos como medicamentos abrasivos ou cáusticos, quimioterápicos e acidez vaginal sobre o epitélio glandular. Ocasionalmente, podem-se observar alterações, em decorrência do uso do Dispositivo Intrauterino (DIU), em células endometriais e mesmo endocervicais. Casos especiais com alterações citológicas do tipo exsudato são observados. O exame de *Papanicolaou* apresenta evidentes limitações no estudo microbiológico, de forma que tais alterações podem se dever a patógeno não identificado. Os achados colposcópicos comuns são ectopias, vaginites e cervicites.

➔ **Recomendações:** em caso de queixa de corrimento ou conteúdo vaginal anormal, a paciente deverá ser conduzida conforme diretriz direcionada para o tratamento de corrimento genital e de doenças sexualmente transmissíveis. Seguir a rotina de rastreamento citológico como para as mulheres com resultado normal. Na ausência de queixa ou evidência clínica de colpíte não há necessidade de encaminhamento para exame ginecológico ou tratamento ou repetição do exame citopatológico. O exame citopatológico não deve ser utilizado para diagnóstico dos processos inflamatórios ou infecciosos vaginais.

● **RESULTADO CITOLÓGICO INDICANDO REPARAÇÃO:** decorre de lesões da mucosa com exposição do estroma e pode ser originado por quaisquer dos agentes que determinam inflamação. É, geralmente, a fase final do processo inflamatório.

➔ **Recomendação:** seguir a rotina de rastreamento citológico.

● **RESULTADO CITOLÓGICO INDICANDO METAPLASIA ESCAMOSA IMATURA:** a palavra “imatura”, em metaplasia escamosa, foi incluída na Nomenclatura Brasileira para Laudos Citopatológicos buscando caracterizar que esta apresentação é considerada como do tipo reparativa.

➔ **Recomendação:** seguir a rotina de rastreamento citológico.



ATENÇÃO

A metaplasia escamosa, com sua diferenciação já definida, não deve ser considerada como inflamação e, eventualmente, nem necessita ser citada no laudo, exceto na indicação dos epitélios representados, para caracterizar o local de coleta.

● **RESULTADO CITOLÓGICO INDICANDO ATROFIA COM INFLAMAÇÃO:** na ausência de atipias, é um achado fisiológico após a menopausa, pós-parto e durante a lactação. Existem evidências

apontando para dificuldade em se fazer o diagnóstico diferencial entre atrofia vaginal e lesões intraepiteliais escamosas de baixo e alto grau. O uso de terapia estrogênica tópica diminui as alterações celulares degenerativas e proporciona um esfregaço com um fundo limpo (evidência moderada). Não foram encontradas evidências para embasar uma conduta com objetivo de melhorar a qualidade do esfregaço. Por outro lado, foram encontradas evidências de qualidade para o tratamento da vaginite atrófica, que pode ser usado para melhorar a qualidade do esfregaço. A síntese dessas evidências favorece o tratamento tópico com estrogênios conjugados ou estriol. Apesar das evidências favoráveis às duas possibilidades terapêuticas, não foram encontrados estudos comparativos que permitam recomendar uma das duas opções. Embora a absorção sistêmica do estrogênio tópico seja mínima, seu uso deve ser cauteloso nas mulheres com história de carcinoma de mama ou que fazem uso dos inibidores da aromatase.

➔ **Recomendações:** seguir a rotina de rastreamento citológico. Na eventualidade do laudo do exame citopatológico mencionar dificuldade diagnóstica decorrente da atrofia, a estrogênio terapia deve ser feita através da via vaginal com creme de estrogênios conjugados em baixa dose (0,5 g de um aplicador, o que contém 0,3 mg do princípio ativo) ou estriol vaginal, uma grama com aplicador vaginal toda noite, durante 21 dias. A nova citologia será coletada entre 5 a 7 dias após a parada do uso. Nas pacientes com história de câncer de mama ou outras contraindicações, o uso de estrogênios deve ser avaliado para cada paciente individualmente. O esquema recomendado pode ser o mesmo utilizado para as mulheres da população geral, como descrito anteriormente pelo período máximo de 21 dias.

● **RESULTADO CITOLÓGICO INDICANDO ALTERAÇÕES DECORRENTES DE RADIAÇÃO OU QUIMIOTERAPIA:** este achado pode ocorrer nos casos de mulheres tratadas por radioterapia pélvica. A combinação de alterações celulares e anatômicas pós-radioterapia pode complicar tanto a coleta como a avaliação do esfregaço citológico pós-radiação. Embora os efeitos da radiação sobre as células cervicais diminuam após seis semanas do término da radioterapia, eles são definitivos e podem ser observados por muitos anos. As mulheres submetidas à radioterapia pélvica com ou sem braquiterapia frequentemente apresentam sintomas vaginais crônicos, tais como estenose (59%), ressecamento (47%), inflamação (29%) e sangramento (31%), entre outros. O comprometimento vaginal é mais frequente e acentuado quando a radioterapia é associada à quimioterapia. A Sociedade Americana para Estudos sobre a Menopausa indica uso de estrogênio tópico em baixa dose para estimular a regeneração epitelial, cicatrização e elasticidade da vagina.

A quimioterapia também pode afetar as células do colo do útero. O esfregaço mostra células anormalmente aumentadas, com núcleos que parecem discarióticos, porém os demais elementos celulares presentes na amostra aparentam ser

perfeitamente normais. Também pode ser observada multinucleação de células não neoplásicas.

O tratamento radioterápico e/ou quimioterápico prévio deve ser mencionado na requisição do exame.

➔ **Recomendação:** seguir a rotina de rastreamento citológico.

• **ACHADOS MICROBIOLÓGICOS:** achados, como *Lactobacillus sp.*, cocos, outros bacilos são considerados normais, pois fazem parte da microbiota normal da vagina. Na ausência de sinais e sintomas, sua presença não caracteriza infecção que necessite de tratamento.

➔ **Recomendações:** seguir a rotina de rastreamento citológico. A paciente com sintomas, como corrimento, prurido ou odor genital anormal, na presença de agentes patogênicos (*Gardnerella/mobiluncus sp.*, *Trichomonas vaginalis*, *Candida sp.*), deve ser encaminhada para avaliação ginecológica e seguir conduta específica.



NÃO ESQUEÇA

OUTROS ACHADOS CITOLÓGICOS

- Candidíase.
- *Trichomonas*: a taxa de falso-positivos é alta para a citologia por Papanicolaou.
- Herpes-simples: pode produzir mudanças citopatológicas características, como a presença de células gigantes multinucleadas.
- Actinomices: achado típico de pacientes usuárias de DIU.



MEMORIZE

O EFEITO CITOPÁTICO COMPATÍVEL COM HPV

O efeito citopático compatível com o HPV quer dizer o seguinte: o exame citopatológico não diagnostica a infecção pelo HPV e nem o seu tipo, mas existem alterações celulares que sugerem a presença deste vírus.

O chamado efeito citopático do HPV consiste na presença de **coilocitose**, **discariose** e **disceratose**. Estes achados sugerem infecção pelo HPV.

A **disceratose** significa um distúrbio no metabolismo celular devido a um excesso de maturação epitelial, que se caracteriza por acúmulo de queratina no citoplasma que leva a célula a apresentar intensa coloração eosinofílica. A disceratose isolada não deve ser valorizada, pois é encontrada em processos irritativos crônicos (uso de DIU ou pessários), em uso prolongado de diafragma e em casos de prolapso uterino. Em vigência do HPV, a disceratose pode se manifestar por paraceratose (onde encontramos grupamentos de pequenas células escamosas queratinizadas nucleadas) ou ceratose (células queratinizadas anucleadas).

A **coilocitose** (Koylos = buraco) corresponde a um imenso espaço vazio em torno do núcleo.

A **discariose** significa núcleo de morfologia anormal.

• **CITOLOGIA COM CÉLULAS ENDOMETRIAIS NORMAIS FORA DO PERÍODO MENSTRUAL OU APÓS A MENOPAUSA:** a presença de células endometriais espontaneamente esfoliadas, em uma amostra citopatológica obtida fora do período menstrual ou de mulher na pós-menopausa, sem uso de terapia hormonal, ainda que mostrando aparência típica, demanda investigação da cavidade endometrial visto a possibilidade de sinalizarem uma anormalidade glandular no endométrio. A revisão de Bethesda 2014 recomenda o relato da presença de células endometriais fora do período menstrual após os 45 anos de idade, pois estudos comprovam o aumento do valor preditivo deste achado nesta faixa etária.

➔ **Recomendações:** seguir a rotina de rastreamento citológico. Avaliar indicação de investigação da cavidade endometrial.

• **Situações especiais:** mulheres na pós-menopausa, gestantes e imunodeprimidas com alterações celulares benignas não demandam recomendações especiais.

• **ASC-US ou CÉLULAS ESCAMOSAS ATÍPICAS DE SIGNIFICADO INDETERMINADO, POSSIVELMENTE NÃO NEOPLÁSICAS:** a prevalência deste diagnóstico citológico no Brasil foi de 1,4% entre todos os exames realizados e de 48,8% considerando-se apenas os resultados alterados, em 2013. Entre as mulheres com este diagnóstico, é observada prevalência de NIC II/III em 6,4 a 11,9% dos casos e de câncer, em 0,1 a 0,2%. Estudo realizado com mulheres atendidas pelo SUS na cidade do Rio de Janeiro mostrou uma prevalência de 1,85% (IC95%: 0,0-4,64%) de NIC II/III em mulheres com este diagnóstico citopatológico (evidência moderada). Outros estudos mostram uma prevalência de NIC II ou mais grave em 0,8 a 1,3% em mulheres com citologia de ASC-US.

Uma importante limitação, que dificulta a estimativa de risco de presença de doença pré-invasiva (NIC II/III) ou invasiva (câncer), em mulheres com diagnóstico citopatológico de ASC-US é sua baixa reprodutibilidade, ou seja, existe considerável variação entre observadores diferentes e, possivelmente, por um mesmo observador em momentos diferentes. Estudos de variação entre observadores demonstram concordância entre citopatologistas que varia entre 35 a 45%. Baseando-se neste fato e na correlação com doença de baixa gravidade para a grande maioria das mulheres, uma conduta conservadora, pouco invasiva, parece razoável. Fatores como rastreamento citológico prévio sem suspeita de doença pré-invasiva ou invasiva e idade da mulher devem ser considerados nessa decisão, pois, nas situações de menor risco, uma conduta conservadora também parece adequada.

Na avaliação do risco de doença pré-invasiva ou invasiva, deve-se considerar que a lesão invasiva do colo do útero é claramente mais prevalente na quarta e quinta décadas de vida da mulher (entre 35 e 55 anos), quando se justifica uma investigação mais acurada da doença.

➔ **Recomendações:** diante de um resultado de exame citopatológico de ASC-US, a conduta na mulher com trinta anos ou mais será a repetição desse exame num intervalo de seis meses. A segunda coleta deve ser precedida, quando necessário, do tratamento de processos infecciosos e de melhora do trofismo genital, com uso prévio de estrogênio (para mulheres após a menopausa, conforme recomendado em Citologia Normal – Resultado indicando atrofia com inflamação), na Unidade de Atenção Primária. Para as mulheres com idade inferior a trinta anos a repetição do exame citopatológico deverá ser realizado em doze meses.

Se dois exames citopatológicos subsequentes com intervalo de seis (no caso de mulheres com trinta anos ou mais) ou doze meses (no caso de mulheres com menos de trinta anos) forem negativos, a mulher deverá retornar à rotina de rastreamento citológico trienal. Porém, se o resultado de alguma citologia de repetição for igual ou sugestiva de lesão intraepitelial ou câncer, a mulher deverá ser encaminhada à unidade de referência para colposcopia.

No caso de a colposcopia mostrar achados maiores (sugestivos de NIC II/III) ou suspeitos de invasão, deve-se realizar a biópsia. Se o resultado for de NIC II/III ou câncer, a conduta será específica para este resultado.

Em caso de colposcopia com JEC visível e com achados menores (sugestivos de NIC I), a biópsia poderá ser dispensada se a mulher tiver menos de trinta anos, história de rastreamento prévio negativo para lesão intraepitelial ou câncer e possibilidade de seguimento. Esse seguimento deverá ser feito na Unidade de Atenção Primária com exames citopatológicos semestrais até dois exames consecutivos negativos, quando deverá retornar ao rastreamento trienal, ou até que surja um diagnóstico citológico diferente que direcione para outra conduta. No caso de mulheres com JEC não visível ou parcialmente visível, deverá ser feita a avaliação do canal endocervical e a conduta deverá seguir o resultado desses exames.

Mulheres com mais de trinta anos e achados anormais, com história de NIC II/III ou câncer ou com rastreamento prévio desconhecido, deverão ser submetidas à biópsia.

No caso de colposcopia em que a JEC não for completamente visível e sem achados anormais, recomenda-se a avaliação do canal endocervical (ver quadro “Saiba Mais”) e, caso negativa ou o escovado endocervical mantenha ASC-US, a mulher deverá ser seguida na Unidade de Atenção Primária com novos exames

citopatológicos a cada seis meses (nas mulheres com trinta anos ou mais) ou anual (na mulheres com menos de trinta anos) até dois exames consecutivos negativos, quando deverá retornar ao rastreamento trienal, ou até que surja um diagnóstico citológico diferente que direcione para outra conduta. Caso o escovado ou outro espécime endocervical tenha resultado de maior relevância, a conduta será a recomendada para esse novo resultado.

Considerando-se a baixa prevalência de doença pré-invasiva e câncer nas mulheres com citologia de ASC-US, o tratamento baseado tão somente no aspecto colposcópico (“Ver e Tratar”) é inaceitável.

• Situações especiais em pacientes com ASC-US na citologia:

- **Mulheres até 25 anos:** pacientes com idade inferior a 25 anos representam um grupo com maior incidência e prevalência de infecção por HPV, porém a maioria destas infecções têm resolução espontânea. Apesar desta faixa etária não ser alvo do rastreamento do câncer do colo do útero, as recomendações que seguem visam a orientar os profissionais como proceder na situação em que recebam estas mulheres com este diagnóstico citológico.

➔ **Recomendações:** se a mulher até 25 anos tiver sido submetida ao exame citopatológico e apresentar ASC-US, a citologia deverá ser repetida em três anos. Caso se mantenha essa atipia, deverá manter seguimento citológico trienal. No caso de novo exame normal, reiniciar o rastreamento aos 25 anos. No caso da citologia se manter ASC-US ou de maior gravidade, a partir dos 25 anos deverá ser encaminhada para colposcopia. A utilização de teste de HPV nesta população é considerada inaceitável.

- **Gestantes:** a incidência do câncer do colo do útero na gestação é rara, ocorrendo de um a quinze casos para dez mil gestações.

➔ **Recomendação:** a abordagem na citologia de ASC-US não deve ser diferente na gestante.

- **Mulheres na pós-menopausa:** alterações nucleares em citologia de mulheres na pós-menopausa classificadas como ASC-US podem representar apenas atrofia. Estudos observaram que a maior parte das alterações citológicas classificadas como ASC-US poderiam na verdade ser apenas alterações reativas no epitélio atrófico.

➔ **Recomendações:** em mulheres na pós-menopausa ou com atrofia diagnosticada clinicamente, é recomendável o preparo com estrogênio antes da colposcopia, prescrito pelo médico na unidade básica de saúde, antes de ser submetida a nova citologia ou colposcopia. O mesmo se aplica quando indicado o seguimento citológico.

- **Imunossuprimidas:** existem evidências de que a infecção por HPV em pacientes infectadas pelo vírus da imunodeficiência adquirida (HIV) é mais persistente, o que está relacionado à carga viral de HIV mais alta (> 400 HIV-1 cópias RNA/ml) ou níveis de CD4+ abaixo de 350 células/ μ L, favorecendo uma maior incidência de lesões cervicais mais graves. Estudos mostraram que mulheres infectadas pelo HIV (principalmente aquelas com contagem de células CD4+ < 200 células/mm³) e com diagnóstico citopatológico de ASC-US tinham maior percentual de diagnóstico de lesão intraepitelial, em menor período de tempo (doze meses), quando comparadas às não infectadas. Existe consenso de que mulheres imunossuprimidas têm, em geral, maior probabilidade de apresentarem lesões pré-invasivas, motivando recomendações específicas de rastreamento.

➔ **Recomendações:** mulheres imunodeprimidas com este resultado citológico devem ser encaminhadas para colposcopia já no primeiro exame alterado, seguindo as recomendações para as demais mulheres nesta situação. O seguimento citológico, quando não evidenciada lesão intraepitelial, deve ser semestral, até dois exames negativos. Após esse período, deve seguir a recomendação de rastreamento específico para essas mulheres.

● **ASC-H OU CÉLULAS ESCAMOSAS ATÍPICAS DE SIGNIFICADO INDETERMINADO, QUANDO NÃO SE PODE EXCLUIR LESÃO INTRAEPITELIAL DE ALTO GRAU:** a prevalência deste diagnóstico citológico no Brasil foi de 0,2%, entre todos os exames realizados, e de 8,8%, considerando-se apenas os resultados alterados em 2013. Estudos revelam frequência de lesão de alto grau entre 12,2 e 68% e de câncer em torno de 1,3 a 3% nas mulheres com citologia de ASC-H. As diretrizes internacionais, em consonância com as recomendações brasileiras, preconizam que o encaminhamento dessas pacientes para colposcopia é a conduta padrão, considerando-se o maior risco de presença de lesões intraepiteliais ou invasoras em mulheres com diagnóstico citopatológico ASC-H.

➔ **Recomendações:** todas as mulheres com laudo citopatológico de ASC-H devem ser encaminhadas para uma unidade de referência para colposcopia. Realizada a colposcopia, deve-se considerar se a JEC é visível. No caso de colposcopia com visão total da JEC (ou seja, nas ZT tipos 1 ou 2) e achados maiores, deve ser realizada a biópsia, mas a excisão tipo 1 ou 2 são aceitáveis. Na presença de achados colposcópicos anormais, sem visão da JEC (ZT tipo 3), deve-se proceder à biópsia e avaliação do canal endocervical, e a conduta dependerá deste resultado. Caso seja confirmada a presença de NIC II ou mais relevante na biópsia ou material endocervical, seguir recomendação específica. Caso mostre NIC I ou o resultado dessa investigação for negativo, iniciar o seguimento, repetindo a citologia e a colposcopia em seis meses.

Nos casos em que a JEC não é visível ou parcialmente visível (ZT tipo 3) e a colposcopia não revela achados anormais, também deverá ser investigado o canal endocervical (ver quadro “Saiba Mais”). Se o exame deste material mantiver o mesmo resultado ou mais grave, excluída lesão vaginal, é recomendável a excisão tipo 3 para diagnóstico. Caso o exame deste material seja negativo, indicam-se novas citologia e colposcopia em seis meses. Se os novos exames, realizados em seis meses após a colposcopia forem negativos, retornar à unidade de atenção primária e repetir a citologia em seis meses. Caso a citologia em seis meses mantenha o mesmo diagnóstico ou mais grave, na ausência de achados colposcópicos anormais, mantida a impossibilidade de visão da JEC e excluída lesão vaginal, é recomendada a excisão tipo três (ver quadro “Saiba Mais”). Nesses casos, se a JEC for visível, é recomendável a revisão das lâminas iniciais. Caso esse diagnóstico seja mantido ou mais grave, é recomendável a excisão tipo 3. Caso a revisão não mantenha esse diagnóstico, seguir conduta específica. Caso não seja possível a revisão, uma nova citologia deve ser realizada em seis meses. Caso a nova citologia mostre um novo resultado alterado, seguir conduta específica.

• Situações especiais em pacientes com ASC-H na citologia:

- **Mulheres até 25 anos:** existem evidências de maior probabilidade de regressão das lesões pré-invasivas nesta faixa etária, o que indica a possibilidade de uma conduta mais conservadora. Como mencionado anteriormente, apesar desta faixa etária não ser prioridade no rastreamento do câncer do colo do útero, as recomendações que seguem visam a orientar os profissionais sobre como proceder nessa situação. A conduta inicial, de encaminhamento para colposcopia, não deve ser diferente para esta faixa etária, mas achados normais ou menores na colposcopia podem indicar seguimento citológico com intervalo de doze meses. Nos casos de achados colposcópicos maiores, a mulher até 25 anos deve ser submetida à biópsia e, se esta for compatível com NIC II/III, deve-se seguir a recomendação específica. Nessas mulheres a adoção do método “Ver e Tratar” é inaceitável.

- **Gestantes:** a conduta para a gestante com ASC-H deve ser o encaminhamento para a colposcopia e para a realização da biópsia, apenas se houver suspeita de lesão invasiva. A paciente deverá ser reavaliada em noventa dias após o parto na unidade secundária, para confirmação diagnóstica e decisão terapêutica.

- **Imunossuprimidas:** a prevalência de lesões pré-invasivas em mulheres imunodeprimidas é mais alta do que a observada em mulheres imunocompetentes, principalmente em pacientes com níveis de CD4 abaixo de 200/mm³. Entretanto, a falta de evidências científicas impediu a recomendação para uma conduta diferenciada em pacientes imunossuprimidas.

Portanto, a conduta na paciente HIV positiva ou com outra forma de imunossupressão é a mesma das demais pacientes, ou seja, encaminhamento para colposcopia.

- **Mulheres na pós-menopausa:** em pacientes no climatério ou com atrofia diagnosticada clinicamente é recomendável o preparo com estrogênio antes da colposcopia, prescrito pelo médico na unidade básica de saúde. O mesmo se aplica quando indicado o seguimento citológico.

● **AGC (DENOMINAÇÃO ANTIGA DE AGUS) – CÉLULAS GLANDULARES ATÍPICAS DE SIGNIFICADO INDETERMINADO, POSSIVELMENTE NÃO NEOPLÁSICAS OU CÉLULAS GLANDULARES ATÍPICAS EM QUE NÃO SE PODE EXCLUIR LESÃO INTRAEPITELIAL DE ALTO GRAU:** a prevalência destes diagnósticos citológicos no Brasil, em 2013, foi de 0,13%, entre todos os exames realizados, e de 4,7%, considerando-se apenas os resultados alterados.

Apesar da baixa prevalência de células glandulares atípicas e da variabilidade dos estudos, este diagnóstico se torna relevante pela possibilidade de se tratar de neoplasia intraepitelial escamosa, adenocarcinoma *in situ*, adenocarcinoma invasor do colo uterino, adenocarcinoma do endométrio e, mais raramente, neoplasia extrauterina, além de outras derivações müllerianas. Achados de benignidades, como hiperplasia microglandular, adenose vaginal, pólipos endometriais, endocervicais, quadros inflamatórios, endometriose, efeitos radiogênicos, gestação, uso prolongado de progestágenos, artefatos da própria escovação, metaplasia tubária, uso do DIU e alterações reativas (após conização, cauterizações ou biópsias) também podem ser responsáveis por estas atipias celulares.

A Nomenclatura Brasileira para Laudos Cervicais estabeleceu as categorias diagnósticas de células glandulares atípicas de significado indeterminado possivelmente não neoplásicas e células glandulares atípicas de significado indeterminado em que não se pode excluir lesão intraepitelial de alto grau. Também definiu que, sempre que possível, deve-se mencionar a provável origem da atipia, seja endocervical, endometrial ou sem outras especificações (SOE), quando houver dificuldade em especificar o sítio de origem das células atípicas.

Tendo em vista a denominação atípicas em células glandulares de significado indeterminado levar a frequente conotação de benignidade, principalmente ao ser comparada às atipias escamosas de significado indeterminado, na revisão do Sistema Bethesda, em 2001, foi retirada a especificação “de significado indeterminado” e estabelecido o termo Atipias em Células Glandulares (AGC), objetivando assim evitar condutas aquém das requeridas para esta categoria e aumentar a sensibilidade para as neoplasias glandulares. A classificação em possivelmente não neoplásicas ou em que não se pode excluir lesão intraepitelial de alto grau foi estabelecida na elaboração da nomenclatura

brasileira para laudos cervicais, em 2006, e deve ser utilizada por extenso.

Prejudica o diagnóstico das lesões glandulares durante a colposcopia a dificuldade de acesso ao canal endocervical e a possibilidade de ausência de achados colposcópicos anormais em epitélio glandular, bem como a possibilidade de existirem lesões multifocais. Os achados anormais também podem estar presentes na Zona de Transformação à semelhança do observado na doença escamosa.

Um aspecto clinicamente relevante é que as afecções endometriais, possivelmente encontradas em pacientes com este diagnóstico citológico, são mais frequentes em mulheres com mais de 35 anos e, naquelas mais jovens, com sangramento uterino anormal, anovulação crônica e obesidade, o que aponta para a necessidade de investigação endometrial nestas situações. Células endometriais atípicas devem ser sempre consideradas anormais, independentemente da idade ou *status* menstrual. Alguns autores recomendam que, na presença de células endometriais atípicas o exame do endométrio deve ser feito em primeiro lugar.

Doença invasiva ou pré-invasiva, escamosa ou glandular, mostraram associação com a presença de DNA-HPV oncogênico. Porém, a probabilidade de presença de lesão intraepitelial pode chegar a apenas 40% dos casos quando presentes tipos oncogênicos de HPV e de 4% quando um desses tipos de HPV está ausente.

Recomendações de condutas diferentes para AGC possivelmente não neoplásicas e para aquelas em que não se pode excluir lesão intraepitelial de alto grau parecem não se justificar até o momento, considerando que não há evidência de efetividade em alguma conduta inicial específica.

➔ **Recomendações:** pacientes com diagnóstico citológico de AGC devem ser encaminhadas para colposcopia. À colposcopia, deve ser realizada nova coleta de material para citologia com especial atenção para o canal cervical. Concomitantemente, é recomendável a avaliação endometrial com ultrassonografia em pacientes acima de 35 anos e, caso anormal, estudo anatomopatológico do endométrio. Abaixo dessa idade, a investigação endometrial deverá ser realizada se presente sangramento uterino anormal ou se a citologia sugerir origem endometrial. A investigação da cavidade endometrial será prioritária em relação à investigação da ectocérvice e do canal endocervical sempre que mencionada a possível origem endometrial dessas células atípicas.

A investigação de doença extrauterina também estará indicada nos casos em que persistir o diagnóstico de AGC e se, ao final da investigação, não tiver sido possível concluir o diagnóstico de doença uterina (canal endocervical e cavidade endometrial), independentemente da idade da mulher.

Durante a colposcopia, se encontradas alterações, quaisquer que sejam, deve ser realizada a biópsia. Caso o exame histopatológico do material desta biópsia seja compatível com adenocarcinoma *in situ*/invasor, seguir recomendações específicas. No caso de diagnóstico de NIC II/III, deve-se buscar excluir doença glandular simultânea, considerando o diagnóstico da citologia do material obtido no momento da colposcopia e outros exames solicitados para avaliação do endométrio ou de outros órgãos pélvicos.

Na persistência de AGC na citologia, após o fim das investigações no colo e corpo uterinos, além de órgãos adjacentes, sem evidência de doença, as mulheres devem ser mantidas em seguimento citológico e colposcópico semestral até a exclusão de doença pré-invasiva ou invasiva.

Se a nova citologia sugerir doença escamosa ou for negativa, seguir recomendação específica. Nos casos biopsiados, considerar o diagnóstico obtido e confrontar com o da nova citologia, definindo a conduta a seguir em função do resultado mais relevante.

Se a citologia do material obtido no mesmo momento da colposcopia for negativa, a mulher deverá ser seguida com citologia semestral na unidade secundária. Após dois anos com exames semestrais normais, a paciente deve retornar ao rastreamento trienal.

Quando indicada a excisão tipo 3 (ver quadro “Saiba Mais”), deve-se preferir uma técnica que produza um espécime íntegro e adequado para avaliação histopatológica.

• **Situações especiais em pacientes com AGC na citologia:**

- **Mulheres até 25 anos, na pós-menopausa e imunossuprimidas:** devem ser investigadas da mesma forma que as demais mulheres.

- **Gestantes:** devem ser investigadas da mesma maneira, exceto pelo estudo endometrial, que não é factível. A biópsia do colo do útero deverá ser realizada apenas na suspeita de doença invasiva.

• **LIE-BG ou LSIL ou LESÃO INTRAEPITELIAL DE BAIXO GRAU:** a prevalência de LSIL foi de 0,8% de todos os exames citopatológicos realizados no Brasil, em 2013. Considerando-se apenas os exames anormais, a prevalência de LSIL foi de 27,6%, representando o segundo diagnóstico citopatológico mais frequente e demandando investigação ou acompanhamento adicionais, precedida apenas pela categoria ASC-US.

A LSIL representa a manifestação citológica da infecção causada pelo HPV, altamente prevalente e com potencial de regressão frequente, especialmente em mulheres com menos de trinta anos. Os estudos que buscam estabelecer o risco de progressão e a probabilidade de

regressão de atipias citológicas sofrem de várias limitações, relacionadas ao tamanho amostral e ao teste diagnóstico, pois, se baseado na citologia, têm limitações de acurácia e, se baseado em biópsia, porque esta pode mudar a história natural da doença. Uma metanálise de estudos publicados após 1970 estimou que 47,4% das LSIL regredem após 24 meses, porém, mais importante, apenas 0,2% das mulheres com este diagnóstico citológico evoluem para o carcinoma invasor.

As recomendações preconizadas internacionalmente para a conduta inicial de pacientes com diagnóstico citopatológico de LSIL variam entre o encaminhamento imediato para a colposcopia, a repetição da citologia em intervalos variáveis, com encaminhamento para colposcopia caso o resultado subsequente mantenha LSIL ou apresente outras atipias, e a realização do teste de detecção de DNA-HPV, com encaminhamento para colposcopia caso o resultado seja positivo.

O encaminhamento imediato para colposcopia como conduta inicial de pacientes com diagnóstico citológico de LSIL é apoiado no argumento de que há, nesses casos, a possibilidade da presença de lesões mais graves. Contudo, essa conduta desconsidera a história natural da infecção pelo HPV, que embasa o adiamento da investigação, evitando o sobrediagnóstico ou sobretratamento induzido pela abordagem de lesões que tendem à regressão espontânea.

➔ **Recomendações:** mulheres com diagnóstico citopatológico de LSIL devem repetir o exame citopatológico em seis meses na unidade de atenção primária. Processos infecciosos ou atrofia genital identificados devem ser tratados antes da nova coleta. Se a citologia de repetição for negativa em dois exames consecutivos, a paciente deve retornar à rotina de rastreamento citológico trienal na unidade de atenção primária. Se uma das citologias subsequentes no período de um ano for positiva, encaminhar à unidade de referência para colposcopia.

À colposcopia, se presentes achados anormais no colo do útero, deve-se realizar a biópsia. Presente NIC II/III ou câncer deve-se seguir conduta específica. Caso presente NIC I, a paciente deverá ser mantida em seguimento citológico. Quando presentes achados menores, a biópsia poderá ser dispensada, considerando-se outros fatores como idade menor do que trinta anos, rastreamento prévio negativo e ausência de história de doença cervical pré-invasiva (NIC II/III). As pacientes não submetidas à biópsia devem ser seguidas com citologia em doze meses até dois exames seguidos negativos, seguindo-se conduta específica a partir dos resultados subsequentes. Considerando-se a alta possibilidade de sobretratamento e efeitos adversos, o método “Ver e Tratar” é inaceitável nas mulheres com citologia de LSIL.

Na ausência de achados colposcópicos anormais no colo e na vagina, é recomendado

repetir a citologia. A nova citologia deverá ser realizada a cada seis meses em mulheres com mais de trinta anos ou anualmente, nas mulheres até trinta anos. Caso o exame citopatológico seja negativo em dois exames seguidos, a mulher deve retornar à rotina de rastreamento citológico trienal. Mantido o diagnóstico citopatológico de LSIL, a mulher deverá ser mantida em seguimento citológico até que os exames retornem à normalidade. Caso, neste seguimento, seja obtido um diagnóstico mais relevante (ASC-H, HSIL, AGC ou câncer), a conduta deverá ser definida em função do novo resultado. Na persistência de LSIL por 24 meses, a mulher deve ser reencaminhada para colposcopia.

Na persistência de NIC I por 24 meses, a manutenção do seguimento ou o tratamento são aceitáveis, sendo recomendada a individualização considerando a idade, paridade e preferências da paciente. Se a opção for pelo tratamento, nos casos de JEC visível e a menos de um centímetro no canal (ZT tipo 1 ou 2) – ver quadro “Saiba Mais” – pode-se optar por métodos destrutivos (eletrocauterização, criocauterização ou laserterapia) ou excisão tipo 1 ou 2. Quando a decisão for tratar e a ZT for tipo 2 (com JEC além do primeiro centímetro do canal) ou 3, a indicação de um procedimento excisional (excisão tipos 2 ou 3) deve ser criteriosamente avaliada frente ao risco obstétrico.

• Situações especiais em pacientes com LIE-BG na citologia:

- **Mulheres até 25 anos:** nesta faixa etária existem evidências de maior incidência, maior probabilidade de regressão de LSIL e raridade de lesões invasivas, o que vem norteando recomendações de conduta mais conservadora. Nesse grupo de pacientes, foi observada regressão de LSIL em 60% dos casos num período de doze meses e de até 92% em três anos. Tal fato, aliado a possíveis danos decorrentes da investigação e tratamento de lesões intraepiteliais, demonstra que a conduta deve ser expectante e menos invasiva.

A alta prevalência de infecção pelo HPV em adolescentes exclui a utilização de testes de detecção de DNA-HPV na prática assistencial. Cerca de 90% das infecções por HPV na adolescência são transitórias, e o HPV não é mais detectado em até dois anos. Recomendações internacionais têm sido modificadas no sentido de evitar tratamentos desnecessários.

Apesar de as mulheres até esta idade não fazerem parte da faixa etária para o rastreamento do câncer do colo do útero, as recomendações a seguir pretendem orientar os profissionais a como lidar com esta situação.

Neste contexto, mulheres com até 25 anos, caso tenham sido submetidas ao exame citopatológico e apresentem alterações citológicas compatíveis com LSIL, devem repetir a citologia em três anos. Caso se mantenha essa atipia, deverão manter seguimento citológico

trienal. No caso de novo exame normal, reiniciar rastreamento aos 25 anos. A qualquer momento, caso apresentem citologia com alterações mais graves, deverão ser encaminhadas para colposcopia.

Frente ao diagnóstico histológico de NIC I, o tratamento deve ser evitado e mantido o seguimento citológico trienal até que completem os 25 anos. A partir desta idade, devem ser conduzidas como as demais mulheres. Métodos excisionais não estão indicados antes dos 25 anos.

- **Gestantes:** as alterações fisiológicas que ocorrem durante a gestação podem dificultar a interpretação dos achados, requerendo maior experiência por parte dos colposcopistas. Os achados colposcópicos durante a gestação tendem a ser classificados como maiores e a presença de decíduose pode levar a sobrediagnóstico e sobretratamento. Considerando suas limitações durante a gestação, especialistas na área recomendam que a colposcopia não deve ser realizada durante a gestação de mulher com LSIL. Qualquer abordagem diagnóstica deve ser feita após três meses do parto.

- **Mulheres na pós-menopausa:** essas mulheres, em razão da deficiência de estrogênio, apresentam alterações celulares no colo uterino e vagina, que podem acarretar resultados falso-positivos da citologia. A terapia por meio de estrogênio tópico melhora a qualidade desse exame. Mulheres na pós-menopausa com diagnóstico citopatológico de LSIL devem ser conduzidas como as demais mulheres, mas a segunda coleta deve ser precedida de tratamento da colpíte atrófica, quando presente.

- **Imunossuprimidas:** as evidências de maior prevalência de lesões precursoras e câncer nessas mulheres têm levado a recomendações de que, diante de qualquer anormalidade citológica, mulheres imunossuprimidas devem ser encaminhadas imediatamente para colposcopia.

Mulheres imunossuprimidas, como as infectadas pelo HIV, em situação de imunocomprometimento ou em uso de imunossuppressores, devem ser encaminhadas para colposcopia após o primeiro exame citopatológico mostrando LSIL.

Quando indicado o tratamento, deve ser excisional. O seguimento pós-tratamento deve ser citológico anual e poderá incluir e colposcopia a critério do serviço.

• **LIE-AG ou HSIL ou Lesão Intraepitelial de Alto Grau:** a prevalência deste diagnóstico citopatológico no Brasil foi de 0,26% de todos os exames realizados e de 9,1% de todos os exames alterados em 2013. Cerca de 70 a 75% das mulheres com laudo citopatológico de lesão intraepitelial escamosa de alto grau apresentam confirmação histopatológica deste grau de doença e em 1 a 2%, de

carcinoma invasor. Dados da literatura evidenciam a necessidade de tratamento das lesões pré-invasivas para impedir sua progressão para o câncer. Os métodos de escolha para a abordagem dessas lesões têm sido os excisionais, pois, além de permitirem diagnosticar os casos de invasão não detectados pela citologia ou pela colposcopia, servem de tratamento quando a lesão é intraepitelial.

No Brasil, o tratamento excisional ambulatorial é chamado de Exérese da Zona de Transformação – EZT, (em inglês LLETZ – *Large Loop Excision of the Transformation Zone* ou LEEP – *Loop Electrosurgical Excision Procedure*), realizado sob visão colposcópica e anestesia local. Está indicado para doença ectocervical ou quando a Junção Escamocolunar (JEC) não ultrapassa o primeiro centímetro do canal endocervical.

A partir da nova Nomenclatura Colposcópica – IFCPC-RIO 2011 (ver quadro “Saiba Mais”), os procedimentos excisionais passaram a ser denominados excisões dos tipos 1, 2 ou 3, na dependência da profundidade de tecido que é determinada pelo tipo de Zona de Transformação (ZT tipos 1, 2 ou 3).

A prática considerada mais efetiva é conhecida como “Ver e Tratar”. Nesse caso, o tratamento é ambulatorial e pode ser feito na primeira consulta. Isso reduz o tempo entre a captação e o tratamento dessas mulheres, podendo garantir menos perdas no seguimento. Esse método foi considerado viável e com boa aceitabilidade, quando comparado à conduta com biópsia prévia. Uma preocupação com a adoção desse método é o sobretratamento. Quando realizada em mulheres com diagnóstico citológico de HSIL, colposcopia adequada evidenciando achados maiores, JEC visível e no máximo até o primeiro centímetro do canal endocervical (ZT tipo 1), lesão restrita ao colo e ausência de suspeita de invasão ou doença glandular tem reduzido o risco de histologia negativa.

Esta discrepância de proporção de histologias negativas quando se utiliza o “Ver e Tratar” está coerente com a variabilidade de desempenho da citologia e da colposcopia, exames reconhecidamente dependentes do examinador. Assim, onde a citologia tem bom desempenho e a colposcopia é realizada por profissional experiente, tem-se baixa probabilidade de histologia negativa. Onde isso não está garantido, pode-se ter um percentual inaceitável de histologias negativas.

Outra questão refere-se ao risco de lesão intraepitelial cervical de alto grau entre mulheres com colposcopia sem achados anormais e JEC não visível ou parcialmente visível (ZT tipo 3). Nesta situação a lesão pode estar no canal endocervical ou na vagina, mas também pode representar um resultado falso-positivo.

➔ **Recomendações:** mulheres que apresentarem laudo citopatológico de HSIL deverão

ser encaminhadas à unidade de referência para realização de colposcopia. A repetição da citologia é inaceitável como conduta inicial. Quando a colposcopia mostrar-se inadequada devido a processos inflamatórios ou qualquer outra situação que inviabilize a sua realização, esta deverá ser realizada assim que possível.

Na presença de achados maiores, JEC visível (ZT tipos 1 ou 2), lesão restrita ao colo e ausente suspeita de invasão ou doença glandular deverá ser realizado o “Ver e Tratar”, ou seja, a excisão tipo 1 ou 2 (ver quadro “Saiba Mais”), de acordo com o tipo da ZT. Em locais em que não esteja garantida a qualidade da citologia ou quando o colposcopista não se sentir seguro quanto à relevância dos achados, a biópsia será aceitável.

Quando a abordagem “Ver e Tratar” não for possível devido a processo inflamatório ou outras contraindicações temporárias, esta deverá ser realizada logo após a sua correção. Nos casos em que esse método estiver indicado, a biópsia de colo não é recomendada.

Na colposcopia com JEC não visível ou parcialmente visível (ZT tipo 3) e achados maiores, deverá ser realizada excisão tipo 3. Em mulheres jovens, todos os esforços para tentar expor a JEC devem ser empreendidos.

Na colposcopia com JEC visível e achados menores realizar biópsia. Quando o resultado da biópsia for compatível com NIC II/III, realizar excisão tipo 1 ou 2 conforme o tipo de ZT. Se a biópsia for negativa ou apresentar diagnóstico de NIC I, deve-se repetir a citologia e a colposcopia em seis meses a contar do dia da realização da biópsia e adotar conduta específica de acordo com o novo laudo citopatológico.

Na colposcopia com JEC não visível ou parcialmente visível e achados menores, a biópsia será opcional e o canal deverá ser investigado. A ausência de lesão vaginal deve ser assegurada. Caso a avaliação do canal endocervical mantenha a suspeita de lesão pré-invasiva ou invasiva, realizar excisão tipo 3. Caso negativo ou LSIL/NIC I, repetir a citologia e colposcopia em seis meses.

Na colposcopia com achados sugestivos de invasão, realizar biópsia. Caso o diagnóstico histopatológico seja de doença invasiva ou microinvasiva, a paciente deverá ser conduzida conforme recomendação específica. Caso a biópsia apresente resultado diferente, realizar excisão conforme o tipo de ZT.

À colposcopia sem achados colposcópicos anormais, independente da visão da JEC, a ausência de lesão vaginal deve ser assegurada. Se possível, solicitar revisão de lâmina, de preferência por outro profissional.

Nos casos em que a revisão de lâmina for possível, o seu resultado deverá substituir o

resultado anterior. Mantido o diagnóstico de HSIL, sem achados anormais, se a JEC não for visível ou parcialmente visível (ZT tipo 3), deve-se investigar o canal endocervical. Caso a avaliação do canal endocervical mantenha a suspeita de lesão pré-invasiva ou invasiva realizar excisão tipo 3. Se o resultado dessa investigação for negativo ou LSIL/NIC I, repetir a citologia e colposcopia em seis meses. Caso a JEC seja visível, uma nova citologia deverá ser realizada em seis meses.

Ainda nos casos sem achados anormais, se a citologia realizada em seis meses apresentar o mesmo resultado (HSIL), assegurada inexistência de lesão vaginal, deve-se realizar procedimento excisional de acordo com o tipo de ZT. Caso o resultado da citologia de seis meses seja negativo (normal), deve-se manter controle citológico semestral na unidade secundária. Após dois exames negativos, a mulher poderá retornar ao rastreamento trienal. A colposcopia poderá ser adicionada durante esse seguimento para rever a impressão inicial. A informação de que se trata de uma amostra para seguimento de citologia anterior positiva deve ser registrada nos pedidos de exame.

• Situações especiais em pacientes com LIE-AG na citologia:

- **Mulheres até 25 anos:** esta população apresenta elevada prevalência de infecção pelo HPV, no entanto, mostra baixa incidência de HSIL e de carcinoma invasor.

Estudos mostram que a história natural da NIC II nesta população está muito próxima daquela da NIC I. Em doze meses de seguimento de NIC II em adolescentes e mulheres jovens, é observada probabilidade de regressão em torno de 60% em alguns estudos, mas pode chegar até 75% em três anos de seguimento.

A regressão de NIC III também tem sido observada em adolescentes ou mulheres jovens e tem motivado recomendações mais conservadoras. Entre elas, tem sido sugerida a possibilidade de tratamentos destrutivos. Estes têm mostrado a mesma eficácia que os excisionais, desde que seja atingida a base de glândulas. Isso inclui a eletrocauterização, a crioterapia e a destruição a *laser*, porém estas têm a desvantagem de não fornecer informação quanto ao tratamento da totalidade da lesão ou existência de microinvasão ou invasão não suspeitada ou diagnosticada por biópsia⁴⁰, o que é muito raro nessa faixa etária. Tratamentos destrutivos têm sido recomendados quando não há suspeita de lesão invasiva ou glandular, a lesão é completamente visível e não se estende ao canal endocervical.

Mulheres até esta idade não estão incluídas na faixa etária alvo do rastreamento do câncer de colo do útero, mas é importante orientar os profissionais quanto às condutas adequadas nesta situação, para reduzir a probabilidade de malefícios decorrentes de procedimentos diagnósticos e terapêuticos desnecessários, principalmente relacionados à função reprodutiva.

- **Gestantes:** a colposcopia pode ser realizada em qualquer época da gestação. A biópsia pode ser realizada com segurança, não havendo risco de eventos adversos sobre a gestação, existindo apenas maior probabilidade de sangramento. As lesões de alto grau detectadas na gestação possuem mínimo risco de progressão para invasão e algum potencial de regressão após o parto. Por essa razão, a reavaliação colposcópica e citológica durante a gravidez poderá desencadear intervenções desnecessárias.

Assim, diante de exame citopatológico mostrando HSIL, encaminhar a gestante para unidade de referência em colposcopia. Realizar biópsia, caso a colposcopia apresente achados sugestivos de invasão. Se o resultado histopatológico revelar invasão, encaminhar a mulher para tratamento na unidade terciária. Caso o resultado evidencie NIC II/III, a mulher deverá ser reavaliada noventa dias após o parto. Caso a biópsia revele NIC I ou for negativa, deve seguir recomendação específica. Caso não tenha sido realizada biópsia, dever-se-á realizar uma nova citologia em noventa dias após o parto. Não há contraindicação ao parto vaginal para essas gestantes.

- **Mulheres na pós-menopausa:** o exame citopatológico pode ter pior desempenho diagnóstico neste grupo de mulheres devido à atrofia, o que resulta em diminuição do número de células ectocervicais e endocervicais disponíveis para a amostragem.

A conduta para pacientes na menopausa é a mesma para as demais mulheres. Com o objetivo de melhorar tanto o exame colposcópico quanto o novo exame citopatológico, deve-se administrar previamente estrogênio tópico.

- **Imunossuprimidas:** mulheres imunossuprimidas, especialmente as infectadas pelo HIV, têm maior chance de desenvolver lesão intraepitelial escamosa cervical e de apresentar maior frequência de recidiva após o tratamento.

A conduta inicial para pacientes imunossuprimidas com exame citopatológico de HSIL é o encaminhamento para colposcopia, e a investigação deverá ser a mesma já descrita para as mulheres imunocompetentes. Todavia, como este grupo tem maior risco de recidiva, a continuação do seguimento citopatológico após tratamento de NIC II/III deverá ser anual durante toda a vida.

Nessas mulheres, considerando limitações dos tratamentos destrutivos e maior risco de recorrência, quando necessário tratamento, deve-se preferir o excisional.

- **Histerectomizadas:** mulheres submetidas à histerectomia com história de tratamento prévio para NIC II/III apresentam risco de desenvolver Neoplasia Intraepitelial Vaginal (NIVA) em 1 a 4% dos casos e de câncer de vagina em 0,6%.

Neste contexto, pacientes com história de tratamento prévio de NIC II/III com margens livres deverão ser submetidas a exame citopatológico em seis e doze meses após a histerectomia. Se ambos os exames forem negativos, o rastreamento citológico deverá ser trienal independentemente da idade.

No caso de margens comprometidas ou na ausência dessa informação, o seguimento deverá ser feito com exame citopatológico e colposcopia semestrais nos primeiros dois anos. Após os dois primeiros anos, o seguimento deverá ser feito com a citologia de forma isolada anualmente até cinco anos. Após esse período, assegurada a inexistência de lesão residual, a mulher deverá retornar para o rastreamento citológico trienal na unidade básica de saúde, independentemente da idade.

Em ambas as situações, a época da interrupção do rastreamento deve ser decidida pelo médico assistente, considerando o baixo risco de lesão vaginal e o desconforto introduzido pelo avanço da idade. A história de doença intraepitelial tratada deve ser informada no pedido do exame citopatológico.

● **ADENOCARCINOMA *IN SITU* E INVASOR:** a prevalência do diagnóstico citopatológico de Adenocarcinoma *In Situ* (AIS) ou invasor no Brasil foi menor do que 0,01% entre todos os exames realizados em 2013, e ocorreu em 0,29% de todos os exames alterados nesse ano. Todavia, 50% dos casos de AIS podem coexistir com lesões escamosas pré-invasivas ou carcinoma invasivo, o que pode dificultar o diagnóstico, já que os fatores de risco para AIS são semelhantes àqueles para as doenças pré-invasivas escamosas. Cerca de 48 a 69% das mulheres com laudo citopatológico sugestivo de adenocarcinoma *in situ* apresentam confirmação da lesão no exame de histopatologia e, dessas, 38% apresentam laudo de invasão.

Em cerca de 5 a 15% dos casos de AIS as lesões são multifocais. Ademais, as lesões podem não ser contíguas, implicando no fato de que, mesmo se as margens mostrarem-se livres de doença em espécimes obtidos por conização, não há garantia de que a lesão tenha sido totalmente extirpada. Com base nesse risco, a maioria dos autores recomenda a histerectomia total como tratamento definitivo em pacientes com prole completa. No entanto, a conização pode ser suficiente para o tratamento de AIS em pacientes sem prole constituída e cone com margens livres.

Em relação à avaliação endometrial em mulheres com diagnóstico citológico de adenocarcinoma *in situ* ou invasor do colo uterino, a *American Society for Colposcopy and Cervical Pathology* – ASCCP recomenda a avaliação endometrial em conjunção com a colposcopia e a amostragem endocervical para todas as mulheres acima de 35 anos de idade e para as mais jovens com risco de câncer do endométrio.

A Ultrassonografia Transvaginal (USGTV) tem demonstrado utilidade para o diagnóstico de

doenças endometriais na pós-menopausa. Contudo, alguns autores têm questionado seu valor nas mulheres em idade reprodutiva, pois pode ter menor sensibilidade em diagnosticar a doença endometrial nessas mulheres. Nas mulheres na perimenopausa e pós-menopausa, a histeroscopia com biópsia parece ser o melhor exame para diagnosticar hiperplasia endometrial. Independentemente da idade, a USGTV apresenta menor acurácia do que a histeroscopia no diagnóstico de doença endometrial.

O teste de DNA-HPV negativo para tipos oncogênicos pode ser útil para identificar mulheres com maior risco de doença endometrial que cervical, sobretudo em pacientes acima de cinquenta anos de idade. Adicionalmente, o teste DNA-HPV negativo após o tratamento identifica pacientes com menor risco de persistência e de recidiva de AIS. No entanto, risco *per se* não dispensa a avaliação endometrial, nem é suficiente para estabelecer uma conduta diagnóstica ou terapêutica.

Existe controvérsia quanto à possibilidade de uso de técnicas eletrocirúrgicas para tratamento excisional de doença pré-invasiva glandular devido a relatos de danos térmicos significativos, dificultando a análise das margens cirúrgicas. Ainda, a conização com bisturi mostra proporção mais elevada de margens livres quando comparada com a eletrocirurgia. No entanto, pode-se realizar a conização com eletrocirurgia, desde que se obtenha um espécime intacto e com margens cirúrgicas interpretáveis.

Não foram encontradas evidências práticas de seguimento após tratamento do AIS que ofereçam maior efetividade.

➔ **Recomendações:** mulheres com exame citopatológico sugestivo de adenocarcinoma *in situ* ou invasor devem ser encaminhadas para colposcopia na atenção secundária. Estas pacientes terão indicação de excisão tipo 3, exceto se, à colposcopia, forem observados achados sugestivos de invasão. Nesta situação, a biópsia deve ser realizada. Caso o diagnóstico histopatológico confirme esta suspeita, encaminhar para atenção terciária (alta complexidade). Caso a biópsia seja negativa ou tenha outro diagnóstico que não de doença invasiva, a indicação de conização do colo uterino deve ser mantida. A escolha da técnica de excisão deve considerar a necessidade de fornecer um espécime único e com margens adequadas para avaliação.

É recomendável a avaliação endometrial em pacientes com 35 anos ou mais. Abaixo dessa idade, a investigação endometrial deverá ser realizada se presente sangramento uterino anormal ou condições sugestivas de anovulação crônica.

O resultado de AIS no espécime de excisão indica a histerectomia simples, exceto nas pacientes com prole incompleta, para as quais a conização poderá ser considerada suficiente. Na eventualidade de margens comprometidas no espécime cirúrgico e mulher com prole completa, uma nova

excisão deverá ser realizada, sempre que possível, para excluir doença invasiva. No diagnóstico de câncer, a mulher deve ser encaminhada para unidade terciária (alta complexidade).

Nos casos em que a excisão tipo 3 for considerada tratamento (prole incompleta) e o exame histopatológico da peça cirúrgica mostrar margens livres de doença ou comprometidas por NIC I, a mulher deverá ser submetida à citologia seis e doze meses após o procedimento. A colposcopia poderá ser realizada a critério do serviço. Depois, o seguimento deverá ser feito com a citologia de forma isolada anualmente até cinco anos do procedimento. Após esse período, assegurada a inexistência de lesão residual, a mulher deverá retornar para o rastreamento citológico trienal na unidade básica de saúde. A história de doença intraepitelial tratada deve ser informada no pedido do exame citopatológico. Na evidência de lesão residual

ou recorrente, a mulher deverá ser conduzida da mesma forma quando da lesão inicial ou tratada com histerectomia. As pacientes histerectomizadas devem manter seguimento citológico anual por cinco anos e trienal a seguir.

• **Situações especiais em pacientes com Adenocarcinoma *in situ*/Invasor na citologia:**

- **Mulheres até 25 anos, na pós-menopausa e imunossuprimidas:** devem ser investigadas da mesma forma que as demais mulheres.

- **Gestantes:** devem ser investigadas da mesma maneira, exceto pelo estudo endometrial, que não é factível. A biópsia do colo do útero deverá ser realizada apenas na suspeita de doença invasiva e o procedimento excisional, caso indicado, deverá ser realizado noventa dias após o parto.

SAIBA MAIS...

• **AValiação do Canal Endocervical:** em várias situações nas recomendações anteriores há a indicação de investigação da endocérvice, o que pode mudar a conduta, indicando uma conização ou seguimento. Considerando as evidências extraídas dos ensaios clínicos encontrados que compararam o desempenho da curetagem endocervical frente ao escovado endocervical, se conclui que ambas as técnicas têm desempenho diagnóstico semelhante quando se obtêm espécimes adequados para análise em mulheres sem lesões macroscópicas e sem doença ou procedimento cervical prévio. Também não se encontraram evidências de dano às gestantes submetidas à curetagem endocervical, mas existe consenso de que esse procedimento deve ser evitado nessa situação. Já para o escovado, não se encontraram objeções.

➔ **Recomendações:** nas situações em que for necessária a avaliação do canal endocervical antes de indicar uma conização, é preferível a utilização do escovado endocervical para exame citopatológico por menor probabilidade de material inadequado para exame. O escovado endocervical deve ser realizado de forma cuidadosa, introduzindo todas as cerdas da escova e rodando por três a cinco giros por toda a extensão do canal. Na solicitação do exame, deve ser enfatizada a indicação orientando o citopatologista para a suspeita diagnóstica e justificando a possível ausência de epitélio escamoso.

Nos serviços com boa experiência em obter material de curetagem endocervical com pequena proporção de espécimes inadequados, este procedimento poderá ser uma alternativa, embora produza mais desconforto na paciente. Nessa opção, todo o material obtido deve ser depositado no formol, sem qualquer procedimento com o objetivo de separar o material tecidual de coágulos. A curetagem endocervical deve ser evitada em gestantes.

• **MEDIDAS PARA AVALIAR A VISÃO DA JUNÇÃO ESCAMOCOLUNAR (JEC):** As lesões intraepiteliais cervicais são, na maioria das vezes, visíveis à colposcopia em toda sua extensão, especialmente em pacientes jovens. A proporção de lesões localizadas no canal endocervical aumenta com a idade, uma vez que a JEC e a ZT movem-se em direção ao interior do canal no climatério.

A ZT tem sido reconhecida como a região preferencial para as lesões pré-invasivas do colo uterino. Dessa maneira é de suma importância ver a JEC em sua toda a sua circunferência.

A frequência de colposcopias em que a JEC não é completamente visível varia de 4 a 53% dos exames, sendo influenciada pela experiência do colposcopista, idade da paciente e a idade de instalação da menopausa. A dificuldade na visão completa da JEC em pacientes com anormalidades citológicas leva em algumas situações à conização diagnóstica. No entanto, a possibilidade de examinar o canal endocervical e se ver a JEC nestas situações poderia evitar esse procedimento, ou adaptar a profundidade do cone à extensão da lesão dentro do canal.

Algumas manobras durante o exame colposcópico podem expor a JEC e lesões endocervicais, tais como maior abertura do espéculo ou pressão por meio de pinça na transição entre colo e vagina, entre outras.

➔ **Recomendações:** na situação em que a JEC não é visível, ou parcialmente visível, é recomendável a realização das seguintes manobras durante o exame colposcópico: maior abertura do espéculo ou pressão por meio de pinça na transição entre o colo e a vagina; retirada do muco cervical ou sua introdução no canal por meio de *swab* ou bola de algodão, embebida por ácido acético; uso de espéculos

endocervicais (pinças de Mencken ou Kogan) ou uso dos ramos de uma pinça de dissecação longa ou Cheron.

Quando essas manobras não são suficientes, é recomendável o uso de estrogênios: estradiol 1 ou 2 mg ou estrogênios conjugados 0,625 mg por via oral por até dez dias ou vaginal (estrogênios conjugados 0,625 mg) entre cinco e quatorze dias antes de uma nova colposcopia.

Em função da falta de evidências adequadas ou presença de efeitos indesejados, não são recomendadas técnicas como a dilatação higroscópica do canal (uso de laminárias) ou uso do misoprostol (oral ou tópico).

• **TIPOS DE EXCIÇÃO:** a constatação de que alguns termos têm sido usados indistintamente para procedimentos excisionais diferentes motivou a inclusão de uma classificação de tipos de excisão em função de cada tipo de ZT na nova nomenclatura colposcópica recomendada pela IFPCPC a partir de 2011.

No Brasil se observa certa confusão entre os termos CAF e conização. O termo CAF (Cirurgia de Alta Frequência), introduzido no final dos anos 1980, serviu para popularizar o método de excisão da ZT com Junção Escamocolunar (JEC) visível e até o primeiro centímetro do canal. Esse termo foi utilizado em material para orientação profissional preparado pela ABPTGIC e mantido nas diretrizes brasileiras de 2006. Todavia, o termo CAF passou a ser utilizado indistintamente para biópsias e, com a disseminação de técnicas de conização por eletrocirurgia, tornou-se muito difícil saber qual o procedimento realizado quando havia o relato de uma mulher ter sido submetida a uma CAF. Para disciplinar o uso desses termos, o Ministério da Saúde definiu, em 2010, que o tratamento excisional ambulatorial deveria ser chamado de Exérese da Zona de Transformação (EZT). Qualquer outra abordagem que tenha por objetivo reti-

rar a ZT endocervical era denominada conização, independentemente do método utilizado para sua realização (por eletrocirurgia, por laser ou bisturi convencional).

Além da confusão de termos, existe evidência consistente de que a excisão incompleta, suposta a partir da verificação de margens cirúrgicas comprometidas por doença pré-invasiva, é o fator prognóstico mais relevante para doença residual ou recorrente, o que levou Prendiville a propor um tipo de excisão para cada tipo de zona de transformação, em uma tentativa de diferenciar os procedimentos excisionais e assegurar a excisão completa da zona de transformação. Posteriormente, a nova nomenclatura colposcópica internacional, adotada nessa versão das Diretrizes, mencionou três tipos de excisão: 1, 2 e 3, definidas conforme o tipo de zona de transformação.

Tipos de Zona de Transformação

A EZT, procedimento destinado a tratar a doença ectocervical ou que não se estende mais de 1 cm no canal endocervical é classificada por Prendiville como excisão do tipo 1.

Para tratar a doença que ocupa uma ZT do tipo 2, é necessário retirar maior porção do canal endocervical, o suficiente para ultrapassar a JEC, o que usualmente será obtido com excisão de profundidade entre 1,5 e 2,0 cm, sendo então denominada excisão do tipo 2.

Quanto às ZT do tipo 3, é necessária maior profundidade de excisão. Segundo alguns autores, a quase totalidade das NIC III situa-se até o segundo centímetro do canal, incluindo as glandulares. Essa observação foi reforçada por outro estudo, que observou que em 99% dos casos essas lesões situam-se no primeiro centímetro do canal. Dessa forma, para excisar uma ZT do tipo 3, a recomendação é para se retirar entre 2 e 2,5 cm de canal, o que caracteriza uma excisão do tipo 3.

Tipos de Zona de Transformação



SAIBA MAIS SOBRE OS FLUXOGRAMAS DE RECOMENDAÇÕES DE CONDUITAS NOS ACHADOS CITOLÓGICOS

Acesse nosso *site* na seção bônus. Os principais fluxogramas de acompanhamento e conduta encontram-se disponíveis para consulta. Não custa nada dar uma “olhadinha” neles.



ATENÇÃO

**DÚVIDA FREQUENTE:
ASC-US É CONSIDERADO UMA
LIE-BG?**

ASC-US

O termo atípias de significado indeterminado (do inglês *ASC-US – Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance*) foi introduzido na classificação Bethesda, sendo definido como achados citológicos caracterizados pela presença de alterações celulares insuficientes para o diagnóstico de lesão intraepitelial (*National Cancer Institute, 1989*).

Como a nova categoria apresentava limitações por não definir se as alterações citológicas eram reparativas ou neoplásicas, houve uma revisão dessa classificação em 2001. Essa categoria foi reclassificada em “ASC-US” – células escamosas atípicas de significado indeterminado e “ASC-H” – células escamosas atípicas não podendo se excluir lesão de alto grau (*SOLOMON et al, 2002*).

Essa subclassificação foi discutida e adotada pela Sociedade Brasileira de Citopatologia a partir de 2002, com as seguintes categorias: células escamosas atípicas de significado indeterminado possivelmente não neoplásico, em correspondência com a classificação ASC-US de Bethesda, e em células escamosas atípicas de significado indeterminado em que não se pode afastar lesão de alto grau, correspondendo a ASC-H.

Baseando-se na correlação com doença de baixa gravidade para a maioria das mulheres, uma conduta conservadora no ASC-US, pouco invasiva, é recomendável, como já foi mencionado. Diante de um resultado de exame citopatológico de ASC-US, a conduta na mulher com trinta anos ou mais será a repetição do exame citopatológico em um intervalo de seis meses, precedida, quando necessário, do tratamento de processos infecciosos e de melhora do trofismo genital, com preparo estrogênico após a menopausa, na Unidade de Atenção Primária. Para as mulheres com idade inferior a trinta anos, a repetição da colpocitologia está recomendada no intervalo de doze meses.

LIE-BG

Esse termo designa a lesão de baixo potencial oncogênico (1%) e corresponde às alterações nucleares leves e pequena perda da diferenciação. Assim, a LIE-BG deve ser encarada, geralmente, como expressão de uma infecção pelo HPV sem potencial oncogênico.

Mulheres com esse diagnóstico citopatológico devem repetir o exame citopatológico em seis meses na Unidade de Atenção Primária. Processos infecciosos ou atrofia genital identificados devem ser tratados antes dessa nova coleta. Se a citologia de repetição for negativa em dois exames consecutivos, a paciente deve retornar à rotina de rastreamento citológico trienal na Unidade de Atenção Primária. Se qualquer citologia subse-

quente for positiva, encaminhar à Unidade de Referência para colposcopia.

Pelos motivos expostos, o ASC-US não é considerado uma LIE-BG, embora a conduta recomendada seja a mesma das LIE-BG.

COLPOSCOPIA

COLPOSCOPIA + BIÓPSIA

PERGUNTAS PRÁTICAS:

➔ **EM QUE CONSISTE A COLPOSCOPIA?** Consiste na visualização do colo uterino através do colposcópio, após a aplicação de ácido acético a 5% (entre 3 e 5% de acordo com o Manual do Ministério da Saúde) e lugol.

➔ **QUAL É A AÇÃO DO ÁCIDO ACÉTICO?** O ácido acético coagula as proteínas citoplasmáticas do epitélio alterado. Portanto, quanto mais proteínas, mais esbranquiçada fica a lesão. Este processo esconde a congestão do tecido conjuntivo. Por esta razão, é importante observar antes do ácido acético se há áreas avermelhadas que denotam neovascularização e se as mesmas tornam-se brancas após a ação do ácido acético (30-40 segundos após).

➔ **NO QUE CONSISTE O TESTE DE SCHILLER?** Este teste consiste na embrocção do colo uterino com uma solução iodo-iodetada (lugol). A finalidade deste teste é identificar áreas de epitélio escamoso desprovidas de glicogênio, que assumiram tonalidade suave de amarelo, denominado “amarelo-mostarda” com limites nítidos e contornos caprichosamente recortados à semelhança de mapa geográfico. Em contraposição, o restante do epitélio escamoso, rico em glicogênio, apresentará coloração marrom-escuro.

➔ **E QUAL É A AÇÃO DO LUGOL?** A finalidade do lugol é corar o epitélio. O lugol cora o glicogênio das células, tornando-as mais escuras quanto maior o teor dessa substância. As células normais do colo são ricas em glicogênio e tornam-se mais escuras, enquanto as células alteradas, que possuem baixo teor de glicogênio, são as que não se coram pelo lugol.

➔ **ENTÃO, QUANDO O TESTE DE SCHILLER É POSITIVO?** O teste de Schiller é positivo quando o iodo é negativo.

➔ **QUANDO UMA COLPOSCOPIA É CONSIDERADA SATISFATÓRIA?** A colposcopia é considerada satisfatória quando a JEC é visualizada. Quando isso não acontece, o exame é considerado indeterminado e o canal endocervical deve ser formalmente investigado. Inicialmente, pode ser empregado o uso de um afastador, instrumento para melhor avaliação da JEC. Se esta não é visualizada, o canal cervical deve ser avaliado pelo escovado endocervical ou pela curetagem do canal cervical ou através da histeroscopia.

| ACHADOS COLPOSCÓPICOS | |
|---|--|
| ACHADOS COLPOSCÓPICOS NORMAIS | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Epitélio escamoso original. • Epitélio colunar. | <ul style="list-style-type: none"> • Zona de transformação. |
| ACHADOS COLPOSCÓPICOS ANORMAIS | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Epitélio acetobranco tênue. • Epitélio acetobranco denso. (*) • Mosaico fino. • Mosaico grosseiro. (*) • Pontilhado fino. | <ul style="list-style-type: none"> • Pontilhado grosseiro. (*) • Iodo parcialmente positivo. • Iodo negativo. (*) • Vasos atípicos. (*) <p style="text-align: right;">(*) Alterações maiores.</p> |
| ACHADOS COLPOSCÓPICOS SUGESTIVOS DE CÂNCER INVASOR | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Superfície irregular, erosão ou ulceração. • Epitélio acetobranco denso. | <ul style="list-style-type: none"> • Pontilhado e mosaico amplos e irregulares. • Vasos atípicos. |
| ACHADOS COLPOSCÓPICOS INSATISFATÓRIOS | |
| <ul style="list-style-type: none"> • JEC não visível. • Inflamação ou atrofia intensas. | <ul style="list-style-type: none"> • Colo uterino não visível. |
| SIGNIFICADO DAS ALTERAÇÕES COLPOSCÓPICAS | |
| ACHADO | SIGNIFICADO |
| EPITÉLIO ACETOBRANCO | Área espessa do epitélio que se torna esbranquiçada após aplicação de ácido acético, refletindo imaturidade celular. |
| PONTILHADO VASCULAR | Pontos vermelhos finos ou grosseiros, frequentemente encontrados em áreas acetobranças, correspondentes a extremidades de vasos capilares. |
| MOAICO | Padrão anormal de pequenos vasos sanguíneos assemelhando-se a uma confluência de tijolos ou mosaico. Surgem também nas áreas acetobranças e possuem o mesmo significado dos vasos pontilhados. |
| VASOS ATÍPICOS | Vasos anormais (saca-rolhas, alça, forma de J), atípicos e irregulares, com cursos e padrões abruptos. É o achado colposcópico de maior suspeição de malignidade. Também apresentam mudanças bruscas de direção, irregularidade de calibre e <i>stops</i> bruscos. Geralmente, indicam invasão do estroma. |
| ORIFÍCIOS GLANDULARES COM HALO ESPESSADO | Todo orifício glandular se apresenta, após aplicação de ácido acético, com um pequeno halo branco que, quando saliente e espesso, configura um elemento de grave alteração. |



MEMORIZE

SIGNIFICADO DO TESTE DE SCHILLER POSITIVO

Um teste positivo não significa necessariamente a presença de lesão suspeita. O fator determinante é saber que tipo de imagem colposcópica está presente na área não corada.

ATENÇÃO: a interpretação do Teste de Schiller cai em prova?

- O teste é **positivo** quando o iodo é **negativo** (coloração amarelo-mostarda).
- O teste é **negativo** quando o iodo é **positivo** (coloração marrom-escuro).
- Um é o contrário do outro!!!

➔ **QUAL É A UTILIDADE DA COLPOSCOPIA?** Os achados colposcópicos normais são o epitélio escamoso original, o epitélio colunar e a zona de transformação. As variações de espessura, contorno, relevo, cor do epitélio e alterações vasculares constituem os elementos de avaliação colposcópica que as definem como alterações maiores e menores. O método permite a identificação da área acometida, sua extensão, orienta o local da biópsia, e contribui para planejar o tratamento adequado. Além disso, é eficaz no diagnóstico das lesões precursoras e nas fases mais incipientes do câncer invasor.

O quadro a seguir resume os achados colposcópicos. Você não precisa decorá-los, mas você tem que ter uma noção.



MEMORIZE

INDICAÇÕES DE COLPOSCOPIA

- Resultado citológico de LIE-AG.
- Duas citologias consecutivas com resultado citológico de ASC-US.
- Duas citologias consecutivas com resultado citológico de LIE-BG.
- Resultado citológico ASC-H.
- Resultado citológico de AGC (antigo AGUS) → O canal cervical tem que ser obrigatoriamente avaliado!
- Pacientes imunossuprimidas (HIV positivas, usuárias crônicas de corticoides) com lesões intraepiteliais de baixo grau na citologia.



NÃO ESQUEÇA

A visualização de um colo uterino de aspecto sugestivo de malignidade é uma indicação de encaminhamento direto à colposcopia com biópsia, mesmo na vigência de um estudo citopatológico negativo para malignidade, pois a coleta pode ter sido realizada em área necrótica que justificaria um resultado falso-negativo.



ATENÇÃO

INDICAÇÕES PARA AVALIAÇÃO DO CANAL ENDOCERVICAL

- Resultado citológico de AGC (antigo AGUS).
- Colposcopia insatisfatória (mais detalhes no tópico colposcopia).

HISTOPATOLÓGICO

O estudo histopatológico permanece como método diagnóstico padrão-ouro no diagnóstico das afecções cervicais. É ele que vai definir a conduta terapêutica.

O material para este estudo pode ser obtido por meio de biópsia incisional dirigida, biópsia em cone, curetagem endocervical ou biópsia excisional através de cirurgia de alta frequência. Imediatamente após sua exérese, as amostras devem ser submersas em solução fixadora (formol a 10%).

Na requisição do estudo histopatológico deve constar a identificação do procedimento cirúrgico realizado seguida pela descrição macroscópica da peça. A análise microscópica deve incluir a identificação da natureza da lesão (caráter benigno, pré-neoplásico ou neoplásico). Em caso de lesões pré-malignas ou malignas, é fundamental definir o grau de diferenciação, a extensão do tumor e as margens cirúrgicas.



MEMORIZE

CÂNCER DE COLO UTERINO

Para rastreio: **CITOLOGIA**.

Para confirmação diagnóstica: **HISTOLOGIA (biópsia)**.



ATENÇÃO

BIÓPSIA DIRIGIDA

Os achados colposcópicos normais são o epitélio escamoso original, o epitélio colunar e a zona de transformação. As variações de espessura, contorno, relevo, cor do epitélio e alterações vasculares, constituem os elementos de avaliação colposcópica que as definem como alterações maiores e menores.

Assim, a necessidade de realização de biópsia dirigida será direcionada pelos achados colposcópicos, ou seja, pela imagem colposcópica encontrada. Em geral, ela estará indicada nos seguintes achados:

- Alterações colposcópicas maiores, como epitélio acetobranco denso, mosaico grosseiro, pontilhado grosseiro, iodo negativo, vasos atípicos;
- Achados colposcópicos sugestivos de câncer invasor, como superfície irregular, erosão ou ulceração; epitélio acetobranco denso, pontilhado e mosaico amplos e irregulares, vasos atípicos.

O tripé citologia-colposcopia-histologia (**FIGURA 6**) é que vai definir a localização das lesões, seu grau histológico, sua extensão em profundidade e sua ocupação glandular. A conduta terapêutica depende totalmente dos resultados desta avaliação. Os métodos que permitem o estudo histopatológico são preferidos.

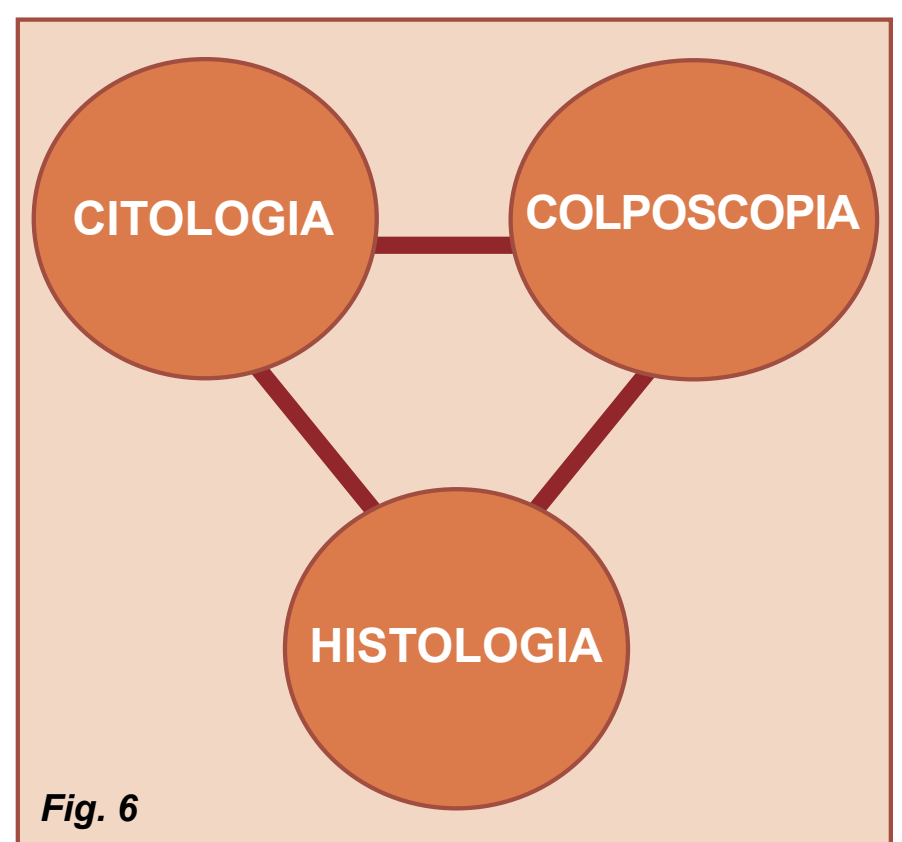


Fig. 6

PROPAGAÇÃO DO CÂNCER DE COLO UTERINO

O câncer de colo pode se propagar diretamente, por continuidade (vagina e corpo uterino) e contiguidade (paramétrios, paracolpos, bexiga e reto), e, indiretamente, por via linfática ou hemática.

➔ **Extensão direta por contiguidade:** inicialmente envolve a região paracervical e parametrial, propagando-se em direção à parede óssea. Pode causar obstrução ureteral, uropatia obstrutiva e hidronefrose. Em seguida, pode invadir a porção superior da vagina (50% dos casos) e, até mesmo, todo o seu restante. A extensão para a parede pélvica pode causar dor ciática ou dor lombar associada à hidronefrose. A disseminação para a bexiga e para o reto é incomum, mas pode acontecer em fases avançadas da doença, levando a achados como hematúria e hematoquezia.

➔ **Disseminação linfática:** segue um padrão ordenado e razoavelmente previsível. A propagação se faz inicialmente para o grupo primário (linfonodos paracervicais, parametriais, obturadores, ilíacos internos, externos e sacros) e, posteriormente, para o grupo secundário (ilíacos comuns, para-aórticos e inguinais). O envolvimento metastático dos linfonodos ilíacos e paraaórticos pode se estender para as raízes nervosas lombossacras e também provocar dor lombar.

➔ **Disseminação hematogênica:** pouco comum e tardia (5% dos casos). Os órgãos mais acometidos são: fígado, pulmões, ossos, cavidade peritoneal, linfonodos supraclaviculares e cérebro.

CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA

É importante lembrar que o **carcinoma epidermoide** é o tipo histológico mais frequen-

te dos tumores epiteliais do colo uterino. Responde por 80% dos casos.

O adenocarcinoma apresenta incidência crescente nos últimos anos. Estudos recentes revelam que ele responde por 15% dos tumores de colo uterino, seguido pelo carcinoma adenoescamoso 3 a 5%, e em porcentagem ainda menor pelo carcinoma neuroendócrino ou pequenas células.

ESTADIAMENTO

EXAMES DE ESTADIAMENTO

O **estadiamento do câncer de colo uterino é clínico** e envolve os seguintes métodos: exame ginecológico (exame especular, toque vaginal e toque retal); colposcopia; exame histopatológico; métodos de imagem (radiografia de tórax, ultrassonografia, tomografia computadorizada, ressonância nuclear magnética); cistoscopia; retossigmoidoscopia.

SAIBA MAIS...

Sobre os Procedimentos de Estadiamento do Câncer de Colo Uterino Permitidos pela FIGO

PROCEDIMENTOS DE ESTADIAMENTO

| | |
|--------------------------------|--|
| EXAME FÍSICO (*) | Palpar linfonodos. Examinar a vagina. Exame retovaginal bimanual (recomendado sob anestesia). |
| EXAMES RADIOLÓGICOS (*) | Pielografia intravenosa. Enema baritado. Radiografia do tórax. Radiografia óssea. |
| PROCEDIMENTOS (*) | Biópsia. Conização. Histeroscopia. Colposcopia. Curetagem endocervical. Cistoscopia. Proctoscopia. |
| EXAMES OPCIONAIS | Tomografia axial computadorizada. Linfangiografia. Ultrassonografia. Ressonância magnética. Tomografia por emissão de pósitrons. Cintigrafia com radionuclídeos. Laparoscopia. |

OBSERVAÇÕES:

(*) – PROCEDIMENTOS DE ESTADIAMENTO PERMITIDOS PELA FIGO.

TODOS OS EXAMES OPCIONAIS DESCRITOS NÃO PODEM MODIFICAR O ESTÁDIO CLÍNICO, DE ACORDO COM A FIGO.

CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA

TUMORES EPITELIAIS

- a) Carcinoma de Células Escamosas:
 - *Grandes células não queratinizantes;*
 - *Grandes células queratinizantes;*
 - *Pequenas células;*
 - *Carcinoma verrucoso.*
- b) Adenocarcinoma:
 - *Padrão comum;*
 - *Adenoma maligno;*
 - *Mucinoso;*
 - *Papilífero;*
 - *Endometriode;*
 - *Células claras;*
 - *Adenoide cístico.*
- c) Carcinoma Adenoescamoso.

| | |
|----------------------------------|--|
| TUMORES MESENQUIMAIS | a) Sarcoma estromal endocervical. b) Carcinosarcoma. c) Adenossarcoma. d) Leiomiossarcoma. e) Rbdomiossarcoma embrionário. |
| TUMOR DO DUCTO DE GARTNER | _____ |
| OUTROS | a) Tumores metastáticos. b) Linfomas. c) Melanomas. d) Carcinoides. |

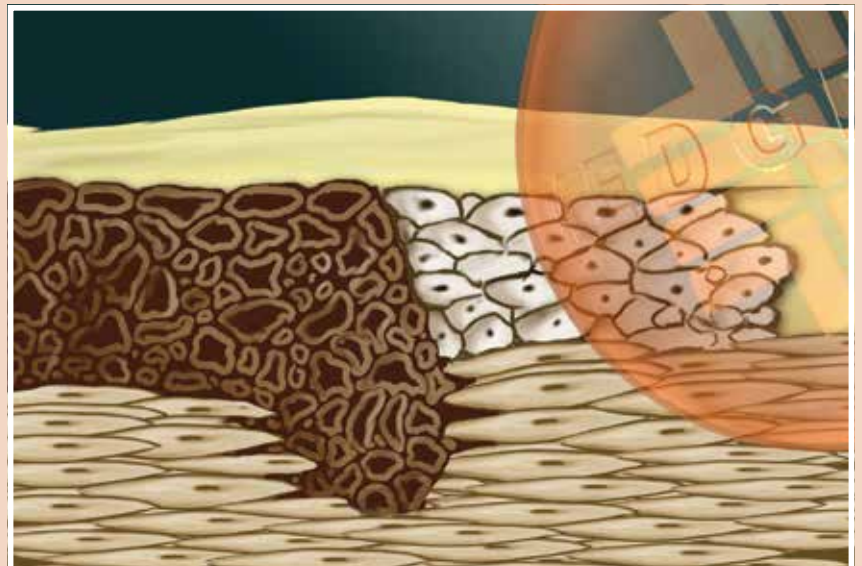


ATENÇÃO

A FIGO liberou em 2009 o novo estadiamento do câncer de colo uterino. Mas o que mudou em relação ao estadiamento antigo?

- Foram criados os estádios IIA1 e IIA2.
- Todas as lesões macroscopicamente visíveis são consideradas pelo menos estágio IB.
- O comprometimento linfático ou vascular na peça de biópsia não altera o estadiamento.

Fique atento a possíveis observações e atualizações sobre o assunto na seção bônus de nosso site!



Obs.: O diagnóstico dos estádios Ia1 e Ia2 deve se basear no exame microscópico do tecido removido, de preferência um cone, que deve incluir toda a lesão.

IB – Tumor clinicamente visível limitado ao colo ou tumores pré-clínicos maiores do que o estágio IA.

IB1 – Lesões até 4 cm.

IB2 – Lesões maiores de 4 cm.

Estádio II – O carcinoma estende-se além do colo, mas não há extensão para a parede, ou seja, o carcinoma acomete a vagina, mas não o terço inferior.

II A – Invasão da vagina, sem atingir seu terço inferior, e ausência de comprometimento parametrial.

II A1 – Tumor clinicamente visível ≤ 4 cm em seu maior diâmetro.

II A2 – Tumor clinicamente visível > 4 cm em seu maior diâmetro.


II B – Acometimento visível do paramétrio, mas sem atingir a parede pélvica.

Estádio III – O carcinoma estendeu-se até a parede pélvica. Ao exame retal, não há espaço livre de câncer entre o tumor e a parede pélvica. O tumor acomete o terço inferior da vagina. Todos os casos de hidronefrose ou rim não funcionando devem ser incluídos, desde que excluídas outras causas.

III A – Extensão ao terço inferior da vagina, mas não à parede pélvica, se houver comprometimento parametrial.

III B – Extensão à parede pélvica ou hidronefrose ou rim não funcionando.

ESTADIAMENTO

 A Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) alterou os critérios para carcinoma microinvasor umas cinco ou seis vezes desde 1960. Em 1994, ela adotou a classificação que considera os estádios Ia1 e Ia2 como carcinomas microinvasores do colo uterino, que permanece até os dias atuais. O aspecto mais controverso da definição é se as pacientes com envolvimento do espaço linfovascular devem ser excluídas ou não. Até o momento, a invasão do espaço linfovascular não altera o estadiamento, embora altere a conduta (mais detalhes no tópico “Tratamento”).

ESTADIAMENTO DO CÂNCER DE COLO UTERINO FIGO (FIGURA 7)

Estádio 0 – Carcinoma *in situ*, carcinoma intraepitelial.

Estádio I – Carcinoma restrito ao colo uterino.

IA – A invasão do estroma é limitada à profundidade de 5 mm e extensão de 7 mm.

IA1 – Invasão até 3 mm em profundidade e extensão até 7 mm.

IA2 – Invasão entre 3 a 5 mm de profundidade e extensão até 7 mm. Envolvimento do espaço vascular ou linfático não altera o estadiamento.

Estádio IV – O carcinoma estendeu-se além da pelve verdadeira ou há acometimento visível da mucosa da bexiga ou do reto.

IVA – Disseminação do tumor para órgãos adjacentes (bexiga e reto).

IVB – Disseminação para órgãos distantes.

TRATAMENTO

LESÕES INTRAEPITELIAIS CERVICAIS

O tripé citologia-colposcopia-histologia é que vai definir a localização das lesões, seu grau histológico, sua extensão em profundidade e sua ocupação glandular. A conduta terapêutica depende totalmente dos resultados desta avaliação.

Atualmente, as possibilidades terapêuticas são inúmeras e as indicações possuem muitas controvérsias. De forma geral, como já foi dito, dá-se preferência aos métodos que permitem o estudo histopatológico. A seguir, detalhamos os métodos físico-destrutivos e as exéreses mais ou menos extensas.

MÉTODOS FÍSICO-DESTRUTIVOS:

Esses métodos possuem em comum a ausência de controle histológico. Portanto, a avaliação prévia das lesões deve ser rigorosa e deve-se eliminar a possibilidade de invasão.

• CRIOTERAPIA OU CRIOCAUTERIZAÇÃO:

Processo que utiliza um transdutor manual conectado a uma fonte de gás ou nitrogênio líquido que promove uma temperatura muito baixa na ponta do transdutor congelando superficialmente a ectocérvice, resultando em morte celular. Realiza-se a técnica do congelamento-descongelamento-congelamento, isto é, congela-se a superfície epitelial por cerca de três a cinco minutos; espera o descongelamento e torna-se a congelar por mais de cinco minutos. Este processo promove uma destruição tecidual de cerca de 6 mm de profundidade. Forma-se uma crosta que se desprende por volta do décimo dia podendo ocorrer um sangramento. A grande vantagem do procedimento é ser indolor.

• VAPORIZAÇÃO COM LASER:

Neste procedimento, o tecido é destruído por vaporização. O mais usado em ginecologia é o CO_2 laser. A literatura não revela vantagens no emprego deste método em relação aos outros e a relação custo-benefício torna inviável seu uso corrente.

• ELETROCOAGULAÇÃO:

Técnica que utiliza um eletrodo de esfera conectado a um eletrocautério que promove a coagulação e destruição tecidual por calor. Geralmen-

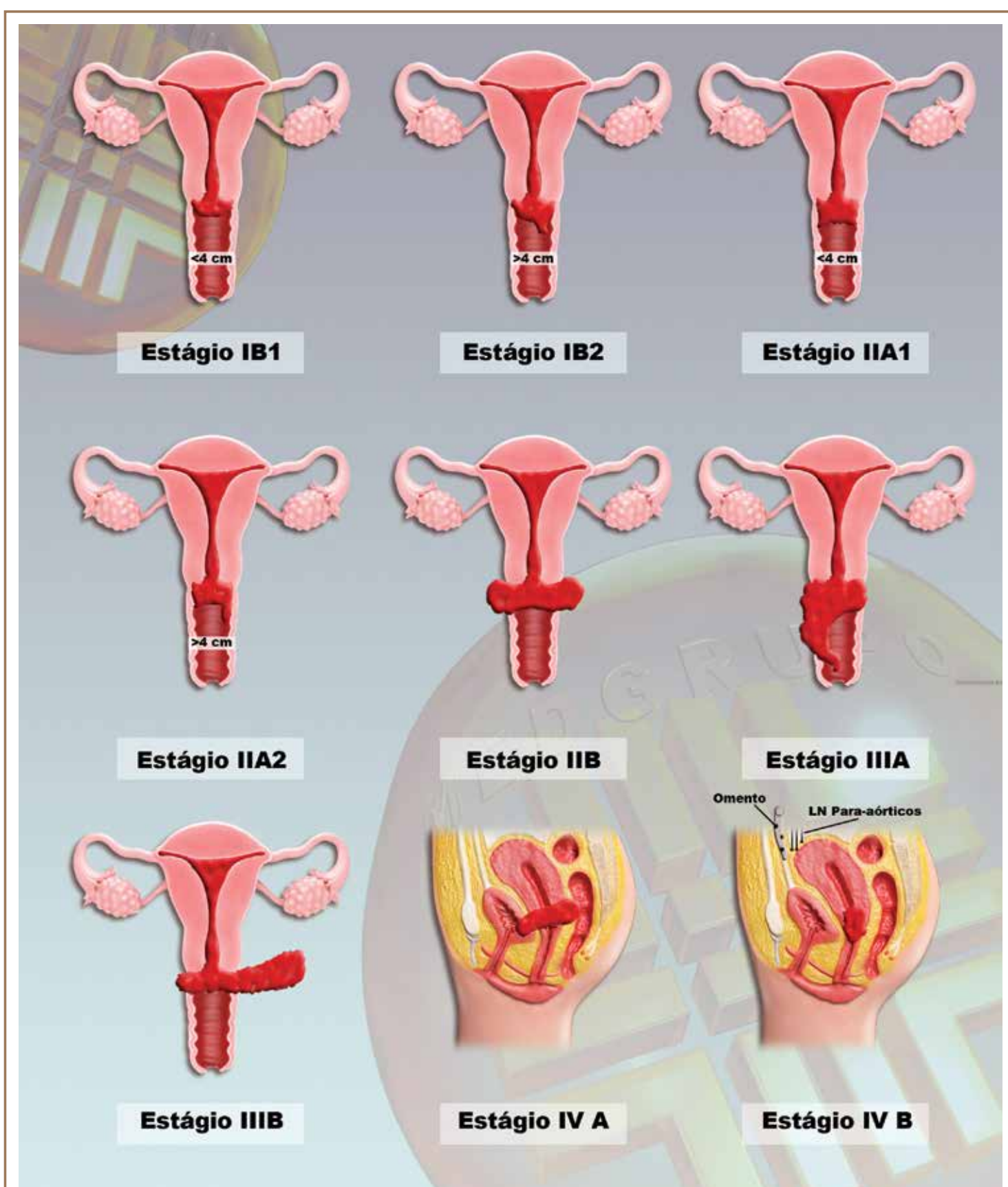


Fig. 7: Estadiamento de colo uterino.

te pode haver dor durante o procedimento, o que pode ser aliviado com anestesia subepitelial em quatro quadrantes com seringa de Carpule. Embora seja um procedimento simples e de pouco custo, tem o inconveniente dos episódios algícos e das sequelas de cicatrização como as escleroses retráteis, que muitas vezes são responsáveis pela estenose do orifício externo. Possui ainda o inconveniente de que a profundidade da destruição não pode ser avaliada e pode não ser suficiente para destruir a lesão.

EXÉRESES:

Permitem a retirada da lesão com a possibilidade de estudo histopatológico.

• CIRURGIAS DE ALTA FREQUÊNCIA (CAF) OU EXCISÃO ELETROCIRÚRGICA POR ALÇA X EXÉRESE DA ZONA DE TRANSFORMAÇÃO:

No Brasil se observa certa confusão entre estes termos.

O termo CAF (Cirurgia de Alta Frequência), introduzido no final dos anos 1980, serviu para popularizar o método de excisão da ZT com Junção Escamocolunar (JEC) visível e até o primeiro centímetro do canal. Esse termo foi utilizado em material para orientação profissional preparado pela ABPTGIC e mantido nas diretrizes brasileiras de 2006. Todavia, o termo CAF passou a ser utilizado indistintamente para biópsias e, com a disseminação de técnicas de conização por eletrocirurgia, tornou-se muito difícil saber qual o procedimento realizado quando havia o relato de uma mulher ter sido submetida a uma CAF.

Para disciplinar o uso desses termos, o Ministério da Saúde definiu, em 2010, que o tratamento excisional ambulatorial deveria ser chamado de Exérese da Zona de Transformação (EZT). Qualquer outra abordagem que tenha por objetivo retirar a ZT endocervical era denominada conização, independentemente do método utilizado para sua realização (por eletrocirurgia, por *laser* ou bisturi convencional).

A EZT, procedimento destinado a tratar a doença ectocervical ou que não se estende mais de 1 cm no canal endocervical é classificada por Prendiville como excisão do tipo 1.

Para tratar a doença que ocupa uma ZT do tipo 2, é necessário retirar maior porção do canal endocervical, o suficiente para ultrapassar a JEC, o que usualmente será obtido com excisão de profundidade entre 1,5 e 2,0 cm, sendo então denominada excisão do tipo 2.

Quanto às ZT do tipo 3, é necessária maior profundidade de excisão. Segundo alguns autores, a quase totalidade das NIC III situa-se até o segundo centímetro do canal, incluindo as glandulares. Essa observação é reforçada por outros autores que observaram que em 99% dos casos essas lesões situam-se no primeiro centímetro do canal. Dessa forma, para excisar

uma ZT do tipo 3, há uma recomendação para se retirar entre 2 e 2,5 cm de canal, o que caracteriza uma excisão do tipo 3.

• CONIZAÇÃO A FRIO:

Equivale, atualmente, à excisão do tipo 3. Consiste na retirada de um tronco em forma de cone de colo uterino. Retira-se cirurgicamente grande parte da ectocérvice e do canal cervical.

Ela é indicada para diagnóstico em mulheres com HSIL de acordo com o exame de *Papanicolaou* nas seguintes condições:

- Os limites da lesão não podem ser visíveis por colposcopia;
- Não é observada JEC à colposcopia;
- Os achados histológicos da curetagem endocervical são positivos para NIC 2 ou NIC 3;
- Não há correlação entre os resultados de citologia, biópsia e colposcopia;
- Há suspeita de microinvasão com base nos resultados de biópsia, colposcopia ou citologia;
- O colposcopista é incapaz de excluir câncer invasivo.

É um procedimento diagnóstico, que passa a ser terapêutico nos casos de carcinoma *in situ*. Cabe aqui salientar que o diagnóstico de carcinoma *in situ* do colo só é definitivo após realização da conização com estudo histopatológico da peça cirúrgica, que é capaz de descartar a presença de invasão. Exclui câncer invasivo com segurança, pois a quantidade de tecido retirada é muito maior do que na biópsia.

Assim, nos casos em que houve confirmação histopatológica de carcinoma *in situ*, a conização foi também terapêutica.

SEGUIMENTO PÓS-TRATAMENTO DE NIC II/III:

Várias evidências demonstram um pequeno risco de recorrência de lesões pré-invasivas do colo do útero ou de carcinoma invasor, após tratamento conservador de NIC II/III. Esse risco tende a diminuir com o passar dos anos, mas o risco de câncer é progressivo nessas mulheres e presente por décadas. Essa discrepância sugere pobre adesão ao seguimento após tratamento.

O principal fator de risco para doença residual ou recorrente tem sido o relato de margens comprometidas no espécime resultante de tratamentos excisionais. Apesar do relato de margens comprometidas por NIC II/III aumentar o risco de lesão residual ou recorrente, a maioria das mulheres nessa situação não terá lesão residual podendo, dessa forma, ser assumida uma conduta conversadora, não havendo necessidade de novo tratamento na grande maioria dos casos. Nos casos em que é detectada lesão residual, na

maioria das vezes, o diagnóstico é feito nos dois primeiros anos de seguimento.

Outros fatores se mostram relacionados à recorrência, tais como idade acima de 50 anos, grau de doença tratada, persistência de HPV oncogênico, tabagismo, multiparidade, imunocomprometimento e existência de lesões fora da zona de transformação.

Os vários protocolos desenhados para o seguimento de pacientes tratadas por NIC II/III parecem ser arbitrários, estando menos baseados no desempenho diagnóstico de cada método do que no hábito do médico ou no custo de cada um deles. Alguns autores afirmam que o seguimento dessas mulheres poderá ser realizado com a citologia, colposcopia ou com o teste de DNA-HPV. Este teste tem demonstrado maior sensibilidade do que a citologia no diagnóstico de lesão residual ou recorrente. Todavia, a citologia tem demonstrado valor preditivo negativo muito próximo daquele obtido pelo teste de DNA-HPV. Isto significa que, quando um ou outro teste é negativo, uma nova lesão é muito improvável. Um pequeno ensaio clínico comparando o desempenho diagnóstico da citologia ou combinação de citologia e teste de DNA-HPV oncogênico no diagnóstico de lesões residuais ou recorrentes encontrou diferenças significativas apenas na especificidade, maior na estratégia combinada.

Uma revisão sistemática e meta-análise que incluiu quinze estudos sobre o uso do teste do HPV verificou que a taxa de doença residual e de recorrência em até dois anos após tratamento de lesão de alto grau variou de 4-18%, com média de 8%. Esse risco é maior nas mulheres acima de cinquenta anos, o que é consistente com a observação de que a persistência da infecção viral aumenta com a idade. Estudos de seguimento de longo prazo indicam que as mulheres tratadas para NIC II/III estão sob maior risco de desenvolverem câncer cervical subsequente em comparação com a população geral, durante pelo menos dez anos e talvez até vinte anos após o tratamento.

O acompanhamento ideal para detecção de doença residual ou recorrente parece ser a citologia associada à colposcopia. Apesar do seguimento realizado apenas com o exame citopatológico determinar que um menor número de mulheres seja encaminhado para a colposcopia, apontando para melhor relação custo-benefício, a conduta inicial com o exame colposcópico pode aumentar a identificação da doença, reduzindo a taxa de falsos-negativos da citologia.

Um estudo brasileiro verificou que 74,75% das pacientes submetidas a tratamento excisional para lesão de alto grau apresentaram teste negativo para DNA-HPV seis meses após o procedimento.

➔ **Recomendações:** nos casos em que o exame histopatológico da peça cirúrgica mostrar margens livres de doença ou comprometidas por NIC I, a mulher deverá ser submetida à citologia seis e doze meses após o procedi-

mento. A colposcopia poderá ser realizada a critério do serviço. Após o primeiro ano, o seguimento deverá ser realizado com citologia anual até completar cinco anos do tratamento na unidade básica de saúde.

Nos casos em que o exame histopatológico da peça cirúrgica mostrar qualquer uma das margens comprometidas por NIC II/III, o seguimento deverá ser feito com exame citopatológico e colposcopia semestrais nos primeiros dois anos. Após os dois primeiros anos, o seguimento deverá ser feito com a citologia anual até completar cinco anos do tratamento, na unidade básica de saúde.

Em ambos os casos, após os primeiros cinco anos do tratamento a mulher deverá retornar para o rastreamento citopatológico trienal. A história de doença intraepitelial tratada deverá ser informada no pedido do exame citopatológico. Um novo procedimento excisional estará indicado quando houver comprometimento das margens cirúrgicas por NIC II/III, seja ecto ou endocervical, e não for possível o seguimento por questões técnicas ou da mulher.

Na evidência de lesão residual ou recorrente, a mulher deverá ser conduzida da mesma forma quando da lesão inicial.

SAIBA MAIS SOBRE A CONDUTA NAS NIC E SOBRE A HISTERECTOMIA PARA TRATAMENTO DA NIC 2 E 3

A taxa de regressão espontânea de NIC 1 comprovada por biópsia é de 60 a 85% em estudos prospectivos. Essa informação levou à recomendação de que pacientes com diagnósticos de biópsia de NIC 1 com colposcopia satisfatória e que concordam com a avaliação a cada seis meses podem ser observadas com a citologia aos seis e doze meses. Após dois resultados negativos, pode ser reiniciado o rastreamento anual. Se as lesões progredirem durante o acompanhamento ou persistirem após dois anos, deve ser realizado tratamento ablativo (preferível) ou excisional.

Todas as lesões histopatológicas de NIC 2 exigem tratamento. Esta recomendação baseia-se em uma meta-análise que mostra que a NIC 2 progride para carcinoma *in situ* em 20% dos casos e para invasão em 5% dos casos.

Todas as lesões histopatológicas de NIC 3 exigem tratamento.

Atualmente, a histerectomia é considerada muito radical para tratamento das NIC 2 e 3.

No entanto, existem algumas situações nas quais a histerectomia ainda é um método válido e apropriado (embora não obrigatório) de tratamento da NIC: microinvasão; NIC 3 nos limites de amostra de conização em pacientes selecionadas; má adesão ao acompanhamento; outros problemas ginecológicos que exigem histerectomia, como miomas, prolapso, endometriose e doença inflamatória pélvica.

CÂNCER DE COLO UTERINO

O tratamento do câncer de colo uterino assemelha-se ao de qualquer outro tipo de malignidade, já que tanto a lesão primária quanto os possíveis locais de disseminação devem ser avaliados e tratados. As modalidades terapêuticas incluem tratamento primário com cirurgia, radioterapia, quimioterapia ou quimiorradioterapia.

A cirurgia isolada é limitada às pacientes com câncer invasivo em estágios I e IIa. A radioterapia pode ser utilizada em todos os estágios de doença, sendo geralmente acompanhada por quimioterapia radiosensibilizante.

Assim, o tratamento do câncer de colo uterino é baseado no estadiamento da doença. O quadro a seguir se baseia nas recomendações do livro Ginecologia Ambulatorial Baseada em Evidências (IMIP, 2011) e do Tratado de Ginecologia – Berek & Novak 2012, e descreve o tipo de tratamento para cada estágio da doença.

OPÇÕES DE TRATAMENTO

• **HISTERECTOMIA TIPO I OU HISTERECTOMIA SIMPLES OU HISTERECTOMIA EXTRAFASCIAL:** é um tratamento apropriado para pacientes com tumores em estágio Ia1 sem invasão do espaço vascular linfático, que não desejam mais engravidar.

• **TRAQUELECTOMIA RADICAL:** é um procedimento que vem se popularizando como opção de tratamento cirúrgico para mulheres em estágio

Ia2 e Ib1 que desejam preservar o útero. Também é indicado nas pacientes no estágio Ia1 com invasão linfovascular que desejam preservar a fertilidade. Pode ser realizada por via vaginal ou abdominal, geralmente acompanhada de linfadenectomia pélvica e cerclagem cervical. A experiência com esta modalidade terapêutica é limitada, mas os resultados iniciais comparando esta técnica com o tratamento convencional são promissores. Os dados sobre resultados de gravidez subsequente à traquelectomia radical são escassos, mas foram descritos casos de sucesso. É importante lembrar que embora a traquelectomia radical e a linfadenectomia pélvica sejam realizadas com intenção curativa, o risco de recorrência depende da boa definição dos fatores de risco. Em caso de recorrência, está indicado tratamento definitivo com cirurgia ou radioterapia.

• **HISTERECTOMIA RADICAL:** são classificadas em tipos radical modificada (tipo II), radical (tipo III) e radical estendida (tipo IV e V). A **Tabela 1** detalha a diferença entre as histerectomias radicais.

• **EXENTERAÇÃO:** existem três tipos:

- Anterior – inclui a remoção da bexiga, vagina, colo e útero;
- Posterior – inclui a remoção do reto, vagina, colo e útero;
- Total – somatório da exenteração anterior e posterior.

O tipo de exenteração indicado depende do comprometimento da doença. O termo “primária” significa que a exenteração deverá ser a abordagem terapêutica inicial para a paciente.

Tab. 1

Tipos de Histerectomia Radical

PIVER II OU HISTERECTOMIA RADICAL MODIFICADA OU HISTERECTOMIA TIPO II

É menos extensa que uma histerectomia radical e remove a metade medial dos ligamentos cardinais e uterossacros.

Ela difere da histerectomia radical (tipo III) nos seguintes aspectos:

- A artéria uterina é seccionada em nível do ureter, com preservação do ramo ureteral até o ureter;
- O ligamento cardinal não é seccionado próximo da parede lateral, mas aproximadamente em sua porção média próximo à dissecação ureteral;
- O ligamento vesicuterino anterior é seccionado, mas o ligamento vesicuterino posterior é conservado;
- É removida uma margem menor da vagina.

Obs.: Piver II ou histerectomia tipo II envolve a remoção de parte dos paramétrios e uterossacros, terço superior da vagina, linfadenectomia pélvica sistemática e linfadenectomia para-órtica seletiva.

WERTHEIM-MEIGS OU HISTERECTOMIA RADICAL OU HISTERECTOMIA TIPO III

Consiste na histerectomia com remoção de todo paramétrio acompanhada da dissecação dos linfonodos pélvicos (ilíacos externos, internos, comuns e obturadores) juntamente com retirada da maior parte dos ligamentos uterossacros e cardinais e do terço superior da vagina.

Obs.: Vale lembrar que essa cirurgia pode preservar os ovários, caso haja desejo de manutenção da função hormonal.

HISTERECTOMIA RADICAL ESTENDIDA TIPO IV

Na operação tipo IV, o tecido periureteral, a artéria vesical superior, e até três quartos da vagina são removidos.

HISTERECTOMIA RADICAL ESTENDIDA TIPO V

Na operação tipo V, são ressecadas partes do terço distal do ureter e da bexiga.

• RADIOTERAPIA PRIMÁRIA:

É uma opção de tratamento em todos os estádios de câncer de colo uterino, exceto o IVB, com taxas de cura estimadas de 70% no estágio I, 60% no estágio II, 45% no estágio III e 18% no estágio IV. Geralmente, é realizada em duas fases, a RT externa (convencional) e, posteriormente, a braquiterapia.

Ainda que a radioterapia possa ser usada em todos os estádios da doença, a cirurgia é indicada para as pacientes com câncer invasivo em estágios I e IIa por apresentar menos efeitos colaterais.

• QUIMIOTERAPIA CONCOMITANTE:

A quimioterapia para sensibilizar as células à radioterapia melhora o controle locoregional. É chamada de “QT radiosensibilizante”. A droga utilizada geralmente é a cisplatina, em dose semanal, durante a radioterapia. Esta pode ser utilizada isoladamente ou associada a outros quimioterápicos, como o 5-fluoracil e a gencitabina, dependendo do protocolo adotado.

• RADIOTERAPIA ADJUVANTE:

A maioria dos autores concorda que a radioterapia pós-operatória é necessária na presença de margens cirúrgicas positivas. O emprego da radioterapia em pacientes com outros fatores de risco é controverso. Alguns autores advogam seu uso na presença de metástases para linfonodos pélvicos, invasão do tecido paracervical e invasão cervical profunda.

E as pacientes estágio IVB?

Neste caso, não há indicação imediata de radioterapia pélvica, pois não há intenção curativa (essas são as pacientes que apresentam metástases à distância). O manejo é feito com quimioterapia exclusiva, visando controle sintomático e prolongamento da sobrevida. A radioterapia deve ser reservada para as complicações, como dor refratária (*RT antiálgica*) e sangramento importante (*RT anti-hemorrágica*).



ATENÇÃO

Na suspeita de microinvasão, a conização está indicada para estadiamento. Não se deve traçar conduta cirúrgica definitiva mais radical sem haver a confirmação da real necessidade desta abordagem. A conização cervical é necessária para avaliar corretamente a profundidade e extensão linear do acometimento, ou seja, para o estadiamento dos casos iniciais com lesão microscópica.



ATENÇÃO

O novo estadiamento da FIGO não resultou em mudança da terapêutica, pelo menos até o momento. Fique atento a eventuais atualizações em nosso *site* na seção bônus.

FATORES PROGNÓSTICOS

A avaliação dos fatores prognósticos é imprescindível para avaliar as chances de recidiva local ou sistêmica.

• ESTADIAMENTO:

Quanto mais inicial for o tumor, melhores as chances de cura. A sobrevida varia de 80% no estágio IB, a dois a três meses, no estágio IVB.

• TIPOS HISTOLÓGICOS:

O Carcinoma de Células Escamosas (CCE) tem o melhor prognóstico do que o adenocarcinoma, segundo a maioria dos estudos, e igual, segundo outros. Entre os CCE, os de grandes células não queratinizantes têm melhor prognóstico do que os de pequenas células.

• GRAU DE DIFERENCIAÇÃO:

Quanto mais indiferenciado, pior o prognóstico.

• DIÂMETRO DO TUMOR:

Está diretamente relacionado com o acometimento linfonodal. Quanto maior o diâmetro, pior o prognóstico.

• VOLUME DO TUMOR:

É melhor parâmetro do que o estadiamento da FIGO para condução do caso. Não é necessária a retirada de todo paramétrio nos tumores com menos de 10 cm³.

• COMPROMETIMENTO DO TUMOR:

Os tumores exofíticos têm melhor prognóstico do que os infiltrados ou ulcerados.

• INFILTRAÇÃO EXTENSA DO COLO:

Quando a profundidade de invasão é menor do que 15 mm, a sobrevida em cinco anos é de 90% e, quando maior que 15 mm, a sobrevida cai para 70%. A invasão da serosa do colo piora muito o prognóstico.

• INVASÃO DO CORPO:

A invasão do endométrio piora o prognóstico.

• INVASÃO DA VAGINA:

Os tumores que invadem a vagina têm pior prognóstico do que aqueles que não a invadem.

• ENVOLVIMENTO PARAMETRIAL:

Os tumores que invadem o paramétrio têm pior prognóstico.

• METÁSTASE LINFONODAL:

Varia com o estadiamento do tumor. O acometimento dos linfonodos pélvicos é de aproximadamente 15% no estágio I, 28% no estágio II e 47% no estágio III.

• INVASÃO LINFOVASCULAR:

A sobrevida em cinco anos é de aproximadamente 97%, sem invasão, e de 88% com invasão.

• IDADE DA PACIENTE:



Alguns autores consideram que a idade não altera o prognóstico do câncer de colo uterino. Outros admitem ser o prognóstico pior nas pacientes mais jovens, por serem os tumores

mais indiferenciados nessa faixa etária. Outros ainda consideram ser o prognóstico melhor nas pacientes mais jovens pelo fato de elas responderem melhor a qualquer tipo de tratamento. Perceba, então, que esta é mais uma grande divergência da ginecologia.

| ESTÁDIO | | CONDUTA |
|-------------------|------|---|
| CA <i>IN SITU</i> | | Conização (nesse caso, o cone é diagnóstico e terapêutico). |
| ESTÁDIO I | Ia1 | Invasão ≤ 3 mm sem invasão do espaço vascular linfático: - Se há desejo de engravidar: Conização. - Não há desejo de engravidar: Histerectomia tipo I. Obs. 1: A histerectomia extrafascial está indicada: em paciente que não fará o seguimento adequadamente, paciente que possui prole constituída, na presença de pelo menos um sinal de gravidade (invasão dos espaços linfocirculares, padrão confluyente da lesão), margens comprometidas do cone e em caso de desejo da paciente. Obs. 2: As lesões com invasão igual ou menor a 3 mm têm incidência de metástases para linfonodos pélvicos menor que 1%. |
| | | Invasão ≤ 3 mm com invasão do espaço vascular linfático: - Se há desejo de engravidar: Traquelectomia radical com dissecação de linfonodos pélvicos. - Não há desejo de engravidar: Histerectomia tipo II com dissecação de linfonodos pélvicos. |
| | Ia2 | Invasão > 3-5 mm: - Se há desejo de engravidar: Traquelectomia radical + linfadenectomia pélvica. - Não há desejo de engravidar: Histerectomia tipo II com dissecação de linfonodos pélvicos. Obs. 3: As lesões com invasão maior que 3 a 5 mm têm incidência de metástases para linfonodos pélvicos de 3 a 8%. Por esta razão, deve ser sempre realizada a linfadenectomia pélvica. Obs. 4: A identificação de fatores patológicos de risco intermediário ou alto na peça cirúrgica impõe a realização de radioterapia ou quimiorradioterapia adjuvante, respectivamente. |
| | Ib1 | > 5 mm de invasão e < 2 cm: - Se há desejo de engravidar: Traquelectomia radical + linfadenectomia pélvica. - Não há desejo de engravidar: Histerectomia tipo III com dissecação de linfonodos pélvicos. > 5 mm de invasão e > 2 cm: Histerectomia radical tipo III com linfadenectomia pélvica. Obs. 5: A traquelectomia radical só é recomendada nas pacientes com doença de baixo risco, ausência de invasão do espaço vascular linfático e tumor menor que dois cm. Obs. 6: A radioterapia adjuvante está indicada quando são identificados fatores de risco intermediários. |
| ESTÁDIO II | Ib2 | Histerectomia tipo III com linfadenectomia pélvica e aórtica lateral OU Quimiorradioterapia primária. |
| | Ila1 | Histerectomia tipo III com linfadenectomia pélvica e aórtica lateral. OU Quimiorradioterapia primária. |
| | Ila2 | Obs. 7: A cirurgia é a opção terapêutica nos casos de tumores pequenos (2 a 3 cm) com invasão inicial da vagina, que admite a ressecção do seu terço superior. |
| | IIb | Quimiorradioterapia primária. |
| ESTÁDIO III | IIIa | Quimiorradioterapia primária. |
| ESTÁDIO IV | IIIb | Quimiorradioterapia primária. |
| | IVa | Quimiorradioterapia primária. |
| | IVb | Quimioterapia primária + Radioterapia Adjuvante. |

VARIÁVEIS DE PROGNÓSTICO NO CÂNCER CERVICAL

➤ VARIÁVEIS DE PROGNÓSTICO NO CÂNCER CERVICAL EM ESTÁGIO INICIAL (IA2-IIA):

A sobrevida de pacientes com câncer cervical em estágio inicial após histerectomia radical e linfadenectomia pélvica depende da presença ou ausência de vários fatores patológicos intermediários e de alto risco.

➤ FATORES DE RISCO INTERMEDIÁRIOS PARA DOENÇA RECORRENTE:

- Tumor grande;
- Invasão do estroma cervical até o terço médio ou profundo;
- Invasão do espaço vascular linfático.

➤ FATORES DE ALTO RISCO PARA DOENÇA RECORRENTE:

- Margens positivas ou próximas;
- Linfonodos positivos;
- Acometimento microscópico do paramétrio.

CÂNCER INVASIVO DE COLO UTERINO E GRAVIDEZ

O câncer invasivo do colo durante a gestação é uma situação especial a ser considerada. Um achado citológico alterado nesta fase é indicação absoluta de avaliação colposcópica para afastar doença invasiva, que encontra taxas de 0,05% nesse grupo.

O diagnóstico muitas vezes é difícil por se atribuir à gestação os sangramentos que acometem a mulher nessa fase. O parto por via vaginal fica proscrito na doença invasiva devido à possibilidade de sangramento abundante. O prognóstico da doença parece não se alterar com a gestação.

A extensão da doença, a idade gestacional e o desejo materno devem ser avaliados. A abordagem do câncer de colo uterino diagnosticado na gestação pode ser resumida por estágios, conforme demonstrado na **Tabela 2** a seguir.

Tab. 2

| TRATAMENTO DO CARCINOMA INVASIVO DE COLO UTERINO NA GRAVIDEZ SEGUNDO O ESTADIAMENTO | |
|---|--|
| ESTÁDIO | CONDUTA |
| ESTÁDIO I | Aguarda-se o parto ou a vitabilidade fetal com rigoroso controle. Após o parto, realiza-se terapêutica definitiva. |
| ESTÁDIO I A2 ESTÁDIO II | O diagnóstico prévio à maturidade fetal é indicativo de histerectomia tipo III mais linfadenectomia com útero gravídico. No caso de feto viável, é realizada cesariana corporal, seguida de cirurgia de Wertheim-Meigs. |
| ESTÁDIO II B ESTÁDIO III ESTÁDIO IV | Antes da vitabilidade fetal é indicada radioterapia. Pode se aguardar o abortamento espontâneo ou realizar esvaziamento uterino, com a complementação do tratamento posteriormente. Com a vitabilidade fetal, impõe-se a cesariana corporal e, após quatro semanas, radioterapia. Pode ser utilizada quimioterapia neoadjuvante com o objetivo de prevenir a progressão da doença. |

SEGUIMENTO

PRIMEIRO ANO:

O seguimento preconizado inclui:

- Exame ginecológico de três em três meses no primeiro ano (para todos os estádios);
- Coleta de citopatológico e colposcopia do fundo de saco vaginal semestral. Em serviços que não lidem com a limitação de recursos, a citologia pode ser dispensada, pois na ausência do colo a sensibilidade da colposcopia é muito maior, a qual deverá ser realizada semestralmente;
- Toque vaginal e retal;
- Ultrassonografia abdominal total e transvaginal aos seis e doze meses;
- Radiografia de tórax aos doze meses (nos estádios III e IV);
- Hemograma na suspeita de anemia.

SEGUNDO AO QUINTO ANO:

- As consultas devem ser semestrais;
- Todas as rotinas esmiuçadas acima devem ser mantidas.

APÓS O QUINTO ANO:

- As consultas, bem como os exames, devem apresentar periodicidade anual;
- Outros exames complementares, como TC e cintilografia óssea, serão solicitados conforme as queixas da paciente e se outros achados assim os impuserem.

DIVERGÊNCIAS NA LITERATURA

• A SEGUIR, APRESENTAREMOS ALGUMAS DAS DIVERGÊNCIAS ENCONTRADAS SOBRE AS DOENÇAS DO COLO UTERINO. ALGUMAS DELAS JÁ FORAM EXPLORADAS NAS PROVAS DE RESIDÊNCIA MÉDICA. POR ESTE MOTIVO, NAS PROVAS DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA VALE SEMPRE A PENA CONFERIR AS REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DOS CONCURSOS QUE VOCÊ IRÁ SE SUBMETER.



AMOSTRA SATISFATÓRIA PARA AVALIAÇÃO

DIRETRIZES BRASILEIRAS PARA RASTREAMENTO DO CÂNCER DE COLO DO ÚTERO (2016) – VERSÃO PARA CONSULTA PÚBLICA:

Não menciona os requisitos para considerar uma amostra satisfatória.

DIRETRIZES BRASILEIRAS PARA RASTREAMENTO DO CÂNCER DE COLO DO ÚTERO (2011):

Não menciona os requisitos para considerar uma amostra satisfatória.

MANUAL DO MINISTÉRIO DA SAÚDE DE 2002, “FALANDO SOBRE O CÂNCER DO COLO UTERINO”:

A amostra é classificada de satisfatória quando preenche os seguintes requisitos: identificação correta na requisição e lâminas; informações clínicas relevantes (constante da requisição de exame citopatológico); células escamosas bem preservadas em quantidade adequada (aproximadamente 300 células); e no colo, no mínimo dois agrupamentos de células glandulares endocervicais e/ou metaplásicas escamosas, compostos de pelo menos cinco células bem preservadas.

CADERNO DE ATENÇÃO BÁSICA – CONTROLE DOS CÂNCERES DO COLO DO ÚTERO E DA MAMA, DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006:

A avaliação é insatisfatória devido a: material acelular ou hipocelular (< 10% do esfregaço); leitura prejudicada (> 75% do esfregaço) por presença de sangue, piócitos, artefatos de dessecamento, contaminantes externos (vaselina, pomadas) e intensa superposição celular. É importante salientar que este manual informa que a presença de células metaplásicas e glandulares endocervicais que representem a junção escamocolunar não é utilizada no sistema binário (satisfatório x insatisfatório), como critério de avaliação da adequabilidade da amostra. Em outras palavras, partir de 2006, a avaliação da adequabilidade no que diz respeito à representação da JEC, passou a ser de responsabilidade do ginecologista. Assim, caso não haja descrição da representatividade da JEC no laudo citológico, a coleta foi mal realizada pelo ginecologista.

Perceba que as fontes descritas acima são do Ministério da Saúde. Então, fique atento às referências dos concursos que você irá se submeter.



CONDUTAS DIVERGENTES DIANTE DO ACHADO CITOLÓGICO DE LIE DE BAIXO GRAU

DIRETRIZES BRASILEIRAS PARA RASTREAMENTO DO CÂNCER DE COLO DO ÚTERO (2016):

A informação consta em nosso texto.

DIRETRIZES BRASILEIRAS PARA RASTREAMENTO DO CÂNCER DE COLO DO ÚTERO (2011):

A conduta preconizada pelo MS era a repetição do exame citopatológico em seis meses na Unidade da Atenção Básica, já que os estudos demonstram que na maioria das pacientes portadoras de lesão de baixo grau há regressão espontânea. Como a colposcopia apresenta alta sensibilidade (96%), baixa especificidade (48%) e alta taxa de sobrediagnóstico e de sobretratamento, torna-se desfavorável como primeira escolha na condução das pacientes.

- **MULHERES ATÉ 20 ANOS:** deverão repetir o exame citopatológico a cada doze meses, sendo referidas para colposcopia somente se houver persistência desse diagnóstico citopatológico por 24 meses.

MANUAIS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE (2006-2002):

Os manuais do Ministério da Saúde não preconizam a realização de colposcopia diante de um achado citológico de LIE-BG. A colposcopia como apresenta alta sensibilidade (96%), baixa especificidade (48%), alta taxa de sobrediagnóstico e de sobretratamento, torna-se desfavorável como primeira escolha na condução das pacientes.

Se a citologia de repetição for negativa em dois exames consecutivos na Unidade da Atenção Básica, a paciente deve retornar à rotina de rastreamento citológico. Se a citologia de repetição for positiva, com qualquer atipia celular, encaminhar à Unidade de Referência de Média Complexidade para colposcopia imediata. Se a colposcopia mostrar lesão, realizar biópsia e recomendação específica a partir do laudo histopatológico.

WILLIAMS GYNECOLOGY (2016):

Este livro indica a colposcopia para a maioria dos casos de LIE de baixo grau na citologia.

TRATADO DE GINECOLOGIA – BEREK & NOVAK (2012):

Este livro indica a colposcopia em LIE de baixo grau, mesmo diante de um único achado citológico.

MANUAL PARA CONCURSOS / TEGO DA SOGIMIG (2012):

A 5ª edição (2012) recomenda colposcopia.

ROTINAS EM GINECOLOGIA (2011):

Este livro preconiza a realização de colposcopia diante das LIE de baixo grau (basta um exame alterado para indicar colposcopia).

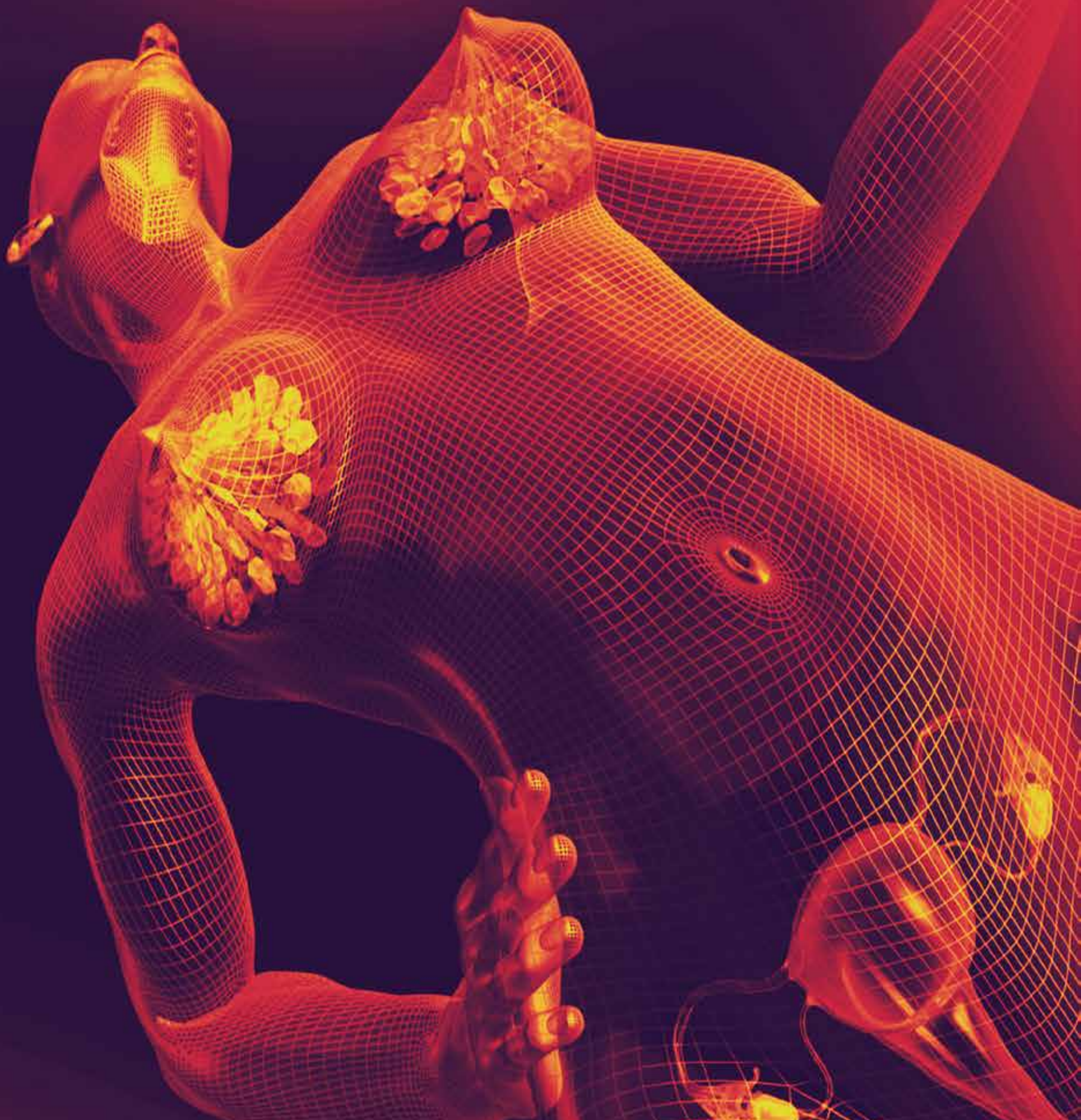
OBS.: CASO O CONCURSO NÃO APRESENTE REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS, SIGA ÀS RECOMENDAÇÕES DO MINISTÉRIO DA SAÚDE.

SUGESTÕES BIBLIOGRÁFICAS:**LIVROS DIDÁTICOS:**

1. *Ginecologia e Obstetrícia – Febrasgo para o médico residente*. 1ª ed., Manole, 2016.
2. *Ginecologia Ambulatorial Baseada em Evidências Científicas*, Coopmed, 3ª edição, 2016.
3. *Te Linde – Atlas de Cirurgia Ginecológica*. 1ª ed., Revinter, 2016.
4. *Williams Gynecology*. 3th ed., McGraw-Hill, 2016.
5. *Terapêutica Clínica em Ginecologia (HC – FMUSP)*. 1ª ed., Manole, 2015.
6. *Rotinas em Ginecologia (FMRP – USP)*. 1ª ed., Atheneu, 2015.
7. *Ginecologia*. 1ª ed., Editora da UFF, 2014.
8. *Berek & Novak's Gynecology*. 15ª ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
9. *Crispi et al. Tratado de Endoscopia Ginecológica – Cirurgia Minimamente Invasiva*. 3ª ed. Revinter, 2012.
10. *Manual de Ginecologia e Obstetrícia da SOGIMIG*, 2012.
11. *Ginecologia Ambulatorial Baseada em Evidências Científicas – IMIP*, Medbook, 1ª edição, 2011.
12. *Freitas F, Menke CH, Rivoire WA, Passos EP. Rotinas em Ginecologia*. 6ª ed., Artmed, 2011.

SITES

1. *Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero (INCA/Ministério da Saúde) – 2016 – Consulta Pública* http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/agencianoticias/site/home/noticias/2016/diretrizes_para_rastreamento_cancer_colo_uterio_consulta_publica
 2. *Instituto Nacional do Câncer (INCA)*: <http://www1.inca.gov.br/estimativa/2016/>
 3. *Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero (INCA/Ministério da Saúde) – 2011*; http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/Diretrizes_rastreamento_cancer_colo_uterio.pdf
 4. *American Society of Clinical Oncology*: www.plwc.org/portal/site/PLWC.
 5. *National Cancer Institute*: www.cancer.gov; www.cancer.gov/clinical_trials/
 6. *NOMENCLATURA BRASILEIRA PARA LAUDOS CERVICAIS E CONDUZIDAS RECOMENDADAS* Recomendações para profissionais de saúde: <http://portalsbc.com.br/nomeclaturas.pdf>
 7. *Cadernos de Atenção Básica: Controle dos Cânceres do Colo do Útero e da Mama*: <http://www.scribd.com/doc/3382905/Caderno-de-Atencao-Basica-Utero-e-Mama>.
 8. *Manual de Atenção à Mulher no Climatério – Ministério da Saúde (2008)*: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_atencao_mulher_climaterio.pdf
-



Cap.2

**LESÕES PRECURSORAS E
CÂNCER DO CORPO DO ÚTERO**



LESÕES PRECURSORAS E CÂNCER DO CORPO DO ÚTERO

Entre as neoplasias malignas do sexo feminino, o câncer do corpo do útero é o sexto tipo mais frequente.

Diferente de outros cânceres, para os quais não há grande diferença na magnitude entre as taxas de incidência e mortalidade, a taxa de mortalidade do corpo do útero é substancialmente mais baixa do que a taxa da incidência. O câncer de corpo do útero apresenta uma boa sobrevida. A sobrevida global em cinco anos fica em torno de 80%.

O adenocarcinoma é o tipo histológico mais comum de câncer do corpo do útero.

A idade precoce na menarca, idade tardia da menopausa, terapia de reposição hormonal e obesidade são os principais fatores de risco. Outro fator de risco importante é a idade. A maioria dos casos apresenta-se em mulheres acima dos 50 anos, apenas 15% dos casos diagnosticados estão presentes em mulheres com a idade abaixo dos 50 anos; e, desses, somente 5% abaixo dos 40 anos.

Apesar da necessidade de mais estudos, observa-se uma possível associação entre obesidade e *diabetes mellitus* com o aumento do câncer endometrial. A prática regular de atividade física, a manutenção do peso corporal adequado e hábitos alimentares saudáveis são considerados fatores de proteção contra a doença. Outro fator que está associado à diminuição do risco do câncer do corpo do útero é o uso dos contraceptivos orais.



PONTOS PRINCIPAIS:

- Conhecer as lesões precursoras e as condutas preconizadas para elas.
- Saber os fatores de risco para o câncer de corpo uterino.
- Conhecer os fatores protetores.
- Saber os sinais, sintomas e achados nos exames complementares sugestivos desta malignidade.
- Conhecer as principais características dos tipos histológicos do câncer de endométrio.
- Saber o novo estadiamento do câncer de endométrio (FIGO 2009) e o que o diferencia do anterior (FIGO 1998).
- Conhecer as condutas terapêuticas possíveis na abordagem das malignidades endometriais.
- Conhecer as divergências sobre o assunto. Sempre que existir algo controverso na literatura, você encontrará um símbolo para que você fique de vivo! Todas as divergências serão listadas ao final do capítulo.

Este capítulo se propõe a destacar os aspectos mais importantes e mais abordados nas provas de residência médica das lesões precursoras e do câncer de corpo uterino.

LESÕES PRECURSORAS E CÂNCER DE ENDOMÉTRIO

CONSIDERAÇÕES INICIAIS

A estimativa do INCA para 2016 calculou 6.950 casos novos de câncer de corpo do útero para o Brasil. **Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer do corpo do útero é o quinto mais incidente na região Sudeste.** Na região Centro-Oeste, ocupa a sétima posição. Na região Nordeste é o oitavo mais frequente. Na região Norte ocupa a nona posição, enquanto, na região Sul, é o 12º mais frequente.

Considerando a relevância clínica do tema, dividiremos didaticamente este capítulo em “Câncer de Endométrio” e “Sarcomas Uterinos”, para facilitar seu estudo.

CÂNCER DE ENDOMÉTRIO

EPIDEMIOLOGIA

O adenocarcinoma de endométrio responde por aproximadamente 97% das neoplasias malignas do corpo uterino. São esperados anualmente seis a sete casos por 100.000 mulheres, com idade média de 60 anos. Apenas 5% dos casos ocorrem em mulheres com menos de 40 anos. Estima-se que 2 a 3% das mulheres desenvolverão câncer de corpo uterino durante a sua vida.



FATORES DE RISCO

Os principais fatores de risco (Tabela 1) associam-se aos efeitos proliferativos da exposição prolongada do estrogênio, principalmente quando contínua e sem oposição

progestogênica. O estímulo hormonal acarreta alterações proliferativas no tecido endometrial, que podem culminar em hiperplasia e precipitar a transformação maligna.

Tab. 1: Fatores de risco para o câncer de endométrio.

| |
|---|
| • IDADE > 60 ANOS |
| • RAÇA BRANCA |
| • NÍVEL SOCIOECONÔMICO ELEVADO |
| • ANTECEDENTES FAMILIARES E HEREDITÁRIOS DE CÂNCER DE ENDOMÉTRIO |
| • SÍNDROME DE LYNCH TIPO II (neoplasias de cólon, endométrio e ovário) |
| • PASSADO DE ANOVULAÇÃO CRÔNICA (incluindo a síndrome de ovários policísticos) |
| • MENARCA PRECOCE |
| • MENOPAUSA TARDIA |
| • NULIPARIDADE |
| • TH NÃO ASSOCIADA A PROGESTÁGENOS |
| • USO DE TAMOXIFENO |
| • TUMORES OVARIANOS PRODUTORES DE ESTRÓGENOS |
| • OBESIDADE (IMC* > 30) |
| • DIABETES MELLITUS |
| • DIETA RICA EM LIPÍDIOS |
| • ANTECEDENTES PESSOAIS DE IRRADIAÇÃO NA PELVE |
| • DOENÇAS DA VESÍCULA BILIAR |
| • HIPERPLASIA ENDOMETRIAL ATÍPICA |
| • HISTÓRIA DE CÂNCER DE MAMA |
| • PRESENÇA DE BRCA (especialmente para carcinoma seroso-papilífero) |

(*) IMC: Índice de Massa Corpórea = $\frac{\text{Peso (kg)}}{\text{Altura}^2 \text{ (m)}}$

A seguir, esmiuçamos os fatores de risco mais relevantes:

➤ **IDADE:**

O pico de incidência manifesta-se entre a quinta e sexta décadas de vida. Aproximadamente 75% dos casos ocorrem em mulheres acima dos 50 anos. A idade média das portadoras do câncer de endométrio é de 60 anos. Assim, pode-se traçar a seguinte analogia: “o câncer de endométrio é o câncer das avós, ao passo que o câncer de colo é o das mães”.

➤ **RAÇA BRANCA:**

O câncer de endométrio é mais frequente entre mulheres de raça branca e mulheres ocidentais.

➤ **CONDIÇÃO SOCIOECONÔMICA:**

O câncer de endométrio é mais comum em mulheres abastadas. Supõe-se que a alimentação rica em gorduras acarretaria maior ganho de peso e maior índice de estrogenicidade.

➤ **ANTECEDENTES FAMILIARES:**

Apesar do impulso oncogênico genético do câncer de endométrio não ser tão acentuado quanto nas mamas e ovários, parece existir uma certa predisposição familiar.

➤ **HEREDITARIEDADE:**

Aproximadamente 10% dos casos de câncer de endométrio são hereditários. As alterações genéticas mais comumente envolvidas com esta neoplasia são: mutações nos oncogenes K-ras e HER2-neu e nos supressores tumorais p53, p21, p16 e pTEN1. Alterações nos genes MMAC1, hMLH1 e hMSH6 têm sido relatadas.

➤ **SÍNDROME DE LYNCH II:**

Há tendência familiar entre os cânceres de cólon e endométrio. A síndrome de Lynch II ou câncer de cólon não polipoide hereditário é uma doença autossômica dominante. A predisposição é para o câncer colorretal e também para tumores ginecológicos, especialmente o carcinoma de endométrio (principal, ocorrendo em 45% das mulheres da família afetada) e de ovário. O problema está na mutação disfuncional de genes que regulam o reparo do DNA, tal como o hMSH2 e o hMSH3, mutação essa conhecida como *instabilidade de microsatélites*. Estes indivíduos desenvolvem Ca colorretal numa idade precoce (média 35-45 anos), quase sempre no cólon direito ou ceco e frequentemente sincrônicos (em dois pontos distintos do colorreto ao mesmo tempo) e metacrônicos (surgimento de um novo câncer em local distinto do colorreto mais de seis meses após a ressecção do primeiro). A chance de desenvolver a neoplasia chega a 70%. Uma característica marcante é o não desenvolvimento de pólipos típicos antes do adenocarcinoma, que se desenvolve a partir de lesões planas (“pólipos planos adenomatosos”). O risco se torna mais alto a partir dos 21 anos.

A síndrome de câncer colorretal não polipoide hereditário aumenta em dez vezes o risco de câncer de endométrio.

➤ **PASSADO DE ANOVULAÇÃO CRÔNICA:**

Todos os estados anovulatórios são considerados fatores de risco. Muitas vezes estão associados à infertilidade. Coíbem a formação do corpo lúteo e a secreção de progesterona na segunda metade do ciclo. Dessa forma, caracteriza-se pela ação estrogênica não balanceada pela progesterona. Neste grupo, destacamos a síndrome de ovários policísticos.

➤ **MENARCA PRECOCE, MENOPAUSA TARDIA E NULIPARIDADE:**

Estes aspectos da vida reprodutiva relacionados com o hiperestrogenismo aumentam o risco de câncer de endométrio. A menopausa natural após os 55 anos aumenta o risco em 2,4 vezes,



ATENÇÃO

RELAÇÃO ENTRE A TERAPIA HORMONAL (TH) E OS ANTICONCEPCIONAIS ORAIS NA PÓS-MENOPAUSA E RISCO DE CÂNCER DE OVÁRIO E ENDOMÉTRIO

Sedimentando alguns conceitos importantes para as provas:

1º) FATOR PROTETOR DOS CONTRACEPTIVOS ORAIS PARA O CÂNCER DE OVÁRIO E ENDOMÉTRIO:

O uso de contraceptivos orais é um fator protetor à carcinogênese ovariana, reduzindo os riscos em aproximadamente 50%. Ele é o único modo de quimioprevenção documentado para tumores ovarianos. A medicação também reduz em 50% o risco de câncer de endométrio com a utilização do esquema combinado por um período superior a doze meses. A proteção máxima ocorre após três anos de uso ininterrupto de pílula. Seu uso confere proteção contra o desenvolvimento do câncer endometrial em virtude de alguns efeitos promovidos pela progesterona, tais como: diminuição do número de receptores estrogênicos nas células endometriais; estímulo das células endometriais na produção de enzimas que convertem o estradiol em sulfato de estrona, que é biologicamente menos ativo; supressão da transcrição de oncogenes estrogênio-mediados.

2º) TERAPIA HORMONAL E FATOR DE RISCO PARA CÂNCER DE OVÁRIO E ENDOMÉTRIO:

Embora tenha havido um aumento do risco de câncer de ovário no grupo com TH combinada, este não foi estatisticamente significativo. Alguns estudos de meta-análise evidenciam aumento discreto no risco de câncer de ovário, porém significativo com a reposição estrogênica isolada. Portanto, é a terapia hormonal com estrogênio isolado que é fator de risco.

De forma análoga, é a terapia hormonal estrogênica na menopausa sem progesterona que aumenta em quatro a oito vezes o risco de câncer endometrial. Vale lembrar que este risco aumenta com doses maiores e com o uso prolongado. A terapia hormonal conjugada reduz o risco de câncer de endométrio, embora não o elimine, principalmente se houve uso de estrogênio sem oposição de progesterona no passado.

Então, memorize: é a terapia estrogênica isolada que representa fator de risco para as malignidades ovarianas e endometriais.

em comparação com mulheres cuja menopausa ocorreu antes dos 49 anos. As nulíparas correm risco duas a três vezes maior que as mulheres com prole.

➤ TERAPIA HORMONAL ESTROGÊNICA:

A terapia hormonal estrogênica, sem progesterona, na menopausa aumenta em quatro a oito vezes o risco de câncer endometrial. Este risco aumenta com doses maiores e com o uso prolongado.

➤ USO DE TAMOXIFENO:

É um agente antiestrogênico usado no tratamento adjuvante do câncer de mama, mas que possui efeito estrogênico no endométrio. O uso contínuo por um a dois anos aumentou em 50% os casos de câncer de endométrio.

➤ TUMORES OVARIANOS PRODUTORES DE ESTRÓGENOS:

Os tecomas, mais frequentemente que os tumores de células granulosas, causam alterações hiperplásicas endometriais.

➤ OBESIDADE (IMC > 30):


É o fator de risco mais importante na gênese da doença, independente do *status* menopausal. O ganho excessivo de peso está associado ao hiperestrogenismo endógeno através de várias vias: aumento da conversão periférica tecidual dos androgênios, diminuição da globulina transportadora de esteroides e maior ocorrência de anovulação crônica. O ganho recente de peso

parece representar maior probabilidade de risco, enquanto a distribuição da gordura corporal ainda não tem papel bem definido na gênese do câncer de endométrio.


➤ DIABETES MELLITUS (DM):

O DM aumenta em 1,3 a 2,8 vezes o risco de câncer de endométrio. Segundo alguns autores, as diabéticas apresentam menopausa mais tardia, fato que acarretaria uma ação estrogênica mais prolongada no endométrio. Além disso, a maioria das pacientes diabéticas é obesa. A obesidade favorece, conforme mencionado anteriormente, a conversão periférica de andrógenos (por exemplo androstenediona) em estrona. Outra hipótese para explicar a associação seria um possível aumento da produção de somatotropina. O excesso de somatotropina condicionaria o típico aspecto somático das células cancerosas do endométrio. Além disso, o excesso de somatotropina pode ocasionar aumento de ácidos graxos livres e colesterol, ocorrendo hipertensão, aumento dos níveis de glicemia, hiperinsulinismo e DM.

➤ HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA (HAS):

A HAS foi associada ao câncer de endométrio durante muitos anos. No entanto, segundo algumas referências, não foi confirmada a relação causal. A HAS é uma condição clínica frequentemente associada ao *diabetes mellitus* e à obesidade, e provavelmente este é o fator de confundimento. Mas alguns livros de ginecologia (Halbe, SOGIMIG, Ginecologia Ambulatorial Baseada Evidências, Pinotti) a consideram como fator de risco independente. 

➤ HIPOTIREOIDISMO:

De forma análoga à HAS, também não confirmada a relação causal do hipotireoidismo com o câncer de endométrio. 

➤ ANTECEDENTES DE IRRADIAÇÃO PÉLVICA:

No passado, as portadoras de sangramento uterino anormal eram tratadas com radioterapia. Estas mulheres estavam predispostas a maior incidência de câncer de endométrio.

➤ HIPERPLASIA ENDOMETRIAL ATÍPICA:

Esta alteração morfológica e biológica das glândulas endometriais e do estroma aumenta em 8 a 29 vezes o risco de câncer de endométrio.

➤ COLELITÍASE:

Parece estar associada a risco relativo de 1,3 a 3 vezes.

IMPORTANTE

Embora a maioria dos tratados de ginecologia considere o hipotireoidismo e a hipertensão arterial como fatores de risco para o câncer de endométrio, o *Berek & Novak's Gynecology* (2012) relata que não foi confirmada sua relação causal. Assim, esta informação requer cuidado na hora de responder as questões objetivas.

FATORES DE PROTEÇÃO

➤ MULTIPARIDADE:

A remoção de células malignas pela gravidez é considerada um fator protetor. No entanto, os efeitos da progesterona no endométrio na gestação são seguramente o fator principal nesta proteção.

➤ USO DE ANTICONCEPCIONAIS ORAIS COMBINADOS (ACO):

Reduz em 50% o risco de câncer de endométrio com a utilização do esquema combinado por um período superior a doze meses. A proteção máxima ocorre após três anos de uso ininterrupto de pílula. O uso de ACO confere proteção contra o desenvolvimento do câncer endometrial, em virtude de alguns efeitos promovidos pela progesterona:

- Diminuição do número de receptores estrogênicos nas células endometriais;
- Estímulo das células endometriais na produção de enzimas que convertem o estradiol em sulfato de estrona, que é biologicamente menos ativo;
- Supressão da transcrição de oncogenes estrogênio-mediados.

➤ TABAGISMO:

Diminui o risco de câncer de endométrio devido ao seu efeito antiestrogênico.

➤ USO DE SISTEMA INTRAUTERINO (SIU) LIBERADOR DE LEVONORGESTREL, PERDA DE PESO E USO CRITERIOSO DE ESTRÓGENOS:

Constituem boas medidas preventivas.



DICA

Se exposição a estrógenos é fator de risco, a diminuição dos níveis de estrógeno é fator de proteção (**Tabela 2**). Lembre-se também de que a progesterona antagoniza os efeitos dos estrógenos!

Tab. 2 Fatores de Proteção para o Câncer de Endométrio

- Multiparidade.
- Uso de anticoncepcionais orais combinados.
- Tabagismo.
- Uso de SIU liberador de progesterona.
- Perda de peso.
- Terapia Hormonal (TH) combinada.

QUADRO CLÍNICO

Aproximadamente 95% das mulheres com diagnóstico de câncer de endométrio possuem algum sinal ou sintoma da doença.

Felizmente, no início do desenvolvimento do câncer de endométrio, a maioria das pacientes manifesta episódios de sangramento uterino anormal na peri ou na pós-menopausa, quando o tumor ainda está limitado ao útero. Aproximadamente 75% dos casos de câncer de endométrio são detectados no estágio I da doença. Neste contexto, o emprego de um método diagnóstico apropriado e preciso, como a biópsia endometrial dirigida por histeroscopia, permite um diagnóstico precoce, tratamento adequado e altas taxas de cura.

Os sangramentos na perimenopausa e pós-menopausa devem ser sempre valorizados e impõem investigação apropriada, mesmo que sejam pouco expressivos ou transitórios.

Menos de 5% das mulheres com câncer de endométrio são assintomáticas. Neste caso, o câncer de endométrio pode ser suspeitado pela demonstração da espessura endometrial em exames ultrassonográficos de rotina, ou mais raramente pela presença de Atipias Glandulares de Significado Indeterminado (AGUS) na colpocitologia.

Para fins didáticos, dividiremos a apresentação do quadro clínico em sintomas e sinais:

SINTOMAS

➤ PÓS-MENOPAUSA:

- **Metrorragia e corrimento vaginal:** cerca de 90% das pacientes com câncer de endométrio apresentam um destes sintomas. A hemorragia decorre de áreas de necrose tumoral. Vale lembrar que pode não haver hemorragia em pacientes mais idosas devido à estenose da cérvix.

A perda sanguínea na pós-menopausa é o sintoma mais comum do câncer de endométrio. No entanto, apenas 10% das pacientes com sangramento na pós-menopausa têm câncer de endométrio.

- **Hematométrio** (coleção sanguínea no interior do útero) **ou piométrio** (coleção de pus no interior do útero): especialmente em pacientes mais idosas, estes sintomas podem surgir em função de estenose cervical. O hematométrio ou piométrio podem causar corrimento vaginal purulento. Estes achados normalmente se associam a um pior prognóstico.
- **Pressão ou desconforto pélvico:** estes sintomas podem decorrer do aumento uterino produzido por hematométrio ou disseminação extrauterina da doença.

➤ PRÉ-MENOPAUSA:

- **Sangramento uterino anormal:** costuma se caracterizar como intervalos irregulares com duração prolongada e fluxo excessivo (menometrorragia) ou intervalos irregulares, de duração variável e fluxo escasso (oligomenorreia), ou sangramento cíclico que persiste após idade habitual da menopausa.

A possibilidade de câncer de endométrio em pacientes na pré-menopausa deve ser aventada quando o sangramento for persistente ou recorrente, principalmente em pacientes obesas.

SINAIS

Na ausência de sintomas, o câncer de endométrio é normalmente detectado pela investigação de resultados anormais na colpocitologia, avaliação de achado anormal à ultrassonografia transvaginal ou tomografia computadorizada (realizada na investigação de outras afecções) e, por fim, descoberta de câncer em útero removido por outras indicações.

➤ EXAME FÍSICO:

Raramente evidencia qualquer alteração sugestiva de câncer de endométrio, exceto nos casos avançados. A obesidade e a hipertensão arterial são fatores constitucionais geralmente associados. A atenção deve estar direcionada para os locais comuns de metástases. Inclui as seguintes particularidades:

- **Exame abdominal:** geralmente não apresenta alterações significativas. Mas, em casos

avançados, pode revelar a presença de ascite, metástases palpáveis hepáticas ou omentais.

- Avaliação de linfonodos periféricos.

- **Exame ginecológico:** inclui também a avaliação cuidadosa das mamas. O introito vaginal, a área suburetral, toda a vagina e colo uterino devem ser cuidadosamente inspecionados. Geralmente, os tumores invasivos do colo, vagina e vulva são evidentes ao exame. O exame é geralmente normal em tumores pequenos. O toque vaginal bimanual é mandatório já que permite a avaliação do tamanho e mobilidade do útero e a investigação de massas anexiais. Inclui também o toque retal, que permite a avaliação da disseminação do tumor através da identificação de endurecimentos no paramétrio e nodularidades em fundo de saco vaginal (**FIGURA 2**).

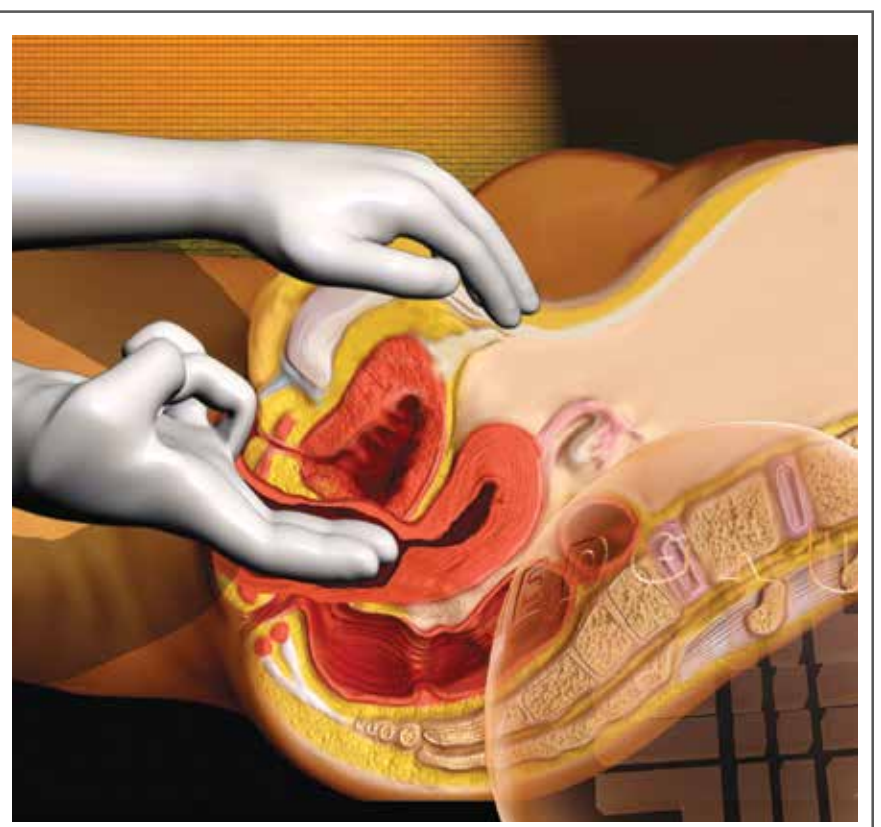


Fig. 2: Toque vaginal bimanual.

RASTREAMENTO

Atualmente, não é preconizado o rastreamento do câncer de endométrio, pois não existe um exame apropriado, econômico e aceitável que reduza a mortalidade.

Não existe recomendação para rastreamento em mulheres sem risco definido. Não há recomendação de rastreio em mulheres obesas, diabéticas, usuárias de TRH ou usuárias de tamoxifeno.

Mesmo nas pacientes de alto risco, o rastreamento poderia, na melhor das hipóteses, detectar apenas a metade dos casos. No entanto, mulheres com predisposição a desenvolver câncer colorretal não polipoide hereditário (síndrome de Lynch II) apresentam alto risco (40-60%) de desenvolver câncer de endométrio. E esta pode ser a primeira manifestação da síndrome. Para essas pacientes que desejam manter seu *status* reprodutivo, está recomendado exame pélvico a cada 1-3 anos a partir dos 18 anos e, a partir dos 25 anos, exame pélvico, USG transvaginal e biópsia de endométrio anuais. Para as pacientes com prole constituída, recomenda-se a realização de histerectomia total abdominal e anexectomia bilateral.

Felizmente, no início do desenvolvimento do câncer de endométrio a maioria das pacientes

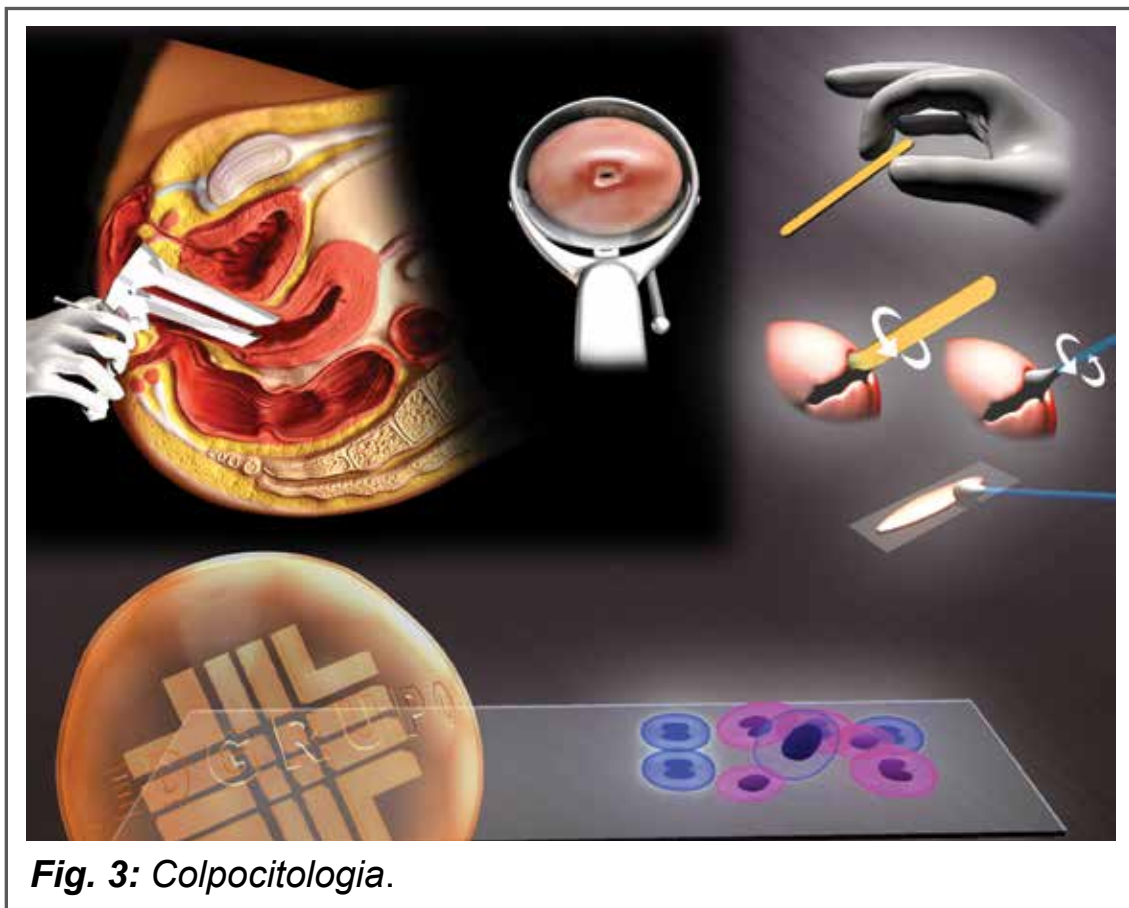


Fig. 3: Colpocitologia.

manifesta episódios de sangramento uterino anormal na peri ou na pós-menopausa, quando o tumor ainda está limitado ao útero (cerca de 75% dos casos são detectados no estágio I). Nessa situação, o emprego de um método diagnóstico apropriado e preciso, como a biópsia endometrial dirigida por histeroscopia, permite um diagnóstico precoce, tratamento adequado e altas taxas de cura.

>> COLPOCITOLOGIA:

A realização da colpocitologia (*Papanicolaou*) é inadequada e a citologia endometrial é insensível e inespecífica para o rastreamento do câncer de endométrio, mesmo em uma população de alto risco.

A presença de células endometriais de aspecto benigno na colpocitologia em mulheres assintomáticas não requer maiores investigações. Isto é um achado comum principalmente em mulheres no menacme, decorrente de descamação celular, até o oitavo ou décimo dia do ciclo. Entretanto, o aparecimento de células endometriais na colpocitologia depois de dez dias que sucedem o período menstrual, sobretudo nas pacientes acima dos quarenta anos (Ministério da Saúde, 2006) ou em mulheres na pós-menopausa impõe investigação preferencialmente com histeroscopia e biópsia dirigida. É importante salientar, ainda, que idealmente a coleta de citologia não deve ser realizada em vigência de sangramento. Caso seja realizada nesta situação, esta observação deverá constar na solicitação da citologia.

>> TESTE DA PROGESTERONA:

Um teste de estímulo com progesterona mostra que o endométrio foi estimulado por estrogênio, mas é incapaz de identificar doença endometrial.

>> ULTRASSONOGRAFIA TRANSVAGINAL (USGTV) E BIÓPSIA DE ENDOMÉTRIO:

Ambos os exames possuem um custo muito alto para que sejam empregados como testes de rastreamento.

DIAGNÓSTICO

>> COLPOCITOLOGIA:

Um dado que deve ser valorizado é a presença de células endometriais na colpocitologia após o 10º dia do ciclo menstrual, principalmente em mulheres após os 40 anos, ou na pós-menopausa. Entretanto, estes achados só estão presentes em 30-50% das pacientes com câncer de endométrio (**FIGURA 3**). Por esta razão, a colpocitologia não pode ser considerada procedimento satisfatório para rastreamento ou diagnóstico.

>> ULTRASSONOGRAFIA TRANSVAGINAL (USGTV):

É um exame simples, não invasivo. Permite a avaliação do endométrio, através do estudo do eco endometrial, tanto no menacme quanto na pós-menopausa, e nas diferentes fases do ciclo menstrual. Embora o rastreamento do câncer de endométrio não seja preconizado, na prática clínica, a USGTV na pós-menopausa é empregada como método de rastreamento de alterações endometriais (**FIGURA 4**). Ela acaba selecionando as pacientes que deverão ser submetidas à avaliação histopatológica do endométrio.

A espessura endometrial máxima nas pacientes na pós-menopausa sem uso de terapia de reposição hormonal é de 4 mm ou 5 mm,



Fig. 4



VIDEO

dependendo da referência bibliográfica. Valores superiores a estes indicam anormalidade. O risco de câncer do endométrio é inferior a 1% no caso de espessura endometrial menor que 5 mm. Acima desse limite, o risco pode ser de aproximadamente 20%.

Em mulheres na pré-menopausa, a utilidade da ultrassonografia para excluir anormalidades endometriais não está estabelecida. Ela é definitivamente menos útil na avaliação endometrial dessas pacientes, pois tais mulheres apresentam um endométrio mais espesso. Assim, não há um limite máximo estipulado para endométrio normal em mulheres na pré-menopausa. No entanto, nessas pacientes sem sangramento vaginal, é recomendada avaliação endometrial caso a espessura endometrial seja maior que 8 a 11 mm, segundo alguns autores, e até mesmo maior que 15 mm segundo outros, mas este ponto de corte não é consenso na literatura. Em linhas gerais, a avaliação adicional dessas pacientes deve ser baseada na situação clínica, incluindo a persistência de sangramento apesar de medidas terapêuticas, ou suspeita de anormalidade estrutural, como pólipos, o qual deverá ser removido.

Os achados ecográficos sugestivos de câncer de endométrio incluem:

- Coleções líquidas intrauterinas;
- Espessamento endometrial;
- Massa endometrial polipoide;
- Endométrio hiperecogênico ou irregular com ecogenicidade mista.

>> **DOPPLERFLUXOMETRIA:**

Seu papel ainda não está totalmente esclarecido. Índices de pulsatilidade inferiores a 1,5 nos ramos ascendentes das artérias uterinas são bastante sugestivos de neoplasia maligna. Entretanto, falso-positivos podem ser encontrados em mulheres em uso de reposição hormonal estrogênica ou em quadros de infecção intrauterina.

IMPORTANTE

A maioria dos estudos admite que o sangramento pós-menopausa em endométrio com espessura igual ou menor que 4 ou 5 mm, dependendo da referência, é compatível com atrofia. No entanto, são necessários mais dados antes de considerar os achados ultrassonográficos suficientes para eliminar a necessidade de biópsia de endométrio em uma paciente sintomática.

Atualmente, valores maiores do que 4 mm ou 5 mm de espessura endometrial na USGTV em mulheres na pós-menopausa, sem TRH, impõem a realização de vídeo-histeroscopia e biópsia endometrial para descartar malignidade endometrial.

Alguns livros de referência para as provas de residência médica ainda mantêm o ponto de corte para avaliação endometrial adicional de 5 mm.

>> **HISTEROSSONOGRAFIA:**

Consiste na instilação de 20 a 30 ml de soro fisiológico na cavidade uterina, por intermédio de um cateter introduzido pelo colo, durante a realização de USGTV. Objetiva um melhor estudo da cavidade uterina. Possibilita a identificação, localização e avaliação da extensão de espessamentos endometriais. Permite também a identificação de miomas submucosos e pólipos endometriais, bem como sua diferenciação com processos expansivos neoplásicos (**FIGURA 5**).



ATENÇÃO

Segundo algumas fontes bibliográficas, a USGTV não parece ser uma ferramenta útil na avaliação de mulheres em uso de terapia estrogênica isolada. A espessura limite considerada normal não foi estabelecida e, portanto, a avaliação endometrial é o padrão-ouro para excluir hiperplasia ou câncer de endométrio em mulheres sintomáticas.

Em mulheres em uso de terapia hormonal, a USGTV deve ser considerada apenas nas indicações clínicas tradicionais, como na avaliação de massas anexiais ou na presença de sangramento anormal, quando a biópsia não puder ser realizada. Sangramento persistente sempre requer biópsia endometrial independente dos achados ultrassonográficos.

Em mulheres em uso de terapia hormonal, a USGTV deve ser considerada apenas nas indicações clínicas tradicionais, como na avaliação de massas anexiais ou na presença de sangramento anormal, quando a biópsia não puder ser realizada. Sangramento persistente sempre requer biópsia endometrial independente dos achados ultrassonográficos.



ATENÇÃO

DÚVIDA FREQUENTE SOBRE A CONDUTA DIANTE DO ACHADO DE ENDOMETRIO HETEROGÊNEO

NA PÓS-MENOPAUSA

De uma forma geral, a presença de um endométrio heterogêneo à USGTV na pós-menopausa, independente de sua espessura, requer investigação com histeroscopia e biópsia dirigida, caso se evidencie alguma lesão. A imagem heterogênea pode corresponder a uma área de hipertrofia focal ou um pólipo endometrial. Neste caso, a necessidade de estudo histopatológico se impõe, pois tais lesões podem representar uma hiperplasia endometrial ou até mesmo um câncer de endométrio.



Fig. 5: Imagem nodular e hiperecogênica localizada no fundo da cavidade uterina compatível com pólipo endometrial.



SAIBA MAIS...

Sobre as Recomendações do Manual de Atenção à Mulher no Climatério/ Menopausa do Ministério da Saúde (2008)

De acordo com este Manual, a indicação da investigação endometrial na rotina está relacionada a sintomas genitais como sangramentos irregulares na pré, durante ou após a instalação da menopausa.

Entretanto, há um detalhe que não pode ser esquecido: o Ministério da Saúde recomenda a propedêutica inicial por métodos não invasivos, mais especificamente pela ultrassonografia pélvica. Este exame, preferentemente por via transvaginal, possibilita a mensuração e observação do aspecto endometrial.

É considerado **normal até 5 mm nas mulheres não usuárias de terapia hormonal e até 8 mm nas mulheres usuárias de terapia hormonal**. Nos casos de espessamento é obrigatório prosseguir a investigação por histeroscopia e biópsia endometrial, ou mesmo curetagem para estudo anatomopatológico.

➤ **HISTEROSCOPIA:**

Atualmente, é empregada para diagnóstico de hiperplasia e câncer de endométrio em mulheres com sangramento uterino anormal, sangramento pós-menopausa ou com anormalidades endometriais à USGTV. É o método propedêutico mais eficaz para a investigação de anormalidades da cavidade uterina, pois possibilita a visualização direta, avaliação da localização, profundidade e extensão das lesões endometriais. Além disso, orienta ou dirige a biópsia endometrial. Mais detalhes sobre o método de obtenção de amostra endometrial estão disponíveis no tópico a seguir (**FIGURA 6**).

➤ **RESSONÂNCIA MAGNÉTICA:**

Não é capaz de diferenciar doença maligna de benigna. É excelente para diferenciar miométrio de endométrio, permitindo a avaliação da invasão miometrial. Pode também detectar tumores extrauterinos e envolvimento do colo uterino (**FIGURA 7**).

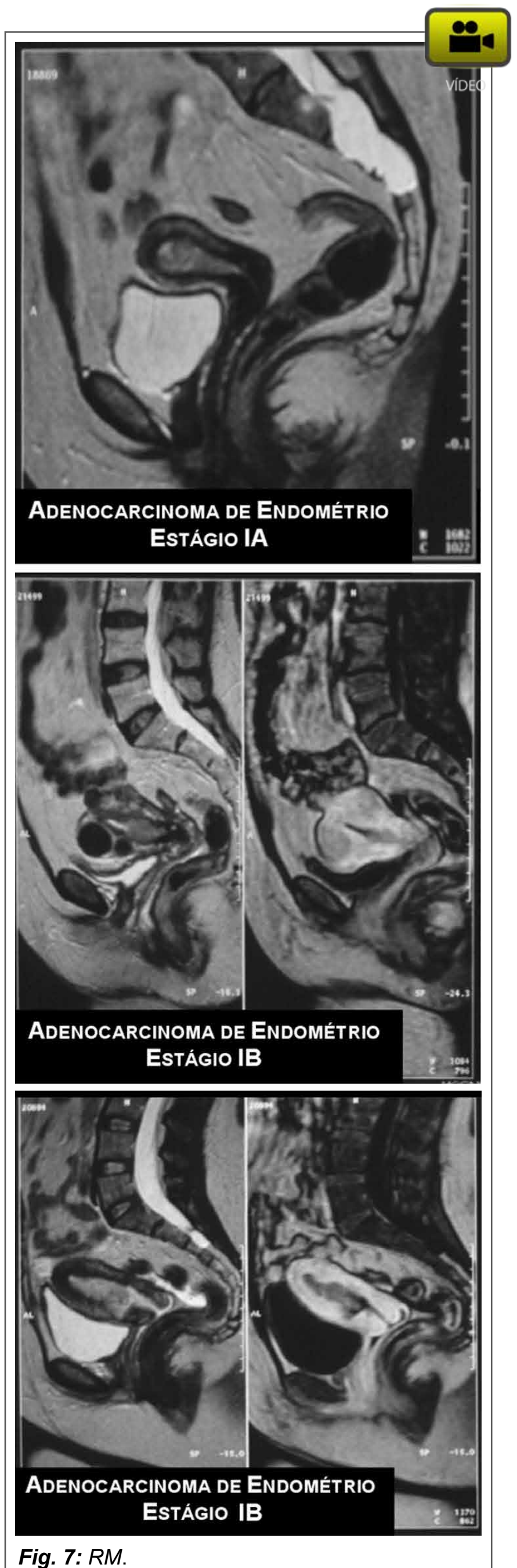


Fig. 7: RM.

➤ ESTUDO ANATOMOPATOLÓGICO:

Para obtenção de amostra tecidual do endométrio, diversos métodos podem ser empregados: aspiração endometrial a vácuo, cureta de Novak, dilatação e curetagem uterina e histeroscopia.



- **ASPIRAÇÃO ENDOMETRIAL SIMPLES:** pode ser feita no consultório como primeiro passo na avaliação da paciente. Caracteriza-se por boa precisão diagnóstica apenas em carcinomas invasivos. Tem baixo custo e não gera desconforto para a paciente. Na presença de biópsia com hiperplasia ou resultados negativos com persistência de sangramento ou espessamento endometrial à ultrassonografia, está indicada a curetagem uterina ou histeroscopia com biópsia.
- **BIÓPSIA ENDOMETRIAL COM CURETA DE NOVAK:** pode ser realizada em ambulatório, às cegas, sem conhecimento prévio da lesão. É também muito empregada imediatamente após o estudo histeroscópico. Nestes casos, a ponta da cureta é orientada para a parede uterina onde se encontra a alteração que se deseja no estudo histopatológico (biópsia orientada) – **FIGURA 8**.
- **CURETAGEM UTERINA FRACIONADA:** método de escolha na ausência de histeroscopia. É também realizada sem prévio conhecimento da localização da lesão. É um método cego, de valor limitado nas doenças focais, tanto benignas (pólipos e miomas) quanto malignas, localizadas no fundo uterino e/ou cornos tubários.
- **BIÓPSIA DIRIGIDA POR HISTEROSCOPIA:** é atualmente o método de escolha. Representa a única técnica semiótica que permite uma avaliação pré-operatória segura da invasão cervical pelo tumor. Permite uma real avaliação do tumor, fornecendo informações sobre seu aspecto macroscópico, localização, extensão em relação à cavidade endometrial e ao canal cervical. A biópsia dirigida com pinças endoscópicas permite o direcionamento da biópsia que foi imprescindível para o diagnóstico oportuno de lesões focais e de pouca extensão.

INDICAÇÕES DE ESTUDO HISTOPATOLÓGICO

PRÉ-MENOPAUSA:

- Obesidade extrema.
- Anovulação crônica.
- Sangramento anormal.

PÓS-MENOPAUSA:

- Obesidade extrema.
- Hematométrio.
- Piométrio.
- Presença de células endometriais na citologia vaginal (mesmo que de aspecto benigno).
- Eco endometrial superior a 4 ou 5 mm na presença de sangramento (USGTV). 
- Sangramento persistente, mesmo se eco endometrial < 4 ou 5 mm. 
- Qualquer sangramento na pós-menopausa (segundo alguns autores).

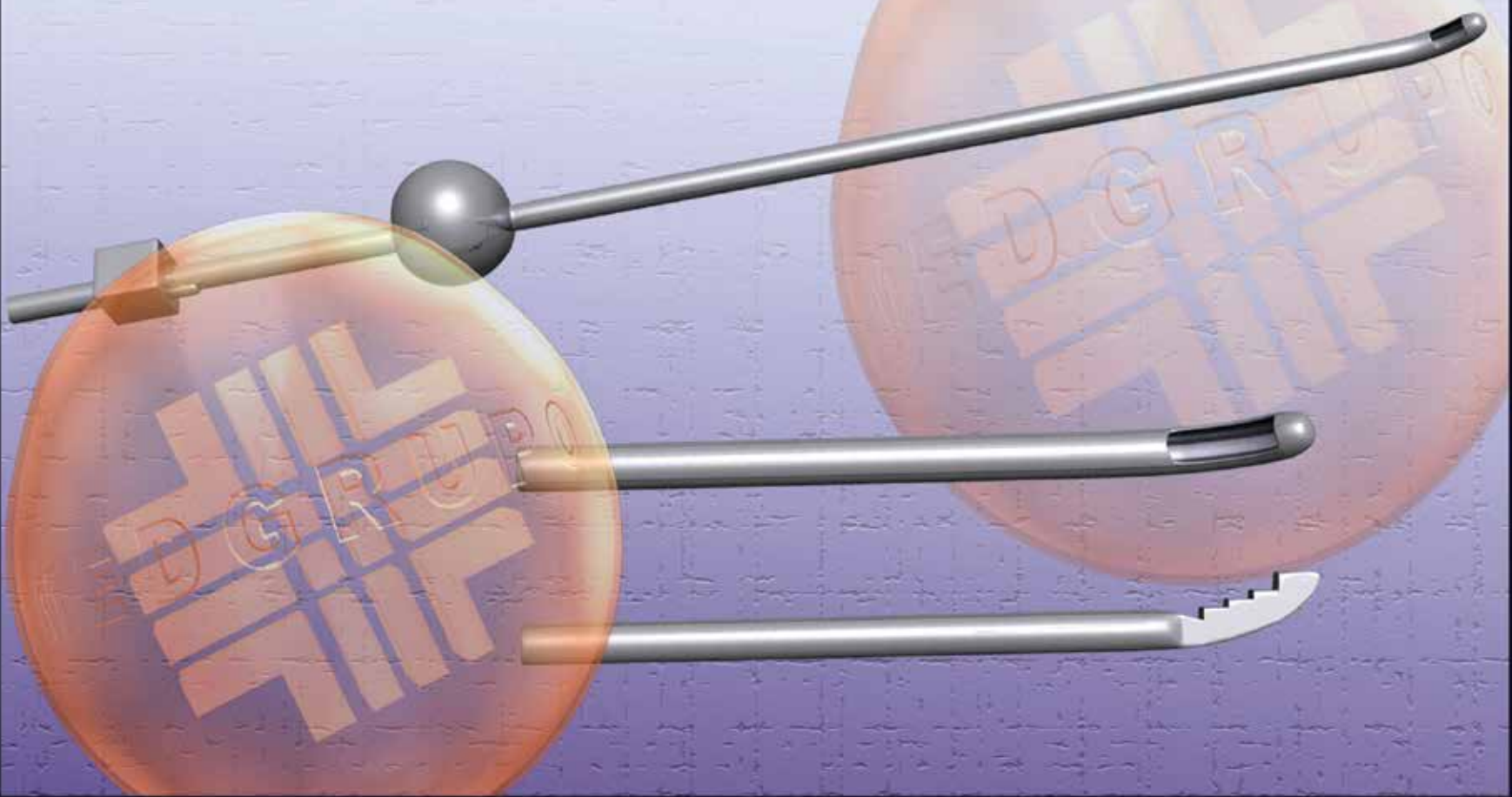
DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO

A hiperplasia endometrial é a lesão precursora de todas as neoplasias endometriais relacionadas ao excesso de estrógenos sem a contraposição de progestágenos. Entretanto, cerca de 20% das neoplasias malignas de endométrio não se relacionam à exposição crônica aos estrógenos. Em tais casos, a hiperplasia endometrial não está presente.

A hiperplasia endometrial corresponde a um espectro de alterações morfológicas e biológicas das glândulas e do estroma endometriais. Varia de um estado fisiológico exagerado ao carcinoma *in situ*.

Atualmente, já se questiona se a fisiopatologia da neoplasia do câncer passa por um processo contínuo de transformação, através de uma lesão precursora. Especula-se que existam duas entidades clínicas distintas: a hiperplasia endometrial e a neoplasia endometrial. As hiperplasias endometriais atípicas seriam as precursoras da neoplasia de endométrio e referidas como Neoplasia Intraepitelial do Endométrio (NIE). Já as hiperplasias endometriais típicas

Fig. 8



não estariam associadas ao processo, sendo apenas chamadas de hiperplasia endometrial. Ambas sofrem influência dos estrógenos e podem coexistir em um mesmo endométrio.

HIPERPLASIA ENDOMETRIAL

A hiperplasia endometrial é definida como aumento anormal (volume e espessura) do endométrio proliferativo que mostra desorganização estrutural, estratificação epitelial e atipia citológica. Ela resulta de um estímulo estrogênico persistente, endógeno ou exógeno, em um endométrio proliferativo, não necessariamente excessivo, porém não antagonizado pela progesterona. Pode, ainda, resultar de uma resposta endometrial inadequada a estes esteroides (alterações na receptividade aos esteroides).

As hiperplasias endometriais são clinicamente importantes por várias razões, a saber:

- Podem cursar com episódios de sangramento uterino anormal;
- Podem estar associadas a tumores ovarianos produtores de estrógenos;
- Podem derivar de terapia hormonal exclusivamente estrogênica e anteceder ou coexistir com o câncer endometrial.

Podem ser classificadas em simples ou complexa, com ou sem atipia. O recente esquema de classificação aprovado pela *International Society of Gynecological Pathologists* fundamenta-se nas características anatômicas e citológicas, bem como em estudos em longo prazo que refletem a história natural das lesões.

Classificação sob o ponto de vista arquitetural

➤ **HIPERPLASIA SIMPLES: (FIGURA 9)**

São glândulas dilatadas ou císticas, com formatos redondos ou ligeiramente irregulares, sem aumento da razão glândula-estroma (com estroma interposto proporcionalmente à população glandular), sem aglomeração glandular e nenhuma atipia citológica. A presença de câncer após diagnóstico de hiperplasia simples sem atipia foi descrita em 1% dos casos (Tabela 3).

➤ **HIPERPLASIA COMPLEXA: (FIGURA 10)**

São glândulas de arquitetura complexa (brota-mento e invaginação), aglomeradas com menos estroma interposto (aumento da relação glân-dula/estroma), sem atipia. A presença de câncer após diagnóstico de hiperplasia complexa sem atipia foi descrita em 3% dos casos (Tabela 3).

Classificação quanto à presença de atipia citológica

São células com grandes núcleos de tamanho e formato variáveis que perderam a polari-dade, presença de aumento das razões nú-cleo-citoplasma, nucléolos proeminentes e cromatina irregularmente condensada com eliminação da paracromatina.

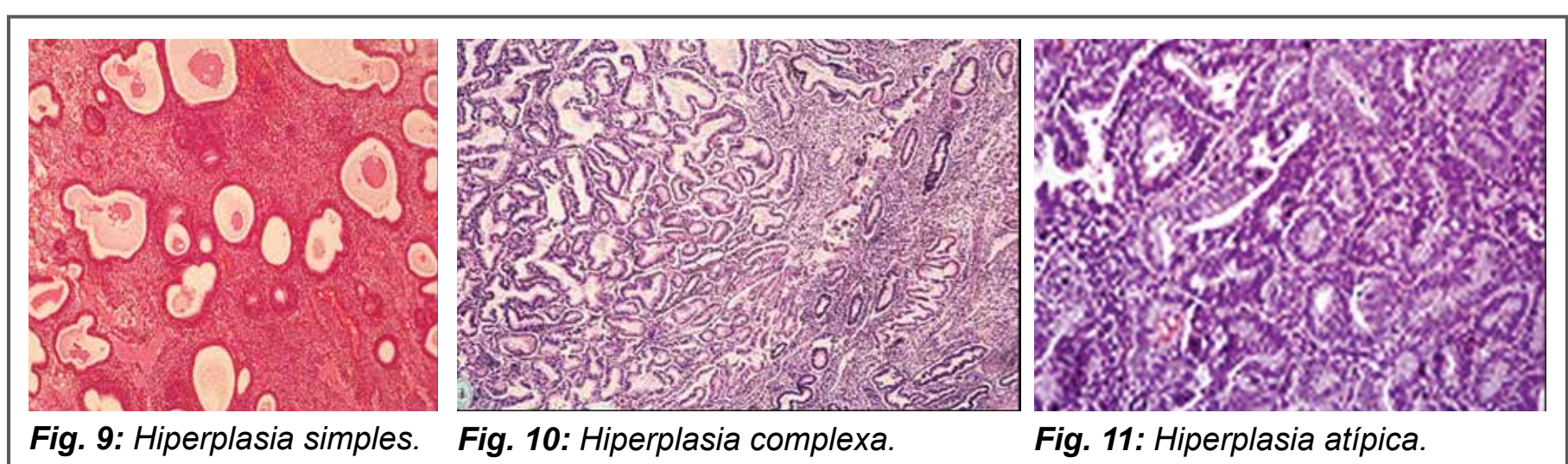
➤ **HIPERPLASIA ATÍPICA: (FIGURA 11)**

Caracteriza-se pela presença de células epi-teliais alargadas, hiper Cromáticas com nu- cléolos proeminentes e aumento da relação núcleo/citoplasma. É a verdadeira precurso- ra do câncer endometrial. São também con- sideradas como neoplasia intraepitelial en- dometrial. Pode ser considerada como sim- ples ou complexa, em função da arquitetura glandular correspondente.

A hiperplasia simples atípica evolui para o câncer em cerca de 8% dos casos. Já a hiperplasia complexa atípica evolui para câncer em aproximadamente 29% dos casos.

| Tab. 3 CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA DAS HIPERPLASIAS ENDOMETRIAIS | |
|--|------------------------------|
| TIPO DE HIPERPLASIA | PROGRESSÃO PARA O CÂNCER (%) |
| TÍPICA SIMPLES (CÍSTICA SEM ATIPIA) | 1 |
| TÍPICA COMPLEXA (ADENOMATOSA SEM ATIPIA) | 3 |
| ATÍPICA SIMPLES | 8 |
| ATÍPICA COMPLEXA | 29 |

Fonte: Berek & Novak's Gynecology (2012).



IMPORTANTE

O risco de a hiperplasia evoluir para carcinoma está relacionado à presença e à intensidade da atipia citológica.

**DICA**

Se a hiperplasia é atípica, é porque ela é diferente do normal, “esquisita”. Então, maior será o risco de evoluir para carcinoma de endométrio!!!

As alterações genéticas moleculares iniciais são diferentes nos dois tipos patológicos de câncer de endométrio. No tipo I, são mais frequentes as mutações do gene supressor tumoral PTEN e do oncogene K-ras e instabilidade de microssatélites. No tipo II, são mais comuns as mutações do p53.

Classificação em graus histológicos

Em relação ao grau histológico (Tabela 5) é importante lembrar alguns aspectos: quanto maior o grau histológico, maior a agressividade e a velocidade de invasão do tumor. Isso ocorre porque, quanto maior o grau, mais indiferenciadas serão as células neoplásicas.

Tumor indiferenciado = Tumor agressivo

CÂNCER DE ENDOMÉTRIO**Classificação quanto aos tipos patogênicos**

Podemos encontrar basicamente dois tipos de câncer de endométrio (Tabela 4):

>> TIPO I:

O tipo mais frequente (75 a 85% dos casos) acomete mulheres mais jovens, na perimenopausa, com história de exposição estrogênica sem a oposição da progesterona. Em geral, origina-se a partir de um endométrio hiperplásico que evolui para carcinoma. Tende a ser bem ou moderadamente diferenciado. Apresenta melhor prognóstico (invasão superficial do miométrio) do que aqueles não associados ao hiperestrogenismo. Em geral, são do tipo endometrióide e são diagnosticados em idade mais precoce.

>> TIPO II:

Esta variedade não possui associação com hiperestrogenismo e hiperplasia endometrial (tipo II). Origina-se a partir do endométrio atrófico. Tende a acometer mulheres mais velhas, magras e na pós-menopausa. Normalmente, é menos diferenciado e menos sensível aos progestágenos. Correlaciona-se com um pior prognóstico (tendência à invasão profunda do miométrio e alta frequência de disseminação metastática para linfonodos pélvicos).

Tab. 5

CLASSIFICAÇÃO EM GRAUS HISTOLÓGICOS DO CÂNCER DE ENDOMÉTRIO

Grau I (G1) – bem diferenciado: padrão de crescimento de células indiferenciadas menor ou igual a 5%. Responde por 20% dos casos.

Grau II (G2) – moderadamente diferenciado: padrão de crescimento de células indiferenciadas entre 6 e 50%. Responde por 60% dos casos.

Grau III (G3) – indiferenciado: padrão de crescimento de células indiferenciadas maior do que 50%. Responde por 20% dos casos.

Classificação quanto aos tipos histológicos

Mais de 90% dos tumores endometriais são adenocarcinomas. É importante lembrar que o SARCOMA também é um tumor que pode ser encontrado no corpo do útero. Ele decorre da degeneração sarcomatosa que pode ocorrer a partir de miomas de crescimento rápido. Mais detalhes sobre ele serão encontrados ao final deste capítulo.

Tab. 4

QUADRO COMPARATIVO DOS DOIS TIPOS PATOGÊNICOS DE CÂNCER DE ENDOMÉTRIO

| Característica | Tipo I | Tipo II |
|-------------------------|-------------------------------------|---|
| ASPECTOS GENÉTICOS | Diploide, mutação K-ras, MHL1, PTEN | Aneuploide, mutação TP53, ERBB2 (HER 2) |
| EXPOSIÇÃO A ESTROGÊNIOS | Presente | Ausente |
| GRAU DO TUMOR | G1 | G2, G3 |
| INVASÃO MIOMETRIAL | Menor | Maior |
| PROGNÓSTICO INICIAL | Bom | Reservado |
| TIPO HISTOLÓGICO | Endometrióide | Seroso-papilar, células claras |
| OBESIDADE | Presente | Ausente |

Modificado do livro *Ginecologia Ambulatorial Baseada em Evidências Científicas* (2016).

➤ **ADENOCARCINOMA ENDOMETRIOIDE:**

Descreve 80% dos cânceres de endométrio, assemelhando-se histologicamente com glândulas endometriais normais. À medida que esses tumores tornam-se mais indiferenciados, aumenta seu componente sólido e de atipias, bem como sua agressividade biológica. Portanto, a determinação do grau de diferenciação destes tumores é muito importante, pois ela possui alto valor prognóstico.

➤ **ADENOCARCINOMA MUCINOSO:**

Representa aproximadamente 5% dos cânceres de endométrio. Possui padrão mucinoso e comportamento semelhante ao do adenocarcinoma endometriode. Na maioria dos casos possui bom prognóstico.

➤ **CARCINOMA SEROSO PAPILAR:**

São tumores com comportamento semelhante ao do carcinoma seroso do ovário e das tubas. São considerados tumores de alto grau, com tendência à disseminação peritoneal. Correspondem a 3 a 4% dos cânceres do endométrio. Mais comumente se associam com o tipo II.

➤ **CARCINOMA DE CÉLULAS CLARAS:**

São tumores mais incidentes em mulheres idosas, com comportamento muito agressivo, frequentemente de padrão misto com alto grau de invasão miometrial no momento do diagnóstico. Está mais comumente associado com o tipo II do câncer de endométrio.

➤ **CARCINOMA ESCAMOSO:**

São tumores raros que se caracterizam pela apresentação de epitélio escamoso, frequentemente associados à estenose cervical e piométrio.



DICA

1. Se o câncer é de endométrio, o tipo histológico mais comum é o endometriode!
2. Se o tumor é indiferenciado, é porque está crescendo tão rápido que não deu tempo de diferenciar!!! Então, é bem agressivo!

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Segundo o livro *Berek & Novak's Gynecology* (2012), as principais causas de Sangramento Uterino Anormal (SUA) na pós-menopausa são:

- Estrogênios exógenos (TH) – 30%.
- Endometrite atrófica/vaginite atrófica – 30%.
- Câncer de endométrio – 15%.
- Pólipos endometriais ou cervicais – 10%.
- Hiperplasia endometrial – 5%.

- Outras causas (ex.: câncer de colo, sarcoma uterino, trauma) – 10%.

As neoplasias endometriais, cervicais e ovarianas devem ser sempre descartadas na presença de sangramento uterino na pós-menopausa.



Então, convém lembrar que a causa mais provável de um sangramento na pós-menopausa é a atrofia endometrial. No entanto, é imprescindível descartar a possibilidade de câncer de endométrio.

INVESTIGAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIA

➤ **AVALIAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIA:**

A rotina de investigação pré-operatória das pacientes sem indício de doença extrauterina, ou seja, no estágio inicial do câncer de endométrio, deve incluir, além do exame ginecológico, colposcopia e citologia, ultrassonografia, biópsia endometrial e exames laboratoriais (hemograma completo, provas de função renal e hepática, eletrólitos, glicemia, urinálise).

Para as pacientes com indícios de doença extrauterina ou alto risco de metástases, os exames imagenológicos, como ultrassonografia, Ressonância Magnética (RM), Tomografia Computadorizada (TC) de tórax, abdome e pelve, cistoscopia e colonoscopia são indicados.

A RM apresenta resultado semelhante à TC na avaliação de doença linfonodal, porém apresenta vantagens na avaliação da invasão miometrial e cervical. A cistoscopia poderá ser solicitada se houver suspeita de invasão de bexiga. A colonoscopia deve ser indicada apenas para as pacientes com presença de sangue oculto nas fezes ou história de mudança do hábito intestinal, em razão da pequena possibilidade de câncer de cólon concomitante.

IMPORTANTE

A RM de pelve é importante para observar tanto a profundidade da invasão miometrial quanto do envolvimento cervical.

A TC e a RM são equivalentes em termos de avaliação de metástases linfonodais, mas nenhum destes exames é bom o suficiente para substituir a avaliação linfonodal cirúrgica.

O nível sérico aumentado do CA 125 apresenta correlação positiva com a doença em estágio avançado e doença linfonodal.

ESTADIAMENTO

O estadiamento do câncer de endométrio é cirúrgico desde 1988. A documentação extensa da doença durante o ato operatório deverá ser

realizada, assim como correlacioná-la aos resultados histopatológicos.

Muito se aprendeu sobre as variáveis envolvidas no prognóstico do câncer de endométrio nos últimos 20 anos. Em virtude disto, a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) propôs, em 2009, novo estadiamento cirúrgico para o carcinoma de corpo uterino (**Tabela 6** e **FIGURA 12**). Apesar das mudanças, a abordagem terapêutica cirúrgica manteve-se inalterada em relação ao estadiamento anterior.

A citologia peritoneal deverá ser relatada separadamente, pois não alterará o estadiamento. Ao lado de todo estágio deverá constar a classificação do grau tumoral como G1 (bem diferenciado), G2 (moderadamente

diferenciado) ou G3 (indiferenciado). O grau final será dado, na maioria das vezes, pelo grau arquitetural do tumor.



MEMORIZE

O estadiamento de **TODAS** as neoplasias ginecológicas é **CIRÚRGICO**, exceto o estadiamento da neoplasia de colo uterino.

>> ESTADIAMENTO CIRÚRGICO:

Desde 1988, com a adoção do estadiamento cirúrgico pela FIGO, debates consideráveis surgiram para constituir uma abordagem aceitável internacionalmente. Um protocolo geralmente recomendado pode ser assim resumido:

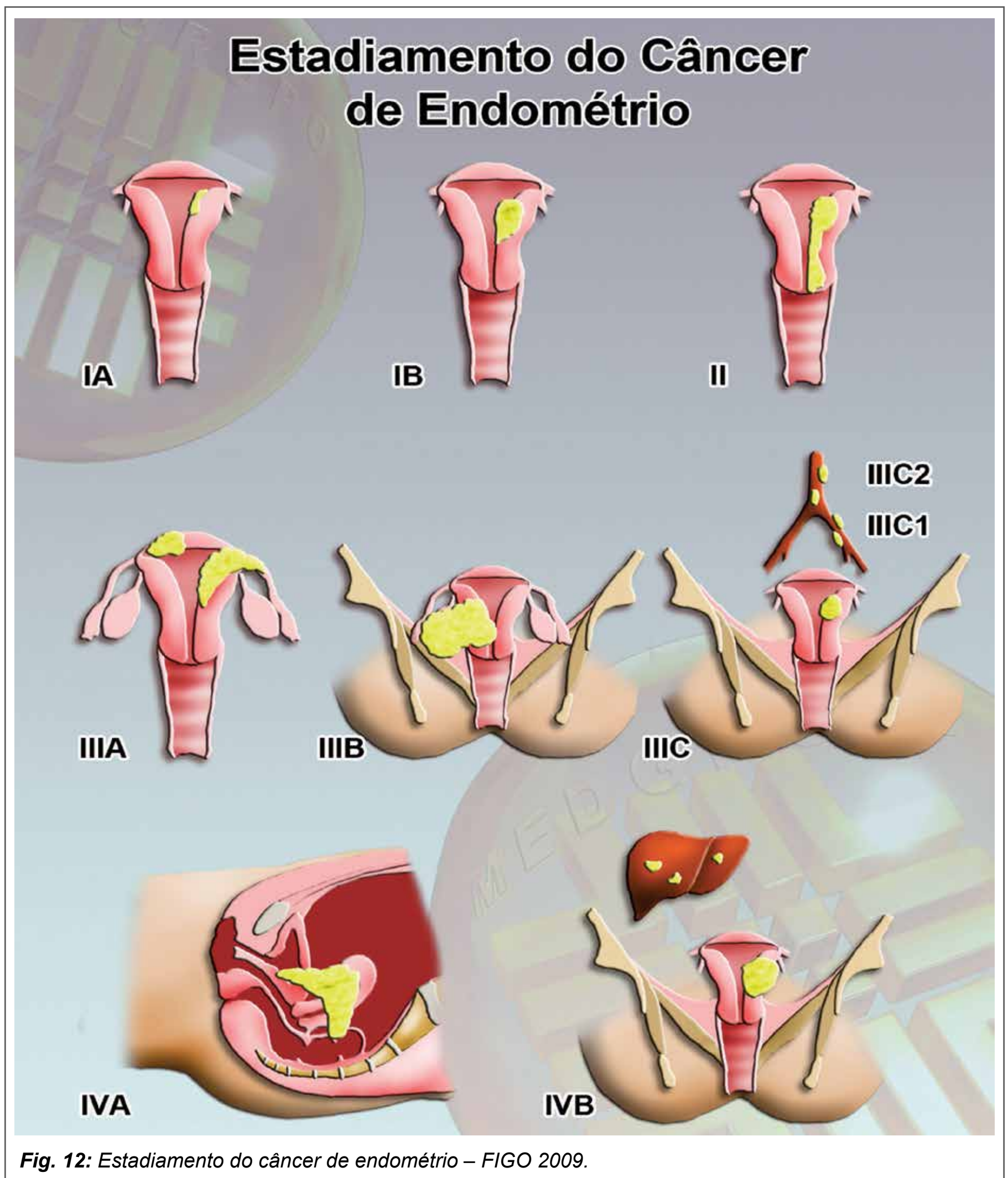


A FIGO LIBEROU EM 2009 O NOVO ESTADIAMENTO DO CÂNCER DE ENDOMÉTRIO. O QUE MUDOU EM RELAÇÃO AO ESTADIAMENTO ANTIGO?

- O estágio IA inclui a invasão apenas do endométrio ou a invasão de menos da metade da espessura endometrial. Antes o IA descrevia apenas a ocupação do endométrio.
- O estágio IB inclui a invasão da metade ou mais da espessura miometrial. Antes o IB incluía apenas a invasão da metade do endométrio.
- O estágio IC deixou de existir. Antes correspondia à invasão de além da metade do endométrio.
- Comprometimento da endocérvice é considerado estágio I e não mais como estágio IIA.
- O estágio II não se subdivide mais em IIA e IIB. Ele se restringe somente à invasão do estroma cervical, mas sem extensão além do útero.
- A citologia do líquido peritoneal será reportada separadamente, sem alteração no estadiamento. Logo, a citologia peritoneal positiva não é mais classificada como estágio IIIA.
- O estágio IIIA inclui apenas a invasão até a serosa do corpo uterino ou dos anexos.
- O estágio IIIC foi subdividido em IIIC1 e IIIC2. O IIIC1 corresponde a linfonodos pélvicos positivos e IIIC2 corresponde a linfonodos para-aórticos positivos com ou sem linfonodos pélvicos comprometidos.
- O estágio IVB define a presença de metástases à distância e inclui entre elas as metástases intra-abdominais e linfonodos inguinais.

Confira-o na íntegra abaixo:

| Tab. 6 Estadiamento do Câncer de Endométrio FIGO – Committee on Gynecologic Oncology / 2009 | | |
|--|-----------------------------------|--|
| ESTÁDIO 0 | TIS | Carcinoma <i>in situ</i> . |
| ESTÁDIO I – TUMOR RESTRITO AO ÚTERO | IA (T1aN0M0) | Restrito ao endométrio ou invadindo menos da metade da espessura miometrial. |
| | IB (T1bN0M0) | Invasão da metade ou mais da espessura miometrial. |
| ESTÁDIO II – TUMOR INVADE ESTROMA CERVICAL, MAS SEM EXTENSÃO ALÉM DO ÚTERO (T2N0M0) | | |
| ESTÁDIO III – TUMOR COM EXTENSÃO LOCAL OU REGIONAL DO TUMOR | IIIA (T3aN0M0) | Invasão até a serosa do corpo uterino ou dos anexos. |
| | IIIB (T3bN0M0) | Invasão parametrial ou vaginal. |
| | IIIC | Metástase aos linfonodos pélvicos ou para-aórticos. |
| | | IIIC1 (T1 – 3b N1 M0) – Linfonodos pélvicos positivos. IIIC2 (T1 – 3b N2 M0) – Linfonodos para-aórticos positivos com ou sem linfonodos pélvicos comprometidos. |
| ESTÁDIO IV – TUMOR INVADE A BEXIGA E/OU MUCOSA INTESTINAL E/OU METÁSTASES À DISTÂNCIA | IVA (T4 N qualquer M0) | Tumor invade a bexiga e/ou mucosa intestinal. |
| | IVB (T qualquer N qualquer M1) | Metástases à distância incluindo metástases intra-abdominais e linfonodos inguinais. |



1º) O lavado peritoneal é obtido imediatamente.

2º) A etapa que se segue é a exploração cuidadosa do conteúdo intra-abdominal. O omento, fígado, diafragma, intestinos, superfície peritoneal e anexos devem ser examinados e palpados para avaliação de quaisquer lesões possíveis, complementada pela palpação cuidadosa de linfonodos aumentados ou suspeitos em cadeias pélvicas e para-aórticas.

3º) O procedimento cirúrgico padrão seria uma histerectomia total extrafascial com salpingo-ooforectomia bilateral. A histerectomia é necessária para se determinar o grau de invasão miometrial e o envolvimento cervical. A remoção da bainha vaginal é desnecessária e não há benefício de excisar o tecido parametrial nos casos habituais. Entretanto, se o envolvimento cervical estromal é demonstrado no pré-operatório por meio da RM ou notado no intraoperatório, a histerectomia radical pode ser a mais apropriada. A remoção aneal é recomendada mesmo se os anexos se apresentarem como normais, pois eles podem conter micrometástases.

4º) Embora recomendado pelo sistema de estadiamento, a linfadenectomia das



cadeias pélvicas e para-aórticas permanece controversa. A amostragem seletiva é de valor duvidoso como um procedimento de rotina; a linfadenectomia completa é reservada para casos com características de alto risco. Vale lembrar que qualquer suspeita de invasão de linfonodos (radiológica ou por palpação) é indicação para remoção dos mesmos. São indicações para Linfadenectomia Para-aórtica (LPA): linfonodos ilíacos externos ou comuns positivos, aórticos suspeitos, anexos grosseiramente positivos, linfonodos pélvicos grosseiramente positivos, tumores de alto grau mostrando envolvimento miometrial profundo e, por fim, pacientes com tumores de células claras ou seroso papilífero.



ATENÇÃO

ESTADIAMENTO LAPAROSCÓPICO


Um método alternativo de estadiamento cirúrgico combina a abordagem laparoscópica com a histerectomia e linfadenectomia. Em geral, esta abordagem é mais adequada na doença de estágio clínico I.

Tab. 7 Resumo das Etapas do Estadiamento Cirúrgico do Câncer de Endométrio

Coleta de líquido peritoneal para avaliação citológica: na ausência de líquido peritoneal deve-se proceder um lavado da cavidade com 20-50 ml de solução salina.

Exploração do abdome e da pelve: devemos realizar biópsia ou excisão de quaisquer lesões extrauterinas sugestivas de metástases.

Histerectomia total abdominal e salpingo-ooforectomia bilateral: o útero deve ser aberto a fim de avaliarmos o seu tamanho e a extensão tumoral para o miométrio e região cervical. A biópsia por congelação deve ser executada imediatamente para avaliação do grau histológico do tumor, presença de invasão cervical e profundidade da invasão miometrial.

 **Linfonodos pélvicos e para-aórticos:** na suspeita de invasão devem ser removidos para análise histopatológica, segundo a maioria das referências.

Biópsia dos linfonodos retroperitoneais, mesmo clinicamente negativos, nas seguintes circunstâncias:

- Histologia tumoral agressiva (seroso, epidermoide, células claras e adenocarcinoma endometriode grau 3);
- Invasão superior à metade do miométrio;
- Extensão istmocervical do tumor;
- Tamanho tumoral maior do que 2 cm;
- Presença de doença extrauterina.

ATENÇÃO: A omentectomia infracólica só está indicada para os seguintes tumores: G3 indiferenciado, adenocarcinoma de células claras ou serosopapilífero.

IMPORTANTE

A presença de células de carcinoma no lavado peritoneal é uma controvérsia que persiste sobre a função da linfadenectomia.

Em geral, a presença de citologia peritoneal positiva indica que a doença é extensa. E, neste caso, a linfadenectomia é recomendável. Vale lembrar que o resultado da citologia deve ser relatado separadamente, pois não alterará o estadiamento.

**ATENÇÃO**

De acordo com a maioria dos livros didáticos, a linfadenectomia pode ser prescindida no estágio IAG1 e em casos selecionados do IAG2. Alguns autores advogam que ela só pode ser dispensada em tumores menores que 2 cm.

**ATENÇÃO**

Os anexos sempre devem ser retirados. Sua manutenção só deve ser considerada em casos muito específicos, em pacientes jovens sem risco de neoplasia ovariana, com neoplasia de baixo grau e estágio precoce, sem doença extrauterina.

➤ DISSEMINAÇÃO:

O modo mais comum de metástase do câncer de endométrio é a LINFÁTICA. Está muito associada com a presença de invasão miometrial e grau de diferenciação.

O câncer de endométrio pode também se disseminar por: extensão direta (responsável pela invasão do miométrio e também da cérvix), via transtubária (pode levar à metástase do peritônio e do ovário) e pela via hematogênica

(responsável pelas metástases à distância, cujos principais sítios são o pulmão e fígado).

TRATAMENTO**HIPERPLASIA ENDOMETRIAL**

O tratamento das hiperplasias vai depender da presença ou não de atipias citológicas, da idade da paciente e do seu interesse em engravidar.

O tratamento das hiperplasias simples e complexas sem atipias visa basicamente controlar o sangramento e evitar a progressão para câncer, embora este risco seja pequeno e controverso.

A melhor opção neste sentido atualmente consiste no emprego de progestágenos, os quais revertem a hiperplasia através da ativação de receptores de progesterona, resultando em decidualização e adelgaçamento do endométrio. A exposição aos progestágenos também diminui os receptores de estrogênio e progesterona, ativando enzimas que convertem estradiol em seu metabólito menos ativo, a estrona. Apesar da eficácia dos progestágenos em reverter a hiperplasia endometrial estar comprovada, ainda se discute a necessidade de se tratar as hiperplasias sem atipias.

Hiperplasia típica

Nas **hiperplasias sem atipias (simples ou complexas)** admitem-se três condutas distintas: expectante, tratamento medicamentoso e tratamento cirúrgico, que serão esmiuçadas a seguir.

➤ SEGUIMENTO COM BIÓPSIAS A INTERVALOS REGULARES.**➤ EMPREGO DE PROGESTÁGENOS:**

Baseia-se no emprego de progestágeno cíclico ou contínuo, oral ou intramuscular, podendo ser utilizados o acetato de medroxiprogesterona ou

acetato de megestrol. Nova amostra endometrial (controle histológico) deve ser realizada quatro a seis meses após o tratamento. É necessário aguardar três a quatro semanas após o término da progestagenioterapia para realização da biópsia de endométrio e, conseqüentemente, avaliação da resposta terapêutica.

➤ HISTERECTOMIA:

A histerectomia pode ser sugerida em pacientes com hiperplasia sem atipia que se encontrem na pós-menopausa e apresentem persistência da lesão e do sangramento apesar da terapia progestínica.

Hiperplasia atípica

Nos casos de hiperplasias com atipias, o tratamento preferencial consiste na histerectomia, porém o emprego de progestágenos pode ser aceitável em condições específicas.

Assim, na presença de atipias, duas condutas podem ser aventadas: tratamento clínico e cirúrgico.

➤ EMPREGO DE PROGESTÁGENOS:

Em mulheres que ainda desejam engravidar, o uso de acetato de megestrol 40 mg duas vezes ao dia, diariamente pode ser uma opção, devendo-se repetir a biópsia endometrial após três meses de tratamento. Outra opção inclui acetato de medroxiprogesterona, 10 mg ao dia de forma contínua. Repete-se a biópsia após três meses de terapia. Em caso de persistência da lesão, a histerectomia está indicada. Também pode ser uma opção em mulheres na pós-menopausa sem condições cirúrgicas.

➤ HISTERECTOMIA:

É a terapia de escolha nas mulheres que não desejam mais engravidar ou com adesão insatisfatória à terapia e seguimento.

TRATAMENTO DAS HIPERPLASIAS ENDOMETRIAIS ATÍPICAS NA PÓS-MENOPAUSA

Embora na prática clínica seja realizada histerectomia total acompanhada de anexectomia bilateral, **TODOS OS LIVROS DIDÁTICOS MAIS RECENTES DA ESPECIALIDADE** e o **MANUAL DE ATENÇÃO À MULHER NO CLIMATÉRIO / MENOPAUSA DO MINISTÉRIO DA SAÚDE (2008)** consideram apenas a histerectomia total como medida terapêutica para as hiperplasias atípicas. Esta não é uma divergência na literatura!

CÂNCER DE ENDOMÉTRIO

Como mencionado anteriormente, o estadiamento cirúrgico é terapêutico. O que vai variar entre os estádios é se está indicado tratamento adjuvante pós-operatório ou não.

➤ TRATAMENTO ADJUVANTE PÓS-OPERATÓRIO DE ACORDO COM O ESTADIAMENTO:

O tratamento pós-operatório é um fator comumente abordado nas provas de residência médica. Ele se baseia em fatores de prognóstico determinados por estadiamento cirúrgico e patológico.

Normalmente, as pacientes são classificadas em três categorias de tratamento:

➔ **Baixo risco:** pacientes com baixa incidência de recorrência e alta taxa de cura sem qualquer tratamento pós-operatório.

➔ **Risco intermediário:** pacientes com menor taxa de cura cirúrgica, mas que podem ou não ser beneficiadas pelo tratamento suplementar.

➔ **Alto risco:** pacientes com alta taxa de recorrência e baixa taxa de sobrevida sem tratamento pós-operatório.

As opções para o tratamento pós-operatório das pacientes incluem observação, radioterapia do fórnice da vagina, radioterapia pélvica externa, radioterapia de campo estendido (pélvica e para-aórtica), radioterapia abdominal total, progestogênios ou quimioterapia sistêmica.


TRATAMENTO ADJUVANTE PÓS-OPERATÓRIO DO CÂNCER DE ENDOMÉTRIO

É importante salientar que não há um consenso quanto ao tratamento adjuvante por estádios. Por esta razão, a cobrança deste assunto em uma prova de residência médica poderá abrir o precedente para recursos.

Apresentaremos aqui a informação mais encontrada nos livros didáticos, mas reiteramos que não é unânime.

➤ ABORDAGEM CIRÚRGICA E RADIOTERAPIA:

A recomendação baseada nos estádios é a seguinte:

➔ **Estádio I:** A histerectomia com salpingo-ooforectomia bilateral é o tratamento padrão atualmente recomendado. A exploração minuciosa das cavidades abdominal e pélvica, assim como a palpação das cadeias linfáticas retroperitoneais, é parte obrigatória do procedimento. Embora exigida para estadiamento completo, o benefício terapêutico da linfadenectomia é controverso . A tendência atual é prescindir da linfadenectomia em mulheres com carcinoma endometrial em estágio inicial, reservando-a em casos muito selecionados.

A radioterapia adjuvante não está indicada na presença de doença em estágio I de baixo risco ou intermediário. Isso certamente incluiria todos os tumores G1 sem envolvimento da serosa e G2 com menos de 50% de invasão mio-metrial. Em mulheres de alto risco em que o estadiamento cirúrgico pleno excluiu doença

extrauterina, a radioterapia apresenta benefício incerto, e muitos reservariam a radioterapia para os casos de recidiva pélvica. Outros advogam a radioterapia adjuvante para casos de altíssimo risco, como tumores G3 com mais de 50% de invasão miometrial. A braquiterapia vaginal isolada para pacientes de alto risco com linfonodos pélvicos negativos é uma opção interessante a ser considerada.




ATENÇÃO

CIRURGIA VIA LAPAROSCÓPICA

Tradicionalmente, a cirurgia para o câncer endometrial é realizada por via laparotômica. Entretanto, o uso seletivo da cirurgia laparoscópica para o manejo de câncer ginecológico tem sido progressivamente publicado.

Baseado em resultados recentemente publicados, concluímos que a maioria das mulheres com carcinoma endometrial em estágio inicial pode ser tratada por videolaparoscopia, com excelente prognóstico cirúrgico, menor tempo de internação hospitalar, recuperação mais precoce e melhora da qualidade de vida.

➔ **Estádio II:** A cirurgia pode ser utilizada como tratamento primário para envolvimento cervical diagnosticado clinicamente. A histerectomia radical com linfadenectomia pélvica bilateral e dissecação para-aórtica seletiva poderá ser realizada. Se esta abordagem for utilizada, a Ressonância Magnética (RM) pré-operatória é aconselhável para assegurar a ressecabilidade local. Estudos indicam excelentes resultados desta intervenção, sem benefício da adição de radioterapia para pacientes com linfonodos negativos.

Se a cirurgia não for inicialmente viável, a radioterapia pélvica e a braquiterapia seguidas por histerectomia com linfadenectomia seletiva dos linfonodos para-aórticos podem ser empregadas. 

➔ **Estádio III:** As pacientes com este estadiamento devem ter os linfonodos avaliados devido ao alto risco de metástases. O objetivo da cirurgia é a erradicação de toda doença macroscópica, sempre que for tecnicamente possível. A radioterapia de campo estendido ou terapia sistêmica são sugeridas na presença de metástases extrapélvicas, dependendo das condições das pacientes.

➔ **Estádio IV:** Pacientes com evidências de metástases extrapélvicas são geralmente manejadas com quimioterapia sistêmica. Um ensaio clínico randomizado comparou a radioterapia abdominal total com esquema quimioterápico composto por doxorubicina-cisplatina em mulheres com estágio IV do câncer endometrial tendo um máximo de 2 cm de doença residual pós-operatória. A quimioterapia aumentou significativamente a sobrevida global e livre da doença, comparada com radioterapia abdominal total. A radioterapia local pode ser benéfica, particularmente em metástases cerebrais e ósseas. A radioterapia pélvica pode

ocasionalmente auxiliar no controle local e evitar sangramento ou complicações regionais.

➤ QUIMIOTERAPIA:

É uma medida terapêutica empregada apenas nos estádios mais avançados da doença. Ela certamente está indicada no estágio IVB (metástases extrapélvicas). Nos estádios III e IVA, os resultados são conflitantes.

➤ HORMONIOTERAPIA (TERAPIA COM PROGESTERONA):

Antes de prosseguirmos, pedimos atenção a um detalhe: podemos empregar o tratamento hormonal com progesterona no manejo terapêutico do câncer como fazemos nos casos de hiperplasia?

Mulheres com estágio IA grau 1 que desejam preservar a fertilidade podem optar por não realizar o tratamento cirúrgico e utilizar terapia progestínica. Entretanto, ressalta-se que estas pacientes estão sob elevado risco de recorrência. Portanto, é recomendável que estas mulheres que optarem pelo tratamento clínico sejam submetidas ao tratamento cirúrgico clássico depois de atingir a prole desejada, mesmo nos casos com demonstrada regressão.

SAIBA MAIS...

Sobre situações especiais

A conduta no diagnóstico pós-histerectomia, em pacientes clinicamente inoperáveis, no diagnóstico na mulher jovem, na citologia peritoneal positiva e o acompanhamento das pacientes com câncer de endométrio se encontra resumida na seção bônus de nosso site.

PROGNÓSTICO

O prognóstico está relacionado diretamente ao estadiamento cirúrgico e presença de invasão linfovascular. Os subtipos não endometrioides se relacionam a pior prognóstico.

A frequência de envolvimento linfonodal aumenta com a indiferenciação e com a invasão miometrial. Para tumores restritos ao endométrio, o risco de metástase linfática é mínimo (0 a 4%).

Os fatores prognósticos a serem considerados no carcinoma do endométrio:

- ▶ Tipo histológico;
- ▶ Diferenciação histológica;
- ▶ Estadiamento;
- ▶ Grau de invasão miometrial;
- ▶ Citologia peritoneal;
- ▶ Presença de metástases (linfáticas, anexiais, vaginais e à distância);

- ▶ Aumento da expressão do gene p53.

Vale lembrar que atipia nuclear notável, inapropriada para grau arquitetural, aumenta o grau de diferenciação histológica do 1 ou do 2 em 1 grau. A sobrevida de 5 anos após o tratamento é de 76% no estágio I, 59% no estágio II, 29% no estágio III e 10% no estágio IV.

SARCOMAS UTERINOS

São tumores mistos – elementos müllerianos e mesenquimais – cuja variedade mesodérmica maligna é chamada de sarcoma. Originam-se do estroma e do miométrio, possuem etiologia muitas vezes mista, apresentando progressão biológica e clínica rápida e, portanto, prognóstico pior do que os tumores originados do endométrio.

EPIDEMIOLOGIA

Os sarcomas uterinos representam 1% das neoplasias ginecológicas e 2 a 6% dos tumores malignos do corpo uterino.

FATORES DE RISCO

Os principais fatores de risco são nuliparidade e a obesidade. Baixa proporção desses tumores foi associada à história prévia de exposição à radioterapia e tamoxifeno.

Deve-se atentar para os leiomiomas de crescimento rápido na pós-menopausa.

TIPOS HISTOLÓGICOS

Os tipos histológicos mais frequentes são os tumores müllerianos mistos (carcinosarcoma, sarcoma do estroma endometrial e adenossarcoma) e o leiomiossarcoma.

PARTICULARIDADES CLÍNICAS

Os sarcomas geralmente apresentam crescimento rápido e agressivo, disseminação hematogênica e linfática precoce e são altamente recidivantes.

São classificados como de baixo e alto graus de malignidade, o que determina o prognóstico associado ao estadiamento.



Para os sarcomas uterinos, a via hematogênica é a principal via de disseminação com metástase, principalmente, para o pulmão.

ESTADIAMENTO

A Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) propôs um novo estadiamento para sarcomas uterinos.

ESTADIAMENTO FIGO DOS SARCOMAS UTERINOS (2009)

| Estadiamento | Cirúrgico. |
|---------------------|---|
| Estádio I | Sarcoma confinado ao corpo uterino. |
| IA | Menor que 5 cm. |
| IB | Maior ou igual a 5 cm. |
| Estádio II | Sarcoma estende-se para pelve. |
| IIA | Envolvimento anexial. |
| IIB | Envolvimento extrauterino da pelve. |
| Estádio III | Sarcoma estende-se para abdome. |
| IIIA | Acomete um sítio abdominal. |
| IIIB | Acomete mais de um sítio abdominal. |
| IIIC | Metástase para linfonodos pélvicos e para-aórticos. |
| Estádio IV | Sarcoma acomete bexiga e/ou reto e/ou metástase à distância. |
| IVA | Sarcoma acomete a bexiga e/ou reto. |
| IVB | Metástase à distância. |



Atualmente, apenas o estadiamento do carcinosarcoma continua seguindo o estadiamento do adenocarcinoma de endométrio.

TRATAMENTO E FATORES PROGNÓSTICOS

A cirurgia é o tratamento mais efetivo. Pode ser complementada pela radioterapia, apesar dos resultados pobres, com altos índices de recidiva.

Em mais da metade dos casos de sarcoma uterino, as recorrências desenvolvem-se mesmo quando a doença é aparentemente localizada no momento do tratamento. Os locais mais comuns são o abdome e o pulmão.

A sobrevida de cinco anos é de 33 a 50%. Os fatores prognósticos mais importantes são o grau histológico e o estadiamento inicial.

DIVERGÊNCIAS NA LITERATURA

➤ A SEGUIR, APRESENTAREMOS ALGUMAS DAS DIVERGÊNCIAS ENCONTRADAS SOBRE AS HIPERPLASIAS ENDOMETRIAIS E O CÂNCER DE CORPO UTERINO. ALGUMAS DELAS JÁ FORAM EXPLORADAS NAS PROVAS DE RESIDÊNCIA MÉDICA. POR ESTE MOTIVO, NAS PROVAS DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA VALE SEMPRE A PENA CONFERIR AS REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DOS CONCURSOS QUE VOCÊ IRÁ SE SUBMETER.



FIQUE DE OLHO !

CONDUTA RECOMENDADA NAS HIPERPLASIAS ENDOMETRIAIS

WILLIAMS GYNECOLOGY (2016) E GINECOLOGIA AMBULATORIAL BASEADA EM EVIDÊNCIAS (IMIP, 2011):

O tratamento depende da idade da paciente, do desejo de engravidar, do tipo histológico e da presença ou ausência de atipia citológica.

Nas hiperplasias típicas, as medicações de escolha sugeridas para o tratamento das hiperplasias são os progestágenos, de preferência os derivados do C19 (noretindrona), porque promovem maior atrofia sobre o endométrio em comparação com os derivados do C21 (medroxiprogesterona), os quais teriam ação semelhante à decidualização.

Na hiperplasia atípica, o melhor tratamento é a histerectomia total (abdominal ou vaginal), sempre com salpingectomia. A ooforectomia pode ser ou não realizada.

GINECOLOGIA – UNIFESP (2009):

Nas hiperplasias típicas, é mais tradicional tratar as hiperplasias com os progestagênios, que podem ser administrados pelas vias intramuscular, oral ou localmente (sistema intrauterino de levonorgestrel). A via mais utilizada é a oral. Inicialmente, os progestógenos devem ser usados de forma contínua por três a quatro meses, em doses variáveis de acordo com cada medicamento:

- acetato de medroxiprogesterona 20 a 30 mg/dia;
- acetato de megestrol 40 a 60 mg/dia;
- acetato de ciproterona 100 a 150 mg/dia;
- acetato de nomegestrol 20 a 30 mg/dia;
- acetato de noretisterona 20 a 30 mg/dia;
- SIU de levonorgestrel.

Após o término do tratamento, está indicada a obtenção de nova amostra endometrial para confirmar a regressão da hiperplasia. Durante o tratamento, pode ocorrer sangramento intercorrente. Nesta situação, deve-se acrescentar 0,625 mg/dia de estrogênios conjugados, e depois ministrar os medicamentos por 10 a 14 dias, a partir do 14º ou 15º dia do ciclo em doses menores:

- acetato de medroxiprogesterona 10 mg/dia;
- acetato de ciproterona 50 mg/dia;
- acetato de nomegestrol 10 mg/dia;
- acetato de noretisterona 10 mg/dia.

Na hiperplasia atípica, não havendo necessi-

dade do útero, o tratamento consiste na histerectomia. Portanto, pacientes na peri ou pós-menopausa com hiperplasias atípicas são tratadas pela histerectomia.

MANUAL DE ATENÇÃO À MULHER NO CLIMATÉRIO / MENOPAUSA DO MINISTÉRIO DA SAÚDE (2008):

A conduta nas hiperplasias pode ser assim resumida:

- Hiperplasia simples sem atipia na transição menopausal – acetato de medroxiprogesterona 20 mg/dia por 6 meses;
- Hiperplasia simples com atipia na transição menopausal – histerectomia;
- Após a menopausa – histerectomia, exceto nos casos em que não há condições cirúrgicas, quando então a opção é o uso do acetato de medroxiprogesterona em altas doses 200 mg IM a cada 2 meses, em um total de três doses. O acompanhamento deverá ser realizado em seis meses.

TRATADO DE GINECOLOGIA – BEREK & NOVAK (2012):

Este livro informa que se recomenda a histerectomia nas mulheres com hiperplasia complexa atípica que não desejam mais engravidar.

Mais detalhes sobre o tratamento recomendado nas hiperplasias encontram-se disponíveis no corpo do capítulo.

ROTINAS EM GINECOLOGIA – USP-RP (2015), TERAPÊUTICA CLÍNICA EM GINECOLOGIA – USP (2015), GINECOLOGIA AMBULATORIAL BASEADA EM EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS (2016):

Estes livros não fazem menção ao tratamento das hiperplasias endometriais.

MANUAL PARA CONCURSOS / TEGO DA SOGIMIG (2012):

Este livro não faz menção ao tratamento das hiperplasias endometriais.

ROTINAS EM GINECOLOGIA (2011):

Este livro, diferentemente de sua edição anterior, separa a conduta de forma mais clara, de acordo com a faixa etária e tipo de hiperplasia endometrial. Não utiliza mais os termos atipias leves e moderadas.

Para as hiperplasias simples ou complexas sem atipias, recomenda o tratamento medicamentoso com progestágeno, com o objetivo de controlar o sangramento anormal e prevenir a progressão para câncer.

Em pacientes portadoras de hiperplasias com atipias, o tratamento de escolha é a histerectomia. Alternativas a esse tratamento podem ser oferecidas às pacientes que desejam gerar ou sem condições clínicas para a cirurgia.

OBS. 1: PERCEBA QUE TODAS AS FONTES BIBLIOGRÁFICAS ACIMA CONSIDERAM A HISTERECTOMIA TOTAL COMO TRATAMENTO PADRÃO PARA AS HIPERPLASIAS ATÍPICAS.

OBS. 2: ESTA NÃO É UMA DIVERGÊNCIA DA LITERATURA! FIQUE ATENTO A POSSÍVEIS RECURSOS NAS QUESTÕES DE RESIDÊNCIA MÉDICA.



FIQUE DE
OLHO !

EM RELAÇÃO À ESPESSURA ENDOMETRIAL NORMAL

GINECOLOGIA AMBULATORIAL

BASEADA EM EVIDÊNCIAS (IMIP, 2011):

Um bom ponto de corte na USGTV para mulheres com sangramento vaginal na pós-menopausa é a espessura endometrial menor que 4 mm, que representa sensibilidade de 96 a 98% e especificidade de 36 a 38% para neoplasia endometrial. Se usuárias de reposição hormonal, o ponto de corte é de 8 mm.

GINECOLOGIA – UNIFESP (2009):

Este livro informa que mulheres com sangramento genital, ou seja, sintomáticas devem realizar uma ultrassonografia transvaginal para medida da espessura do eco endometrial. O ponto de corte adotado por esta referência é de 5 mm como medida considerada limítrofe de normalidade em mulheres com sangramento, sem uso de hormônios. Acima de 5 mm, deve-se proceder à investigação histopatológica do endométrio. O padrão-ouro no estudo endometrial é a histeroscopia com biópsia.

MANUAL DE ATENÇÃO À MULHER NO CLIMATÉRIO / MENOPAUSA DO MINISTÉRIO DA SAÚDE (2008):

Este manual informa que a ultrassonografia pélvica transvaginal é um método de rastreamento de patologia endometrial, que fornece informações referentes ao volume do útero, espessura e características do endométrio. O exame deve ser sempre realizado imediatamente após o término do sangramento, seja menstrual ou provocado (após o teste da progesterona) para visualização da camada basal do endométrio, possibilitando o diagnóstico de possíveis alterações, sem o efeito proliferativo induzido pelos hormônios, aumentando assim sua acurácia.

Nestas condições e em mulheres após a menopausa sem terapia hormonal e com a **espessura endometrial a partir de 5 milímetros** deverá ser investigado. Em outras palavras, um endométrio menor ou igual a 4 mm em mulheres após a menopausa sem terapia hormonal dispensa investigações.

TRATADO DE GINECOLOGIA – BEREK & NOVAK (2012):

Este livro informa que uma espessura do endométrio **maior que 4 mm**, uma **massa endometrial polipoide** ou uma **coleção de líquido no útero** exigem avaliação adicional.

Ele informa, ainda, que embora a maioria dos estudos concorde que a espessura endometrial igual ou menor que 5 mm em mulheres na pós-menopausa é compatível com atrofia, são necessários mais dados antes que os achados da ultrassonografia possam ser considerados suficientes para eliminar a necessidade de biópsia de endométrio em pacientes sintomáticas.

GINECOLOGIA AMBULATORIAL BASEADA EM EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS (2016):

Este livro informa que muitos estudos clínicos suportam a ideia de que a **espessura endometrial** determinada na ultrassonografia transvaginal **abaixo de 5 mm** pode ajudar a excluir malignidade e pacientes com sangramento

uterino anormal. Ele informa, ainda, que o risco de câncer de endométrio é menor que 1% na presença de espessura endometrial abaixo de 5 mm e pode ser 20% acima desse ponto de corte. No entanto, ele adverte que alguns autores recomendam a biópsia endometrial em toda mulher assintomática com espessura acima de 11 mm na ultrassonografia endometrial.

Ele conclui que não há consenso em relação ao ponto de corte ideal para exclusão de malignidade em mulheres sintomáticas. Portanto, a ultrassonografia não deve excluir a necessidade de estudo histopatológico do endométrio devido à possibilidade de perda de 4% dos casos de câncer.

MANUAL PARA CONCURSOS / TEGO DA SOGIMIG (2012):

Este livro cita que o risco de neoplasia endometrial é menor que 1% na presença de espessura endometrial **abaixo de 5 mm**.

ROTINAS EM GINECOLOGIA (2011):

Este livro cita que medidas **menores ou iguais a 5 mm** estão associadas a baixo risco para patologia endometrial, incluindo o carcinoma. Vários estudos mostram um valor preditivo negativo de 100% para o diagnóstico de hiperplasia ou câncer endometrial com espessura total menor que 5 mm.

OBS. 1: PERCEBA QUE VÁRIOS LIVROS DIDÁTICOS AINDA CONSIDERAM 5 MM O PONTO DE CORTE PARA AVALIAÇÃO DA ESPESSURA ENDOMETRIAL. ENTÃO, NÃO TEM JEITO: FIQUE ATENTO AS REFERÊNCIAS DOS CONCURSOS QUE VOCÊ IRÁ SE SUBMETER!

OBS. 2: NESTE CASO, O MAIS IMPORTANTE PARECE SER A INFORMAÇÃO DE QUE QUANTO MAIOR A ESPESSURA, MAIOR O RISCO DE NEOPLASIA MALIGNA.



FIQUE DE
OLHO !

EM RELAÇÃO À LINFADENECTOMIA

Ainda não existe consenso na literatura quanto à necessidade de linfadenectomia rotineira, sua extensão e tipos de linfonodos que devem ser retirados.

WILLIAMS GYNECOLOGY (2016):

Esse livro informa que o *American College of Obstetricians and Gynecologists* recomenda estadiamento cirúrgico completo com linfadenectomia pélvica e para-aórtica para todas as pacientes com câncer de endométrio. Mas, ao mesmo tempo, informa que o estadiamento linfonodal em todos os casos de câncer de endométrio é controverso. Por fim, conclui que, no mínimo, quaisquer linfonodos pélvicos ou para-aórticos suspeitos devem ser retirados.

GINECOLOGIA AMBULATORIAL BASEADA EM EVIDÊNCIAS (IMIP, 2011):

Esse livro recomenda para a maioria das mulheres histerectomia total abdominal, anexectomia bilateral, linfadenectomia pélvica e para-aórtica e coleta de lavado peritoneal.

GINECOLOGIA – UNIFESP (2009):

Este livro informa recomenda a cirurgia completa (histerectomia total abdominal, anexectomia bilateral, linfadenectomia pélvica e para-aórtica e coleta de lavado peritoneal) em todos os casos de estadiamento cirúrgico do câncer de endométrio. Portanto, esta fonte inclui a linfadenectomia pélvica e para-aórtica.

MANUAL DE ATENÇÃO À MULHER NO CLIMATÉRIO / MENOPAUSA DO MINISTÉRIO DA SAÚDE (2008):

A abordagem cirúrgica consiste de lavado peritoneal, da histerectomia total abdominal, extrafascial, salpingo-ooforectomia bilateral, linfadenectomia para-aórtica e pélvica seletiva e omentectomia. Realiza-se o inventário da cavidade abdominal e linfonodos retroperitoneais. Cirurgias mais extensas são recomendadas para os casos de tumores que invadem o colo do útero, entretanto, é mais frequente o uso da combinação de histerectomia extrafascial e radioterapia pélvica externa.

TRATADO DE GINECOLOGIA – BEREK & NOVAK (2012):

Este livro informa que o procedimento cirúrgico deve abranger coleta de líquido peritoneal para avaliação citológica, exploração do abdome e da pelve ou excisão de qualquer lesão extrauterina sugestiva de câncer metastático, histerectomia extrafascial e salpingo-ooforectomia bilateral. Linfonodos pélvicos e para-aórticos suspeitos devem ser removidos para exame patológico. Linfonodos retroperitoneais clinicamente negativos devem ser biopsiados em todas as pacientes com um ou mais fatores de risco:

Indicações de Dissecção Seletiva de Linfonodos Pélvicos e Para-aórticos no Câncer de Endométrio

| |
|---|
| Histologia tumoral de células claras, seroso, escamoso ou endometriode de grau 2-3. |
| Invasão de mais da metade do endométrio. |
| Extensão istmocervical. |
| Tumor maior que 2 cm. |
| Doença extrauterina. |

GINECOLOGIA AMBULATORIAL BASEADA EM EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS (2016):

Este livro informa que o procedimento cirúrgico deve abranger coleta de líquido peritoneal para avaliação citológica, exploração do abdome e da pelve ou excisão de qualquer lesão extrauterina sugestiva de câncer metastático, histerectomia extrafascial e salpingo-ooforectomia bilateral. Ele recomenda a linfadenectomia pélvica e para-aórtica seletiva e biópsia das goteiras parietocólicas apenas para os tumores G2 ou G3, com infiltração de metade ou mais do miométrio, propagação para endocérvice ou anexos e tipo histológico de pior prognóstico (carcinoma adenoescamosos de células claras ou seroso papilífero).

MANUAL PARA CONCURSOS / TEGO DA SOGIMIG (2012):

Este livro recomenda a linfadenectomia pélvica sistemática e para-aórtica seletiva apenas nos estádios IA e IB de alto grau (G3) e IC. A linfadenectomia para-aórtica rotineira estaria indicada no estágio IIB em diante.

ROTINAS EM GINECOLOGIA (2011):

Este autor preconiza a linfadenectomia pélvica de forma sistemática, com exceção para os tumores G1 restritos ao endométrio, quando, segundo o autor, a chance de metástase linfonodal é nula. A linfadenectomia para-aórtica é realizada em casos seletivos.

FIGO:

A FIGO recomenda biópsia de qualquer linfonodo intraperitoneal ou retroperitoneal suspeito e amostragem de linfonodos retroperitoneais. Entretanto, o tipo e extensão da dissecção linfonodal ainda não foram determinados.

ACOG:

AACOG recomenda a linfadenectomia pélvica em todas as pacientes com diagnóstico de câncer de endométrio.

TRATADO DE VIDEOENDOSCOPIA E CIRURGIA MINIMAMENTE INVASIVA EM GINECOLOGIA (CRISPI ET AL – 3ª EDIÇÃO, 2012):

Este livro cita que a linfadenectomia pélvica deve ser realizada em todos os casos, exceto nos casos de tumores pouco agressivos (endometriode) e bem diferenciados. Também não é realizada em pacientes com mais de 60 anos.

OBS. 1: FIQUE ATENTO ÀS REFERÊNCIAS DOS CONCURSOS QUE VOCÊ IRÁ SE SUBMETER!

**EM RELAÇÃO À OMENTECTOMIA**

FIQUE DE OLHO !

A omentectomia também é motivo de controvérsia na literatura.

GINECOLOGIA AMBULATORIAL BASEADA EM EVIDÊNCIAS (IMIP, 2011):

Este livro informa e recomenda a cirurgia completa em todos os casos de estadiamento cirúrgico do câncer de endométrio que não inclui a omentectomia infracólica.

GINECOLOGIA – UNIFESP (2009):

Este livro informa e recomenda a cirurgia completa em todos os casos de estadiamento cirúrgico do câncer de endométrio que não inclui a omentectomia infracólica.

MANUAL DE ATENÇÃO À MULHER NO CLIMATÉRIO / MENOPAUSA DO MINISTÉRIO DA SAÚDE (2008):

A abordagem cirúrgica inclui a omentectomia em todos os casos.

TRATADO DE GINECOLOGIA – BEREK & NOVAK (2012):

A edição de 2012 recomenda a omentectomia nos cânceres não endometrioides e nos estádios III e IV.

GINECOLOGIA AMBULATORIAL BASEADA EM EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS (2016):

Este livro informa que a omentectomia está indicada nos subtipos histológicos seroso-papilar e de células claras.

MANUAL PARA CONCURSOS / TEGO DA SOGIMIG (2012):

Este livro cita que a omentectomia deve ser incluída em casos de adenocarcinoma seroso papilífero e de células claras.

ROTINAS EM GINECOLOGIA (2011):

Este livro preconiza que a omentectomia é parte fundamental do estadiamento cirúrgico.



FIQUE DE
OLHO !

**EM RELAÇÃO À
RADIOTERAPIA**

**MANUAL PARA CONCURSOS / TEGO
DA SOGIMIG (2012):**

Este livro recomenda que nos estádios IA G3, IB G3 e IC G1, G2 e G3 o tratamento inclua a histerectomia com ooforectomia e salpingectomia, linfadenectomia pélvica sistêmica e para-aórtica seletiva. Se o estudo histopatológico pós-operatório revelar comprometimento linfonodal ou outro fator prognóstico relevante, estão indicadas a radioterapia adjuvante, externa e braquiterapia.

ROTINAS EM GINECOLOGIA (2011):

Este livro recomenda a braquiterapia de cúpula vaginal nos estádios IA G3 e IB G2. As do grupo IB G3 e IC devem ser submetidas à radioterapia pélvica e braquiterapia.

OBS. 1: SUGERIMOS QUE VOCÊ MEMORIZE O TRATAMENTO ADJUVANTE PÓS-OPERATÓRIO RECOMENDADO PELO TRATADO DE GINECOLOGIA – NOVAK & BEREK, 2012, DISPONIBILIZADO EM NOSSO CAPÍTULO.

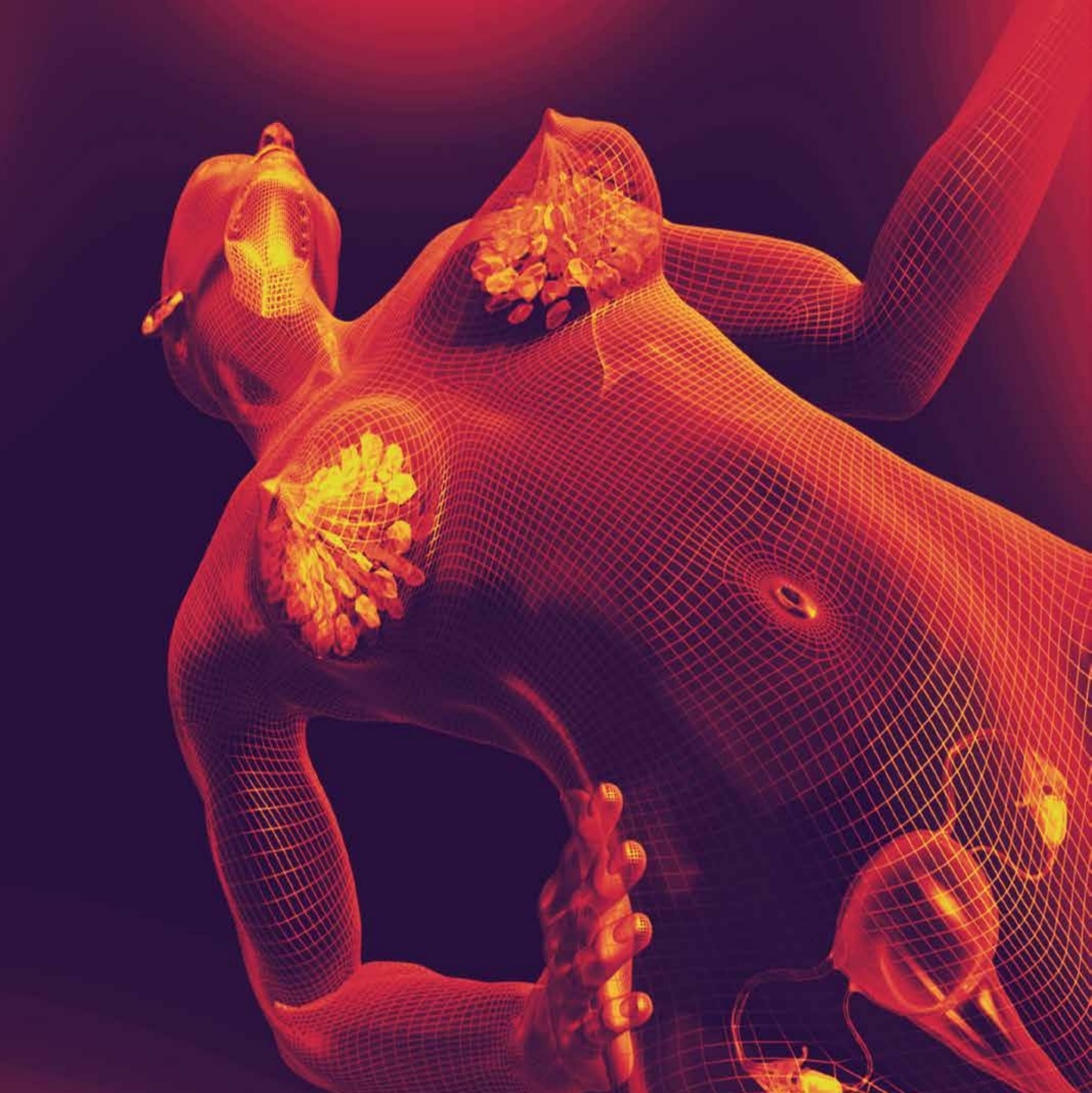
SUGESTÕES BIBLIOGRÁFICAS:**LIVROS DIDÁTICOS**

1. *Ginecologia e Obstetrícia – Febrasgo para o médico residente. 1ª ed., Manole, 2016.*

2. *Ginecologia Ambulatorial Baseada em Evidências Científicas, Coopmed, 3ª edição, 2016.*
3. *Te Linde – Atlas de Cirurgia Ginecológica. 1ª ed., Revinter, 2016.*
4. *Terapêutica Clínica em Ginecologia (HC – FMUSP). 1ª ed., Manole, 2015.*
5. *Rotinas em Ginecologia (FMRP – USP). 1ª ed., Atheneu, 2015.*
6. *Williams Gynecology. 3th edition. McGraw-Hill Education.*
7. *Ginecologia. 1ª ed., Editora da UFF, 2014.*
8. *Berek & Novak's Gynecology. 15ª ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2012.*
9. *Crispi et al. Tratado de Endoscopia Ginecológica – Cirurgia Minimamente Invasiva. 3ª ed. Revinter, 2012.*
10. *Manual de Ginecologia e Obstetrícia da SOGIMIG, 2012.*
11. *Ginecologia Ambulatorial Baseada em Evidências Científicas – IMIP, Medbook, 1ª edição, 2011.*
12. *Freitas F, Menke CH, Rivoire WA, Passos EP. Rotinas em Ginecologia. 6ª ed., Artmed, 2011.*

SITES

1. *Instituto Nacional do Câncer (INCA): <http://www1.inca.gov.br/estimativa/2016/>*
2. *Manual de Atenção à Mulher no Climatério – Ministério da Saúde (2008): http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_atencao_mulher_climaterio.pdf*
3. *American Society of Clinical Oncology: www.plwc.org/portal/site/PLWC*
4. *National Cancer Institute: www.cancer.gov ; www.cancer.gov/clinical_trials/*



Cap.3

DOENÇAS DA VULVA



NEOPLASIA INTRAEPITELIAL VULVAR



PONTOS PRINCIPAIS:

- Saber o que é neoplasia intraepitelial vulvar.
- Conhecer as classificações da NIV.
- Reconhecer os fatores de risco para a ocorrência da NIV.
- Distinguir os principais diagnósticos diferenciais da NIV.
- Estabelecer as condutas terapêuticas possíveis na abordagem das malignidades vulvares.

CONCEITOS FUNDAMENTAIS

O termo Neoplasia Intraepitelial Vulvar (NIV) inclui todas as lesões pré-malignas escamosas e não escamosas da vulva. A simplicidade deste termo apresenta a vantagem de identificar claramente as lesões com risco real de progressão para o câncer. Por outro lado, afecções vulvares com diferenças biológicas no potencial oncogênico e, por conseguinte, no manejo clínico, estão agrupadas em uma mesma nomenclatura.

CARCINOGENESE VULVAR

A NIV escamosa consiste na lesão precursora do câncer escamoso da vulva. Fundamentadas na presença ou ausência do HPV duas vias com diferenças epidemiológicas, clínicas, histológicas e moleculares têm sido admitidas para explicar a carcinogênese vulvar. De um lado, existem os tumores HPV positivos. Por outro lado, há os tumores que não estão associados à infecção induzida por HPV e ao comportamento sexual. Portanto, identificam-se dois tipos de câncer escamoso de vulva:

➤ **CARCINOMA ESCAMOSO QUERATINIZADO – TUMORES HPV INDUZIDOS:** acometem pacientes jovens e estão intrinsecamente relacionados com atividade sexual, tabagismo e multicentricidade de lesões;

➤ **CARCINOMA ESCAMOSO NÃO QUERATINIZADO – TUMORES HPV NÃO INDUZIDOS:** incidem em pacientes mais idosas, não estão associados à infecção induzida por HPV, nem ao comportamento sexual. Com frequência, estes tumores se associam às dermatoses vulvares, como o líquen escleroso e o líquen plano, especialmente em áreas de hiperplasia epitelial.

CLASSIFICAÇÕES

Em linhas gerais, as classificações para as doenças da vulva têm o objetivo de facilitar o diagnóstico, o estudo das doenças e, principalmente, permitir uma abordagem homogênea por parte de todos os especialistas da área.

Várias alterações ocorreram ao longo dos anos. Este tópico se propõe a discorrer sobre estas modificações que resultaram na classificação atualmente empregada.

Fique atento a eventuais atualizações em nosso site!

CLASSIFICAÇÕES PASSADAS

Até pouco tempo, as NIVs escamosas subdividiam-se em NIV 1, 2, 3 de acordo com a espessura do epitélio acometida. A NIV 1 correspondia ao acometimento de apenas um terço da distância entre a membrana basal e a superfície do epitélio. Quando dois terços eram atingidos, denominava-se NIV 2. E na NIV 3, toda a espessura do epitélio estava comprometida.

Posteriormente, com base em diferenças histopatológicas, a NIV 3 foi, então, subdividida em indiferenciada (HPV induzida) e diferenciada (líquen induzida). As características que as diferenciam estão resumidas na **Tabela 1**.

IMPORTANTE

SUBDIVISÃO DA NIV 3 EM NIV DIFERENCIADA E NIV INDIFERENCIADA

A NIV indiferenciada pode se apresentar como uma lesão levemente elevada, demarcada, uni ou multifocal, nas cores preta, branca, cinza, vermelha ou marrom, dependendo da raça da idade e das características da pele da paciente.

A NIV diferenciada tende a ser unifocal em pacientes idosas, em alguns casos, se desenvolve sobre um substrato de líquen escleroso. A lesão pode ser uma úlcera, pápula verrucosa ou placa hiperkeratótica.

O diagnóstico é histopatológico de ambos os tipos de NIV.

CLASSIFICAÇÃO ATUAL

Em uma nova tentativa de simplificar e uniformizar a nomenclatura das lesões intraepiteliais neoplásicas escamosas da vulva, a *International Society Study Vulvo-Vaginal Disease* (ISSVD) formulou uma nova classificação da neoplasia intraepitelial vulvar. A princípio, dois fatores motivaram esta mudança:

1º) Não há evidência de que o espectro morfológico da NIV 1, 2 e 3 reflita um *continuum* biológico;

2º) Não há evidência de que a história natural da NIV seja semelhante a da NIC.

O termo NIV 1 foi eliminado e passou a equivaler à infecção causada por HPV, sendo a tradução do condiloma plano no epitélio vulvar,

Tab. 1 CARACTERÍSTICAS DA NIV INDIFERENCIADA E DA NIV DIFERENCIADA

| | NIV Indiferenciada | NIV Diferenciada |
|--------------------------------|---|---|
| INCIDÊNCIA | ▪ Frequente (incidência de 90%). | ▪ Pouco frequente (incidência de 2 a 10%). |
| IDADE | ▪ Idade jovem. | ▪ Idade avançada (média de 67 anos). |
| APRESENTAÇÃO | ▪ Mácula e papiloma. | ▪ Placas brancas acinzentadas. |
| LOCALIZAÇÃO | ▪ Áreas sem pelos. | ▪ Áreas pilosas. |
| EVOLUÇÃO | ▪ Surgimento rápido. ▪ Caráter estacionário. | ▪ Surgimento lento. ▪ Progressão para invasão. |
| DISTRIBUIÇÃO | ▪ Bilateral (ambos os lados da vulva). ▪ Multifocal. | ▪ Unilateral. ▪ Unifocal. |
| ASSOCIAÇÃO | ▪ História de infecção por HPV. ▪ HPV 16, 31, 33 (em 90% DNA 16). ▪ Associação com NIC/NIVA. ▪ Contracepção oral e fumo. | ▪ Associação com líquen ou hiperplasia escamosa. |
| ASSOCIAÇÃO COM DOENÇA INVASIVA | ▪ Em até 19% dos casos. | ▪ Fortemente associada com doença invasiva. |
| MUTAÇÃO P53W | ▪ Frequentemente negativa. | ▪ Frequentemente positiva. |
| RECIDIVA | ▪ Elevada recidiva (25%). | ▪ Aproximadamente 15% na doença unifocal. |

representando, simplesmente, uma infecção transitória por HPV. E a NIV 3, refere-se à lesão com grande potencial invasor.

A classificação empregada atualmente é: NIV tipo usual e NIV tipo diferenciada.

NIV TIPO USUAL

O termo “tipo usual” deve-se à facilidade com que essas lesões são reconhecidas macroscopicamente, pois são as mais frequentemente observadas. Ela inclui as antigas NIV 2 e NIV 3, cujos termos clínicos antigos eram: doença de Bowen e papulose Bowenóide. Já os termos histológicos eram: displasia e carcinoma *in situ*. Estas lesões estão associadas aos HPV oncogênicos, principalmente o HPV 16. No entanto, possuem menor probabilidade de progressão para o carcinoma escamoso de vulva, quando comparada à NIV tipo diferenciada.

Histologicamente, são subdivididas em:

- NIV Verrucoide (condilomatosa): incide em mulheres jovens com lesões de aspecto verrucoso e multifocal;
- NIV Basaloide: é comum em mulheres mais velhas com lesões únicas e bem delimitadas;
- NIV Mista (verrucoide e basaloide).



ATENÇÃO

Tanto a NIV verrucoide quanto a NIV basaloide tem capacidade de evoluir para o câncer de vulva, mas a primeira encontra-se menos envolvida nos casos de invasão.

NIV TIPO DIFERENCIADA

O termo “diferenciada” refere-se ao aspecto histológico da lesão que exibe atipia apenas na camada basal de um epitélio com diferenciação

mantida. Apesar da denominação “diferenciada”, este tipo de NIV possui maior potencial oncogênico. Além disso, é rara e observada no tecido adjacente ao carcinoma escamoso de vulva associado ao líquen escleroso.

Não se associa à infecção por HPV e incide em pacientes mais jovens.

DIAGNÓSTICO

ANAMNESE

Os sintomas da NIV são inespecíficos.

Aproximadamente 20% das pacientes são assintomáticas. A doença é, então, descoberta no curso de um exame ginecológico rotineiro.

O sintoma mais comum é o prurido, seguido de queimação, irregularidades ou mancha na superfície vulvar e dispareunia.

EXAME FÍSICO

O exame mais importante no diagnóstico da NIV é inspeção vulvar.

A NIV não apresenta uma aparência macroscopicamente uniforme. Pelo contrário, a lesão apresenta uma grande variedade de aspectos, considerando o número, a localização, a extensão e a coloração.

A NIV do tipo usual pode se apresentar como pápulas, máculas, coalescentes ou individuais, simples ou múltiplas, de aspecto hiperpigmentado (escuro), liquenificado e hiperkeratótico (branca), eczematoide e descamativo (róseo) ou eritroplásico (vermelho), dependendo de sua localização (mucosa ou superfície cutânea). Também podem ser observadas lesões de aspecto verrucoso e de pápulas mescladas de cinza e branco, assemelhando-se ao condiloma acuminado.

EXAMES COMPLEMENTARES

VULVOSCOPIA

Consiste no exame colposcópico da vulva após aplicação de ácido acético a 5%. Não tem grande importância para o diagnóstico da NIV, já que quase todos os casos podem ser diagnosticados com a visão desarmada. Um estudo desenvolvido em 1997, concluiu que a coloração aceto-branca da mucosa vulvar regular é comum em mulheres saudáveis, sem enfermidade vulvar e que a vulvosopia não pode ser usada como um teste definitivo para o diagnóstico da NIV.



ATENÇÃO

EXPLORAÇÃO VULVOSCÓPICA SUBTENDENDO DUAS GRANDES VERDADES ABSOLUTAS QUE DEVEM SER RESPEITADAS, A SABER:

- Não existe correlação vulvosopia-histologia;
- Somente a biópsia pode gerar o diagnóstico.



ATENÇÃO

VULVOSCOPIA NÃO FAZ PARTE DA COLPOSCOPIA

A vulvosopia, no SENTIDO ESTRITO da palavra, não faz parte da colposcopia.

A colposcopia é olhar através/dentro da vagina.

Mas cabe aqui salientar que a exploração vulvar é o prolongamento lógico e mesmo indispensável do exame cervicovaginal em afecção viral causada por HPV.

COLPOSCOPIA

O exame colposcópico deve estender-se ao colo uterino e vagina.

TESTE DE COLLINS

Consiste na aplicação de azul de toluidina sobre a vulva com posterior aplicação do ácido acético a 5%. Os locais em que ocorrer a fixação do azul, serão os indicados para realização de biópsias. Pelo fato de poder apresentar falso-positivos e/ou falso-negativos, o método está caindo em desuso. Áreas impregnadas pelo azul de toluidina podem corresponder apenas a escoriações (falso-positivo), enquanto áreas hiperqueratóticas, que não se coram, podem conter NIV (falso-negativo).

BIÓPSIA VULVAR

É o exame definitivo para o diagnóstico da NIV.

Como a aparência clínica da NIV é muito variável, é imperativo biopsiar todas as lesões suspeitas, para que seja feito o diagnóstico precoce da lesão intraepitelial e, principalmente, da invasão inicial.

A biópsia pode ser única ou múltipla dependendo da extensão da doença e de suas características. Pode-se utilizar um *punch*, bisturi a frio ou alça por cirurgia de alta frequência.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial é realizado com:

- **MICROPAPILAS FISIOLÓGICAS:** este achado é muito comum e frequentemente visualizado na face interna dos pequenos lábios e no introito vaginal. É visto, também, em mulheres virgens. Deve-se tomar cuidado ao examinar e diagnosticar esta entidade para que não sejam utilizadas substâncias cáusticas de forma indevida, levando à vulvodínia;
- **CONDILOMAS:** podem atingir grandes dimensões, porém estão normalmente relacionados aos tipos de HPV de baixo risco;
- **CERATOSE SEBORREICA;**
- **CARCINOMA BASOCELULAR;**
- **NEVOS.**

TRATAMENTO

OBJETIVOS

O tratamento tem os seguintes objetivos:

- Controlar os sintomas e prevenir a progressão para o carcinoma invasor;
- Empregar os métodos mais conservadores possíveis, considerando a idade da paciente, localização, extensão e multifocalidade das lesões.

ESCOLHA DO TIPO

Assim, a escolha do tipo de tratamento deve levar em consideração os seguintes fatores:

- Facilidade técnica;
- Baixa morbidade;
- Baixo custo;
- Resultados satisfatórios em longo prazo;
- Minimizar distorções anatômicas e funcionais, principalmente em pacientes mais jovens.

MODALIDADES TERAPÊUTICAS

TRATAMENTOS CIRÚRGICOS

➔ **EXCISÃO AMPLA DA LESÃO (EXCISÃO LOCAL OU VULVECTOMIA PARCIAL SUPERFICIAL):**

A excisão ampla com margem de segurança de pelo menos 1 cm é o tratamento padrão da NIV. Essa abordagem oferece resultado estético satisfatório e a possibilidade de estudo histopatológico. A dimensão da excisão cirúrgica dependerá da idade da paciente, do número, da extensão e da localização das lesões.

Em alguns casos, quando as lesões são muito extensas, a vulvectomia simples está indicada.

Outro aspecto importante, principalmente nas pacientes jovens, é a conservação do clitóris, mesmo quando forem realizados procedimentos maiores.

A enxertia ou a rotação de retalhos cutâneos devem ser empregados em caso de necessidade para diminuir a taxa de deiscência e melhorar o efeito estético.



MEMORIZE

CIRURGIA CONVENCIONAL NO TRATAMENTO DA NIV

A excisão ampla a frio é o tratamento cirúrgico preferencial, pois permite a avaliação microscópica e das margens. A grande limitação deste procedimento terapêutico consiste na possível ocorrência de deformidades estéticas.

IMPORTANTE

VANTAGEM DO TRATAMENTO NÃO DESTRUTIVO

A grande vantagem do tratamento não destrutivo é permitir avaliação histopatológica precisa, com análise dos apêndices cutâneos nas lesões em áreas pilosas, diagnosticar o carcinoma superficialmente invasor, além da possibilidade da avaliação microscópica de múltiplas lesões. Deve-se atentar, de forma especial, à reparação estética neste tipo de cirurgia.



MEMORIZE

TRATAMENTO PELO LASER

O tratamento pelo *laser* pode ser feito sob a forma de excisão ou vaporização.

➤ RESSECÇÃO COM LASER OU ALÇA DIATÉRMICA:

São técnicas ambulatoriais que podem preservar a estrutura anatômica e função sem interferir no resultado.

A alça diatérmica apresenta limitação quanto à extensão da doença.

➤ VAPORIZAÇÃO POR LASER:

É eficaz em pequenas e múltiplas lesões localizadas em mucosa ou pele glabra (pele espessa e sem pelos). No entanto, como é um método destrutivo, não fornece amostra de tecido para exame histopatológico. Portanto, as biópsias prévias deverão ser múltiplas para afastar invasão oculta.

TRATAMENTOS TÓPICOS

➤ IMIQUIMOD CREME A 5% (ALDARA®):

Como se trata de um tratamento tópico, está indicada a realização de mais de uma biópsia para afastar invasão, principalmente em pacientes mais idosas.

É um modulador da imunidade mediada por células com a propriedade de aumentar os níveis locais de interferons e interleucinas.

É uma boa alternativa terapêutica conservadora na NIV tipo usual, principalmente em pacientes jovens, com lesões pequenas e múltiplas e de localização de difícil abordagem cirúrgica, como os pequenos lábios e o clitóris.

É aplicado em dias alternados, três vezes por semana, por até 16 semanas. Existem relatos de boa tolerância e aderência ao tratamento. Também foram descritos discretos efeitos colaterais locais (eritema, prurido e descamação vulvar) decorrentes da própria ação da droga. Não foram relatados efeitos colaterais sistêmicos.

SEGUIMENTO

Após a realização do tratamento específico e confirmação histopatológica, a paciente deverá ser examinada semestralmente em busca de novas lesões suspeitas de NIV, já que a recorrência de lesões intraepiteliais é fato esperado. Entretanto, cabe aqui destacar que o intervalo para a recorrência da doença é variável.

PROGNÓSTICO

A taxa de progressão da NIV para carcinoma invasor em pacientes não tratadas é extremamente alta, variando de 87 a 100%. Já em pacientes tratadas varia de 2 a 10%.

As taxas de recorrência variam de 20 a 26%.

Parece que alguns fatores estão envolvidos nas recorrências ou na progressão, tais como presença do HPV, caráter multifocal e multicêntrico das lesões, grande variedade de modalidades terapêuticas, comprometimento de margens cirúrgicas e de anexos da pele.

Os estudos de biologia molecular demonstram que as alterações genéticas e epigenéticas (modificações do genoma durante a divisão celular, que não envolve uma mudança na sequência de DNA) que ocorrem durante o processo de carcinogênese vulvar, associadas ou não à infecção induzida por HPV, seriam pré-requisitos para o desenvolvimento do câncer de vulva. A literatura apesar de escassa revela que mutação no gene p53 possui íntima relação nos casos de recidiva e progressão da NIV.

SUGESTÕES BIBLIOGRÁFICAS:**LIVROS DIDÁTICOS**

1. *Ginecologia e Obstetrícia – Febrasgo para o médico residente. 1ª ed., Manole, 2016.*
 2. *Ginecologia Ambulatorial Baseada em Evidências Científicas, Coopmed, 3ª edição, 2016.*
 3. *Williams Gynecology. 3th ed., McGraw-Hill, 2016.*
 4. *Te Linde – Atlas de Cirurgia Ginecológica. 1ª ed., Revinter, 2016.*
 5. *Terapêutica Clínica em Ginecologia (HC – FMUSP). 1ª ed., Manole, 2015.*
 6. *Rotinas em Ginecologia (FMRP – USP). 1ª ed., Atheneu, 2015.*
 7. *Ginecologia. 1ª ed., Editora da UFF, 2014.*
 8. *Berek & Novak's Gynecology. 15ª ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2012.*
 9. *Manual de Ginecologia e Obstetrícia da SOGIMIG, 2012.*
 10. *Ginecologia Ambulatorial Baseada em Evidências Científicas – IMIP, Medbook, 1ª edição, 2011.*
-

CÂNCER DE VULVA



PONTOS PRINCIPAIS:

- Conhecer os principais fatores de risco para o câncer de vulva.
- Conhecer a apresentação clínica sugestiva desta neoplasia maligna.
- Conhecer os principais métodos diagnósticos.
- Saber o estadiamento e os principais tipos histológicos do câncer de vulva.
- Conhecer as vias de disseminação da doença.
- Conhecer as condutas terapêuticas possíveis na abordagem das malignidades vulvares.
- Saber as principais complicações dos procedimentos terapêuticos.
- Saber o prognóstico e taxas de recidiva da afecção.
- Conhecer o seguimento necessário para as pacientes acometidas por esta enfermidade.

RELEVÂNCIA CLÍNICA

O câncer de vulva representa 3 a 5% das neoplasias genitais femininas. Em outras palavras, dessas neoplasias é o quarto mais prevalente.

É uma doença típica de mulheres idosas, com pico de incidência na 7ª e 8ª década de vida. No entanto, nos últimos anos, houve um aumento de sua incidência em virtude, provavelmente, de um aumento da expectativa de vida da população feminina e do aumento da prevalência de infecção pelo HPV. Consequentemente, constatou-se uma incidência crescente em mulheres mais jovens, ainda na fase reprodutiva.

ESTRATÉGIA DIAGNÓSTICA

ANAMNESE

O prurido vulvar, normalmente de longa evolução, é a queixa mais comum, e está presente em aproximadamente 70% dos casos. Pode decorrer do próprio tumor ou de lesões distróficas associadas. Pelo fato do prurido aparecer, pelo menos nas fases iniciais, como sintoma único e ser queixa bastante comum, é muitas vezes pouco valorizado pela paciente e pelo médico, que recorrem a tratamentos paliativos empíricos, contribuindo para retardo no diagnóstico. Aliás, uma vez que a doença tem grande incidência em mulheres idosas, não é raro que, por pudor, até queixas mais graves sejam menosprezadas e escondidas e, por conseguinte, seja postergada a consulta médica e o diagnóstico.

A dor, sintomas irritativos e urinários, como ardência e frequência, podem estar presentes mesmo em fases iniciais. Em estados mais avançados, há relato de massa tumoral, ulceração e sangramento.



MEMORIZE

QUADRO CLÍNICO DO CÂNCER DE VULVA

Os sintomas mais comuns são prurido, lesão nodular visível ou palpável, dor, sangramento, ulceração, disúria e corrimento vaginal. Cabe aqui lembrar que as lesões vulvares descobertas durante o exame físico devem ser biopsiadas (no centro da lesão) para excluir neoplasia.

Durante a história clínica, devem ser investigados fatores de risco para o câncer de vulva, a saber:

➤ **INFECÇÕES GRANULOMATOSAS VENÉREAS:** de acordo com algumas fontes bibliográficas, o linfogranuloma venéreo é a infecção granulomatosa venérea mais frequentemente relacionada com o câncer de vulva.

➤ **INFECÇÃO PELO PAPILOMAVÍRUS (HPV):** a infecção pelo HPV também tem sido observada em lesões pré-invasivas e invasivas da vulva, assim como nas neoplasias de todo trato genital inferior, com destaque para os subtipos 16, 18, 31, 33, 35. Vale aqui lembrar que em muitos casos coexistem as infecções granulomatosas e o condiloma genital.

➤ **BAIXO NÍVEL SOCIOECONÔMICO.**

➤ **PROMISCUIDADE SEXUAL.**

➤ **TABAGISMO.**

➤ **IMUNOSSUPRESSÃO CRÔNICA.**

➤ **OBESIDADE.**

➤ **DIABETES.**

➤ **HIPERTENSÃO.**



ATENÇÃO

CONCOMITÂNCIA COM OUTRAS NEOPLASIAS MALIGNAS

Um percentual importante de pacientes portadoras do câncer de vulva são acometidas, simultaneamente, de neoplasias malignas em outras localizações, genitais ou extragenitais. É frequente coincidir com neoplasias intraepiteliais ou invasoras do colo do útero.

EXAME FÍSICO

O exame da vulva é metódico. A habilidade de definir se há ou não alterações é o pré-requisito para o diagnóstico e o tratamento de

muitos casos de doença vulvar, seja ela relacionada com condições dermatológicas, infecciosas ou malignas.

O diagnóstico clínico tem como passo primordial a inspeção, favorecida por ser a vulva a porção externa da genitália. Entretanto, apesar da facilidade que a situação anatômica oferece, não é raro que essa etapa do exame seja omitida ou pouco cuidadosa, fazendo com que muitas lesões passem despercebidas ou sejam negligenciadas. Toda extensão da vulva, particularmente dobras e sulcos, deve ser cuidadosamente inspecionada. As lesões iniciais podem ser placas brancas, hiper ou hipotróficas, mais ou menos abrangentes, causando retração do introito, porém sem característica específica. Alterações traumáticas por coçadura, ou infecções secundárias concorrem para confundir o examinador.

A palpação avalia a mobilidade, extensão a tecidos adjacentes e a consistência das lesões, pelo geral, endurecidas, mas pode se apresentar, também, como nódulos sólidos, císticos ou fibroelásticos. As regiões inguinocrurais são, também, palpadas para avaliação de volume, consistência e mobilidade dos linfonodos. O exame físico é finalizado com a realização do toque vaginal e do toque retal para avaliar infiltração de tecidos adjacentes, como uretra, paredes vaginais e septo reto-vaginal.

As localizações mais comuns, de lesões circunscritas, são os grandes lábios, pequenos lábios e clitóris. Mais precisamente, as lesões neoplásicas (**FIGURA 1**) situam-se na seguinte topografia e frequência:

- Grandes lábios – 70%;
- Clitóris e região perineal – 15 a 20%.

É importante salientar que lesões mais avançadas tornam-se evidentes e têm aspecto característico verrucoso, exofítico, nodular ou ulcerado, que facilitam o diagnóstico clínico.

EXAMES COMPLEMENTARES

➤ VULVOSCOPIA:

Consiste no exame colposcópico da vulva após aplicação de ácido acético a 5%. É útil para

evidenciar áreas suspeitas que devem ser submetidas à biópsia.

A exploração vulvoscópica subentende três grandes verdades absolutas que devem ser respeitadas, a saber:

- Não existe correlação vulvoscopia-histologia.
- Somente a biópsia pode gerar o diagnóstico.
- A vulvoscopia serve somente para localizar as imagens anômalas a serem biopsiadas.

➤ TESTE DE COLLINS:

Consiste na aplicação de azul de toluidina sobre a vulva com posterior aplicação do ácido acético a 5%. Os locais em que ocorrer a fixação do azul, serão os indicados para realização de biópsias. Pelo fato de poder apresentar falso-positivos e/ou falso-negativos, o método está caindo em desuso.

➤ BIÓPSIA DE VULVA:

Como já foi dito, as lesões vulvares descobertas durante o exame físico devem ser biopsiadas (no centro da lesão) para excluir neoplasia.

O diagnóstico definitivo é sempre histopatológico. As biópsias da vulva devem ser indicadas rotineiramente, mesmo quando se trata de lesões aparentemente inocentes, desde que de longa evolução, geralmente distróficas acompanhadas de prurido, que não regridam ou cicatrizem, ou ainda, afastadas ou tratadas eventuais infecções ou dermatoses associadas.

Em lesões extensas, as biópsias devem ser múltiplas, orientadas pelo emprego do ácido acético a 5% e/ou do azul de toluidina, ou ainda, pela palpação da região acometida, à procura de área mais endurecida. Só essa prática permitirá presenciar lesões iniciais, intraepiteliais, que permitem tratamento mais conservador com melhor prognóstico.

A biópsia, também, não pode ser dispensada em lesões clinicamente malignas, uma vez que só o estudo microscópico define o diagnóstico e permite traçar a conduta. Além disso, é importante no diagnóstico diferencial com as infecções granulomatosas, úlceras distróficas, cancro e condilomas planos ou acuminados.



Fig. 1

TIPOS HISTOLÓGICOS

O carcinoma escamoso é o tipo histológico mais frequente. Ocorre aproximadamente em 90% dos casos, seguido pelo melanoma, que contribui com menos de 5% dos tumores malignos da vulva. Outros tipos histológicos menos comuns incluem: adenocarcinoma da glândula de Bartholin, adenocarcinoma basocelular, sarcoma, carcinoma de células basais e doença de Paget invasiva.

CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA DOS TUMORES MALIGNOS DA VULVA

A Tabela 1 resume a classificação histológica dos tumores malignos da vulva segundo a OMS.

TIPOS HISTOLÓGICOS ESPECIAIS

➤ CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS:

Conforme já foi mencionado, é o tipo histológico mais frequente. Incide em cerca de 90 a 92% dos casos. Leva metástases ganglionares precoces aos linfonodos inguinais. Em 50% dos casos, a lesão localiza-se nos pequenos lábios. Subdivide-se em: típico, basaloide, verrucoso, condilomatoso, que apresentam características bem distintas.

Cerca de 30 a 60% dos casos de Carcinoma de Células Escamosas (CCE) possuem área de NIV adjacente, e o líquen escleroso está presente em 15 a 40% dos outros casos de CCE. Portanto, o CCE pode ser dividido em dois grupos distintos, a saber:

- Casos associados à infecção pelo HPV (NIV indiferenciada);
- Casos associados a líquen escleroso/hiperplasia de células escamosas.

➤ CARCINOMA VERRUCOSO:

É um subtipo do câncer de células escamosas. É neoplasia rara (menos de 1% dos casos), e como o nome indica, tem padrão de crescimento exofítico verrucoso, com aspecto de couve-flor. O tumor é bem diferenciado, com queratinização na superfície do epitélio e tem pouca tendência à invasão e disseminação linfática. O tratamento recomendado é uma ampla incisão local.

➤ MELANOMA:

Apesar de raro, é a segunda malignidade mais comum da vulva. Incide em 2 a 4% dos casos. Caracteriza-se por lesão pigmentada, elevada, mais frequente nos grandes lábios e no clitóris. Cerca de 10% das lesões não são pigmentadas.

O prognóstico depende do tamanho da lesão e da profundidade da invasão.

O estadiamento da FIGO não se aplica a esse tipo de câncer.

Tab. 1

| CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA DOS TUMORES MALIGNOS DA VULVA SEGUNDO A OMS |
|---|
| I – TUMORES EPITELIAIS |
| 1. Lesões escamosas |
| 1.1) Neoplasias intraepiteliais escamosas vulvares (NIV) |
| • Diferenciada |
| • Indiferenciada |
| 1.2) Carcinoma epidermoide |
| • Típico |
| • Basaloide |
| • Verrucoso |
| • Condilomatoso |
| • Outros |
| 1.3) Carcinoma basocelular |
| 2. LESÕES GLANDULARES |
| 2.1) Doença de Paget |
| 2.2) Carcinomas da glândula de Bartholin |
| 2.3) Tumores originários de tecido mamário ectópico |
| 2.4) Carcinoma de glândulas sudoríparas |
| 2.5) Outros adenocarcinomas |
| II – TUMORES DE PARTES MOLES |
| 1. RABDOMIOSSARCOMA EMBRIONÁRIO (SARCOMA BOTRIOIDE) |
| 2. LEIOMOSSARCOMA (MAIS FREQUENTE) |
| 3. FIBRO-HISTIOCITOMA MALIGNO |
| 4. ANGIOSSARCOMA |
| 5. LIPOSSARCOMA |
| III – MISCELÂNEA |
| 1. MELANOMA |
| 2. LINFOMA |
| IV – TUMORES SECUNDÁRIOS |

Existem três sistemas de estadiamento:

- Estadiamento de Clark: fundamenta-se na microanatomia da pele, medindo a profundidade de invasão;
- Estadiamento de Breslow: fundamentado na espessura vertical da lesão;
- Estadiamento de Chung: combina aspectos do estadiamento de Clark e Breslow.

A cirurgia é o ponto principal do tratamento. A lesão deve ser retirada com ampla margem de segurança, dependendo do estágio da lesão. A vulvectomia radical não é necessária para a maioria das lesões, já que a excisão com 2 cm de margem juntamente com o diafragma urogenital é conduta terapêutica adequada e não compromete a sobrevivência da paciente.

➤ CARCINOMA DE CÉLULAS BASAIS DA VULVA:

Pode se originar da pele ou dos folículos pilosos da vulva. É raro, e responsável por aproximadamente 2 a 3% de todos os tumores de vulva. Em geral, ocorre em mulheres com mais de 50 anos de idade e é invasivo, mas raramente dá metástase. O tratamento consiste em ampla incisão local.

➤ DOENÇA DE PAGET DA VULVA:

É uma forma especial de carcinoma *in situ* da vulva. Pode estar ou não associado ao adenocarcinoma invasor. Caracteriza-se pela presença de células neoplásicas glandulares na espessura do epitélio escamoso. São células grandes, claras e com citoplasma vacuolado, as chamadas células de Paget. Ao exame, apresenta-se como uma placa aveludada, frequentemente erodida e de crescimento lento. É dolorosa e menos pruriginosa que as dermatoses benignas.

➤ SARCOMAS:

São tumores raros, e o tipo epitelióide é o mais comum. Devem ser lembrados por sua rápida recidiva após excisão cirúrgica.

➤ METASTÁTICOS:

Podem originar metástases vulvares, cânceres de colo, endométrio, ovário, vagina, ânus, mama, rim e tireoide.

VIAS DE DISSEMINAÇÃO

O câncer de vulva se dissemina das seguintes formas:

➤ EXTENSÃO DIRETA:

Envolve estruturas adjacentes como a vagina, uretra e ânus.

➤ EMBOLIZAÇÃO LINFÁTICA:

Disseminação aos linfonodos inguinais e femorais.

➤ HEMATOGENICA:

Disseminação para sítios distantes, incluindo pulmões, fígado e osso.



ESTADIAMENTO

O estadiamento clínico do câncer de vulva adota como critérios o tamanho do tumor, a invasão de estruturas perineais, o comprometimento linfonodal e a metastatização à distância (TNM). Como havia altas taxas de falha na avaliação linfonodal, o sistema de estadiamento foi alterado para cirúrgico, incorporando, assim, o status anatomopatológico dos linfonodos inguinais (**Tabela 2**).



ATENÇÃO

ESTADIAMENTO DO MELANOMA VULVAR

O melanoma vulvar acompanha o estadiamento do melanoma cutâneo.

TRATAMENTO

O tratamento de eleição para o câncer de vulva é cirúrgico, porém não é padronizado, devendo ser considerado o tamanho da lesão, o estado linfonodal e a busca da técnica mais conservadora possível, sem comprometer a sobrevida das pacientes.

A radioterapia, como primeira escolha, deve ficar restrita aos casos sem condições clínicas para abordagem cirúrgica.

ESCOLHA DO TIPO DE TRATAMENTO CIRÚRGICO

A modalidade cirúrgica escolhida deve ser a mais conservadora possível. Em outras palavras, deve ser aquela que não resulte em comprometimento da sobrevida da paciente e que considere as particularidades de cada caso.

TRATAMENTO CIRÚRGICO

Convencionalmente, as opções de tratamento cirúrgico são:

➤ **RESSECÇÃO AMPLA DA LESÃO:** corresponde à ressecção da lesão com margem cirúrgica livre de no mínimo 5 mm. Mas cabe aqui salientar que a margem ideal é de 10 mm.

➤ **VULVECTOMIA SIMPLES:** consiste na ressecção dos grandes e pequenos lábios, vestíbulo, incluindo a região clitoridiana, com coxim gorduroso até o nível da aponeurose dos músculos superficiais do períneo.

➤ **VULVECTOMIA CUTÂNEA:** visa à preservação de estruturas vulvares, principalmente o clitóris. Há também conservação do coxim gorduroso. A ressecção não atinge o plano aponeurótico.

➤ **VULVECTOMIA AMPLIADA:** inclui a ressecção da região púbica, os sulcos genitofemorais e toda região perineal até a margem anal.

➤ **VULVECTOMIA RADICAL:** consiste na vulvectomia ampliada com linfadenectomia inguino-femoral bilateral.

➤ **VULVECTOMIA SUPRARRADICAL:** é a vulvectomia radical acrescida de linfadenectomia pélvica.

Em decorrência das consequências psicosssexuais e da morbidade associadas às cirurgias radicais extensas, há tendência atual de conservar a vulva e individualizar o tratamento segundo a extensão da lesão, sua localização, se uni ou multifocal, profundidade da invasão e eventual comprometimento linfonodal.

| Tab. 2 | | | |
|--|---|------------|----------|
| T = TUMOR | | | |
| T = | Tumor primário. | | |
| TTis = | Carcinoma pré-invasivo | | |
| T1 = | Tumor confinado à vulva e/ou períneo com 2,0 cm ou menos na sua maior dimensão | | |
| T2 = | Tumor confinado à vulva e/ou períneo com mais de 2,0 cm na sua maior dimensão | | |
| T3 = | Tumor de qualquer tamanho com invasão da uretra e/ou do ânus | | |
| T4 = | Tumor de qualquer tamanho infiltrando a mucosa vesical e/ou retal, incluindo a porção da mucosa uretral e/ou ânus | | |
| N = LINFONODOS REGIONAIS | | | |
| N0 = | Linfonodos não palpáveis | | |
| N1 = | Linfonodos regionais unilaterais metastáticos | | |
| N2 = | Linfonodos regionais bilaterais metastáticos | | |
| M = METÁSTASE À DISTÂNCIA | | | |
| M0 = | Ausência de metástases | | |
| M1 = | Metástase à distância | | |
| ESTADIAMENTO CIRÚRGICO DO CÂNCER VULVAR COM BASE NOS ACHADOS PATOLÓGICOS PÓS-OPERATÓRIOS | | | |
| 0 | Tis – Carcinoma <i>in situ</i> | N0 | M0 |
| I – Tumor confinado à vulva e/ou períneo | Estádio IA: T1a – invasão estromal inferior a 1,0 mm inclusive | | |
| T1 N0 M0 – maior diâmetro menor que 2,0 cm e linfonodos inguinais negativos. | Estádio IB: T1b – invasão estromal superior a 1,0 mm | N0 | M0 |
| II – Tumor confinado à vulva e/ou períneo | | | |
| T2 N0 M0 – com maior diâmetro superior a 2 cm e linfonodos inguinais negativos. | T2 | N1 N0 | M0 M0 |
| III: Tumor de qualquer tamanho a vulva ou períneo | T1 T2 | N1 | M0 |
| T1 N1 M0: porção inferior da uretra e/ou vagina ou | | | |
| T2 N1 M0: ânus ou metástase linfonodal regional unilateral | T3 | N0 N1 | M0 |
| T3 N1/N2 M0 | | | |
| IVA: Tumor invade porção superior da uretra. | | | |
| T1 N2 M0: mucosa vesical, mucosa retal, osso pélvico e/ou linfonodos regionais bilaterais | T1 | N2 | M0 |
| | T2 | N2 | M0 |
| | T3 | N2 | M0 |
| T1 N2 M0 T2 N2 M0 T3 N2 M0 T4 Nq M0 | T4 | Nq | M0 |
| IVB: Metástases à distância, incluindo linfonodos pélvicos | Qualquer T | Qualquer N | M1 |

FONTE: GINECOLOGIA AMBULATORIAL BASEADA EM EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS, 2016

Algumas observações:

- O estadiamento supracitado não está disponível em todos os livros didáticos.
- Como a maioria das fontes ainda faz menção ao estadiamento da FIGO (2009), ainda o deixaremos disponível na seção de divergências na literatura.

TENDÊNCIA ATUAL DO TRATAMENTO CIRÚRGICO

Nas últimas décadas, as modificações introduzidas no tratamento incluem:

- A eliminação da linfadenectomia pélvica, substituída pela radioterapia pélvica em casos de comprometimento de linfonodos inguinofemorais.
- Emprego de incisões separadas para as linfadenectomias e vulvectomia, que promove maior conservação de pele.
- A definição atual de vulvectomia radical admite que o efeito da cirurgia radical depende mais da margem de ressecção do que da excisão de todo órgão. Controvertida é a definição de margem de segurança, que varia, segundo estudos, de 8 mm a 3 cm.
- Omissão da linfadenectomia inguinofemoral em tumores microinvasivos (até 2 cm de extensão e invasão com profundidade até 1 mm).
- Omissão da linfadenectomia contralateral em lesões lateralizadas, desde que com extensão máxima de 2 cm e linfonodos ipsilaterais negativos.
- Emprego da radioterapia e quimioterapia, isolados ou associados, como neoadjuvantes em tumores avançados.
- Sempre que possível e de forma rotineira, deve-se recorrer ao auxílio do cirurgião plástico no mesmo ato operatório para realização de cirurgia plástica reparadora com emprego de enxertos ou retalhos miocutâneos.

RADIOTERAPIA

A radioterapia está indicada nas seguintes situações:

- Margens cirúrgicas inferiores a 8 mm.
- Profundidade de invasão superior a 5 mm.
- Envolvimento linfovascular.
- Comprometimento linfonodal; nesse caso, a radioterapia deve estender-se à pelve, substituindo a linfadenectomia pélvica.
- Em combinação com a quimioterapia em casos de doença localmente avançada ou recidiva.

QUIMIOTERAPIA

A quimioterapia neoadjuvante está indicada na seguinte situação:

- Estágios avançados, associada ou não à radioterapia.

TRATAMENTO SEGUNDO O ESTADIAMENTO

Para facilitar a memorização, apresentamos a conduta terapêutica de acordo com o estadiamento.

- Estádio I:

Cirurgia:

- Estádio IA (lesões com profundidade estromal < 1 mm): excisão local radical sem linfadenectomia, já que a taxa de metástase linfonodal é < 1%.

- Estádio IB (lesões com profundidade estromal \geq 1 mm): excisão local radical associada à linfadenectomia. Como o comprometimento linfonodal é em torno de 8%, o uso da técnica de linfonodo sentinela tem sido descrito como método preciso e seguro.

Radioterapia (RT):

A RT pode ser considerada uma alternativa nos casos de margens comprometidas, entretanto, a ampliação das margens cirúrgicas deve ser considerada.

- Estádio II:

Cirurgia:

Vulvectomia radical com dissecação dos linfonodos inguinais e femorais (sobrevida de 80 a 90% em cinco anos). A técnica cirúrgica mais conservadora é a excisão radical da lesão com margens cirúrgicas livres de pelo menos 1 cm.

Radioterapia (RT):

A RT adjuvante pode ser considerada uma alternativa nos casos de margens comprometidas ou exíguas, devendo ser considerada a ampliação das margens cirúrgicas. Também pode ser indicada nos casos de invasão angiolímfática e invasão estromal > 5 mm.

- Estádios III e IV:

Cerca de 40% das pacientes com neoplasia de vulva apresentam-se ao diagnóstico com doença avançada, nos estádios III e IV. Nesses casos, a ressecção cirúrgica (apenas vulvectomia radical ou vulvectomia radical associada à exenteração pélvica) é bastante extensa, com altas taxas de morbidade e mortalidade de até 10%. O tratamento padrão é a realização de radioterapia associada à quimioterapia, por apresentar melhores resultados em termos de resposta clínica e recidiva quando comparada à radioterapia isolada.

COMPLICAÇÕES

A hemorragia é a complicação peroperatória e imediata mais frequente.

As complicações precoces (após 48h, de acordo com alguns autores) são a infecção da ferida operatória, a necrose e a deiscência da ferida operatória (considerada por alguns autores como complicação imediata).

As complicações tardias incluem o linfedema crônico (acomete 30% das pacientes), as trombozes venosas, as distopias genitais, a inconti-

nência urinária de esforço (10% das pacientes) e as cicatrizes retráteis. A estenose de introito vaginal pode causar dispareunia.

SEGUIMENTO PÓS-TRATAMENTO

No primeiro ano, a revisão clínica deverá ser trimestral. Após o término do primeiro ano até o terceiro ano, passará a ser semestral, e anual após o terceiro ano.

A tomografia computadorizada abdominal e pélvica visa à avaliação dos linfonodos para-aórticos e pélvicos, e deve ser realizada anualmente.

PROGNÓSTICO E SOBREVIDA

O principal fator prognóstico é o acometimento linfonodal, particularmente do linfonodo

inguinal, sendo que a metástase no linfonodo sentinela > 2 mm implica em piores resultados. A sobrevida em cinco anos é de 90% na ausência de linfonodos comprometidos, diminuindo para 70% – se houver comprometimento unilateral – e 25% se for bilateral.

Outros fatores prognósticos importantes são a profundidade de invasão, grau de diferenciação do tumor e presença de invasão vascular.

DIVERGÊNCIAS NA LITERATURA

● A SEGUIR, APRESENTAREMOS UMA DIVERGÊNCIA NA LITERATURA SOBRE O ESTADIAMENTO DO CÂNCER DE VULVA. NAS PROVAS DE GINECOLOGIA, VALE SEMPRE A PENA CONFERIR AS REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DOS CONCURSOS QUE VOCÊ SE SUBMETERÁ. FIQUE ATENTO!



FIQUE DE OLHO!

ESTADIAMENTO FIGO (2009)

A maioria dos livros didáticos ainda apresenta o estadiamento da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO), revisado em 2009, o qual inclui fatores prognósticos, como tamanho da lesão, tamanho e número de metástases linfonodais.

A recomendação para estadiamento inclui exame pélvico (ginecológico e retal) realizado por ginecologista especializado em oncologia, Ressonância Magnética (RM) ou Tomografia Computadorizada (TC) de abdome e pelve e radiografia de tórax.

O estadiamento é clínico-cirúrgico, e a avaliação linfonodal é feita pelo exame anatomopatológico.

ESTADIAMENTO DO CÂNCER DE VULVA (ATUALIZADO EM 2009 PELA FIGO)

ESTÁDIO I – TUMOR CONFINADO À VULVA E/OU PERÍNEO, SEM METÁSTASE LINFONODAL

| | |
|-----------|---|
| Ia | Lesões com 2 cm ou menos de tamanho, confinadas à vulva ou períneo e invasão menor ou igual a 1 mm, sem metástase linfonodal. |
| Ib | Lesão > 2 cm em tamanho ou com invasão estromal > 1 mm, confinada à vulva ou períneo, com linfonodos negativos. |

ESTÁDIO II – TUMOR DE QUALQUER TAMANHO, COM EXTENSÃO PARA ESTRUTURAS PERINEAIS ADJACENTES (1/3 INFERIOR DA URETRA, 1/3 INFERIOR DA VAGINA, ÂNUS), SEM METÁSTASE LINFONODAL

ESTÁDIO III – TUMOR DE QUALQUER TAMANHO COM OU SEM EXTENSÃO PARA AS ESTRUTURAS PERINEAIS ADJACENTES (1/3 INFERIOR DA URETRA, 1/3 INFERIOR DA VAGINA, ÂNUS), COM LINFONODOS INGUINFEMORAIS ACOMETIDOS

| | |
|--------------|---|
| IIIa1 | Uma metástase linfonodal maior ou igual a 5 mm. |
| IIIa2 | Uma ou duas metástases linfonodais menores que 5 mm. |
| IIIb1 | Duas metástases linfonodais menores que 5 mm. |
| IIIb2 | Três ou mais metástases linfonodais menores que 5 mm. |
| IIIc | Linfonodos acometidos com extensão extracapsular. |

ESTÁDIO IV – O TUMOR ESTENDE-SE ALÉM DA PELVE VERDADEIRA OU ENVOLVE A MUCOSA DA BEXIGA OU DO RETO

| | |
|------------|--|
| IVa | Tumor de qualquer tamanho com invasão da uretra superior, mucosa da bexiga, mucosa retal ou osso pélvico e/ou metástase para o linfonodo regional bilateral. |
| IVb | Qualquer metástase à distância, incluindo linfonodos pélvicos. |

SUGESTÕES BIBLIOGRÁFICAS:

LIVROS DIDÁTICOS

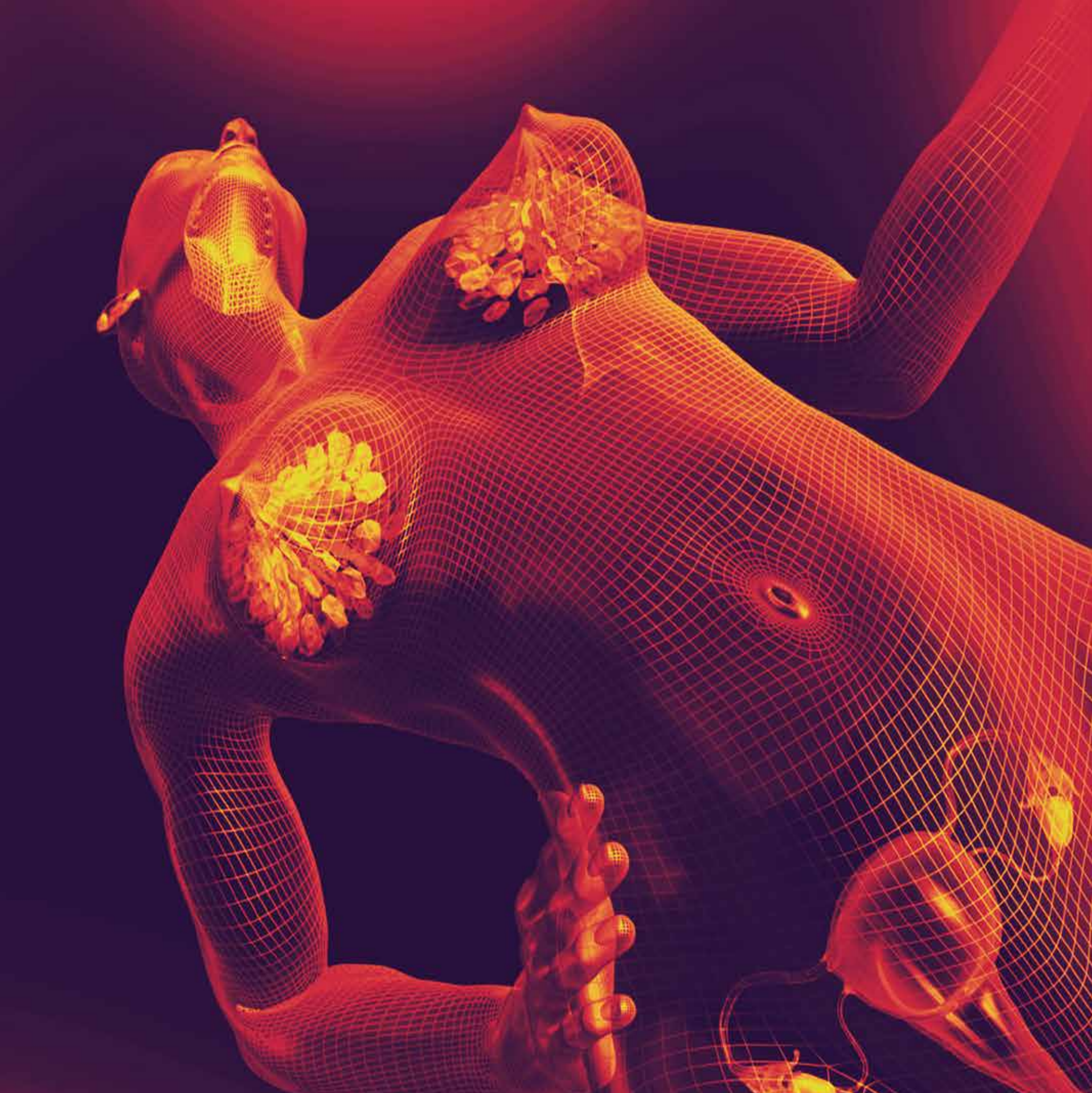
1. *Ginecologia e Obstetrícia – Febrasgo para o médico residente. 1ª ed., Manole, 2016.*
2. *Ginecologia Ambulatorial Baseada em Evidências Científicas, Coopmed, 3ª edição, 2016.*
3. *Williams Gynecology. 3ª ed., McGraw-Hill, 2016.*
4. *Te Linde – Atlas de Cirurgia Ginecológica. 1ª ed., Revinter, 2016.*
5. *Terapêutica Clínica em Ginecologia (HC – FMUSP). 1ª ed., Manole, 2015.*

6. *Rotinas em Ginecologia (FMRP – USP)*. 1ª ed., Atheneu, 2015.
7. *Ginecologia*. 1ª ed., Editora da UFF, 2014.
8. *Berek & Novak's Gynecology*. 15ª ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
9. *Manual de Ginecologia e Obstetrícia da SOGIMIG*, 2012.
10. *Ginecologia Ambulatorial Baseada em Evidências Científicas – IMIP*, Medbook, 1ª edição, 2011.
11. *Freitas F, Menke CH, Rivoire WA, Passos EP. Rotinas em Ginecologia*. 6ª ed., Artmed, 2011.

SITES

1. Instituto Nacional do Câncer (INCA): <http://www1.inca.gov.br/estimativa/2016/>
2. American Society of Clinical Oncology: www.plwc.org/portal/site/PLWC
3. National Cancer Institute: www.cancer.gov ; www.cancer.gov/clinical_trials/





Cap.4

DOENÇAS DA VAGINA



NEOPLASIA INTRAEPITELIAL VAGINAL



PONTOS PRINCIPAIS:

- Saber o que é neoplasia intraepitelial vaginal.
- Conhecer os fatores de risco para a ocorrência da NIVA.
- Saber a classificação das NIVAs.
- Conhecer as condutas terapêuticas possíveis na abordagem da NIVA.

CONCEITOS FUNDAMENTAIS

Neoplasia Intraepitelial Vaginal (NIVA) é o termo usado para nomear um espectro de mudanças intraepiteliais que apresentam, inicialmente, uma neoplasia bem diferenciada, que pode progredir para carcinoma invasor, mas a incidência de NIVA e a progressão para doença invasiva são desconhecidas.

Convém, no entanto, lembrar que o desenvolvimento das lesões vaginais é mais lento que o das lesões cervicais, uma vez que a vagina não possui células imaturas presentes no colo do útero, principal alvo da infecção pelo HPV.

As mudanças são confinadas ao epitélio escamoso acima da membrana basal. As NIVAs são classificadas de grau I a III, em função da porcentagem de células acometidas desde a membrana basal até a superfície.

EPIDEMIOLOGIA

Infelizmente, carecemos de dados nacionais, mas a incidência de NIVA é de 0,2 a 0,3 por 100.000 mulheres nos Estados Unidos. Possui distribuição multifocal. É mais frequente no terço superior da vagina (80 a 90%).

Há um aparente aumento na incidência das NIVAs nos últimos anos, que pode se dever à melhora dos programas de rastreamento com citologia oncológica.

A NIVA tende a ocorrer primariamente em mulheres sexualmente ativas, em idade reprodutiva, e frequentemente está associada à NIC. Ela é bem menos comum que a NIC, mas sua incidência vem aumentando em mulheres jovens e imunossuprimidas.

O fator principal de associação é a infecção pelo HPV, que está presente em aproximadamente 70% dos casos de NIVA, principalmente o tipo 16. É, por este motivo, considerado o provável agente carcinogênico.

O tabagismo e a infecção pelo herpes tipo II são importantes cofatores.

São pacientes de risco ao desenvolvimento de NIVA:

- Tratamento prévio para NIC;
- Radioterapia prévia por câncer de colo uterino;
- Infecção por HPV e imunossupressão;
- Presença de adenose vaginal.



MEMORIZE

ADENOSE VAGINAL

A adenose vaginal corresponde à presença de epitélio glandular na vagina, normalmente em suas porções superiores, oriundo do ducto de Müller ou paramesonéfrico, em lugar do epitélio escamoso originado no seio urogenital. Parece que aproximadamente 30% dos casos de adenose ocorrem em mulheres cujas mães foram expostas ao dietilestilbestrol (DES) durante a gravidez e 8% sejam congênitos. A adenose é mais susceptível à ação de agentes oncogênicos, inclusive o HPV.

CLASSIFICAÇÃO

Como já foi mencionado, as NIVAs são classificadas de grau I a III, em função da porcentagem de células acometidas desde a membrana basal até a superfície. Em outras palavras, a NIVA também é classificada pelo grau de alteração celular (**Tabelas 1 e 2**).

Tab. 1

CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA DAS NIVAS

NIVA I:

- Alterações histológicas confinadas ao terço inferior do epitélio.

NIVA II:

- Alterações histológicas acometem os dois terços inferiores do epitélio.

NIVA III:

- Lesão intraepitelial em mais de dois terços da espessura do epitélio.

Tab. 2

CLASSIFICAÇÃO DAS NIVAS SEGUNDO A FIGO

| TIPOS | SINÔNIMO | NOVA CLASSIFICAÇÃO |
|---------------|-------------------------------------|--------------------|
| NIVA grau I | Displasia leve | NIVA baixo grau |
| NIVA grau II | Displasia moderada | NIVA alto grau |
| NIVA grau III | Displasia grave e Ca <i>in situ</i> | NIVA alto grau |



ATENÇÃO

DESENVOLVIMENTO DAS LESÕES VAGINAIS

O desenvolvimento das lesões vaginais requer período mais longo do que as lesões cervicais devido à presença de células imaturas no colo uterino.

HISTÓRIA NATURAL

A história natural e o potencial maligno da NIVA não estão bem documentados na literatura. Questiona-se se a NIVA I é um processo pré-maligno ou se é apenas uma manifestação da infecção por HPV.

Cabe aqui destacar que na prática clínica, apenas os graus II e III da NIVA são considerados verdadeiramente cancerígenos.

DIAGNÓSTICO

SUSPEITA DIAGNÓSTICA

A presença de citologia alterada ou de áreas iodo-negativas na vagina deve levantar a suspeita de NIVA. É importante salientar que as áreas alteradas devem ser avaliadas pela colposcopia. Este exame tem o objetivo de identificar a lesão e dirigir a biópsia. Vale aqui dizer que as lesões são geralmente assintomáticas e multifocais, principalmente no terço superior.

Nas mulheres na pós-menopausa, apresentam-se com aspecto acetobranco e, às vezes, como eritema. Nas jovens, as áreas frequentemente possuem aspecto micropapilar, e podem ser coalescentes como o condiloma.

CONFIRMAÇÃO DIAGNÓSTICA

● BIÓPSIA VAGINAL:

É o exame definitivo para o diagnóstico da NIVA, que, por sua vez, definirá também o grau da lesão. Deve ser realizada uma biópsia representativa da lesão.

TRATAMENTO

No planejamento terapêutico deve-se levar em consideração os seguintes preceitos:

- Prevenir o aparecimento de câncer;
- Preservar a forma e a função da vagina.

Vários procedimentos conservadores foram propostos para o tratamento da NIVA, e incluem: excisão local, eletrocoagulação, vaporização com *laser* e aplicação de medicamento tópico, como ácido tricloroacético e 5-fluoracil.

NIVA I

● **ESTROGENIOTERAPIA TÓPICA POR TRÊS MESES EM PACIENTES COM HIPOESTROGENISMO:** deve-se,

então, acompanhar e tratar apenas os casos persistentes.

● EXCIÇÃO CIRÚRGICA DAS LESÕES LOCALIZADAS.

● **APLICAÇÃO DE 5-FLUORACIL (EFURIX®) NAS LESÕES DIFUSAS:** 1,5 a 2,0 g endovaginal após proteção da vulva com vaselina uma a duas vezes por semana. Reavaliar após dez aplicações. Na presença de dor e/ou sangramento suspender o uso do medicamento e ponderar a continuidade do tratamento.

NIVA II E NIVA III

Nestas pacientes, o tratamento deve ser individualizado. Deve-se levar em consideração:

- Idade;
- Atividade sexual;
- Localização da lesão.

● **TERÇO MÉDIO E INFERIOR:** excisão ampla com bisturi a frio ou *laser* de CO₂.

● **TERÇO SUPERIOR:** nas pacientes pós-histerectomia e radioterapia, procede-se à vaporização com *laser* de CO₂ ou à colpectomia parcial. Nos casos de doença multifocal e em imunossuprimidas, aplica-se 5-fluoracil (Efurix®). Em pacientes muito idosas, sem vida sexual, pode-se indicar radioterapia.

SUGESTÕES BIBLIOGRÁFICAS:

LIVROS DIDÁTICOS

1. *Ginecologia e Obstetrícia – Febrasgo para o médico residente. 1ª ed., Manole, 2016.*
2. *Ginecologia Ambulatorial Baseada em Evidências Científicas, Coopmed, 3ª edição, 2016.*
3. *Williams Gynecology. 3ª ed., McGraw-Hill, 2016.*
4. *Te Linde – Atlas de Cirurgia Ginecológica. 1ª ed., Revinter, 2016.*
5. *Terapêutica Clínica em Ginecologia (HC – FMUSP). 1ª ed., Manole, 2015.*
6. *Rotinas em Ginecologia (FMRP – USP). 1ª ed., Atheneu, 2015.*
7. *Ginecologia. 1ª ed., Editora da UFF, 2014.*
8. *Berek & Novak's Gynecology. 15ª ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2012.*
9. *Manual de Ginecologia e Obstetrícia da SOGIMIG, 2012.*
10. *Ginecologia Ambulatorial Baseada em Evidências Científicas – IMIP, Medbook, 1ª edição, 2011.*
11. *Freitas F, Menke CH, Rivoire WA, Passos EP. Rotinas em Ginecologia. 6ª ed., Artmed, 2011.*

SITES

1. *American Society of Clinical Oncology: www.plwc.org/portal/site/PLWC*
2. *Instituto Nacional do Câncer (INCA): <http://www1.inca.gov.br/estimativa/2016/>*
3. *National Cancer Institute: www.cancer.gov; www.cancer.gov/clinical_trials/*

CÂNCER DE VAGINA



PONTOS PRINCIPAIS:

- Conhecer a apresentação clínica sugestiva desta neoplasia maligna.
- Indicar os principais métodos diagnósticos.
- Saber o estadiamento e os principais tipos histológicos do câncer de vagina.
- Conhecer as condutas terapêuticas possíveis na abordagem das malignidades vaginais.
- Saber as taxas de sobrevida em cinco anos por estadiamento.

RELEVÂNCIA CLÍNICA

O câncer primário de vagina corresponde a 1-2% dos cânceres ginecológicos. É, por definição, aquele que surge na vagina, sem envolvimento do colo uterino ou da vulva.



ATENÇÃO

TUMOR PRIMÁRIO DE VAGINA

Como a vagina é sede frequente de metástases ou recidivas de outros cânceres ginecológicos, em mulheres com antecedentes de doença maligna do trato genital é necessário intervalo mínimo livre de doença entre o aparecimento das duas neoplasias, para considerar primário o tumor de vagina. Este intervalo varia, segundo diversos autores, entre cinco e dez anos. Há outros autores que excluem todos os casos que porventura surjam em pacientes com antecedentes de neoplasia genital maligna em qualquer época da vida. Assim, a questão do intervalo mínimo livre de doença para classificar o tumor como um primário de vagina permanece controversa na literatura.

EPIDEMIOLOGIA

Nos últimos anos, verificou-se uma diminuição da incidência, possivelmente em virtude da detecção precoce com citologia cervical e maior rigidez dos critérios diagnósticos, excluindo desta categoria tumores originados em órgãos adjacentes, como colo, vulva ou endométrio.

O pico de incidência ocorre entre 50 e 70 anos, com uma média de 60 a 65 anos.

ESTRATÉGIA DIAGNÓSTICA

ANAMNESE

Os sintomas de sangramento, sinusiorragia ou corrimento vaginal anormal (pode apresentar

odor fétido), comumente presentes, são bastante inespecíficos. Sintomas urinários podem acompanhar tumores da parede anterior da vagina. Dores à evacuação, constipação ou tenesmo podem ocorrer em tumores localizados na parede posterior.



MEMORIZE

QUADRO CLÍNICO DO CÂNCER DE VAGINA

O sangramento vaginal anormal é o sintoma inicial em 50 a 75% das pacientes. Disúria e dor pélvica são queixas menos frequentes e, geralmente, ocorrem em tumores mais avançados.

Durante a história clínica, devem ser investigados fatores de risco para o câncer de vagina, a saber:

- **INFECÇÃO PELO PAPILOMAVÍRUS (HPV):** a infecção pelo HPV também tem sido observada em lesões pré-invasivas e invasivas da vagina. Mas cabe aqui ressaltar que a infecção pelo HPV parece menos significativa que no câncer do colo do útero.
- **IMUNOSSUPRESSÃO.**
- **IRRADIAÇÃO PRÉVIA.**
- **EXPOSIÇÃO AO DIETILESTILBESTROL DURANTE A VIDA INTRAUTERINA.**
- **BAIXO NÍVEL SOCIOECONÔMICO.**

EXAME FÍSICO

No exame físico, o diagnóstico clínico é possível quando se visualiza a lesão. Portanto, é fundamental a inspeção sistemática e cuidadosa de todas as paredes vaginais, para que não sejam perdidas alterações que podem ser bem discretas. É aconselhável girar o espécuro para expor todas as paredes vaginais, evitando que alguma lesão fique camuflada pelas pás do mesmo. O tumor vaginal pode se apresentar tanto como úlcera quanto como lesão vegetante. Na maioria dos casos, o câncer de vagina apresenta-se como lesão ulcerativa.

Os toques vaginal e retal permitirão a palpação de úlcera ou massa vegetante na vagina, bem como a avaliação da presença de infiltração de suas paredes, septos vesicovaginal e retovaginal e paramétrios.

O câncer de vagina ocorre mais comumente no terço superior da parede vaginal posterior. Os tumores podem se disseminar através da parede vaginal, e envolver o colo uterino e/ou a vulva.

EXAMES COMPLEMENTARES

● COLPOCITOLOGIA:

A colpocitologia pode se mostrar alterada em lesões incipientes, da mesma forma que lesões macroscópicas podem revelar a presença de células malignas.

● COLPOSCOPIA/BÍOPSIA DE VAGINA:

O diagnóstico só é definitivo com o estudo histopatológico da lesão. Por este motivo, a biópsia deve ser realizada em todos os casos. Nas lesões iniciais, a colposcopia é um importante recurso para orientar a biópsia. As NIVAs aparecem como áreas iodo-negativas.

Vale lembrar que se biópsias do colo uterino ou da vulva são positivas no tempo do diagnóstico inicial, o tumor não pode ser considerado lesão primária de vagina.

● OUTROS EXAMES:

Exames complementares, como ultrassonografia abdominal, tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética da pelve e abdome podem ser utilizados para avaliar comprometimento linfonodal.

TIPOS HISTOLÓGICOS

A seguir, apresentamos os tipos histológicos e a incidência dos tumores vaginais:

- Carcinoma de células escamosas – 85%;
- Adenocarcinoma – 6%;
- Melanoma – 3%;
- Sarcoma – 3%;
- Misto – 3% .

TIPOS HISTOLÓGICOS ESPECIAIS

● CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS:

É o tipo histológico mais frequente. Normalmente ocorre em mulheres acima de 50 anos. O CCE está relacionado com radioterapia prévia, HPV e pessário vaginal. A localização mais frequente é no terço superior e parede posterior. A maioria dos tumores com este tipo histológico é ulcerada. Pode ocorrer disseminação local e ganglionar.

Classicamente, à microscopia, evidencia-se invasão do estroma por células escamosas pleomórficas com grânulos de queratina.

● CARCINOMA VERRUCOSO:

É uma variante incomum do carcinoma de células escamosas e se apresenta basicamente como uma massa vegetante verrucosa. Histologicamente, é composto por papilas largas recobertas por queratina densa. Raramente produz

metástases, mas pode ter infiltração extensa nos tecidos adjacentes, incluindo o reto e o cóccix.

● ADENOCARCINOMA DE CÉLULAS CLARAS:

Ocorre mais frequentemente em mulheres jovens, em uma faixa etária que varia dos 7 aos 34 anos. Normalmente, há história de exposição intraútero ao dietilestilbestrol (DES). É importante salientar que quando a exposição ao DES ocorre antes de seis semanas de gestação, o risco é maior. A incidência relacionada a esta etiologia tem diminuído, devido à menor utilização do DES.

● MELANOMA:

Raro. Corresponde a menos de 1% dos melanomas que ocorrem no sexo feminino. A idade varia de 22 a 83 anos, e predomina na pós-menopausa. Mais comumente, aparece no terço distal e na parede anterior. Surge nos melancólicos presentes em cerca de 3% do epitélio vaginal normal. Comumente, apresenta-se como uma massa solitária pedunculada. As três vias de disseminação tumoral são possíveis (mais detalhes adiante). Em caso de disseminação à distância, comumente são acometidos o fígado e os pulmões. O prognóstico é pior do que o melanoma de vulva.

● SARCOMAS:

Correspondem a 3% dos cânceres primários de vagina.

O sarcoma botriode normalmente acomete crianças com menos de oito anos de idade. O sintoma mais comum é o sangramento. Assemelha-se a um cacho de uva que se expande rapidamente ocupando toda a vagina, disseminando-se pela camada subendotelial.

● TUMOR DE SEIO ENDODÉRMICO:

É um tumor de células germinativas descrito mais comumente no ovário, raramente encontrado na vagina. Acomete crianças com cerca de dois anos de idade, com queixa de sangramento. Assim como nos casos de acometimento ovariano, pode elevar os níveis de alfa-fetoproteína. Clinicamente, apresenta-se como um tumor polipoide, rosa-avermelhado e friável. É altamente agressivo e leva a maioria das pacientes ao óbito.

DISSEMINAÇÃO

A disseminação do câncer de vagina pode ocorrer de três formas:

● EXTENSÃO DIRETA PARA ESTRUTURAS ADJACENTES (CONTINUIDADE):

Classicamente, o tumor de vagina espalha-se por continuidade, infiltrando tecidos adja-

centes, os septos vesicovaginal e retovaginal, estendendo-se para as paredes pélvicas laterais e ligamentos uterossacos. O reto e a bexiga também podem ser comprometidos por continuidade.

O câncer vaginal facilmente se estende aos planos profundos, em decorrência da falta de barreira anatômica. Em geral, lesões na parede vaginal anterior penetram o septo vesicovaginal, enquanto lesões na parede posterior invadem a camada retovaginal profunda. Pode haver invasão do paracolpo e do paramétrio, estendendo-se para a fossa do obturador, ligamento cardinal, parede pélvica lateral e ligamento uterossacro.

• EMBOLIZAÇÃO PARA NÓDULOS LINFÁTICOS REGIONAIS:

A disseminação linfática é influenciada pela localização do tumor. Aqueles localizados no terço superior e médio drenam para os linfonodos pélvicos e no terço inferior para linfonodos inguinofemorais.

• HEMATOGÊNICA:

A disseminação hematogênica é mais comum nos sarcomas. Pode originar metástases ósseas, hepáticas e pulmonares.

ESTADIAMENTO

O estadiamento é clínico, mas pode ser auxiliado por cistoscopia, proctoscopia e radiografia de tórax. O estadiamento é resumido na **Tabela 1**.

TRATAMENTO

Em muitos centros, o tratamento de escolha é o radioterápico, mas não há consenso já que a irradiação da vagina pode produzir estenose com consequente perda de função. Como se trata de um tumor que se dissemina por extensão local e através dos vasos linfáticos, a abordagem deve levar em consideração a drenagem linfática da vagina e o estadiamento do tumor. O terço superior e médio drenam para os linfonodos pélvicos e o terço inferior para linfonodos inguinofemorais.

TRATAMENTO SEGUNDO O ESTADIAMENTO

Levando em consideração o estadiamento da doença, o tratamento recomendado pode ser sintetizado de acordo com a **Tabela 2**.

Tab. 1

ESTADIAMENTO DO CARCINOMA DE VAGINA (FIGO)

ESTÁDIO 0 – Carcinoma *in situ*.

ESTÁDIO I – Tumor é limitado à parede vaginal.

ESTÁDIO II – Tumor além da parede vaginal, mas sem envolvimento da parede pélvica.

ESTÁDIO III – Tumor atinge a parede pélvica.

ESTÁDIO IV – Tumor estende-se além da pelve verdadeira ou envolve a mucosa da bexiga ou do reto:

- **IVa** – Tumor acomete o reto ou a bexiga e/ou se estende para a pelve (edema bolhoso não basta para classificar o tumor como IV A).
- **IVb** – Metástase à distância.

Tab. 2 TRATAMENTO DO CARCINOMA DE VAGINA SEGUNDO O ESTADIAMENTO

| ESTÁDIO | CONDUTA |
|-------------|---|
| ESTÁDIO I | <ul style="list-style-type: none"> • TERÇO SUPERIOR E MÉDIO DA VAGINA: histerectomia radical, colpectomia parcial ou total e linfadenectomia pélvica. |
| ESTÁDIO II | <ul style="list-style-type: none"> • TERÇO INFERIOR: colpectomia parcial, associada à vulvovaginectomia radical e à linfadenectomia inguinal bilateral. <p>Obs.: Semelhante aos casos de tumores de colo, a radioterapia externa adjuvante deve ser indicada após a cirurgia, na presença de linfonodos comprometidos.</p> |
| ESTÁDIO III | O tratamento preferencial é a radioterapia interna e externa. A exenteração limita-se aos casos em que foram excluídas as metástases à distância e a extensão do tumor à parede pélvica e aos gânglios linfáticos. |
| ESTÁDIO IV | A quimioterapia pode ser usada em combinação com a radioterapia previamente à cirurgia, em casos avançados. |

Tab. 3

| SOBREVIDA EM 5 ANOS EM RELAÇÃO AO ESTADIAMENTO (FIGO) | |
|---|---------------------|
| ESTADIAMENTO | SOBREVIDA EM 5 ANOS |
| I | 70 a 90% |
| II | 30 a 65% |
| III - IV | 0 a 40% |

PROGNÓSTICO E SOBREVIVÊNCIA

Independente do tratamento, a taxa de sobrevivência em cinco anos, por estágio, encontra-se na **Tabela 3**.



ATENÇÃO

TRATAMENTO DO CÂNCER DE VAGINA

De acordo com o Manual para Concursos/TEGO da SOGIMIG (2007), a radioterapia é o tratamento de escolha para a maioria dos cânceres de vagina. Os procedimentos cirúrgicos devem ser reservados para o tratamento quando há uma falha da radioterapia, para tumores não epiteliais e para adenocarcinomas de células claras, estágio I, em pacientes jovens.

Mas para a prova de residência não há consenso quanto a esta recomendação. Em linhas gerais, a abordagem terapêutica deve ser individualizada e deve levar em consideração a drenagem linfática da vagina e o estadiamento do tumor.

O prognóstico é pior em pacientes com tumor localizado nos dois terços superiores da vagina. A recidiva pode ocorrer localmente na vagina ou na pelve e se associar a um prognóstico desfavorável.

SUGESTÕES BIBLIOGRÁFICAS:

LIVROS DIDÁTICOS

1. *Ginecologia e Obstetrícia – Febrasgo para o médico residente*. 1ª ed., Manole, 2016.
2. *Ginecologia Ambulatorial Baseada em Evidências Científicas*, Coopmed, 3ª edição, 2016.
3. *Te Linde – Atlas de Cirurgia Ginecológica*. 1ª ed., Revinter, 2016.
4. *Endocrinologia Ginecológica Clínica e Infertilidade (Fritz and Speroff)*. 8ª ed., Revinter, 2015.
5. *Terapêutica Clínica em Ginecologia (HC – FMUSP)*. 1ª ed., Manole, 2015.

6. *Rotinas em Ginecologia (FMRP – USP)*. 1ª ed., Atheneu, 2015.
7. *Ginecologia de Williams*. 2ª ed., Artmed, 2014.
8. *Ginecologia*. 1ª ed., Editora da UFF, 2014.
9. *Berek & Novak's Gynecology*. 15ª ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
10. *Crispi et al. Tratado de Endoscopia Ginecológica – Cirurgia Minimamente Invasiva*. 3ª ed. Revinter, 2012.
11. *Hoffman et al. Williams Gynecology*. 2ª ed., McGraw--Hill, 2012.
12. *Manual de Ginecologia e Obstetrícia da SOGIMIG*, 2012.
13. *Viana LC e Geber S. Ginecologia*. 3ª ed. Medbook, 2012.
14. *Anticoncepção, Endocrinologia e Infertilidade*, 1ª ed., Coopmed, 2011.
15. *Ginecologia Ambulatorial Baseada em Evidências Científicas – IMIP, Medbook*, 1ª edição, 2011.
16. *Freitas F, Menke CH, Rivoire WA, Passos EP. Rotinas em Ginecologia*. 6ª ed., Artmed, 2011.
17. *Speroff L and Fritz M. Clinical Endocrinology and Infertility*. 8ª ed, Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
18. *Tratado de Ginecologia. Berek & Novak*. 14ª ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
19. *Camargos AF, Melo VH, Carneiro MM, Reis FM. Ginecologia Ambulatorial Baseada em Evidências Científicas*, Editora Coopmed, 2ª ed., 2008.
20. *SOGIMIG Ginecologia & Obstetrícia – Manual para Concursos/TEGO*. 4ª ed., Guanabara Koogan, 2007.
21. *Freitas F, Menke CH, Rivoire WA, Passos EP. Rotinas em Ginecologia* 5ª ed., Artmed, 2006.
22. *Machado LV. Endocrinologia Ginecológica*. 2ª ed., Medbook, 2006.
23. *Conceição JCJ. Ginecologia Fundamental*. 1ª ed., Atheneu, 2005.
24. *Speroff L and Fritz M. Clinical Endocrinology and Infertility*. 7ª ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
25. *Oliveira HC e Lemgruber I. Tratado de Ginecologia da FEBRASGO. Reimpressão Revinter*, 2001.
26. *Halbe HW. Tratado de Ginecologia*. 3ª ed., Roca, 2000.

SITES

1. Instituto Nacional do Câncer (INCA): <http://www1.inca.gov.br/estimativa/2016/>
2. American Society of Clinical Oncology: www.plwc.org/portal/site/PLWC
3. National Cancer Institute: www.cancer.gov; www.cancer.gov/clinical_trials/



Esta é uma Área de Treinamento onde todas as questões disponíveis, sobre os assuntos abordados, estão expostas e comentadas. Sugerimos que todos os comentários sejam lidos. Mesmo que você acerte a questão, leia o seu comentário. Eles foram elaborados para que você possa treinar também seu “raciocínio” pragmático e intuitivo, fundamental para um bom desempenho nos Concursos.

Acompanhe a opinião e os comentários dos nossos professores (que outrora participavam das Bancas e formulavam questões para os concursos), não somente sobre as doenças abordadas, mas também sobre o formato da própria questão: questões mal formuladas, erradas, com mais de uma (ou com nenhuma) resposta certa, serão devidamente criticadas, e os comentários justificados.

Além disso, diversas dicas foram inseridas nesta seção, com regras mnemônicas, tabelas e figuras, não necessariamente relacionadas ao gabarito. Esta é uma parte muito importante do nosso projeto. Aconselhamos fortemente que você não use os comentários somente para esclarecer as questões - utilize-os para Estudar !

Qualquer dúvida, sobre qualquer questão - envie-nos uma mensagem para o seguinte endereço: medgrupo@medgrupo.com.br que teremos a maior satisfação em ajudá-lo.

Equipe do MEDGRUPO.

SISTEMA DE GABARITOS



CLICANDO NO
BOTÃO **GABARITO**



O **GABARITO** SERÁ
EXIBIDO DESTA FORMA



SISTEMA DE COMENTÁRIOS



CLICANDO NO BOTÃO **COMENTÁRIO**, VOCÊ SERÁ LEVADO AO COMENTÁRIO DA QUESTÃO SELECIONADA



RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**(ACESSO DIRETO 1)****UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO – SP**

1 – O aspecto colposcópico epitélio acetobranco resulta de:

- Diferenciação das células glandulares por ação viral.
- Proliferação celular por metaplasia ou por ação viral.
- Maturação típica de camadas parabasais e basais.
- Hiperplasia glandular típica da junção escamocolunar.
- Estímulo viral sobre a derme do epitélio glandular.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RP DA USP – SP**

2 – Você é o médico de família de uma unidade de saúde e atende uma adolescente de 11 anos que teve a menarca há 2 meses. A mesma não apresenta doenças e nem vícios. Os exames físicos geral e segmentar estão normais. A adolescente te pede orientações sobre a vacina contra o HPV. Qual alternativa apresenta a melhor orientação sobre a vacina contra HPV administrada pelo Ministério da Saúde Brasileiro?

- A vacina utilizada é a equivalente e, na rede pública de saúde, será administrada com intervalo de 0, 2 e 6 meses.
- A vacina utilizada é a bivalente e, na rede pública de saúde, será administrada com intervalo de 0, 6 e 5 anos.
- A vacina contra HPV está associada a uma redução de mais de 90% na mortalidade por câncer de colo uterino.
- A presença de lesão por HPV não é uma contraindicação à administração da vacina contra HPV.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**(ACESSO DIRETO 1)****INSTITUTO DE ASSISTÊNCIA MÉDICA AO SERVIDOR PÚBLICO ESTADUAL – SP**

3 – Paciente de 61 anos, com menopausa aos 52, foi diagnosticada com câncer do endométrio e submetida a tratamento cirúrgico. O exame anatomopatológico revelou adenocarcinoma endometriode do tipo G1. Diante desse diagnóstico, assinale a alternativa CORRETA:

- Trata-se de tumor de prognóstico muito ruim e a paciente deve, obrigatoriamente, fazer quimioterapia e radioterapia complementar.
- Trata-se de tumor com prognóstico melhor que o de células claras.
- O prognóstico é semelhante ao carcinoma escamoso.
- É o tumor típico de mulheres na pré-menopausa e seu achado nesta faixa etária piora o prognóstico.
- Como é do tipo G1, o crescimento sólido é de mais de 50%.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**(ACESSO DIRETO 1)****INSTITUTO DE ASSISTÊNCIA MÉDICA AO SERVIDOR PÚBLICO ESTADUAL – SP**

4 – Na epidemiologia do câncer do endométrio, são considerados fatores de risco as seguintes situações:

- Nuliparidade, obesidade, diabetes e hipertensão arterial.
- Tabagismo, início precoce de atividade sexual e hipertensão arterial.

c) Início precoce de atividade sexual, multiparidade e baixo padrão socioeconômico.

d) Multiparidade, tabagismo, diabetes e uso de antibióticos.

e) Uso de anticoncepcionais hormonais, nuliparidade e promiscuidade sexual.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**(ACESSO DIRETO 1)****UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO – RJ**

5 – Mulher com 25 anos, gesta 0, foi diagnosticada com câncer invasor de colo uterino Estádio Ia1 sem invasão vascular. O tratamento indicado é:

- Cirurgia de Wertheim-Meigs.
- Histerectomia tipo I com dissecação de linfonodos pélvicos.
- Histerectomia tipo II.
- Conização.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**(ACESSO DIRETO 1)****UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO – RJ**

6 – Mulher de 45 anos apresenta quadro de hemorragia uterina anormal. Exame físico: normal, somente evidenciando sangramento fluído do colo uterino. Foi solicitado ultrassonografia que visualizou endométrio espessado de 14 mm. Após histeroscopia com biópsia, foi diagnosticado hiperplasia adenomatosa sem atipia. O tratamento mais adequado é:

- Estrogênios conjugados equinos.
- Dispositivo intrauterino com levonorgestrel.
- Dispositivo intrauterino com cobre.
- Estrogênios naturais (17-beta estradiol).

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO – RJ**

7 – Paciente de 25 anos comparece à consulta com resultado de preventivo evidenciando metaplasia escamosa. A conduta adotada é:

- Conização clássica.
- Colposcopia e biópsia.
- Cirurgia de alta frequência.
- Acompanhamento citológico de rotina.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ANTÔNIO PEDRO – RJ**

8 – Paciente queixa-se de prurido vulvar iniciado há cinco anos. Ao exame, observa-se mancha hipocrômica extensa acometendo face interna dos lábios maiores e apagamento dos lábios menores, com lesão ulcerada próxima ao clitóris. A hipótese diagnóstica e conduta imediata são:

- Sífilis / Administrar penicilina benzatina.
- Herpes genital / Aplicar aciclovir.
- Câncer de vulva / Realizar biópsia da lesão.
- Donovanose / Prescrever vibramicina.
- Doença de Behçet / Tratar com corticoide.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO - RJ

9 – Gestante de 28 semanas de gravidez com citologia oncológica, revelando lesão intraepitelial de alto grau, está indicado (a):

- Excisão da zona de transformação.
- Curetagem endocervical.
- Interrupção da gestação.
- Conização cervical.
- Colposcopia.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE RIO DE JANEIRO - RJ

10 – Segundo o Ministério da Saúde, a prevenção do câncer do colo uterino envolve os seguintes cuidados e etapas:

- Coleta de material apenas da ecto e endocérvice.
- Abstinência sexual por cinco dias antes da realização da colpocitologia.
- Aplicação de ácido acético sobre a cérvix antes da coleta da colpocitologia.
- Indicação de colposcopia em todas as pacientes que apresentarem mácula rubra ao exame ginecológico.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE DE RIBEIRÃO PRETO - SP

11 – O carcinoma espinocelular corresponde a menos de 20% dos carcinomas de vulva, porque o carcinoma de vulva mais prevalente é o adenocarcinoma.

- As duas assertivas estão incorretas.
- A primeira assertiva está correta e a segunda está incorreta.
- A primeira assertiva está incorreta e a segunda está correta.
- As duas assertivas estão corretas e a segunda não justifica a primeira.
- As duas assertivas estão corretas e a segunda justifica a primeira.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE DE RIBEIRÃO PRETO - SP

12 – A.M.B., 33 anos, nuligesta após conização por lesão escamosa de alto grau, localizada no canal endocervical. O exame histopatológico mostrou margem cirúrgica comprometida. A conduta é:

- Citologia e colposcopia.
- Curetagem do canal.
- Nova conização.
- Pan-histerectomia.
- Histeroscopia.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE DE RIBEIRÃO PRETO - SP

13 – Mulher de 20 anos, G1P0, 36 semanas de idade gestacional, chega à consulta do Projeto Nascer referin-

do aparecimento de uma lesão verrucosa crescente em região vulvar, sem tratamento pelo ginecologista da UBS. A paciente refere dificuldade de deambulação. Biópsia do local mostra células sem características de malignidade, com vacúolos citoplasmáticos perinaviculares e núcleos de grande diâmetro.



Sobre a doença clínica apresentada na imagem, assinale a opção INCORRETA:

- Existe um risco elevado de papilomatose laríngea caso a via obstétrica seja a vaginal, devido ao tamanho e à carga viral da lesão.
- O tratamento com imiquimode poderia ser uma ótima opção para essa paciente, com potencial regressão da lesão e possibilidade da via obstétrica.
- A cesariana seria a melhor opção para essa paciente, pois não haveria tempo de regressão após tratamento cirúrgico com exérese da lesão.
- A doença apresenta mais de 120 sorotipos, sendo 40 deles voltados para a região genital. O subtipo apresentado poderia ser o tipo 6 e 11.
- A eletrocauterização não é tratamento indicado durante a gestação.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE SÃO PAULO - SP

14 – Mulher, 60 anos, tabagista, obesa e diabética, procurou serviço médico devido a quadro de sangramento vaginal pós-menopausa, motivo pelo qual foi realizada histeroscopia diagnóstica com biópsia de endométrio. O resultado desta foi adenocarcinoma do tipo endometrioides. Sobre o caso acima, assinale a alternativa CORRETA:

- O tipo de câncer diagnosticado é forma rara, sendo a mais prevalente em endométrio o adenocarcinoma de células claras.
- Uma característica marcante do tumor endometrioides é a presença da expressão de grande quantidade de p53.
- São fatores de risco clássicos para o câncer citado: o tabagismo, a obesidade e o diabetes.
- O uso do marcador CA-125 pode ser utilizado para avaliação da extensão desse tumor.
- Menos de 70% das mulheres apresentam como manifestação inicial do câncer de endométrio o sangramento pós-menopausa e/ou a presença de corrimento purulento.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**(ACESSO DIRETO 1)****SANTA CASA DE MISERICÓRDIA
DE SÃO PAULO – SP**

15 – Mulher, 45 anos, vem para consulta de rotina após a realização de uma histerectomia total abdominal por miomatose uterina e questiona ao seu médico como seria o seu seguimento com o papanicolau, já que nunca apresentou alterações nesse exame. Assinale a alternativa CORRETA sobre o acompanhamento desta paciente:

- a) Não há mais a necessidade do rastreio.
- b) O papanicolau deve ser realizado anualmente.
- c) O papanicolau pode ser realizado a cada 3 anos.
- d) É obrigatória a realização de colposcopia após a cirurgia e, sendo esta normal, a triagem com papanicolau pode ser abandonada.
- e) Devem ser realizados colposcopia e papanicolau anualmente.



menstruação, cólicas e dor em baixo ventre. Diante de tal caso clínico, qual exame seria o padrão-ouro da literatura para a investigação diagnóstica?

- a) Curetagem uterina de prova.
- b) Histeroscopia.
- c) Videolaparoscopia.
- d) Ultrassonografia endovaginal.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**(ACESSO DIRETO 1)****UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA – SP**

16 – Mulher de 21 anos iniciou atividade sexual há um ano e, desde então, toma pílula anticoncepcional. Sua colpocitologia oncótica de rotina revelou NIC 1 e HPV. A conduta CORRETA, nesse caso, deve ser:

- a) A colposcopia e a biópsia do colo do útero.
- b) Repetir a citologia em seis meses.
- c) A eletrocoagulação.
- d) A conização.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL DILSON GODINHO – MG**

19 – Em relação ao câncer de vulva, os linfonodos mais frequentemente acometidos são os:

- a) Ilíacos externos.
- b) Ilíacos comuns.
- c) Inguinofemorais.
- d) Para-aórticos.
- e) Pélvicos.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016****(ACESSO DIRETO 1)****FACULDADE DE MEDICINA DO ABC – SP**

17 – Assinale a alternativa CORRETA:

- a) O risco de adquirir verrugas genitais relacionadas ao HPV dos tipos 6 e 11 é em torno de 10%.
- b) O Papilomavírus Humano (HPV) dos tipos 16 e 18 está relacionado a 30% dos casos de câncer de colo de útero.
- c) O risco de adquirir o HPV no primeiro contato genital em indivíduos sem lesão aparente é de 1%.
- d) A incidência de HPV na população sexualmente ativa é de 30%, similar à da clamídia.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL SÃO LUCAS DA PUC – RS**

20 – O tratamento do líquen escleroso da vulva tem o objetivo de prevenir:

- a) Alterações anatômicas e transformação maligna.
- b) Tricomoníase e candidíase recorrente.
- c) Transformação maligna e tricomoníase.
- d) Vaginose bacteriana e alterações anatômicas.
- e) Candidíase recorrente e vaginose bacteriana.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016****(ACESSO DIRETO 1)****ASSOCIAÇÃO MÉDICA DO PARANÁ – PR**

21 – Com relação aos carcinomas uterinos de endométrio, assinale a alternativa CORRETA:

- a) Recentemente, uma metanálise confirmou que a terapia de reposição hormonal está contraindicada em pacientes sobreviventes de câncer de endométrio, pois não aumenta a taxa de recorrência.
- b) A citologia peritoneal positiva de acordo com a nova classificação da FIGO deve ser reportada em separado sem alteração no estágio final, porém não está associada a maior risco de recorrência e morte.
- c) Para o correto estadiamento, deve-se sempre realizar exame pélvico (ginecológico e toque retal), ultrassom transvaginal (USTV), CA 125, radiografia de tórax, cistoscopia e retossigmoidoscopia.
- d) As pacientes consideradas de risco baixo são aquelas em estágio IA restrito ao endométrio ou IA com invasão miometrial grau 1 e sem invasão vascular.
- e) Em pacientes de risco baixo sempre se recomenda a linfadenectomia pélvica e para-aórtica pela alta incidência de metástases linfonodais.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL ALVORADA – SP**

18 – Paciente de 60 anos, hipertensa e diabética em tratamento, nega terapia de reposição hormonal, nega outras patologias ou medicações, vem ao consultório com queixa de sangramento vaginal há 5 dias, vermelho vivo, tipo



RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL ANGELINA CARON – PR

22 – Paciente, 73 anos, obesa, dislipidêmica, diabética, menopausada há 20 anos e tabagista de longa data, apresenta queixa de sangramento vaginal há 10 dias. Realizou ecografia transvaginal que evidenciou endométrio heterogêneo com 18 mm de espessura. A hipótese diagnóstica mais provável e o melhor exame para confirmação são, respectivamente:

- Atrofia endometrial; curetagem uterina de prova.
- Câncer de endométrio; histeroscopia + biópsia dirigida.
- Hiperplasia endometrial; curetagem uterina de prova.
- Câncer de endométrio; aspiração endometrial simples.
- Hiperplasia endometrial; aspiração endometrial simples.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL SANTA MARTA – DF

23 – Uma paciente realizou exame citopatológico de rotina do colo do útero, obtendo o seguinte resultado: células escamosas atípicas de significado indeterminado possivelmente não neoplásicas. Com base nesse caso hipotético, assinale a alternativa que apresenta a melhor conduta em relação ao caso:

- Indicação cirúrgica com histerectomia total se acima de quarenta anos de idade.
- Repetição da citologia, em seis meses, na unidade básica de saúde.
- Colposcopia.
- Biópsia do colo do útero.
- Cauterização do colo do útero.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



FUNDAÇÃO BANCO DE OLHOS DE GOIÁS – GO

24 – Paciente de 35 anos, garota de programa, G0P0, pós-operatório de câncer de colo do útero invasivo há 6 meses, sendo realizada cirurgia de Wertheim-Meigs, com necessidade de radioterapia e quimioterapia. Quanto ao caso clínico acima descrito, podemos concluir que a paciente:

- Deve fazer exame de citologia de cúpula vaginal de controle.
- Não precisa fazer exame nenhum de controle.
- Deve realizar US endovaginal a cada 6 meses.
- Deve realizar radioterapia a cada 6 meses.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE GOIÁS – GO

25 – Paciente de 35 anos foi encaminhada para colposcopia por ter apresentado lesão de alto grau em seu exame citológico. A colposcopia identificou zona de transformação indicativa de alterações maiores, adentrando o canal, com junção escamocolunar não visível. O exame histológico do material obtido por biópsia dirigida, na periferia da lesão, mostrou NIC 1. Neste caso, a conduta adequada é:

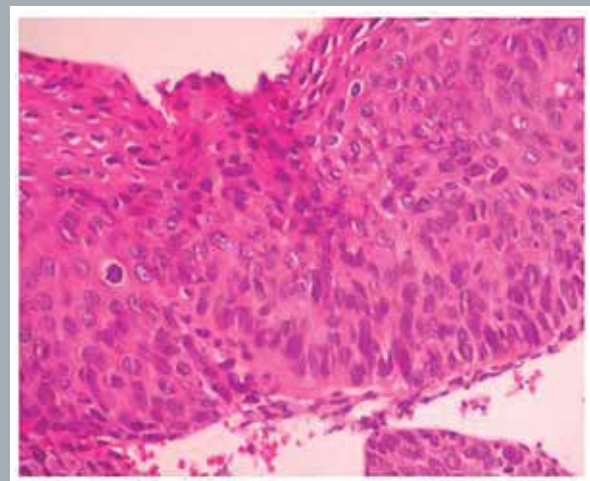
- Deteção e genotipagem do HPV.
- Conização por cirurgia de alta frequência.
- Acompanhamento citológico.
- Vacinação contra o HPV.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE GOIÁS – GO

26 – Paciente do sexo feminino, de 60 anos, realiza uma citologia de rastreamento em que se observam blocos celulares atípicos, com hipercromatismo nuclear, bordos nucleares irregulares e nucléolos ausentes. A colposcopia demonstra exocérvice sem alterações e Junção Escamocolunar (JEC) não visível. Faz-se a revisão da citologia e as alterações citológicas são confirmadas, e a captura de híbridos demonstra positividade para HPV de alto risco. A curetagem do canal está representada na figura a seguir.



A análise da representação da curetagem do canal indica que a lesão não foi observada pelo colposcopista porque se trata de:

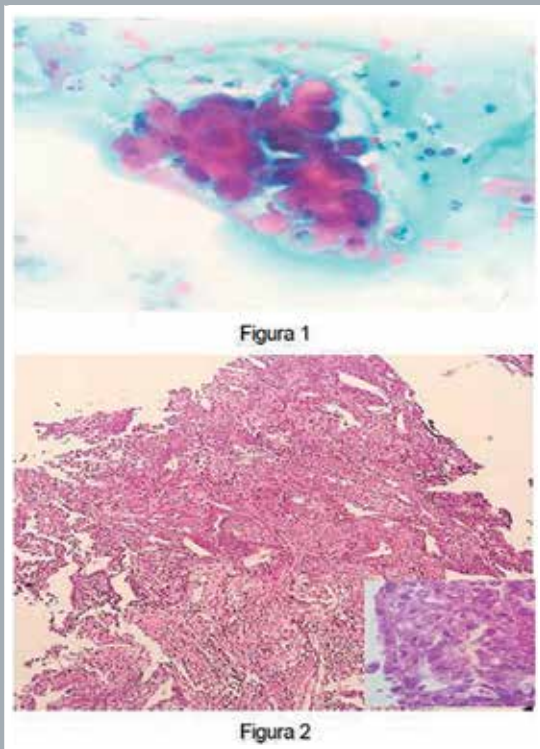
- Um adenocarcinoma de endométrio.
- Um adenocarcinoma de tipo endocervical.
- Uma lesão de alto grau (displasia acentuada/carcinoma escamoso *in situ*), dentro do canal endocervical.
- Uma lesão de baixo grau (HPV/displasia leve), dentro do canal endocervical.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE GOIÁS – GO

27 – Paciente do sexo feminino, de 59 anos, com sangramento discreto, em água de carne, faz uma citologia vaginal de rastreamento e os esfregaços evidenciam raros blocos celulares pequenos, tridimensionais, circundados por diátese aquosa e nucléolos evidentes (Figura 1). A curetagem do corpo e canal demonstra as alterações observadas na Figura 2. A imuno-histoquímica demonstra positividade difusa para o PTEN e para o receptor de estrógeno.



O diagnóstico dessa paciente é:

- Adenocarcinoma endometriode do endométrio.
- Adenocarcinoma invasor do colo uterino.
- Carcinoma escamoso invasor do colo uterino.
- Hiperplasia simples atípica do endométrio.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



**INSTITUTO E HOSPITAL
OFTALMOLÓGICO DE ANÁPOLIS – GO**

28 – Quanto à infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV), é CORRETO afirmar que:

- Na forma clínica, o diagnóstico é realizado somente com auxílio de colposcópio.
- Na forma subclínica, predominam as lesões vegetantes, vistas a olho nu.
- O achado de coilocitose, discariose e disceratose, ao exame citopatológico, sugere HPV.
- Na forma latente, as lesões podem ser mais bem visualizadas, após aplicação de ácido tricloroacético.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE
DOURADOS – MS**

29 – Dos imunotipos do HPV a seguir, assinale aqueles que são oncogênicos:

- 6 - 11 - 14 - 17.
- 16 - 18 - 33 - 35.
- 6 - 11 - 33 - 35.
- 6 - 11 - 31 - 33.
- 11 - 16 - 18 - 35.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



**UNIVERSIDADE ESTADUAL
DO PARA – SANTARÉM – PA**

30 – O carcinoma do colo do útero que invade parcialmente os paramétrios é estadiado como:

- Microcarcinoma.
- Estádio Ia.
- Estádio Ib.
- Estádio IIb.
- Estádio III.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



**INSTITUTO DE ASSISTÊNCIA
MÉDICA AO SERVIDOR
PÚBLICO ESTADUAL – SP**

31 – Paciente de 63 anos procurou ginecologista com queixa de sangramento genital em pequena quantidade que durou 3 dias. É hipertensa e faz uso de propranolol. O exame ginecológico foi normal. A ultrassonografia transvaginal revelou útero com volume de 34 cc; mioma subseroso de 3 cm e eco endometrial regular de 8 mm. Considerando esses dados, assinale a alternativa CORRETA:

- A causa do sangramento é o mioma diagnosticado na ultrassonografia.
- Deve ser feita dosagem plasmática de FSH, LH e estradiol para elucidação diagnóstica.
- Deve ser solicitada histeroscopia ambulatorial.
- Deve ser tratada com progestogênio via oral e observada; e repetir a ultrassonografia transvaginal em 6 meses.
- A conduta deve ser expectante.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



**UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO – RJ**

32 – Jovem, 22 anos, realiza pela primeira vez a citologia oncótica de Papanicolau. Tem vida sexual ativa há 5 anos e relata ter tido 3 parceiros sexuais nesse período. Exame ginecológico normal. O resultado da citologia revela a presença de lesão intraepitelial escamosa de alto grau, identificada como NIC II, sem a presença de células endocervicais no esfregaço. A conduta mais adequada é realizar:

- Nova citologia oncótica de Papanicolau, para obter amostragem de células endocervicais.
- Pesquisa de HPV por método de biologia molecular.
- Conização cervical.
- Colposcopia e biópsia dirigida.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**(ACESSO DIRETO 1)****UNIVERSIDADE FEDERAL****DO RIO DE JANEIRO – RJ**

33 – Exame ginecológico preventivo em mulher de 55 anos mostra vagina hipotrófica, colo hipotrófico e epitelizado. Laudo citopatológico: metaplasia escamosa e presença de células glandulares. Ausência de malignidade. Baseado neste resultado, pode-se afirmar que o exame colpocitológico:

- Deve ser repetido somente após uso de estrogênio tópico.
- Foi satisfatório por demonstrar elementos celulares da junção escamocolunar.
- Deve ser repetido por ser insatisfatório para diagnóstico.
- Não necessita ser repetido, sendo indicada curetagem endocervical.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL UNIVERSITÁRIO****PEDRO ERNESTO – RJ**

34 – Paciente de 65 anos, cuja menopausa ocorreu há dez anos, compareceu à consulta referindo discretos e eventuais episódios de sangramentos vaginais. Ela nega terapia de reposição hormonal. O exame físico ginecológico e a citologia oncótica não mostraram alterações significativas. Assim, a propedêutica fundamental para afastar lesão maligna endometrial é:

- Colposcopia e laparoscopia.
- Histeroscopia e colposcopia.
- Laparoscopia e ultrassonografia ginecológica.
- Ultrassonografia ginecológica e histeroscopia.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**(ACESSO DIRETO 1)****UNIVERSIDADE FEDERAL DO****ESTADO DO RIO DE JANEIRO – RJ**

35 – As Diretrizes Brasileiras para Rastreamento de Câncer de Colo do Útero recomendam que a periodicidade do exame citopatológico seja realizado para rastreamento a cada:

- 3 anos, após 2 exames negativos com intervalo de 6 meses.
- 3 anos, após 2 exames negativos com intervalo de 1 ano.
- 1 ano, após 2 exames negativos com intervalo de 6 meses.
- 2 anos, após 2 exames negativos com intervalo de 1 ano.
- 2 anos, após 2 exames negativos com intervalo de 6 meses.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**(ACESSO DIRETO 1)****UNIVERSIDADE FEDERAL DO****ESTADO DO RIO DE JANEIRO – RJ**

36 – Em relação à infecção pelo HPV, é CORRETO afirmar que:

- Uma vez em contato com o vírus, após 10-15 anos, a paciente certamente apresentará câncer do colo do útero.
- Os tipos de HPV de alto risco com maior prevalência são o 6 e o 11.
- A imunossupressão é considerada como fator promoção da infecção pelo HPV.

d) Os tipos de HPV de alto risco com maior prevalência são o 16 e o 18.

e) A verruga é o principal sinal relacionado ao desenvolvimento do câncer.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE JUNDIAÍ – SP**

37 – Com relação ao rastreamento do câncer cervical por meio da realização da citologia oncótica, é CORRETO afirmar que:

- O exame permite a detecção de alterações celulares compatíveis com a presença do HPV.
- O início da coleta deve ser aos 14 anos de idade para as mulheres que já tiveram atividade sexual.
- Mulheres consideradas de risco devem realizar o exame a cada dois meses.
- A incidência de falso-positivo é elevada.
- Os exames devem seguir até os 75 anos de idade e interrompidos quando, após esta idade, as mulheres tiverem pelo menos dois exames negativos consecutivos nos últimos cinco anos.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**(ACESSO DIRETO 1)****CENTRO MÉDICO DE CAMPINAS – SP**

38 – No Brasil, o principal sintoma ou sinal que acompanha o câncer de endométrio é:

- Dor pélvica e espessamento do endométrio.
- Sangramento genital anormal.
- Corrimento vaginal escuro com forte odor.
- Aumento do volume abdominal.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**(ACESSO DIRETO 1)****IRMANDADE DA SANTA CASA DE****MISERICÓRDIA DE ARARAS – SP**

39 – Em uma mulher de 59 anos, usuária de tamoxifeno após tratamento cirúrgico de câncer de mama devemos nos preocupar com o risco de desenvolvimento de:

- Câncer de endométrio.
- Câncer de ovário.
- Esclerose múltipla.
- Osteoporose.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**(ACESSO DIRETO 1)****INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA – RJ**

40 – O Ministério da Saúde e o Instituto Nacional de Câncer (2011) recomendam que o rastreamento do câncer do colo uterino nas mulheres imunossuprimidas seja feito através do exame citopatológico depois do início da vida sexual em intervalos:

- Semestrais, no primeiro ano.
- Anuais, nos primeiros dois anos.
- De três anos, depois de dois exames normais.
- De dois anos, depois de dois exames normais.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



**INSTITUTO NACIONAL DE
TRAUMATOLOGIA E ORTOPEDIA – RJ**

41 – Maria Aparecida, 58 anos, obesa, notou pequeno sangramento vaginal durante o banho. Ficou preocupada, pois não sangrava há 3 anos. Qual orientação dada pelo médico está CORRETA?

- Não há necessidade de investigação, pois foi um episódio único e com pequeno volume de sangramento. Provavelmente, trata-se de atrofia.
- Miomatose uterina é a principal hipótese.
- Está indicada a curetagem endometrial para diagnóstico histopatológico.
- A prescrição de estrogênio está indicada para evitar novos sangramentos.
- Câncer do colo do útero é um diagnóstico possível.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



**FACULDADE DE MEDICINA
DE PETRÓPOLIS – RJ**

42 – Paciente de 42 anos, branca, casada, gesta II para II, apresenta quadro de hipermenorreia há 12 meses. Após ter sido submetida à propeidética endometrial teve como diagnóstico, hiperplasia simples de endométrio. A conduta a ser adotada é:

- Terapia com estrógenos e progestógenos.
- Histerectomia total.
- Progestógeno cíclico.
- Ablação de endométrio.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



**SECRETARIA MUNICIPAL DE
ADMINISTRAÇÃO DE
VOLTA REDONDA – RJ**

43 – A colposcopia é considerada fundamental no diagnóstico e acompanhamento de pacientes com lesões de colo uterino. Em relação à colposcopia é CORRETO afirmar que:

- Deve ser realizada junto com a colpocitologia.
- É o método de escolha para visualização das lesões subclínicas do vírus do papiloma humano.
- Não deve ser realizada em gestantes até o sétimo mês da gravidez.
- O uso do ácido acético a 5% poderá dificultar a identificação de algumas áreas atípicas na avaliação da vulva, do períneo e do ânus.
- O hipossulfito de sódio promove acentuação da coloração das áreas iodo positivas.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



PROCESSO SELETIVO UNIFICADO – MG

44 – Paciente de 57 anos, menopausa há cinco anos, nega terapia hormonal e refere ressecamento vaginal principalmente ao coito. Retorna à unidade básica de saúde com resultados do exame citopatológico do colo uterino e da mamografia realizados há 30 dias. Exame ginecológico não revela alterações do colo. Laudo citopatológico: LSII (lesão intraepitelial de baixo grau). Laudo da mamografia: categoria 2 de BI-RADS nas mamas direita e esquerda.

Assinale a conduta CORRETA conforme as Diretrizes de Rastreamento do Câncer de Colo Uterino do Ministério da Saúde:

- Prescrever creme de estrogênio vaginal e repetir a coleta de material do colo para citologia em seis meses.
- Repetir a coleta de material do colo para citologia nessa consulta e, caso se mantiver negativa nos próximos dois exames consecutivos, voltar a fazer coleta a cada três anos.
- Solicitar exame de captura híbrida de DNA-HPV.
- Encaminhar à unidade de referência para colposcopia.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



**SANTA CASA DE MISERICÓRDIA
DE BELO HORIZONTE – MG**

45 – O câncer de endométrio é uma doença ginecológica maligna muito comum, com tendência mundial de aumento na sua incidência. Sobre essa patologia, está INCORRETO afirmar que:

- Em muitos casos ele é diagnosticado nas pacientes no estágio I, que pode ser tratado apenas com cirurgia.
- A idade avançada é um fator de risco para desenvolvimento desse câncer.
- O tamoxifeno aumenta, de duas a três vezes, o risco de ocorrência desse tumor.
- O uso de anticoncepcional oral combinado por mais de um ano aumenta o risco desse câncer.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



**HOSPITAL DE OLHOS DE
CONQUISTA LTDA – BA**

46 – O adenocarcinoma do endométrio pode ser descrito por todas as seguintes afirmativas, EXCETO uma. Indique-a:

- É, principalmente, uma doença de mulheres na pós-menopausa.
- A média de idade das mulheres afetadas é superior à média de idade das mulheres portadoras de carcinoma cervical.
- Possui um prognóstico mais favorável que o do câncer cervical, com uma taxa de sobrevivência em cinco anos próxima de 75%.
- Sua incidência está relacionada ao número de parceiros sexuais.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



**HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DE PORTO ALEGRE – RS**

47 – Mulher de 45 anos veio à consulta por sangramento vaginal intermitente. Em uso de contraceptivo oral, não realizava exame ginecológico há mais de 5 anos. Ao exame, visualizou-se lesão de cerca de 5 cm saindo pelo colo uterino e alcançando o terço superior da vagina. O toque retal revelou espessamento do paramétrio, sem fixação à pelve. A biópsia da lesão indicou carcinoma epidermoide. Qual o tratamento mais recomendado?

- Radioterapia e quimioterapia.
- Cirurgia de Wertheim-Meigs.
- Pan-histerectomia de ooforectomia bilateral.
- Histerectomia total.
- Conização.

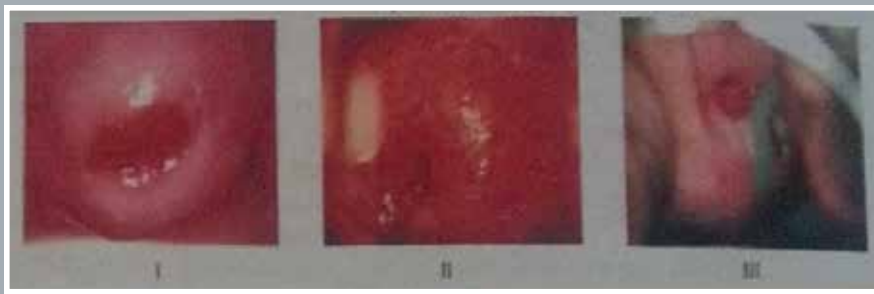
RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL DAS CLÍNICAS****DE PORTO ALEGRE – RS**

48 – Paciente de 70 anos veio à consulta por apresentar lesão única na vulva com cerca de 3 cm, localizada em grande lábio, de coloração enegrecida e que, após aplicação de ácido acético a 3%, tornou-se de superfície acinzentada. Biópsia incisional demonstrou presença de neoplasia intraepitelial vulvar de alto grau. Qual o tratamento recomendado:

- Aplicação tópica de ácido tricloroacético.
- Uso do Imiquimode tópico para redução de lesão e posterior exérese.
- Excisão local com margem livre.
- Vaporização a laser.
- Conduta expectante em razão do alto índice de regressão.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL DAS CLÍNICAS****DE PORTO ALEGRE – RS**

49 – Considere os achados dos exames especulares abaixo. Quais deles são frequentemente assintomáticos:



- Apenas I.
- Apenas II.
- Apenas III.
- Apenas I e III.
- I, II e III.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL DAS CLÍNICAS DO PARANÁ – PR**

50 – Paciente de 26 anos foi submetida ao exame de papanicolau, que apresentou os seguintes resultados: alterações celulares sugestivas de Neoplasia Intraepitelial Cervical grau 1 (NIC 1) e alterações sugestivas de infecção por Papilomavírus Humano (HPV). Qual a orientação CORRETA nessa situação?

- Convocar o marido para exame de peniscopia e, caso não seja detectada lesão por HPV, a paciente pode ser acompanhada com preventivo anual.
- Encaminhar a paciente para centro de referência, para ser submetida à colposcopia.
- Indicar conização, pois NIC 1 é uma lesão precursora de câncer de colo.

d) Repetir o preventivo em 6 meses.

e) Solicitar a pesquisa de DNA para HPV e, se for positiva, indicar conização.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL DA CRUZ****VERMELHA DO PARANÁ – PR**

51 – Paciente de 49 anos, obesa, com hipermenorreia há seis meses, realizou video-histeroscopia com biópsia, cujo laudo histopatológico é de hiperplasia epitelial complexa atípica. A melhor abordagem para o caso é:

- Esquema cíclico mensal de progesterona na 2ª fase.
- Emprego de anovulatório oral.
- Anticoncepcional oral do tipo progesterona contínuo.
- Injetável trimestral.
- Histerectomia total.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**(ACESSO DIRETO 1)****SECRETARIA MUNICIPAL DE****SAÚDE DE SÃO JOSÉ DOS PINHAIS – PR**

52 – A presença de sangramento na mulher pós-menopausada sempre precisa ser investigado porque pode indicar distúrbios malignos ou pré-malignos. Foi realizado numa mulher de 58 anos, na pós-menopausa, biópsia endometrial que identificou diagnóstico histológico de câncer de endométrio. Qual das alternativas abaixo é um fator de risco de câncer de endométrio?

- Multiparidade.
- Infecção por herpesvírus simples.
- Obesidade.
- Dispositivo intrauterino com progesterona.
- Raça negra.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**(ACESSO DIRETO 1)****SECRETARIA DE ESTADO****DE SAÚDE DE GOIÁS – GO**

53 – A infecção pelo HPV é altamente prevalente e alguns sorotipos estão associados ao câncer do colo uterino. As vacinas contra os sorotipos de HPV 16 e 18 (bivalente) e 6, 11, 16, 18 (quadrivalente), disponíveis no mercado, têm sido consideradas uma arma a mais contra a infecção pelo vírus. É uma condição que contraindica o uso dessas vacinas:

- Mulheres no climatério.
- Mulheres que não iniciaram a atividade sexual.
- Mulheres com infecção atual do HPV.
- Mulheres grávidas.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014**(ACESSO DIRETO 1)****FACULDADE DE CIÊNCIAS
MÉDICAS DA UNICAMP - SP**

54 - Mulher, 47 anos, G4P4, método contraceptivo = ligadura tubária, retorna ao médico da unidade básica de saúde com resultado de colpocitologia oncológica sugestiva de lesão intraepitelial cervical de alto grau e biópsia do colo do útero, guiada por colposcopia, compatível com neoplasia intraepitelial cervical escamosa grau 3, não sendo possível excluir invasão. A conduta é:

- Histerectomia total abdominal.
- Conização a frio.
- Avaliação do tipo e da carga viral de Papilomavírus Humano (HPV).
- Histerectomia radical com parametrectomia e linfadenectomia pélvica.



ginecológico: lesão hiperpigmentada de 2 cm em terço médio de grande lábio esquerdo. Realizada biópsia da lesão com diagnóstico de neoplasia intraepitelial vulvar III com margens livres. Em relação à terapêutica recomendada neste caso, pode-se afirmar que a:

- Radioterapia após excisão é necessária devido à multicentricidade da doença.
- Vulvectomia simples é a primeira escolha devido à extensão da lesão.
- Ablação com laser associada ao imiquimode é o tratamento preconizado.
- Excisão ampla da lesão com margem de segurança é tratamento seguro.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014**(ACESSO DIRETO 1)****FACULDADE DE CIÊNCIAS
MÉDICAS DA UNICAMP - SP**

55 - Mulher, 48 anos, G3P3, queixa-se de aumento do fluxo menstrual com sangramento abundante intermenstrual não relacionado à atividade sexual há 4 meses. Nega uso de medicamentos. Exame físico: IMC = 34 kg/m², sem outras alterações. Exame ginecológico: útero com discreto aumento de volume e anexos sem anormalidades. Ultrassonografia pélvica: útero com medidas de 12,8 cm (L); 10,3 cm (T) e 10,3 cm (AP); com linha endometrial de 9 mm e imagem sólida; hipoecoica arredondada de 4 x 3 x 5 cm em parede uterina sugestiva de mioma subseroso. Anexo esquerdo com 2,3 x 2,4 cm e anexo direito com 2,1 x 2,6 cm. A conduta é:

- Histerectomia total abdominal com preservação dos ovários.
- Histeroscopia com biópsia endometrial.
- Histerectomia subtotal com salpingo-ooforectomia bilateral.
- Dosagem de marcadores tumorais antes de procedimento cirúrgico.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO - RJ**

58 - Paciente de 63 anos com atipias de significado indeterminado em células escamosas (ASC-US) ao exame preventivo. Exame físico: vagina hipotrófica e colo epiteliado. A conduta baseada nas diretrizes do Ministério da Saúde para rastreamento do câncer do colo uterino é:

- Exame colposcópico imediato.
- Colpocitologia oncológica em seis meses.
- Colpocitologia em seis meses após uso de estrogênio tópico.
- Colpocitologia oncológica em doze meses.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 2)****UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO - RJ**

59 - Paciente de 35 anos, Gesta 0 Para 0, procurou ambulatório de infertilidade porque está tentando engravidar há 2 anos. A citologia oncológica realizada em sua consulta inicial mostrou lesão intraepitelial de alto grau (HSIL). Indicada colposcopia que evidenciou pontilhado grosseiro em lábio anterior com extensão para o canal. Junção escamocolunar não visualizada. Realizada conização com laudo histopatológico de carcinoma epidermoide com 6 mm de extensão e invasão de 4 mm de profundidade. Presença de invasão do espaço linfovascular. Margens livres. A melhor conduta frente ao estadiamento da doença, levando-se em conta o desejo de gestar da paciente, é:

- Cirurgia de Schauta com linfadenectomia pélvica.
- Seguimento citológico e colposcópico.
- Operação de Wertheim-Meigs.
- Traquelectomia radical com linfadenectomia pélvica.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****INSTITUTO DE ASSISTÊNCIA MÉDICA
AO SERVIDOR PÚBLICO ESTADUAL - SP**

56 - A Neoplasia Intraepitelial Vulvar (NIV) está se tornando um carcinoma comum, principalmente em mulheres jovens. Progride em cerca de até 10% dos casos e está associada a uma série de fatores. É (são) fator (es) ligado (s) à ocorrência da NIV:

- Tabagismo;
- Líquen escleroso;
- Hiperplasia escamosa da vulva.

É CORRETO o que está contido em:

- I e II, apenas.
- II e III, apenas.
- I, II e III.
- I, apenas.
- III, apenas.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO - RJ**

57 - Paciente de 50 anos, Gesta VI Para IV Aborto II, queixa de prurido vulvar há cerca de dois anos. Exame

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN - SP**

60 - Qual das alternativas abaixo contém o tipo histológico mais comum de câncer de endométrio e dois fatores de risco para essa neoplasia:

- Carcinoma espinocelular; obesidade e infertilidade.
- Carcinoma espinocelular; obesidade e hipertensão arterial.
- Adenocarcinoma endometriode; hipertensão arterial e uso crônico de anticoncepcional hormonal oral combinado.
- Adenocarcinoma endometriode; obesidade e nuliparidade.
- Adenocarcinoma endometriode; terapia hormonal estrogênica e multiparidade.



RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)
SANTA CASA DE MISERICÓRDIA
DE SÃO PAULO – SP



61 – Em relação ao câncer de colo uterino, assinale a alternativa CORRETA:

- O envolvimento dos linfonodos para-aórticos ocorre frequentemente neste tipo de tumor.
- O papilomavírus humano é o agente causal primordial, sendo os tipos 16 e 31 os mais frequentemente envolvidos.
- A maioria das pacientes em fases iniciais da doença é sintomática.
- O estadiamento do tumor é clínico, sendo algumas vezes necessários exames subsidiários para complementação.
- Os adenocarcinomas do colo uterino vêm apresentando redução em sua incidência, relacionada à melhoria do rastreamento através da citologia.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)
SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE
SUS – SÃO PAULO – SP



62 – Com relação ao rastreamento cervicouterino, é CORRETO afirmar que:

- A presença de células escamosas atípicas de significado indeterminado, possivelmente não neoplásico (ASC-US) em duas citologias consecutivas com colposcopia normal, é indicação de conização cervical.
- Na colposcopia a zona de transformação tipo 2 apresenta componente endocervical completamente visível e pode ter componente ectocervical de pequena ou grande extensão.
- Gestantes com diagnóstico histológico de NIC III devem ser submetidas à conização cervical, de preferência no segundo trimestre de gestação, devido ao risco de progressão para lesão invasiva.
- São considerados achados maiores à colposcopia (sugestivos de lesão de alto grau): pontilhado fino, mosaico fino, epitélio acetobranco tênue.
- Indica-se colposcopia imediata frente ao achado citopatológico de células glandulares atípicas de significado indeterminado (AGC) apenas para mulheres na pós-menopausa. Mulheres jovens devem repetir o exame em seis meses e realizar investigação caso a alteração persista.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)
HOSPITAL NACIONAL DO CÂNCER – RJ



63 – O câncer do colo uterino é considerado “curável” pela possibilidade de sua prevenção. A melhor forma de rastreio é o exame clínico associado ao exame citológico. Em relação ao tema, é CORRETO afirmar que:

- As células de regeneração apresentam o núcleo aumentado, hipercromático e com membrana irregular.
- A presença de binucleação, condensação nuclear variável e cariorrexe está relacionada à suspeição de malignidade.
- As falhas na confecção dos esfregaços citológicos são a principal causa de exames falso-positivos.
- As alterações regenerativas englobam as relacionadas à inflamação, metaplasia escamosa, atrofia ou irradiação.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)
HOSPITAL NACIONAL
DO CÂNCER – RJ



64 – Mulher com 35 anos de idade procura o médico por apresentar exame citopatológico genital sugestivo de adenocarcinoma invasor de colo uterino. Em relação à epidemiologia, conduta diagnóstica e terapêutica do adenocarcinoma de colo invasor é CORRETO que:

- A paciente deve ser submetida à biópsia; caso o resultado seja de lesão invasora, haverá indicação de conização de colo uterino.
- No Brasil, a prevalência do diagnóstico citopatológico de adenocarcinoma pode ser considerada alta, atingindo cerca de 10% de todos os exames considerados satisfatórios.
- O resultado de adenocarcinoma no espécime de conização indica a realização de histerectomia radical.
- Os adenocarcinomas cervicais são em geral ocultos e podem tornar-se avançados antes de serem clinicamente evidentes.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)
HOSPITAL NAVAL MARCÍLIO DIAS – RJ



65 – Quanto ao tratamento do câncer de colo uterino, podemos afirmar que:

- Quando houver dilatação ureteral evidenciada por ultrassonografia, a histerectomia radical será a melhor opção de tratamento.
- O comprometimento da vagina contraindica o tratamento cirúrgico.
- Nos tumores com invasão ≤ 3 mm de profundidade e 5 mm de extensão, a conização pode ser uma opção de tratamento.
- A radioterapia deve ser sempre indicada como complemento ao tratamento cirúrgico.
- A quimioterapia como tratamento isolado se mostra superior à associação com radioterapia.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)
HOSPITAL SÃO JOÃO BATISTA
DE VOLTA REDONDA – RJ



66 – A infecção pelo Vírus do Papiloma Humano (VPH ou HPV, do inglês *Human Papiloma Virus*) é a Doença Sexualmente Transmissível (DST) mais prevalente na população, sendo que na faixa etária entre os 15 e 25 anos o HPV de alto risco corresponde à maioria. Em relação ao tema, é CORRETO afirmar que:

- As reinfecções com o mesmo tipo de HPV não são passíveis de ocorrer.
- Os HPVs de tipo viral 16, 18 e 45 são considerados de baixo risco oncogênico.
- Os HPVs de tipo viral 6 e 11 são os de maior relação com o câncer genital.
- A associação com outras DSTs ou com a imunossupressão não apresenta relação com a progressão da doença.
- O câncer genital mais relacionado ao HPV é o de colo uterino.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL SÃO LUCAS DA PUC – RS

67 – Em relação ao rastreamento do câncer do colo uterino e ao diagnóstico das lesões precursoras deste durante a gestação, são feitas as assertivas seguintes.

I. A coleta da citologia deve ser desestimulada no pré-natal, uma vez que as células do citotrofoblasto mimetizam lesões intraepiteliais de alto grau;

II. Alterações fisiológicas no colo uterino durante a gestação mimetizam lesões de alto grau em colo uterino à colposcopia, bem como exageram a aparência colposcópica de lesões pré-malignas existentes;

III. A gestação é contraindicação para biópsia de colo uterino em grávida com lesão intraepitelial de alto grau e colposcopia com vasos atípicos. Está/Estão CORRETA (s) a (s) afirmativa (s):

- a) I, apenas.
- b) II, apenas.
- c) I e III, apenas.
- d) II e III, apenas.
- e) I, II e III.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL MOINHOS DE VENTO – RS

68 – Em relação à hiperplasia endometrial, escolha a afirmação INCORRETA:

- a) A evolução da hiperplasia simples do endométrio para o câncer endometrial é bastante infrequente (1-3%).
- b) A hiperplasia endometrial com atipias é considerada precursora para o câncer endometrial.
- c) A hiperplasia endometrial atípica possui evolução lenta para o câncer de endométrio.
- d) As mulheres portadoras de hiperplasia endometrial com atipias que desejam gerar têm como opção terapêutica o uso de DIU com levonorgestrel.
- e) O rastreamento para o câncer do corpo uterino está indicado para a população em geral.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE SÃO JOSÉ DOS PINHAIS – PR

69 – Uma mulher nuligesta de 39 anos vem à consulta por causa de um sangramento vaginal irregular há um ano. Não faz uso de contraceptivos e espera conceber. A biópsia endometrial revelou hiperplasia endometrial. Ela gostaria de saber qual o fator mais importante na determinação de uma condição precursora de malignidade. A resposta dada pelo médico foi:

- a) Idade atual da paciente.
- b) Estroma endometrial.
- c) Persistência de sangramento.
- d) Espessura da hiperplasia endometrial.
- e) Presença de atipia citológica.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE SÃO JOSÉ DOS PINHAIS – PR

70 – Com relação à epidemiologia, fator de risco e câncer do endométrio, podemos afirmar que:

I. A obesidade associada à anovulação é fator de risco muito importante;

II. A terapia de reposição hormonal combinada de estrogênio e progestogênio é o fator mais importante;

III. *Diabetes mellitus*, hipertensão e doenças biliares frequentemente estão associadas;

IV. Uso de contraceptivo oral confere aumento de risco importante.

Está CORRETA a alternativa contida em:

- a) I e III.
- b) II e IV.
- c) I, II e IV.
- d) I, II, e III.
- e) II, III e IV.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL EVANGÉLICO DE VILA VELHA – ES

71 – Qual dos fatores abaixo relacionados NÃO é prognóstico no carcinoma de endométrio?

- a) Tipo histológico.
- b) Grau de diferenciação.
- c) Tamanho do útero.
- d) Citologia peritoneal.
- e) Invasão miometrial.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



CENTRO DE REABILITAÇÃO E READAPTAÇÃO – GO

72 – É fator de risco para carcinoma de endométrio, EXCETO:

- a) Baixo peso corporal.
- b) *Diabetes mellitus*.
- c) Menarca precoce.
- d) Menopausa tardia.
- e) Uso crônico de estrógeno.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL SANTA GENOVEVA – GO

73 – A infecção genital pelo Papilomavírus Humano (HPV) é a infecção de transmissão sexual mais comum, considerada fator necessário para o desenvolvimento do câncer do colo uterino e por isso, importante problema de saúde pública. Com relação a esta infecção, pode-se afirmar que:

- Não é prevenida pelo uso do preservativo.
- É mais frequente na faixa de idade de 20 a 24 anos.
- Deve ser tratada ativamente em todas as suas formas de apresentação.
- É causa importante de infecção do recém-nascido, que a adquire no canal de parto infectado.
- Nenhuma das anteriores

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP – SP

74 – Mulher, 43 anos, G3P3, procura o ginecologista da unidade básica de saúde com resultado de colpocitologia oncológica sugestivo de atipia de células glandulares possivelmente não neoplásicas. Colposcopia: junção

escamocolunar totalmente visível; ausência de imagens suspeitas; vagina sem alterações. A conduta é realizar:

- Teste para detecção de HPV de alto risco oncogênico.
- Histeroscopia diagnóstica.
- Nova citologia endocervical e estudo anatomopatológico endometrial.
- Conização com bisturi a frio e curetagem da cavidade endometrial.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL SÃO LUCAS DA PUC – RS

75 – Mulher, 58 anos, realiza biópsia endometrial, que demonstra carcinoma endometriode bem diferenciado. Em relação a esta situação, são apresentadas as seguintes assertivas:

- O tratamento necessariamente inclui pan-histerectomia;
- Está indicada radioterapia pós-operatória;
- O estadiamento é sempre cirúrgico.

Qual é a alternativa CORRETA?

- Apenas I.
- Apenas II.
- Apenas III.
- Apenas I e III.
- I, II e III.



1 COMENTÁRIO Questão clássica. Ela deseja saber qual é a conduta diagnóstica e terapêutica para o adenocarcinoma invasor de colo uterino surpreendido em um exame colpocitológico. Vamos avaliar cada uma das alternativas: Letra A: é INCORRETA. Seguindo o tripé diagnóstico das lesões cervicais, a paciente deve ser submetida à colposcopia com biópsia. Caso haja a confirmação de que a lesão é invasora, o câncer deve ser estadiado para avaliar o procedimento adequado. Vale lembrar que o adenocarcinoma de colo é tratado da mesma forma que o de células escamosas. A conização dificilmente será indicada neste caso, pois se restringe apenas para o estadiamento Ia1 com invasão ≤ 3 mm

sem invasão do espaço vascular linfático em pacientes que não desejam engravidar. Letra B: INCORRETA, pois o adenocarcinoma de colo apresenta incidência crescente nos últimos anos e corresponde a 15% dos tumores cervicais diagnosticados. Letra C: INCORRETA, pois a histerectomia radical, também chamada de cirurgia de Wertheim-Meigs ou histerectomia tipo III, só está indicada para os estadiamentos Ib e IIa, portanto, o simples achado de adenocarcinoma na peça de conização não justifica a realização desta cirurgia. Letra D: CORRETA, pois os carcinomas cervicais podem ser pouco sintomáticos nos estágios iniciais, resultando geralmente em um diagnóstico tardio. Resposta: letra D.



2 COMENTÁRIO Os principais fatores de risco para câncer de endométrio associam-se aos efeitos proliferativos da exposição prolongada ao estrogênio, principalmente quando contínua e sem oposição progesterônica. O estímulo estrogênico acarreta alterações proliferativas no tecido endometrial que podem culminar em hiperplasia e precipitar transformação maligna. Como são muitos os fatores de risco, vamos analisar cada fator citado na questão. Letra A: INCORRETA. As nulíparas correm risco de desenvolver câncer do endométrio duas a três vezes mais do que as mulheres com

prole. Letra B: INCORRETA. A infecção por herpesvírus simples não se associa ao câncer de endométrio. Letra C: CORRETA. A obesidade é o fator de risco mais importante na gênese da doença, independente do *status* menopausal, pois o ganho excessivo de peso está associado ao hiperestrogenismo. Letra D: INCORRETA. O Dispositivo Intrauterino (DIU) com progesterona é considerado fator de proteção para o câncer de endométrio. Letra E: INCORRETA. O câncer de endométrio é mais frequente entre as mulheres de raça branca e ocidentais. Resposta: letra C.



3 COMENTÁRIO As Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo Uterino do Ministério da Saúde, publicadas em 2011 e atualizadas em 2016, apresentam recomendações específicas para mulheres imunossuprimidas. De acordo com as duas versões deste manual, o exame citopatológico deve ser realizado neste grupo após o início da atividade sexual com intervalos semestrais no primeiro ano e, se normais, o seguimento

deve ser mantido anualmente enquanto se mantiver o fator de imunossupressão. Mulheres HIV positivas com CD4 abaixo de 200 células/mm³ devem ter priorizada a correção dos níveis de CD4 e, enquanto isso, devem ter o rastreamento citológico a cada seis meses. Dessa forma, concluímos que em imunossuprimidas após o início da vida sexual, o rastreamento está indicado a cada seis meses no primeiro ano. Resposta: letra A.



4 COMENTÁRIO Questão simples e recorrente nas provas de residência. Uma paciente apresenta uma colpocitologia oncótica com resultado de lesão intraepitelial escamosa (NIC II), sem a presença de células endocervicais no esfregaço, e deseja saber qual é a conduta subsequente mais adequada. Antes de responder à questão, vamos sedimentar aqui qual seria a nomenclatura ideal para o laudo citológico da paciente. 1º) O laudo citológico de NIC II está enquadrado na classificação de Richart e consiste na presença de células atípicas em 1/3 a 2/3 do epitélio. Vale dizer que esta classificação é mais empregada nos laudos histopatológicos. Atualmente, é preferível empregar a classificação de Bethesda que corresponde à LIEAG ou HSIL. O termo LIEAG ou HSIL da classificação de Bethesda descreve a lesão intraepitelial escamosa de alto grau, que compreende displasia moderada/acentuada (classificação da OMS), NIC II e NIC III (classificação de Richart) e o carcinoma *in situ*; 2º) E qual é a conduta mais adequada para um laudo citológico de NIC II, ou melhor, LIEAG ou HSIL? Cerca de 70% a 75% das pacientes

com laudo citológico de lesão intraepitelial de alto grau apresentam confirmação diagnóstica histopatológica, e 1% a 2% terão diagnóstico histopatológico de carcinoma invasor. Assim, todas as pacientes que apresentarem citologia sugestiva de lesão de alto grau deverão ser encaminhadas imediatamente para colposcopia como conduta inicial em até três meses após o resultado. A repetição da citologia é inaceitável como conduta inicial. Mas aí fica a dúvida: o que fazer com o achado de ausência de células endocervicais?; 3º) A ausência de células endocervicais indica que a zona de transformação não está presente na amostra. No entanto, a alteração que prevalece para indicar a conduta subsequente é a presença de NIC II. Por esta razão, não está indicada nova colpocitologia, o que exclui a letra A, mas sim colposcopia que aponta para letra D como resposta. Vale dizer que a pesquisa do HPV por método de biologia molecular, que consta na letra B, não modifica a conduta. E, por fim, não podemos realizar uma conização (letra C) antes da confirmação histopatológica da lesão. Resposta: letra D.



5 COMENTÁRIO A questão deseja saber qual das alternativas é INCORRETA em relação ao câncer de endométrio. Vamos analisar cada uma delas: Letra A: CORRETA, pois para as pacientes que apresentam o diagnóstico precoce e possuem estadiamento Ia, apenas o tratamento cirúrgico é suficiente. Do estadiamento Ib (e Ia G3) em diante é necessário tratamento pós-operatório com braquiterapia e radioterapia. Letra B: CORRETA, pois os principais fatores de risco para o câncer de endométrio incluem idade superior a 60 anos, raça branca, nível socioeconômico elevado, história familiar, menarca precoce, menopausa tardia, obesidade, uso de tamoxifeno, dentre outros. Letra C: CORRETA, pois o tamoxifeno é um agente antiestrogênico usado no tratamento

adjuvante do câncer de mama, que possui efeito estrogênico no endométrio, o que aumenta o risco de câncer de endométrio. O uso contínuo por 1 a 2 anos aumentou em 50% os casos de câncer de endométrio. Letra D: INCORRETA, pois um dos grandes benefícios do uso dos anticoncepcionais combinados é exatamente a redução do risco de câncer de ovário e endométrio. O uso de ACO reduz em 50% o risco de câncer de endométrio com a utilização do esquema combinado por um período superior a 12 meses. A proteção máxima ocorre após 3 anos de uso ininterrupto de pílula. O uso de ACO confere proteção contra o desenvolvimento do câncer endometrial, em virtude de efeitos promovidos pela progesterona. Resposta: letra D.



6 COMENTÁRIO Apesar do enunciado não informar a idade da paciente, o quadro clínico apresentado no enunciado é sugestivo de câncer de vulva. Este tipo de câncer tem como queixa mais comum o prurido vulvar, presente em cerca de 70% dos casos, e pode se apresentar de formas bastante variadas, desde lesões em forma de placas brancas a lesões hipertróficas que podem causar retração do introito vaginal. As localizações mais comuns são os lábios menores, os lábios maiores e o clitóris, áreas acometidas pelo caso clínico descrito. Para confirmar o diagnóstico, é necessária a

realização de biópsia com estudo histopatológico da lesão. A resposta está na letra C. Avaliando as outras afirmativas, o cancro duro da sífilis primária é uma lesão ulcerada única e assintomática, enquanto a donovanose é caracterizada pela presença do pseudo-bubão associado a úlceras friáveis. O herpes genital consiste em lesões vesiculares que evoluem para úlceras rasas e dolorosas e a doença de Behçet é uma vasculite inflamatória rara, associada à recorrência de úlceras orais e genitais, profundas, dolorosas e recidivantes. Resposta: letra C.



7 COMENTÁRIO Vamos analisar as alternativas para marcar a correta. Letra A: INCORRETA. Sabemos que a infecção pelo HPV é o principal fator de risco para o desenvolvimento do câncer do colo do útero. Contudo, a minoria das pessoas que são infectadas por esse vírus desenvolverá o câncer do colo do útero, pois existem diversos fatores, como a resposta do hospedeiro, que influenciam nesse desenvolvimento. Letra B: INCORRETA. Os subtipos de HPV 6 e 11 são considerados de

baixo risco e estão associados à condilomatose vulvar (verruga genital). Letra C: INCORRETA. A imunossupressão é fator de risco para desenvolvimento de câncer uterino em pacientes que já foram infectadas pelo HPV, mas não aumenta o risco de infecção pelo vírus. Letra D: CORRETA. Os subtipos mais frequentes de HPV de alto risco, isto é, associados ao câncer do colo uterino são os tipos 16 e 18. Letra E: INCORRETA. A verruga está associada à doença benigna. Resposta: letra D.



8 COMENTÁRIO O carcinoma de células escamosas é o tipo histológico mais frequente do câncer de vulva, pois incide em cerca de 90% dos casos. O melanoma é o segundo tipo mais frequente, incidindo em 2 a 4% dos tumores malignos da vulva. Resposta: letra A.



9 COMENTÁRIO A questão deseja saber qual alternativa é correta em relação à infecção pelo vírus HPV. Analisando cada uma delas: Letra A: INCORRETA, pois a reinfecção pelo mesmo subtipo é possível, pois não há garantia de resposta imunológica definitiva contra o vírus selvagem. Letra B: INCORRETA, pois os HPVs 16, 18 e 45 são considerados de alto risco oncogênico. Letra C:

INCORRETA, pois os subtipos 6 e 11 são considerados de baixo risco oncogênico. Letra D: INCORRETA, pois a associação com outras DSTs e a imunossupressão aceleram a progressão das doenças causadas pelo HPV. Letra E: CORRETA, pois o câncer genital mais relacionado ao HPV é o de colo uterino, seguido pelo câncer de vulva. Resposta: letra E.



10 COMENTÁRIO Questão sobre carcinoma de endométrio. Letra A: incorreta. Não há evidências de que a estrogenerapia após o tratamento bem sucedido do câncer de endométrio aumente o risco de recorrência. Letra B: incorreta. A citologia peritoneal positiva está associada a maior mortalidade. Letra C: incorreta. O estadiamento do câncer de endométrio é cirúrgico. Lembre-se

que, entre os cânceres ginecológicos, o único que possui estadiamento clínico é o de colo de útero. Letra D: correta. As pacientes de baixo risco são aquelas em que não há invasão miometrial ou há invasão até metade do endométrio com grau 1 de diferenciação celular. Letra E: incorreta. A irradiação pélvica só é recomendada para o grupo de alto risco. Resposta: letra D.



11 COMENTÁRIO O enunciado deseja saber qual é o objetivo do tratamento do Líquen Escleroso (LE) vulvar. O líquen escleroso é a lesão hipocrômica esbranquiçada mais comum da vulva. Pode ocorrer em qualquer idade, sendo mais comum em mulheres na pós-menopausa. Os sintomas mais característicos são prurido vulvar crônico, dispareunia e queimação. O LE caracteriza-se por perda da gordura subcutânea, gerando atrofia vulvar, com apagamento de grandes e pequenos lábios, super-

fície pálida, enrugada, com fissuras e escoriações. O diagnóstico é confirmado pelo estudo histopatológico da biópsia da lesão. O tratamento é realizado com esteroide tópico de alta potência, como o propionato de clobetasol. As mulheres com líquen escleroso têm maior chance de desenvolver câncer de vulva (câncer de células escamosas). Portanto, o tratamento do líquen escleroso tem como objetivo prevenir as alterações anatômicas e a transformação maligna. Resposta: letra A.



12 COMENTÁRIO O caso clínico do enunciado aborda uma paciente nuligesta, jovem, com lesão intraepitelial de alto grau localizada no canal endocervical, que foi submetida à conização com margem cirúrgica comprometida. As pacientes submetidas à

conização com margem comprometida têm risco significativo de doença residual. Nestes casos, está indicada nova abordagem excisional. Como a paciente é jovem e nulípara, está indicada nova conização. Resposta: letra C.



13 COMENTÁRIO A questão deseja saber qual é a alternativa INCORRETA em relação a uma grávida de 20 anos, primigesta, com 36 semanas de idade gestacional e uma lesão verrucosa crescente em região vulvar, a qual corresponde a uma condilomatose vulvar volumosa, sem tratamento. Vamos analisar cada uma das alternativas para chegar à questão. Letra A: correta, pois o parto vaginal, no caso apresentado, aumenta significativamente a possibilidade da transmissão vertical durante a passagem do canal de parto e pode ocasionar a papilomatose juvenil recorrente (papilomatose laríngea). Letra B: incorreta, pois na gestação empregamos o ácido tricloroacético ou a retirada das lesões com eletrocautério ou bisturi a frio. O imiquimode não é utilizado na gravidez devido ao desconhecimento de sua segurança na gestação. Letra C: correta, pois a cesariana estaria indicada neste caso, pois estamos diante de condilomas gigantes que obstruem o canal de parto. No entanto, cabe

reforçar que a cesariana pode não ser totalmente protetora, pois o vírus pode ser encontrado no líquido amniótico, na secreção da nasofaringe ou no lavado gástrico de recém-nascidos que nasceram de parto cesáreo com bolsa íntegra. Já foram identificadas partículas de DNA viral em cordão umbilical e placenta. Letra D: correta, pois existem mais de 100 subtipos descritos de HPV, mas os mais relacionados com o condiloma vulvar são o 6 e o 11. Letra E: incorreta, pois a eletrocauterização é um dos tratamentos indicados durante a gestação, sobretudo nos casos de lesões vegetantes e múltiplas, como a encontrada na paciente em questão. Perceba, portanto, que as letras B e E são INCORRETAS. Dessa forma, a questão abriu precedente para ANULAÇÃO, mas, lamentavelmente, os recursos foram indeferidos. O gabarito final da banca pós-recurso permaneceu a letra B. O gabarito do MEDGRUPO seria questão ANULADA, pelos motivos explicados anteriormente.



14 COMENTÁRIO Vamos avaliar as afirmativas sobre o câncer de endométrio para identificar qual delas é correta: AFIRMATIVA I: CORRETA, pois tanto a obesidade quanto a anovulação crônica são fatores de risco associados ao câncer de endométrio. A obesidade é o fator de risco mais importante na gênese da doença, independente do *status* menopausal. O ganho excessivo de peso está associado ao hiperestrogenismo endógeno através de várias vias. E todos os estados anovulatórios são considerados fatores de risco, pois se caracterizam pela ação estrogênica não antagonizada pela progesterona. AFIRMATIVA II: INCORRETA, pois a terapia hormonal combinada com estrogênio e progesterona não aumentou de forma

significativa a incidência deste tipo de câncer. AFIRMATIVA III: CORRETA, pois o diabetes e a colelitíase são fatores de risco associados a este tipo de câncer, mas cuidado: existe uma controvérsia se a hipertensão arterial possui uma relação causal. Como a frase diz que estas condições estão frequentemente associadas ao câncer de endométrio, ela é verdadeira, já que muitas pacientes apresentam síndrome metabólica. A hipertensão pode estar presente junto com o diabetes e a obesidade. AFIRMATIVA IV: INCORRETA, pois o uso de contraceptivos orais combinados por um período maior que 12 meses reduz em 50% o risco de câncer de endométrio. Diante do exposto, apenas as afirmativas I e III são CORRETAS. Resposta: letra A.



15 COMENTÁRIO A questão deseja saber qual das alternativas é CORRETA em relação à infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV). Vamos analisar cada uma delas: Letra A: incorreta, pois na forma clínica, lesões exofíticas hiperplásicas são facilmente identificáveis na inspeção vulvar durante a realização do exame físico (condilomas acuminados), lembrando que em casos duvidosos é recomendável a confirmação histopatológica. Letra B: incorreta, pois as lesões subclínicas são detectadas pelo exame colpocitológico, ou seja, pelo principal método de rastreamento do câncer do colo uterino e de suas lesões precursoras. Letra C: correta, pois este achado define o chamado efeito citopático compatível com o HPV, o qual quer dizer o seguinte: o exame citopatológico não diagnostica a infecção pelo HPV e nem o seu tipo, mas existem

alterações celulares que sugerem a presença deste vírus, as quais incluem: o achado de coilocitose (imenso espaço vazio em torno do núcleo), discariose (núcleo de morfologia anormal) e disceratose (se caracteriza por acúmulo de queratina no citoplasma que leva a célula a apresentar intensa coloração eosinofílica) Letra D: incorreta, pois o ácido tricloroacético é uma substância cáustica empregada no manejo terapêutico dos condilomas acuminados, que atua localmente, ocasiona desnaturação proteica nos tecidos nos infectados pelo HPV. O TCA não deve ser confundido com o ácido acético, pois sua solução a 5%, em geral, a mais empregada na colposcopia, tem a propriedade de coagular as proteínas citoplasmáticas do epitélio alterado. Portanto, quanto mais proteínas, mais esbranquiçada fica a lesão. Resposta: letra C.



16 COMENTÁRIO As imagens apresentadas pela prova aparentemente representam: - IMAGEM I: ilustra a JEC situada para fora do OI, que descreve a chamada ectopia cervical. Ela é, geralmente, assintomática, mas pode cursar com sinusiorragia; - IMAGEM II: ilustra um achado altamente específico da tricomoníase: colpíte focal ou difusa caracterizada por um “colo em framboesa” ou “colo em morango”. Ele ocorre devido à dilatação capilar e

hemorragias puntiformes. Esta alteração é vista a olho nu em apenas 2% dos casos, mas na colposcopia é evidente em até 90%. Geralmente é sintomática; - IMAGEM III: descreve uma projeção da mucosa do canal do colo uterino que consiste no pólipio endocervical, o qual pode ser assintomático ou oligossintomático (sinusiorragia). Portanto, os achados dos exames especulares frequentemente assintomáticos são o I e o III. Resposta: letra D.



17 COMENTÁRIO Questão simples! Segundo as recomendações do Ministério da Saúde, as mulheres submetidas à histerectomia total por lesões benignas, sem história prévia de diagnóstico ou tratamento de lesões cervicais de alto grau, podem ser excluídas do rastreamento, desde que apresentem exames anteriores normais. Como a paciente

foi submetida a histerectomia por miomatose uterina, que é uma doença benigna, ela já pode parar o rastreamento para o câncer de colo de útero. Vale ressaltar que esta recomendação é apenas para a histerectomia total, já que na subtotal o colo uterino é preservado e, portanto, passível de apresentar lesões malignas. Resposta: letra A.



18 COMENTÁRIO Uma paciente de 45 anos, com quadro de sangramento uterino anormal, apresenta endométrio espessado na ultrassonografia e o histopatológico após biópsia dirigida foi de hiperplasia adenomatosa sem atipia. Sabemos que nestes casos a presença de câncer é baixa, em torno de 1%. Portanto, admite-se o uso de progestógenos para controle do crescimento endometrial

e sangramento uterino anormal, a partir da decidualização do endométrio. Vale lembrar que a fisiopatologia desta hiperplasia está relacionada com os níveis de estrogênios constantes, sem oposição da progesterona, comumente relacionada a ciclos anovulatórios. E por fim, o DIU de cobre não faz parte do tratamento da hiperplasia endometrial. Resposta: letra B.



19 COMENTÁRIO Diante de uma citologia mostrando lesão de alto grau, com colposcopia insatisfatória, evidenciando alteração de qualquer grau (alteração colposcópica maior ou menor), deve ser realizada uma conização. Preferencialmente, devem ser utilizadas técnicas de conização a frio, mas técnicas eletrocirúrgicas que garantam um espécime íntegro e com margens avaliáveis adequadamente são aceitáveis em serviços

com essa experiência. A conização é um procedimento diagnóstico, pois o estudo histopatológico da peça cirúrgica é capaz de excluir a presença de invasão com segurança, pois a quantidade de tecido retirada é muito maior do que na biópsia. Nenhuma outra conduta é aceitável neste caso, como detecção e genotipagem do HPV, acompanhamento citológico e vacinação contra o HPV. Resposta: letra B.



20 COMENTÁRIO A investigação das lesões de colo uterino se inicia com a colpocitologia oncótica, que pode detectar lesões no epitélio da ecto e endocérvice, determinando o diagnóstico e seguimento. Na dependência do tipo de lesão encontrada, esse seguimento pode ser feito por nova colpocitologia ou pela colposcopia, exame que permite a visualização de lesões subclínicas e a realização de biópsias dirigidas em áreas suspeitas. A letra A está INCORRETA e a letra B está CORRETA. A colposcopia é realizada utilizando-se ácido acético de 3 a 5% para

melhor visualização das lesões HPV induzidas do colo. Pode ser utilizado também na vagina, na vulva e no ânus, com o objetivo de identificar áreas atípicas a serem biopsiadas. A letra D está INCORRETA. Gestantes podem ser submetidas à colposcopia em qualquer idade gestacional, atentando-se às modificações normais da gestação e realizando biópsia apenas em casos suspeitos de invasão. A letra C está INCORRETA. O hipossulfito de sódio neutraliza a solução de lugol, logo não acentua as áreas iodo positivas. A letra E está INCORRETA. Resposta: letra B.



21 COMENTÁRIO Questão clássica. Ela deseja saber qual é a conduta recomendada pelo Ministério da Saúde diante de uma paciente de 63 anos com laudo citológico de atipias de significado indeterminado em células escamosas (ASC-US) e hipotrofia vaginal. De acordo com as Diretrizes do Ministério da Saúde para rastreamento do câncer do colo do útero, diante de um resultado de exame citopatológico de ASC-US, a conduta na mulher com 30 anos ou mais será a repetição do exame citopatológico em um intervalo de seis meses, precedida, quando necessário, do tratamento de processos infecciosos e de melhora do trofismo genital, com preparo estrogênico após a menopausa, na Unidade da Atenção Primária. A colpocitologia pode ter pior desempenho diagnóstico

em mulheres na menopausa devido à escassez de estrogênios, o que resulta em uma diminuição do número de células ectocervicais e endocervicais disponíveis para a amostragem, podendo inclusive levar a resultados falso-positivos. A estrogenoterapia melhora a qualidade do exame citológico e está recomendada para a paciente deste caso. De acordo com as diretrizes do Ministério da Saúde, o tratamento da colpíte atrófica pode ser realizado pela administração vaginal de creme de estrogênios conjugados, 0,5 g (0,3 mg) ou de creme de estriol, 1 g. Ambas as drogas devem ser utilizadas, de preferência à noite, por um a três meses, em dois esquemas alternativos: durante 21 dias, com intervalo de sete dias, ou duas vezes por semana, sempre nos mesmos dias. Resposta: letra C.



22 COMENTÁRIO Uma paciente de 48 anos, obesa, múltipara, procura atendimento com queixa de sangramento intermenstrual abundante, ou seja, estamos diante de um caso de sangramento uterino anormal na perimenopausa. Na investigação inicial, a ultrassonografia demonstra um nódulo miomatoso subseroso, que provavelmente não tem relação com o sangramento devido a sua localização, um endométrio de 9 mm, espessura considerada normal para uma paciente na pré-menopausa (normal até 15 mm, segundo a maioria dos autores), e ovários de tamanho normal. Apesar desta descrição da ultrassonografia, pacientes com sangramento uterino anormal e mais de 35 anos ou com outros fatores de risco para câncer de endométrio (como obesidade, presente no caso) devem ter

o endométrio avaliado por estudo histopatológico, seja por histeroscopia com biópsia (método padrão-ouro) ou curetagem uterina (método às cegas, empregado quando a histeroscopia com biópsia dirigida não está disponível) para afastar esta neoplasia. É importante salientar que a ultrassonografia em uma paciente na perimenopausa com sangramento anormal e fatores de risco para câncer de endométrio não é suficiente para excluir esta doença. Não há indicação de qualquer tipo de histerectomia antes do estudo histopatológico do endométrio. Como a causa do sangramento ainda é desconhecida, é importante salientar que, dependendo da etiologia, o tratamento pode ser clínico. O diagnóstico e o tratamento de câncer de endométrio não se baseiam na dosagem de marcadores tumorais. Resposta: letra B.



23 COMENTÁRIO Questão difícil sobre paciente de 59 anos, com sangramento em água de carne, apresentando curetagem compatível com adenocarcinoma endometriode, mostrando glândulas e papilas complexas em contato direto, sem interposição de estroma endometrial (padrão de fileira dupla). As glândulas assemelham-se às glândulas endometriais normais e apresentam-se com aspecto cilíndrico, em posição basal, com pouca ou

nenhuma mucina intracitoplasmática e superfície intraluminal lisa. As alterações genéticas comuns no câncer endometrial endometriode incluem mutações nos genes PTEN ou betacatenina, mais comum no câncer de tipo I, observado em até 83% dos casos. Além disso, o tipo I (tipo endometriode) é associado a receptor de estrogênio positivo, associadas ao hiperestrogenismo e originadas de hiperplasia complexa atípica. Resposta: letra A.



24 COMENTÁRIO A questão deseja saber qual das alternativas apresenta a melhor conduta diante de um laudo colpocitológico de células escamosas atípicas de significado indeterminado possivelmente não neoplásicas. Em outras palavras, ela deseja saber qual é a melhor conduta subsequente diante de um laudo colpocitológico de ASC-US. De acordo com as Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer de Colo Uterino do Ministério da Saúde de 2016, a

conduta inicial para ASC-US é a seguinte: - Idade inferior a 25 anos: repetir a citologia em 3 anos; - Idade entre 25 e 29 anos: repetir a citologia em 12 meses; - Idade \geq 30 anos: repetir a citologia em 6 meses. Embora o enunciado não forneça a idade da paciente, a única das alternativas que apresenta uma conduta aceitável para este achado é a letra B, a qual preconiza a repetição da citologia, em seis meses, na unidade básica de saúde. Resposta: letra B.



25 COMENTÁRIO A questão deseja saber qual alternativa é correta em relação à infecção pelo vírus HPV. Vamos avaliar cada uma delas: Letra A: INCORRETA, pois o uso de preservativos não impede completamente a transmissão do vírus, mas a transmissão é parcialmente reduzida pelo *condom*, já que diminuímos o contato com áreas contaminadas pelo HPV. Assim, não se pode afirmar que não existe prevenção. Letra B: CORRETA, pois o pico de infecção do HPV situa-se entre 20 e 25 anos. Vale lembrar-se de que sua prevalência diminui com o aumento da idade. Letra C: INCORRETA,

pois os condilomas vulvares só devem ser tratados nos casos em que há alteração estética importante ou suspeita de lesão maligna. No colo do útero, está indicado o tratamento apenas das lesões com alto risco de progressão para o câncer. Portanto, não está indicado o tratamento de todas as suas formas de apresentação. Letra D: INCORRETA, pois o recém-nascido pode se infectar pelo HPV no canal do parto, mas esta é uma situação extremamente rara, tanto que a infecção por este vírus não contraindica o parto vaginal. Resposta: letra B.



26 COMENTÁRIO A questão deseja saber qual é a afirmação INCORRETA em relação à hiperplasia endometrial. Vamos a elas: Letra A: CORRETA, pois a hiperplasia simples sem atipia possui um risco de progressão para o câncer de 1%, enquanto a hiperplasia complexa sem atipia possui um risco de 3%. Letra B: CORRETA, pois o risco de uma hiperplasia endometrial evoluir para carcinoma está relacionado à presença e à intensidade da atipia citológica, conseqüentemente, a hiperplasia endometrial com atipias é considerada uma lesão precursora do câncer endometrial. Letra C: CORRETA, pois a evolução da hiperplasia para o carcinoma não é rápida;

ela leva em média seis anos. Letra D: CORRETA, pois o tratamento preferencial da hiperplasia endometrial com atipia é a histerectomia, mas a progestogenoterapia é uma opção para as pacientes que desejam gestar. Em geral, é empregado o acetato de megestrol oral ou o acetato de medroxiprogesterona, mas é possível o uso do sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (DIU medicado com progesterona). Letra E: INCORRETA, pois, atualmente, o rastreamento do câncer de endométrio não é preconizado, pois não existe um exame apropriado, econômico e aceitável que reduza a mortalidade. Resposta: letra E.



27 COMENTÁRIO A questão deseja saber qual (is) é (são) a (s) assertiva (s) correta (s) em relação ao rastreamento do câncer do colo uterino e ao diagnóstico das lesões precursoras deste durante a gestação. Vamos analisar cada uma delas: AFIRMATIVA I: é absurda, pois a gravidez não aumenta a chance de uma citologia ser compatível com lesão intraepitelial de alto grau. Além disso, o rastreio é estimulado seguindo as indicações de rotina, ou seja, mulheres a partir de 25 anos e rastreio trienal após dois exames anuais negativos. AFIRMATIVA II: CORRETA, pois algumas alterações próprias da gravidez devem ser levadas em consideração na avaliação colposcópica. Elevados níveis de estrógenos e progesterona exercem previsíveis efeitos sobre vulva, vagina e colo. Ocorre aumento da vascularização e edema cervical, além

de exacerbação dos fenômenos de metaplasia e eversão do epitélio colunar. A metaplasia na gravidez pode ser um desafio ao colposcopista na diferenciação com verdadeira NIC, por aparecer acetobranca após aplicação do ácido acético. AFIRMATIVA III: INCORRETA, pois as indicações de rastreamento nas mulheres grávidas são as mesmas das pacientes não grávidas da mesma idade e, diante de um laudo citológico de HSIL, a gestante também deve ser encaminhada para a colposcopia, mas a diferença é que a biópsia só será feita na suspeita de invasão, ou seja, na presença de vasos atípicos e necrose. Como a afirmativa descreve vasos atípicos na colposcopia, a biópsia do colo uterino está indicada e pode ser realizada com segurança na gestação. Porém, resulta em um sangramento um pouco mais aumentado. Resposta: letra B.



28 COMENTÁRIO Questão recorrente nas provas de residência médica. A paciente tem um diagnóstico de carcinoma epidermoide de colo com 6 mm de extensão e invasão de 4 mm de profundidade, que se enquadra no estágio Ia2. Para este estadiamento, o manejo terapêutico ideal é a histerectomia tipo II com dissecação de linfonodos pélvicos. No entanto, para as mulheres com pretensões reprodutivas, como a da questão, pode ser realizada traquelectomia radical e linfadenectomia pélvica. A cirurgia

de Schauta é a histerectomia radical realizada por via vaginal e seu uso ainda não está bem estabelecido no manejo terapêutico do carcinoma invasor de colo uterino, o que exclui a letra A. Não é admissível uma conduta conservadora com controle citológico e colposcópico em uma paciente com carcinoma invasor, o que descarta a letra B. A cirurgia de Wertheim-Meigs é recomendada para os estadiamentos Ib e IIa, o que elimina a letra C. Resposta: letra D.



29 COMENTÁRIO Questão direta sobre adenocarcinoma do endométrio. O câncer de endométrio manifesta-se em aproximadamente 75% dos casos nas mulheres acima dos 50 anos, enquanto o câncer do colo tem sua incidência maior entre 30 e 39 anos. As letras A e B estão CORRETAS. De maneira geral, o câncer

de endométrio possui prognóstico mais favorável que o cervical, porém a sobrevida dependerá do estágio em ambos. A letra C está CORRETA. O número de parceiros sexuais é fator de risco para câncer do colo uterino, e não de endométrio. A letra D está INCORRETA. Resposta: letra D.



30 COMENTÁRIO A questão deseja saber qual é a alternativa correta em relação ao exame citológico para rastreamento do câncer de colo uterino. Vamos avaliar cada uma delas: Letras A e B: são INCORRETAS. Células com núcleo aumentado, hipercromático e com membrana irregular são características das Neoplasias Intraepiteliais Cervicais (NIC), assim como os achados de binucleação, condensação nuclear variável e cariorrexe. Não estão

relacionados com regeneração ou malignidade. Letra C: INCORRETA, pois as falhas na confecção dos esfregaços citológicos são a principal causa de exames falso-negativos e não falso-positivos. Letra D: CORRETA, pois as alterações celulares benignas, também chamadas de reparativas ou regenerativas, incluem inflamação, reparação, metaplasia escamosa, atrofia com inflamação e irradiação. Resposta: letra D.



31 COMENTÁRIO Segundo o Ministério da Saúde, a coleta do material deve ser realizada na ectocérvice e na endocérvice, em lâmina única. A presença de células metaplásicas ou células endocervicais na amostra são representativas da Junção Escamocolunar (JEC). Para garantir boa representação celular do epitélio do colo do útero, o exame citopatológico deve conter amostra do canal cervical, preferencialmente, coletada com escova apropriada, e da ectocérvice, coletada com espátula tipo ponta longa. A

resposta está na letra A. Avaliando as outras alternativas, a recomendação de abstinência sexual prévia ao exame só é justificada quando são utilizados preservativos com lubrificante ou espermicidas. Na prática, a presença de espermatozoides não compromete a avaliação microscópica. O ácido acético deve ser aplicado antes da colposcopia (e não como rotina na coleta citopatológica). A colposcopia não está indicada nas pacientes com mácula rubra, que é uma alteração benigna e fisiológica. Resposta: letra A.



32 COMENTÁRIO Vamos avaliar as afirmativas sobre o carcinoma endometriode bem diferenciado: Afirmativa I: CORRETA. A histerectomia total abdominal e a salpingo-ooforectomia bilateral (pan-histerectomia) são os procedimentos cirúrgicos primários no tratamento do carcinoma de endométrio. Afirmativa II: INCORRETA. A radioterapia pós-operatória é uma modalidade de tratamento adjuvante, mas nem todas as pacientes são candidatas e se beneficiarão com este tipo de tratamento. Em geral, as pacientes de baixo risco (carcinoma com grau de diferenciação G1 e G2 sem invasão do miométrio;

sem invasão istmocervical; citologia peritoneal negativa, sem invasão do espaço vascular linfático; sem sinal de metástase) não necessitarão de tratamento adjuvante. O estadiamento do câncer de endométrio é cirúrgico e no caso da questão não há dados suficientes para decidirmos sobre o tratamento adjuvante. Afirmativa III: CORRETA. Conforme dito na afirmativa anterior, o adequado estadiamento do câncer de endométrio, sempre que as condições da paciente permitam, deve ser cirúrgico. Afirmativas I e III corretas. Resposta da questão: letra D.



33 COMENTÁRIO Questão simples. Temos uma paciente jovem com câncer microinvasor de colo de útero (Ia1) sem invasão vascular e que ainda não gestou. Desta forma, precisamos de uma conduta conservadora como a conização para manter a possibilidade de reprodução da

paciente. A histerectomia do tipo I estaria indicada para pacientes sem desejo reprodutivo ou caso houvesse invasão do espaço vascular linfático; a histerectomia tipo II é indicada para o estadiamento Ia2 e a cirurgia de Wertheim-Meigs está indicada para o estadiamento Ib e IIa. Resposta: letra D.



34 COMENTÁRIO Questão clássica, que descreve uma situação clínica muito comum nos atendimentos ginecológicos. Ela resumidamente deseja saber qual é a conduta correta segundo as Diretrizes do MS em pacientes na pós-menopausa com laudo colpocitológico de LIEBG ou LSIL. O termo LIEBG ou LSIL da classificação de Bethesda descreve a lesão intraepitelial escamosa de baixo grau, que compreende alterações celulares induzidas por HPV, displasia leve (classificação da OMS), NIC I (classificação de Richart). Vamos sedimentar, então, qual é a conduta mais adequada diante de um laudo citológico de LIEBG ou LSIL? A conduta preconizada pelo MS em paciente com mais de 20 anos (Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer de Colo do Útero de 2011) ou 25 anos (Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer de Colo do Útero de 2016) é a repetição do exame citopatológico em seis meses (letra A) na unidade da atenção básica, já que os estudos demonstram que na maioria das pacientes portadoras de lesão de baixo grau há regressão espontânea. Vale salientar que a dire-

triz é categórica ao afirmar que processos infecciosos ou atrofia genital identificados devem ser tratados antes dessa nova coleta. Há alguma recomendação especial para as mulheres na pós-menopausa com colpocitologia de LIEBG ou LSIL? Segundo as Diretrizes do Ministério da Saúde para rastreamento do câncer de colo uterino (2016): “Mulheres na pós-menopausa, em razão da deficiência de estrogênio, apresentam alterações celulares no colo uterino e vagina, que podem acarretar resultados falso-positivos da citologia. A terapia por meio de estrogênio tópico melhora a qualidade desse exame. Mulheres na pós-menopausa com diagnóstico citopatológico de LSIL devem ser conduzidas como as demais mulheres, mas a segunda coleta deve ser precedida de tratamento da colpíte atrófica, quando presente.” Assim, esta paciente deve ser abordada como as demais, com coleta de colpocitologia em seis meses, a qual deverá ser precedida de tratamento da colpíte atrófica. Nenhuma das demais alternativas apresenta a conduta recomendada para estas pacientes. Resposta: letra A.



35 COMENTÁRIO A questão deseja saber qual é a alternativa correta em relação ao rastreamento do câncer cervicouterino. Letra A: INCORRETA, pois caso a paciente apresente ASC-US em duas citologias consecutivas e a colposcopia seja normal, está recomendado o retorno ao rastreio na unidade primária com intervalo semestral para pacientes com mais de 30 anos ou anual em pacientes com menos de 30 anos. Letra B: CORRETA. Trata-se de uma afirmativa maldosa que “cobra” detalhes sobre a patologia do trato genital inferior, uma subespecialidade da Ginecologia. A zona de transformação tipo 2 descrita na colposcopia tem o componente endocervical completamente visível e o componente ectocervical pode ser pequeno ou grande.

Letra C: INCORRETA, pois diante do diagnóstico histopatológico de NIC II ou III em uma gestante, recomenda-se conduta expectante com reavaliação de novo exame citopatológico e colposcopia em 90 dias após o parto. Letra D: INCORRETA, pois os achados considerados maiores na colposcopia são epitélio acetobranco denso, mosaico grosseiro, pontilhado grosseiro, iodo negativo e vasos atípicos. Pontilhado fino, mosaico fino e epitélio acetobranco tênue são considerados achados menores. Letra E: INCORRETA, pois frente a um achado citopatológico de células glandulares atípicas de significado indeterminado (AGC), a paciente deve ser encaminhada para colposcopia, mesmo antes da menopausa. Resposta: letra B.



36 COMENTÁRIO Questão sobre o rastreamento do câncer do colo do útero. Letra A: CORRETA. A partir de alterações identificadas pela citologia oncótica, podemos detectar anomalias celulares sugestivas de infecção pelo HPV e precursoras do câncer do colo uterino. Letra B: INCORRETA. O início da coleta deve ser aos 25 anos para mulheres que já tiveram relação sexual. Letra C: INCORRETA. Mulheres imunossuprimidas devem iniciar o rastreamento após o início da atividade sexual com intervalos semestrais no

primeiro ano e, se normais, manter o seguimento anual enquanto se mantiver o fator de imunossupressão. Não há indicação de rastreamento a cada dois meses. Letra D: INCORRETA. A taxa de falso-positivo é baixa, no entanto, a taxa de resultados falso-negativos é bastante elevada. Letra E: INCORRETA. As coletas de preventivo devem ser mantidas até 64 anos e interrompidas quando, após esta idade, as mulheres tiverem pelo menos dois exames negativos consecutivos nos últimos cinco anos. Resposta: letra A.



37 COMENTÁRIO O epitélio acetobranco é uma área espessa do epitélio do colo uterino que se torna esbranquiçada após a aplicação de ácido acético. Isto é resultado da coagulação das proteínas citoplasmáticas do

epitélio alterado, que pode ocorrer devido à ação viral ou a proliferação celular por metaplasia e demonstram imaturidade celular. Não tem relação com células glandulares ou mesmo com a camada parabasal. Resposta: letra B.



38 COMENTÁRIO Questão direta sobre estadia-
mento e tratamento do câncer de colo uterino. Vamos
recordar que o estadiamento do câncer de colo uterino
é clínico. No caso descrito, temos um tumor clínica-
mente visível que se estende além do colo, acometendo
paramétrio, mas sem atingir a parede pélvica. De acordo
com essas características, o estadiamento em questão
é compatível com o estágio IIb. O estágio II consiste no

carcinoma que se estende além do colo, mas não há
extensão para a parede, ou seja, o carcinoma acomete a
vagina, mas não o terço inferior. E o fato de ser IIb signi-
fica que há um acometimento visível do paramétrio, mas
sem atingir a parede pélvica. Agora que sabemos sobre
o estadiamento, vamos lembrar que o tratamento para
o estágio IIb é a quimiorradioterapia primária. Resposta:
letra A.



39 COMENTÁRIO As vacinas contra HPV são vacinas recombinantes não infecciosas, preparadas a partir de Partículas Virais Semelhantes (VLPs) à principal proteína L1 do capsídeo, altamente purificadas dos subtipos do HPV 16 e 18 (bivalente) e 6,11,16 e 18 (quadrivalente). Como as VLPs não contêm DNA viral, elas não são capazes de infectar células, se reproduzirem ou causarem doenças. No entanto, como

ainda não há estudos em gestantes sobre a vacina do HPV, a recomendação atual é que a vacinação deve ser contraindicada durante a gravidez. A administração da vacina em mulheres no climatério, em mulheres com infecção pelo HPV e em mulheres que ainda não iniciaram a vida sexual (melhor momento para aplicar a vacina) não constituem contraindicações à vacinação. Resposta: letra D.



40 COMENTÁRIO Questão direta e recorrente nas provas de residência. A paciente apresentou uma colpocitologia oncótica com resultado de Lesão Intraepitelial de Alto Grau (LIEAG ou HSIL) e seguiu corretamente o tripé diagnóstico das lesões precursoras do câncer de colo do útero: citologia, colposcopia e biópsia. A biópsia evidenciou neoplasia intraepitelial escamosa grau 3, não sendo possível descartar invasão. De acordo com o Ministério da Saúde, quando o resultado da biópsia for compatível com NIC II ou III ou sugestiva de micro-

invasão, um método excisional deverá ser realizado (cirurgia de alta frequência, no caso de colposcopia satisfatória, ou conização, no caso de colposcopia insatisfatória). O enunciado da questão não informa se a colposcopia foi satisfatória ou não. Entretanto, a única alternativa que apresenta um método excisional é a letra B, conização. A histerectomia é considerada muito radical para tratamento das NIC 2 e 3. E, por fim, a avaliação do tipo de HPV não muda a conduta para o caso. Resposta: letra B.



41 COMENTÁRIO Em relação a uma paciente de 58 anos, obesa, menopausada há 3 anos e com quadro de sangramento pós-menopausa, vamos analisar as assertivas e marcar a correta. Letra A: INCORRETA. O sangramento pós-menopausa deve sempre ser investigado, já que as neoplasias endometriais e cervicais são diagnósticos possíveis e devem ser descartados. Letra B: INCORRETA. A miomatose uterina é uma causa importante de sangramento uterino anormal em pacientes na menacme e na perimenopausa. Já na pós-menopausa, as principais causas de sangramento uterino são: estrogênios exógenos (terapia de reposição hormonal – 30% das causas), endometrite/vaginite atrófica (30% dos casos) e câncer de endométrio (15% dos

casos). Letra C: INCORRETA. A curetagem isolada não é método diagnóstico de primeira linha para avaliação do endométrio. Embora forneça maior quantidade de material endometrial do que a biópsia, não provê uma amostra endometrial adequada, uma vez que é realizada às cegas. O padrão-ouro para diagnóstico das afecções endometriais é histeroscopia com biópsia de endométrio. Letra D: INCORRETA. A prescrição de estrogênio não está indicada para evitar novos sangramentos, pois o câncer de endométrio é uma causa possível e é responsivo a estrogênio. Letra E: CORRETA. Conforme citado na justificativa da letra A, o câncer do colo uterino é uma das causas possíveis e deve ser sempre descartado. Resposta: letra E.



42 COMENTÁRIO Os principais fatores de risco para o câncer de endométrio são: raça branca, idade (pico de incidência entre a quinta e a sexta década de vida), antecedentes familiares, alto nível socioeconômico, nuliparidade, menarca precoce, menopausa tardia, obesidade, *diabetes mellitus*, estrogoterapia sem oposição, tratamento com tamoxifeno, hiperplasia endometrial atípica, infertilidade, ciclos anovulatórios e síndrome de câncer colorretal hereditário sem polipose. A hipertensão arterial era considerada um fator

de risco, mas muitos autores consideram que ela é um fator de confusão com o diabetes e a obesidade, não possuindo risco isoladamente. O tabagismo e o uso de anticoncepcionais são fatores de proteção para o câncer de endométrio, enquanto o início precoce da atividade sexual, o uso de antibióticos e a promiscuidade sexual não interferem neste tipo de câncer. Apesar da polêmica em relação a hipertensão arterial como fator de risco para o câncer de endométrio, a letra A é a melhor opção de resposta. Resposta: letra A.



43 COMENTÁRIO Existem mais de 100 subtipos de HPV e eles são divididos em baixo, médio e alto risco oncogênico, de acordo com o maior risco ou probabilidade de provocar infecções persistentes e estarem associados a lesões precursoras do câncer de colo de útero. Dentre os HPV de alto risco oncogênico, os tipos 16 e 18 são os mais comuns e estão presentes em 70% dos casos de câncer do colo do útero, por serem os mais mitogênicos. O tipo 16 é o mais prevalente e o mais frequente

entre os carcinomas de células escamosas. O tipo 18 é o responsável por 20% dos tumores e o mais comum entre os adenocarcinomas. Os subtipos 33 e 35 são considerados de médio risco, mas a tendência atual é considerar os subtipos de HPV de médio risco como de alto risco. Desta forma, a letra B está correta. Os subtipos 6 e 11, encontrados em 90% dos condilomas genitais e papilomas laríngeos, são considerados de baixo risco oncogênico. Resposta: letra B.



44 COMENTÁRIO Vamos analisar as afirmativas sobre o câncer de endométrio. Letra A: incorreta. O adenocarcinoma endometriode é o mais comum, presente em torno de 80% dos casos. Os tumores de células claras são mais agressivos e presentes em mulheres mais idosas. Letra B: incorreta. A expressão do gene p53 está relacionada com os tumores de endométrio do tipo II, que não tem relação com hiperestrogenismo. Este tipo de câncer é mais comum em endométrios atróficos de pacientes mais

velhas e magras. Letra C: incorreta. Pegadinha clássica! Apesar de o diabetes e a obesidade serem fatores de risco, o tabagismo é um fator de proteção para o câncer de endométrio, devido ao seu efeito antiestrogênico. Letra D: correta. O CA-125 apresenta correlação positiva com a doença em estágio avançado e doença linfonodal. Letra E: incorreta. Cerca de 90% das pacientes com câncer de endométrio apresentam corrimento vaginal ou sangramento vaginal anormal. Resposta: letra D.



45 COMENTÁRIO Questão difícil. Ela deseja saber qual é a conduta recomendada para uma mulher de 50 anos com lesão vulvar hiperpigmentada de 2 cm, cujo estudo histopatológico demonstrou ser uma NIV III, ou seja, toda espessura do epitélio está comprometida. Perceba que a banca da UFRJ ainda emprega uma das classificações antigas das NIV, mas que não interfere na resposta da questão. Como se trata de uma lesão focal, relativamente pequena (de 2 cm), a melhor abordagem terapêutica consiste na excisão ampla com margem de segurança de pelo menos 1 cm, a qual representa o tratamento padrão da NIV, pois oferece resultado estético satisfatório e a possibilidade de estudo histopatológico. A Radioterapia (RT) após excisão local não é preconizada para tratamento da NIV, o que descarta a letra A. Em geral, a RT é indicada nos casos de câncer de vulva que apresentam alguma das condições a seguir: margens

cirúrgicas inferiores a 8 mm, profundidade de invasão superior a 5 mm, envolvimento linfovascular, comprometimento linfonodal e em doença localmente avançada ou recidivante associada à quimioterapia. A vulvectomy simples só estaria indicada em casos de lesões muito extensas, o que permite excluir a letra B. A ablação com *laser* é eficaz em pequenas e múltiplas lesões localizadas em mucosa ou pele glabra (pele espessa e sem pelos), mas perceba que a lesão é única. O Imiquimode é um modulador da imunidade mediada por células com a propriedade de aumentar os níveis locais de interferons e interleucinas, que representa uma boa opção em pacientes jovens, com lesões pequenas e múltiplas e de localização de difícil abordagem cirúrgica, como os pequenos lábios e o clitóris. Como a lesão é única, a excisão local ampla é preferível, o que elimina a letra C. Resposta: letra D.



46 COMENTÁRIO A questão deseja saber qual das alternativas é correta em relação ao tratamento do câncer de colo uterino: Letra A: INCORRETA, pois a dilatação ureteral está associada à hidronefrose que define o estadiamento como IIIb, cujo tratamento recomendado é quimiorradioterapia primária. Letra B: INCORRETA, pois a invasão da vagina sem o acometimento do terço inferior define o estadiamento IIa, que ainda admite a realização da cirurgia de Wertheim-Meigs. Letra C: CORRETA, pois um tumor com invasão ≤ 3 mm de profundidade e com

5 mm de extensão é estadiado como Ia1. Neste estágio, podemos utilizar a conização se a paciente deseja engravidar ou indicar a histerectomia simples (extrafascial) caso não haja desejo reprodutivo. Letra D: INCORRETA, pois a radioterapia adjuvante só estaria recomendada nos casos de margens cirúrgicas positivas, metástases para linfonodos pélvicos, invasão do tecido paracervical e invasão cervical profunda. Letra E: INCORRETA, pois a quimioterapia isoladamente não é utilizada no tratamento do câncer de colo do útero. Resposta: letra C.



47 COMENTÁRIO Questão clássica. A primeira parte da questão é fácil de responder. Basta lembrar-se do macete: o tipo histológico mais comum do câncer de ENDOMÉTRIO só pode ser o ADENOCARCINOMA ENDOMETRIOIDE, que responde por cerca de 80% dos casos, com crescimento lento e pouco agressivo, que se assemelha histologicamente com glândulas endometriais normais. Quanto aos fatores de risco deste câncer, convém recordar que eles se associam aos efeitos proliferativos da exposição prolongada ao estrogênio, principalmente quando contínua e sem oposição progesterônica. Neste contexto, vamos avaliar rapidamente as alternativas da questão para respondê-la: Letras A e B: INCORRETAS, pois o adenocarcinoma endometrioide é o tipo histológico mais comum. Os carcinomas escamosos ou epidermóides são tumores raros que se caracterizam pela apresentação de epitélio escamoso, frequentemente associados à estenose cervical e piométrio. Letra C: INCORRETA, pois a relação causal da Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) não é consenso nas referências e o uso de Anticoncepcionais Combinados Orais (ACO) é fator protetor. O uso de ACO confere proteção contra o desenvolvimento do câncer endometrial, em virtude de

alguns efeitos promovidos pela progesterona: diminuição do número de receptores estrogênicos nas células endometriais; estímulo das células endometriais na produção de enzimas que convertem o estradiol em sulfato de estrona, que é biologicamente menos ativo; supressão da transcrição de oncogenes estrogênio-mediados. Letra D: é a resposta, pois a obesidade (IMC > 30) é o fator de risco mais importante na gênese da doença, independente do *status* menopausal, e a nuliparidade pelo maior tempo de ação estrogênica no endométrio aumenta o risco em duas a três vezes em relação às mulheres com prole. O ganho excessivo de peso está associado ao hiperestrogenismo endógeno através de várias vias: aumento da conversão periférica tecidual dos androgênios, diminuição da globulina transportadora de esteróides (SHBG) e maior ocorrência de anovulação crônica. Letra E: INCORRETA, pois a multiparidade é fator protetor pelos efeitos da progesterona no endométrio na gestação, embora a terapia hormonal estrogênica sem progesterona aumente em quatro a oito vezes o risco de câncer endometrial. Este risco aumenta com doses maiores e com o uso prolongado do estrogênio. Resposta: letra D.



48 COMENTÁRIO Uma paciente de 42 anos apresenta quadro de hipermenorreia e avaliação endometrial com diagnóstico histopatológico de hiperplasia simples do endométrio. Nesse caso, devemos lembrar que a presença de câncer, após o diagnóstico de hiperplasia simples sem atipia, foi descrita em apenas 1% dos casos. O tratamento das hiperplasias simples sem atipias visa basicamente controlar o sangramento e evitar a progressão para câncer, apesar deste último evento ser raro. A melhor opção nesse sentido, atual-

mente, consiste no emprego de progestógenos, que reverte a hiperplasia por meio da ativação de receptores de progesterona, resultando em decidualização e adelgaçamento do endométrio. A exposição aos progestógenos também diminui os receptores de estrogênio e progesterona, ativando enzimas que convertem estradiol em seu metabólito menos ativo, a estrona. Uma nova amostra endometrial deve ser realizada em quatro a seis meses após o tratamento para controle histológico. Resposta: letra C.



49 COMENTÁRIO A questão descreve uma paciente de 59 anos em uso de tamoxifeno após tratamento cirúrgico de câncer de mama. Nesses casos, devemos nos preocupar com o risco de desenvolvimento de câncer de endométrio, já que o tamoxifeno é um agente anties-

trogênico usado no tratamento adjuvante do câncer de mama, mas que possui efeito estrogênico no endométrio, aumentando o risco de câncer neste local. O uso contínuo de tamoxifeno por um a dois anos aumentou em 50% os casos de câncer de endométrio. Resposta: letra A.



50 COMENTÁRIO Questão “decoreba”. Os fatores prognósticos do câncer de endométrio incluem a idade, tipo histológico (letra A), diferenciação histológica (letra B), estadiamento, citologia peritoneal (letra D), grau de

invasão miometrial (letra E), presença de metástases (linfáticas, anexiais, vaginais e a distância) e aumento da expressão do gene p53. Logo, apenas o tamanho do útero não tem relação com o prognóstico. Resposta: letra C.



51 COMENTÁRIO Questão direta. Todo endométrio espessado na pós-menopausa – ultrassonografia transvaginal com espessura endometrial maior do que 4 mm ou maior do que 5 mm, dependendo da referência bibliográfica – deve ser investigado pelo risco de câncer

de endométrio. O padrão-ouro para esta investigação é a realização de Histeroscopia (HSC) diagnóstica com biópsia dirigida. A curetagem uterina só deverá ser escolhida na ausência da HSC, por ser um método cego e de valor limitado nas doenças focais. Resposta: letra B.



52 COMENTÁRIO Questão que merece atenção por motivos conceituais. A presença de células metaplásicas ou células endocervicais, representativas da Junção Escamocolunar (JEC), tem sido considerada como indicador de qualidade da coleta da colpocitologia, pelo fato de essa coleta objetivar a obtenção de elementos celulares representativos do local onde se situa a quase totalidade dos cânceres de colo do útero. Desde 2006, a avaliação da adequabilidade no que diz respeito à representatividade da JEC passou a ser de responsabilidade do ginecologista. A amostra satisfatória para o patologista tem relação com o material coletado (número de células adequado, lâmina íntegra, sem danos, não existe excesso de sangue na amostra etc). Assim, caso não haja descrição da representatividade da JEC no laudo citológico, conclui-se que a coleta foi mal realizada pelo ginecologista e deve ser repetida no intervalo de um ano. Na presença de descrição da representatividade da JEC no laudo citológico, conclui-se que a coleta foi bem realizada pelo ginecologista, entretanto, isto não é mais sinônimo de

amostra satisfatória, mas sim de amostra adequada ao rastreamento do Ca de colo uterino. É muito oportuno que os profissionais de saúde atentem para a representatividade da JEC nos esfregaços cervicovaginais, sob pena de não propiciar à mulher todos os benefícios da prevenção do câncer de colo do útero. Depois desta breve revisão, estamos aptos a responder à questão. Vamos por eliminação! Como a amostra é adequada ao rastreamento do câncer de colo uterino, não há indicação de nova coleta colpocitológica, o que permite excluir as letras A e C. Também não está indicada curetagem endocervical, pois há representatividade da JEC na amostra coletada, o que elimina a letra D. Portanto, a letra B é a alternativa que melhor responde à questão, embora o termo “satisfatório” não seja o ideal, pois, como já falamos, tem relação com o material coletado (número de células adequado, lâmina íntegra, sem danos, não existe excesso de sangue na amostra). Mas entre as opções está adequada pela representatividade da JEC. Resposta: letra B.



53 COMENTÁRIO O seguimento das pacientes, no primeiro ano, após tratamento de câncer de colo do útero deve ser realizado com: - Exame ginecológico de três em três meses no primeiro ano (para todos os estádios); - Coleta de citopatológico e colposcopia do fundo de saco vaginal semestral: em serviços que não lidem com a limi-

tação de recursos, a citologia pode ser dispensada, pois na ausência do colo, a sensibilidade da colposcopia é muito maior – semestral; - Toque vaginal e retal; - Ultrassonografia abdominal total e transvaginal aos seis e doze meses; - Radiografia de tórax aos 12 meses (nos estádios III e IV); - Hemograma na suspeita de anemia. Resposta: letra A.



54 COMENTÁRIO Questão clássica e direta. Segundo as Diretrizes para Rastreamento de Câncer de Colo do Útero, o método de rastreamento de câncer de colo do útero

e de suas lesões precursoras é o exame citopatológico. O intervalo entre os exames deve ser de três anos, após dois exames negativos com intervalo anual. Resposta: letra B.



55 COMENTÁRIO Questão direta sobre estadia-
mento de câncer de colo de útero. O tumor que envolve
parcialmente os paramétrios, ou seja, sem atingir a parede
pélvica é estadiado como IIb. O estágio III corresponde
ao carcinoma que estendeu-se até a parede pélvica; ao
exame retal, não há espaço livre de câncer entre o tumor

e a parede pélvica e o tumor acomete o terço inferior da
vagina. No estadiamento Ia ocorre invasão do estroma
limitada à profundidade de 5 mm e extensão de 7 mm e
no estágio Ib o tumor é clinicamente visível mas limitado
ao colo ou tumores pré-clínicos maiores do que o estágio
IA. Resposta: letra D.



56 COMENTÁRIO Segundo as recomendações das diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero (2011 e 2016), pacientes com diagnóstico citológico de atipias de significado indeterminado em Células Glandulares (AGC) possivelmente não neoplásicas, como no caso da questão, ou quando não se pode excluir lesão intraepitelial de alto grau, devem ser encaminhadas para colposcopia. Na colposcopia, deve ser realizada coleta de material para citologia do canal cervical. É recomendável a avaliação endometrial (com ultrassonografia e/ou estudo anatomopatológico) em pacientes acima de 35 anos e, abaixo dessa idade, a investigação endometrial deverá ser realizada se houver sangramento uterino anormal.

A investigação de patologia extrauterina também estará indicada nos casos em que a doença não seja confirmada no colo do útero, mas o diagnóstico de AGC persista. Como a paciente da questão tem 43 anos, ela precisa investigar o endométrio, mas também é recomendada a coleta de citologia do canal cervical durante a colposcopia. Portanto, a letra B está errada, pois, apesar de investigar o endométrio, não realiza nova citologia para avaliar a manutenção do achado. O teste para detecção do tipo de HPV não muda a conduta e não está indicada a conização, pois não foi encontrada lesão na colposcopia que justificasse o exame histopatológico de imediato. A resposta mais completa é a letra C.



57 COMENTÁRIO Questão difícil. Ela trata de uma paciente de 60 anos, que realiza uma citologia de rastreamento na qual se observam blocos celulares atípicos, com hipercromatismo nuclear, bordos nucleares irregulares e nucléolos ausentes, achados celulares que sugerem a presença do HPV. Como a colposcopia foi insatisfatória, pois a JEC não era visível, está indicada avaliação do canal endocervical, a qual foi realizada com uma curetagem. O achado microscópico da curetagem do canal endocervical apresentado na imagem evidencia a presença de células atípicas em mais de 2/3 do epitélio. Quando a atipia celular atinge toda a espessura do epitélio, mas não ultrapassa a membrana basal, a lesão é denominada de carcinoma *in situ*. É importante perceber que, na classificação de Richart, a NIC III engloba displasia acentuada

e carcinoma *in situ*, já que a diferenciação entre as duas lesões é difícil. Além disso, ambas possuem o mesmo prognóstico. Assim, como a captura híbrida demonstrou positividade para HPV de alto risco e o estudo histopatológico da curetagem do canal demonstrou a presença de NIC III (note aqui que o mais apropriado seria empregar a classificação de Richart, a qual é atualmente empregada para diagnósticos histopatológicos), é possível concluir que a lesão se encontrava dentro do canal! Mas perceba que no gabarito é empregada a classificação da OMS, displasia moderada e acentuada/carcinoma *in situ*. Por esta razão, é muito importante que você conheça a equivalência da nomenclatura citopatológica/histopatológica. Portanto, pelos motivos expostos, a melhor resposta para a questão é a letra C.



58 COMENTÁRIO Questão difícil. O termo Neoplasia Intraepitelial Vulvar (NIV) inclui todas as lesões pré-malignas escamosas e não escamosas da vulva. A NIV escamosa consiste na lesão precursora do câncer escamoso da vulva. Fundamentadas na presença ou ausência do HPV, duas vias com diferenças epidemiológicas, clínicas, histológicas e moleculares têm sido admitidas para explicar a carcinogênese vulvar. De um lado, existem os tumores HPV-positivos. Por outro lado, há os tumores que não estão associados à infecção induzida por HPV e ao comportamento sexual. Portanto, identificam-se dois tipos de câncer escamoso de vulva:

- Carcinoma Escamoso Queratinizado – Tumores HPV

Induzidos: acometem pacientes jovens e estão intrinsecamente relacionados com atividade sexual, tabagismo e multicentricidade de lesões; - Carcinoma Escamoso Não Queratinizado – Tumores HPV Não Induzidos: incidem em pacientes mais idosas, não estão associados à infecção induzida por HPV, nem ao comportamento sexual. Com frequência, estes tumores se associam às dermatoses vulvares, como o líquen escleroso e o líquen plano, especialmente em áreas de hiperplasia epitelial. Assim, a maioria dos livros didáticos considera que o tabagismo, o líquen escleroso e a hiperplasia escamosa da vulva estão ligados à ocorrência da NIV. Portanto, todas as assertivas são CORRETAS. Resposta: letra C.



59 COMENTÁRIO A metaplasia escamosa é um processo fisiológico de transformação do epitélio colunar em escamoso, que origina uma “nova junção escamocolunar” (JEC). Nesse processo, a nova JEC “desloca” a JEC primitiva para dentro do canal endocervical, resultando na exteriorização dessa nova JEC. Como a meta-

plasia escamosa é um processo fisiológico e comum em mulheres no menacme, a sua presença em um esfregaço de papanicolau ou no laudo de biópsia do colo uterino não indica nenhum tipo de tratamento ou de cuidado especial. A paciente deve fazer o acompanhamento citológico de rotina. Resposta: letra D.



60 COMENTÁRIO As gestantes com citologia oncológica que apresentam lesão intraepitelial de alto grau (LSIL) devem ser encaminhadas à colposcopia, que pode ser realizada em qualquer época da gestação. A biópsia pode ser realizada com segurança, não havendo risco de eventos adversos sobre a gestação, existindo apenas maior probabilidade de sangramento. No entanto, estas lesões possuem mínimo risco de progressão para invasão durante a gravidez e algum

potencial de regressão após o parto, o que justifica a realização de biópsia apenas se a colposcopia apresentar achados sugestivos de invasão. Caso contrário, recomenda-se uma nova citologia em 90 dias após o parto. Os procedimentos excisionais, quando realizados nesse período, aumentam risco de abortamento, parto prematuro e frequentemente apresentam complicações como sangramento excessivo, devendo ser evitados sem uma clara justificativa. Resposta: letra E.



61 COMENTÁRIO Questão sobre o Papilomavírus Humano (HPV). Vamos analisar as afirmativas: Letra A: correta. Em torno de 10% das pessoas expostas aos subtipos 6 e 11 do HPV apresentam alguma lesão benigna, como o condiloma acuminado. Letra B: errada. Os subtipos 16 e 18 estão relacionados a 70% dos casos de câncer de

colo de útero. Letra C: errada. Não é possível estimar o risco de adquirir HPV no primeiro contato genital em indivíduos sem lesão aparente, variando inclusive com a população estudada. Letra D: errada. Estima-se que a prevalência do HPV na população seja em torno de 50 a 70%, muito maior que a prevalência de clamídia. Resposta: letra A.



62 COMENTÁRIO Questão “batida” nas provas de residência médica. Ela deseja saber qual é a orientação correta para uma paciente de 26 anos com laudo citológico de NIC 1 e alterações sugestivas de infecção por HPV. Antes de responder à questão, vamos sedimentar aqui qual seria a nomenclatura ideal para o laudo citológico da paciente: 1) O laudo citológico de NIC I está enquadrado na classificação de Richart e consiste na presença de células atípicas em até 1/3 do epitélio. Vale dizer que esta classificação é mais empregada nos laudos histopatológicos. Atualmente, é preferível empregar a classificação de Bethesda, que corresponde à LIEBG ou LSIL. 2) O termo LIEBG ou LSIL da classificação de Bethesda descreve a lesão intraepitelial escamosa de baixo grau,

que compreende alterações celulares induzidas por HPV, displasia leve (classificação da OMS) e NIC I (classificação de Richart). 3) E qual é a conduta mais adequada para um laudo citológico de NIC 1, ou melhor, LIEBG ou LSIL? A conduta preconizada pelo MS em paciente com mais de 20 anos, de acordo com as Diretrizes para o Rastreamento do Câncer de Colo do Útero de 2011, ou com mais de 25 anos, de acordo com as diretrizes de 2016, é a repetição do exame citopatológico em seis meses (letra D) na unidade da atenção básica, já que os estudos demonstram que na maioria das pacientes portadoras de lesão de baixo grau há regressão espontânea. Nenhuma das demais alternativas poderia responder à questão! Resposta: letra D.



63 COMENTÁRIO Questão simples, direta e que é ponto garantido na prova. O principal sintoma nos casos de câncer de endométrio é o sangramento uterino anormal. Na pré-menopausa, costuma se caracterizar como intervalos irregulares com duração prolongada e fluxo excessivo (menometrorragia) ou intervalos irregulares, de duração variável e fluxo escasso (oligomenor-

reia), ou sangramento cíclico que persiste após idade habitual da menopausa. Na pós-menopausa, cerca de 90% das pacientes com câncer de endométrio apresentam metrorragia. A hemorragia decorre de áreas de necrose tumoral. Vale lembrar que pode não haver hemorragia em pacientes mais idosas devido à estenose da cérvix. Resposta: letra B.



64 COMENTÁRIO Questão direta. A principal via de disseminação do câncer de vulva é linfática, por cadeias na seguinte ordem: linfonodos inguinais superficiais, linfonodos inguinais profundos, linfonodos ilíacos e, a partir daí, disseminação a distância. Portanto, os linfonodos mais frequentemente acometidos são os inguinais. Resposta: letra C.



65 COMENTÁRIO Temos uma paciente com sangramento uterino pós-menopausa. Na investigação deste sangramento, encontramos um mioma subseroso pequeno (3 cm) e um endométrio de 8 mm. O mioma subseroso não causa sangramento, considerando sua localização e tamanho. O que nos chama atenção é a espessura do endométrio. Consideramos normal um endométrio de até 4 a 5 mm em pacientes que não utilizam Terapia Hormonal (TH) e até 8 mm naquelas

que utilizam. Como não há relato de TH na questão, consideramos que este endométrio está espessado e deve ser investigado para afastar câncer. O padrão-ouro na investigação do endométrio é a histeroscopia com biópsia da lesão. Não há indicação de dosagem de FSH, LH ou estradiol e não há indicação de tratamento com progesterona. A conduta expectante não é permitida considerando o risco de câncer de endométrio. Resposta: letra C.



66 COMENTÁRIO É abordado o quadro clínico de paciente menopausada, com fator de risco para câncer de endométrio (diabetes) e queixa de sangramento pós-menopausa. Diante do quadro, devemos excluir a hipótese de hiperplasia ou de câncer de endométrio e,

atualmente, a histeroscopia com biópsia dirigida é considerada padrão-ouro para esse fim. A curetagem uterina só é escolha na ausência de histeroscopia, por ser um método cego e de valor limitado nas doenças focais. Resposta: letra B.



67 COMENTÁRIO Questão sobre sangramento uterino anormal na pós-menopausa. Em uma paciente de 65 anos, menopausada há dez anos, sem uso de TRH, a principal hipótese diagnóstica é de atrofia endometrial. Contudo, devemos excluir o câncer de endométrio como causa do SUA. Para isso, deve-se iniciar a investigação com ultrassonografia pélvica para avaliação da espessura endometrial e, posteriormente,

com a histeroscopia com biópsia dirigida, que é considerada padrão-ouro para investigação endometrial, pois permite visualização direta da cavidade endometrial e coleta de material para estudo histopatológico. Não há indicação de realização de colposcopia, visto que o resultado da citologia oncológica foi normal e de realização de laparoscopia, pois não permite a avaliação da cavidade endometrial. Resposta: letra D.



68 COMENTÁRIO Desde o ano de 2014, a vacina contra o HPV passou a ser disponibilizada pelo Ministério da Saúde para meninas entre 9 e 13 anos. A vacina usada é a vacina quadrivalente, contra o HPV 6, 11, 16 e 18. Quando a vacina foi introduzida, a recomendação era de que seriam feitas 3 doses (esquema 0, 6 e 60 meses). Porém, desde o início de 2016 esta recomendação foi modificada e o Ministério vem recomendando que sejam feitas apenas 2 doses (esquema 0 e 6 meses). A vacina também é disponibilizada para as meninas e mulheres infectadas pelo HIV, mas neste caso a faixa etária contemplada vai até 26 anos e são

recomendadas 3 doses. O grande objetivo da vacina é a redução no número de casos de câncer relacionados ao HPV. Um estudo feito no Brasil em 2007 estima que a vacinação de 70% das meninas contra o HPV antes dos 12 anos, combinado com ao menos três papanicolau em mulheres de 35 a 45 anos, preveniria 100.000 novos casos de câncer invasor, reduzindo o risco de câncer na vida das mulheres em 61%. A vacina não deve ser administrada em gestantes e em pacientes com hipersensibilidade conhecida à vacina. Por fim, a presença de lesões condilomatosas não impõe qualquer restrição. Resposta: letra D.



69 COMENTÁRIO A questão descreve uma paciente de 61 anos, com menopausa aos 52 anos, e que apresenta o diagnóstico de adenocarcinoma endometriode grau 1. Vamos analisar as afirmativas: Letra A: errada. De acordo com a classificação por graus histológicos do câncer de endométrio, o grau 1 é considerado bem diferenciado e de melhor prognóstico em comparação com os graus 2 e 3. Letra B: certa. O adenocarcinoma endometriode é o mais comum e de melhor prognóstico. Já o carcinoma de células claras é bastante agressivo, apresentando prog-

nóstico reservado. Letra C: errada. Da mesma forma que na afirmativa anterior, o prognóstico do adenocarcinoma endometriode é melhor do que o carcinoma escamoso. Letra D: errada. O tumor endometriode (Tipo I) acomete mulheres mais jovens, na perimenopausa, com história de exposição estrogênica sem a oposição da progesterona. A paciente está na faixa etária comum de surgimento desse câncer, o que não piora o seu prognóstico. Letra E: errada. O subtipo G1 apresenta padrão de crescimento de células indiferenciadas $\leq 5\%$. Resposta: letra B.



70 COMENTÁRIO Questão importante sobre Neoplasia Intraepitelial Vulvar (NIV). Ela trata de uma paciente idosa com lesão única de 3 cm em grande lábio, com coloração enegrecida e com diagnóstico de neoplasia intraepitelial vulvar de alto grau em biópsia incisional. Temos várias características para concluirmos que se trata de uma NIV diferenciada em

paciente idosa: idade avançada, área pilosa (grande lábio), unilateral, unifocal, placa acinzentada. O tratamento recomendado nesses casos é a cirurgia convencional, com excisão completa da lesão, mantendo uma margem livre de 5 mm de extensão e uma profundidade de 3 mm em áreas pilosas e de 1 mm em áreas não pilosas. Tal conduta é encontrada na letra C.



71 COMENTÁRIO A questão descreve uma paciente de 49 anos, provavelmente com prole constituída, obesa e com hiperplasia do endométrio complexa atípica. Nesta situação, temos um risco de progressão para o câncer de endométrio de 29% e a melhor conduta é a realização de histerectomia. Além disso, ela apresenta um fator de

risco importante para o câncer de endométrio, que é a obesidade. O uso de progestógenos em pacientes com hiperplasia complexa atípica de endométrio só está indicado para mulheres que querem engravidar ou na pós-menopausa sem condições cirúrgicas, situações que não foram descritas no enunciado. Resposta: letra E.



72 COMENTÁRIO Questão simples. Uma paciente apresenta uma colpocitologia oncótica com resultado NIC 1, mais modernamente chamada de LSIL (lesão intraepitelial de baixo grau), e o autor pergunta qual é a conduta. De acordo com as diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer de colo de útero, uma paciente com resultado de preventivo LSIL deve repetir

o exame em 6 meses, visto que é alta a chance de regressão espontânea da lesão. A resposta está na letra B. A paciente só seria encaminhada para colposcopia caso apresentasse resultado igual ou mais grave no exame subsequente. Não há necessidade de qualquer método cirúrgico como eletrocoagulação ou conização. Resposta: letra B.



73 COMENTÁRIO Questão simples. Uma paciente apresenta sangramento irregular e a biópsia endometrial revelou hiperplasia endometrial. O risco da hiperplasia endometrial evoluir para carcinoma está relacionado à presença e à intensidade da atipia citológica. A hiperplasia simples sem atipia progride para o câncer em 1% dos casos, enquanto a hiperplasia complexa sem atipia o

faz em 3%. A hiperplasia simples com atipia evolui para o câncer em cerca de 8% dos casos, enquanto a hiperplasia complexa com atipia atípica evolui para câncer em cerca de 29% dos casos. A idade da paciente, o estroma endometrial, a persistência do sangramento e a espessura da hiperplasia não estão relacionados com a progressão para o câncer na hiperplasia endometrial. Resposta: letra E.



74 COMENTÁRIO Questão recorrente nas provas de residência médica. Ela deseja saber qual das alternativas **NÃO** representa um fator de risco para o carcinoma de endométrio. Analisando cada uma delas: Letra A: INCORRETA, pois é o alto peso corporal que é fator de risco e não o contrário. Letra B: CORRETA, pois o *diabetes mellitus* aumenta em 1,3 a 2,8 vezes o risco de câncer de endométrio. Segundo alguns autores, as diabéticas apresentam menopausa mais tardia, fato que acarretaria uma ação estrogênica mais prolongada no endométrio.

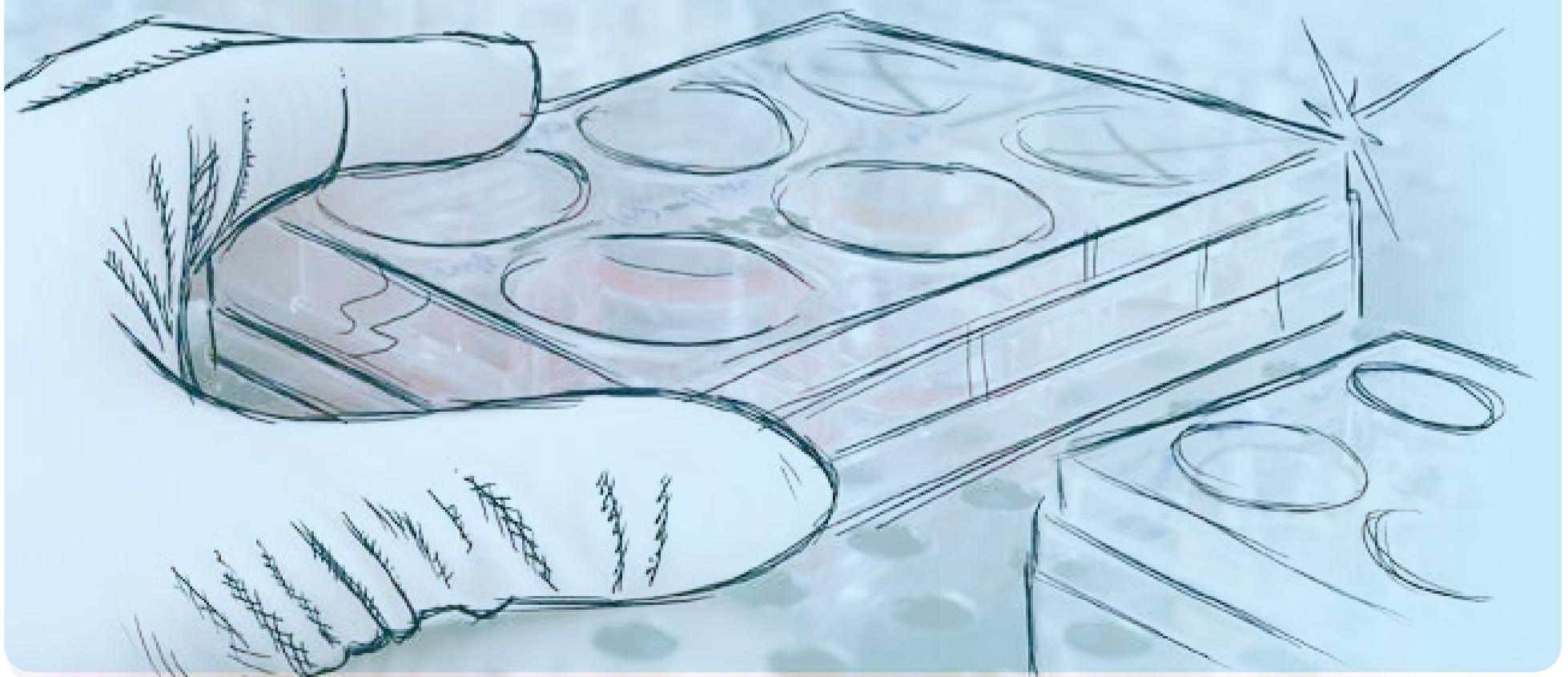
Além disso, a maioria das pacientes diabéticas é obesa. A obesidade favorece a conversão periférica de andrógenos (por exemplo, androstenediona) em estrona. Letras C e D: CORRETAS, pois tanto a menarca precoce quanto a menopausa tardia estão relacionados com o hiperestrogenismo e, portanto, aumentam o risco de câncer de endométrio. Letra E: CORRETA, pois o uso crônico de estrogênio predispõe aos seus efeitos proliferativos no tecido endometrial, que podem culminar em hiperplasia e precipitar a transformação maligna. Resposta: letra A.



75 COMENTÁRIO A questão deseja saber qual é a alternativa correta sobre o câncer de colo uterino. Analisando cada uma delas para chegar à resposta: Letra A: INCORRETA, pois apesar de ser possível o envolvimento metastático dos linfonodos para-aórticos no câncer de colo do útero, ele não é frequente, ocorrendo apenas nos casos muito avançados. Letra B: INCORRETA, pois o papilomavírus humano é considerado o agente causal do câncer de colo do útero, no entanto os subtipos mais associados ao câncer são o 16 e o 18. Letra C: INCORRETA, pois a maioria das pacientes com lesões intraepiteliais cervicais ou com

tumores em estágios iniciais do câncer de colo uterino é assintomática. Os tumores em estágios mais avançados normalmente apresentam sintomas inespecíficos como dor, corrimento vaginal e perdas sanguíneas anormais. Letra D: CORRETA, pois o estadiamento do câncer de colo do útero é clínico e envolve o exame ginecológico, colposcopia, métodos de imagem (radiografia, ultrassonografia, tomografia e ressonância), cistoscopia e retossigmoidoscopia. Letra E: INCORRETA, pois os adenocarcinomas apresentam incidência crescente nos últimos anos, respondendo por 15% dos tumores do colo uterino. Resposta: letra D.

Exames Laboratoriais em Clínica Médica



VALORES DE EXAMES LABORATORIAIS EM CLÍNICA MÉDICA

TABELA 1 – BIOQUÍMICA SÉRICA E COAGULAÇÃO

| EXAME | FAIXA NORMAL | COMENTÁRIOS |
|------------------------|--|--|
| Sódio | 135-145mEq/L | Na+ alto: Diabetes insipidus, Uso de manitol, Diuréticos de alça, Hiperaldosteronismo Na+ baixo: Uso de tiazídicos, Hipovolemia, ICC, Cirrose, SIAD, Ins. supra-renal, Potomania |
| Potássio | 3,5-4,5mEq/L | Quando aumenta? Insuficiência renal; Acidose; Hipoadosteronismo; Insuficiência adrenal primária; Drogas retentoras de K+ (espironolactona, iECA); Hemólise maciça. Diminuído quando: Alcalose metabólica; Diarréia, fistulas digestivas ou vômitos; Tiazídicos ou diuréticos de alça; ATR tipo I e II; Hiperaldosteronismo; Poliúria; Hipomagnesemia; Estenose da artéria renal; Insulina; Beta-agonistas; Hipotermia. |
| Cálcio | 8,5-10mg/dl Cálcio iônico: 1,12-1,32mmol/L (não se altera com hipoalbuminemia, acidose ou alcalose) | Quando aumenta? Hiperparatireoidismo primário ou terciário; Malignidades; Doenças granulomatosas; Hipervitaminose D; Aumento da reabsorção óssea (hipertireoidismo); Síndrome leite-álcali. Quando cai? Hipoparatireoidismo; Hipomagnesemia; Deficiência de vitamina D; Síndrome do osso faminto (pós-paratireoidectomia); Quelantes de cálcio. Ca++ corrigido: Aumentar em 0,8 o valor do Ca++ para cada 1,0mg que a albumina estiver abaixo de 4,0mg/dl. |
| Fósforo | 2,5-4,3mg/dL | Quando sobe? Insuficiência renal; Hipoparatireoidismo; Hipercalemia; Hiper ou hipomagnesemia severas; Acromegalia; Acidose metabólica; Rabdomiólise; Hemólise severa Quando cai? Hiperparatireoidismo primário ou secundário; Hiperglicemia, alcalose ou uso de catecolaminas; Síndrome do osso faminto; SHU; Hiperaldosteronismo; Alcoolismo; Hipomagnesemia. |
| Magnésio | 1,5-2,5mg/dl | Se alto... pensar em insuficiência renal ou iatrogenia Se baixo... pensar em diarreias, diuréticos tiazídicos ou de alça, aminoglicosídeos, anfotericina B, etilismo crônico, síndrome do osso faminto. |
| Cloro | 102-109mmol/L | Aumentado: na desidratação, ATR, perdas digestivas de HCO ₃ , IRA, excessiva reposição do íon por hidratação venosa ou alimentação parenteral. Diminuído: na hiperidratação, perdas excessivas de cloro por via gastrointestinal, acidose metabólica com anion gap aumentado, nefropatias perdedoras de sódio e SIAD. |
| Bicarbonato | 22-26mEq/L | Aumenta... na Hipocalemia, Hiperaldosteronismo, Hiper cortisolismo, uso de iECA, Compensação de acidose respiratória crônica; Hipovolemia; uso de Diuréticos; Vômitos; Adenoma viloso do colon... Diminui... na Insuficiência renal e supra-renal; Acidose láctica; CAD; Rabdomiólise; Intoxicação por etilenoglicol, metanol e salicilatos; ATR; Hipoadosteronismo; Diarréia... |
| pCO₂ | 35–45mmHg | Reduz: na dor ansiedade, febre, sepse, hipóxia, compensação de acidose metabólica, crise asmática, estimulação do centro respiratório por outra causa Aumenta: na obstrução de grandes ou pequenas vias aéreas, doenças neuromusculares, sedação, torpor/coma, síndrome de Pickwick, compensação de alcalose metabólica. |
| pO₂ | Acima de 60mmHg | Pode estar reduzida em condições que piorem a troca pulmonar, causando efeito shunt (pneumonias, EAP), distúrbio V/Q (asma, DPOC, TEP), hipoventilação (neuropatias, depressão do centro respiratório), shunt direita-esquerda (tetralogia de Fallot), anemia grave, intoxicação por CO. |
| pH | 7,35 - 7,45 | pH alto = alcalose metabólica → hipovolemia, hipocalemia, hiper cortisolismo... alcalose respiratória → hiperventilação (dor, febre, ansiedade, TEP...) pH baixo = acidose metabólica → acidose láctica, rabdomiólise, cetoacidose diabética, ATR... acidose respiratória → obstrução de vias aéreas, doenças neuromusculares... |
| Lactato | Arterial (melhor): 0,5-1,6mmol/L Venoso: 0,63-2,44mmol/L | Aumenta na Sepse, Choque, Isquemia mesentérica, Insuficiência hepática, Hipoxemia; Acidose por anti-retrovirais ou metformina; Neoplasia maligna, Acidose D-Lática. |
| Osmolaridade | Osm efetiva: 275-290mmol/L Osm: clássica: 280-295mmol/L | Varia de maneira diretamente proporcional ao sódio (principal) e glicose. Varia de maneira diretamente proporcional ao sódio (principal), glicose e uréia. |
| Uréia | 10-50mg/dl | Aumenta classicamente na insuficiência renal. Pode subir em pacientes em dieta hiperprotéica, com hemorragia digestiva e infecções |
| Creatinina | Mulheres: 0,6-1,2mg/dl Homens: 0,7-1,4mg/dl | Aumenta na insuficiência renal. É mais fidedigna que a uréia como indicador de função renal. Em idosos, sempre calcular o clearance de creatinina, que pode ser baixo apesar de uma creatinina normal. |
| Tireoglobulina | Pessoas normais: 2-70ng/ml Tireoidectomizados: < 1ng/ml | Aumenta em tireoidites, CA de tireóide, hipertireoidismo ou após palpação vigorosa da glândula. Principal utilidade: segmento de CA pós-tireoidectomia. |
| Ceruloplasmina | 22-58mg/dl | Proteína sintetizada no fígado responsável pelo transporte de cobre no sangue, evitando que este metal circule na sua forma livre. Seus níveis estão reduzidos na doença de Wilson. É um reagente de fase aguda, aumentado em diversas condições inflamatórias (infecciosas, reumatológicas e neoplásticas). |
| Cobre Total | Mulheres: 85-155mcg/dl Homens: 70-140mcg/dl | O valor do cobre total medido (cobre ligado a ceruloplasmina) está diminuído na doença de Wilson, em função da queda na produção hepática de ceruloplasmina. Este fato pode confundir o médico no momento do diagnóstico desta rara doença... veja, é a dosagem do cobre sérico livre, que se encontra elevada nestes pacientes (>10mcg/dl, em geral encontramos > 25mcg/dl). |

| EXAME | FAIXA NORMAL | COMENTÁRIOS |
|---|--|--|
| Haptoglobina | 36-195mg/dl | Diminuída nas hemólises Aumenta em estados inflamatórios e neoplasias |
| Creatinoquinas (CK total) | Mulheres : 26-140U/L Homens: 38-174U/L | Útil no diagnóstico e no seguimento de miopatias, incluindo dermatomiosite, hipotireoidismo, doenças infecciosas com miopatia e miopatia induzida por estatinas. Uso limitado no acompanhamento do IAM. Injeções intramusculares, traumas, cirurgias, intoxicação por barbitúricos e uso de anfotericina B também aumentam a CPK. |
| CK-MB | Até 25U/l | Se eleva nas primeiras 4-6h do IAM, atingindo pico em 12h. Sua elevação é considerada relevante se corresponder a $\geq 10\%$ do valor da CK total. |
| CK-MB massa | Até 3,6ng/ml | Mais específica que a CK-MB no acompanhamento do IAM |
| Troponina I | Até 0,5ng/ml - para alguns serviços, 1ng/ml; para outros, 0,25... - | O melhor marcador atualmente para IAM. Começa a subir após 4-6h do evento, mantendo-se elevada por mais de 1 semana. |
| Mioglobina | Até 90mcg/L | A primeira enzima a se elevar no IAM, mas é inespecífica, elevando-se em qualquer lesão muscular (incluindo rabdomiólise). |
| Aldolase | Até 7,6U/L | Útil no seguimento de miopatias. Bastante aumentada nas distrofias musculares e outras miopatias. Aumenta também no IAM e neoplasias. |
| ECA | 9-67U/L | Aumentada na histoplasmose e, especialmente, na sarcoidose, onde a normalização de seus níveis indica sucesso no tratamento. Pode aumentar em menor grau em outras doenças granulomatosas pulmonares. |
| LDH | 240-480U/L | Marcador inespecífico de lesão celular (hemólise, IAM, lesão hepática...). Níveis acima de 1000U/L em um paciente HIV+ com infiltrado pulmonar sugerem pneumocistose. Usado em comparação com o LDH do líquido pleural na diferenciação exsudato x transudato. |
| Amilase | 28-100U/L | Aumenta: Pancreatite ou TU de pâncreas, e parotidite (também na IRC, grandes queimados, CAD e abdomes agudos de outra etiologia – especialmente IEM e úlcera péptica perfurada). Macroamilasemia: uma Ig liga a amilase, não permitindo a sua filtração no glomérulo. Resultado: amilase muito alta no soro / muito baixa na urina (na pancreatite aumenta nos dois). |
| Lipase | <60U/L | Mais específica que a amilase para lesão pancreática. Usar as duas em conjunto. Permanecendo elevada > 2 semanas após uma pancreatite aguda, pode sugerir pseudocisto. Pode aumentar também em outras condições inflamatórias intra-abdominais. |
| Alanino-transaminase (ALT) | 7-41U/L | Aumentada na lesão hepática parenquimatosa – mais específica que a AST. Aumento acima de 1000U/L tem três principais causas: hepatite viral, isquêmica ou por acetaminofen. |
| Aspartato-transaminase (AST) | 12-38U/L | Aumentada na lesão hepática parenquimatosa, e nesse contexto, uma relação AST:ALT 2:1 ou maior direciona o diagnóstico para doença hepática alcoólica, ou, menos comumente, evolução para cirrose, doença de Wilson ou hepatite por Dengue. Eleva-se também no IAM e na pancreatite aguda. |
| Fosfatase alcalina (FA) | Mulheres: 35-104U/L Homens: 40-129U/L | Fígado: Eleva-se na colestase, lesões hepáticas que ocupam espaço (metástases, tumores, granulomas, abscessos), ou doenças infiltrativas do fígado (amiloidose). Hepatites, especialmente as colestatas, também podem elevar a FA. Osso: Aumenta muito (acima de 1000U/L) na doença de Paget. Aumenta também na osteomalácia, metástases ósseas (especialmente as blásticas) e TU ósseos. |
| Gamaglutamil transpeptidase (gama-GT ou GGT) | Mulheres: 8-41U/L Homens: 12-73U/L | Elevada basicamente nas mesmas situações que a FA, exceto em lesões ósseas (FA elevada + GGT normal = provável lesão óssea). Uma GGT elevada, afastadas outras causas, pode servir como marcador de etilismo. |
| Bilirrubinas totais | 0,3-1,3mg/dl | Sempre avalie a fração predominante em uma hiperbilirrubinemia. |
| Bilirrubina direta (BD) | 0,1-0,4mg/dl | Icterícia com predomínio de BD significa em geral colestase ou lesão hepatocelular. Afastadas doenças que gerem um ou outro, pensar nas síndromes de Dubin-Johnson e do Rotor. |
| Bilirrubina indireta (BI) | 0,2-0,9mg/dl | Icterícia com predomínio de BI, pensar em hemólise, eritropoese ineficaz ou síndrome de Gilbert. |
| Proteínas totais | 6,5-8,1g/dl | As proteínas totais representam o somatório da albumina e das globulinas. Uma relação albumina/globulina abaixo de 0,9 pode significar hiperglobulinemia. |
| Albumina | 3,5-5,0g/dl | Diminuída na cirrose, síndrome nefrótica, desnutrição ou outros estados hipercatabólicos, como a caquexia do câncer. |
| Globulina | 1,7-3,5g/dl | Podem estar aumentadas em doenças auto-imunes, calazar ou algumas doenças hematológicas, às custas das frações alfa-1, alfa-2, beta ou gama-globulina. Podemos identificar a fração responsável pela eletroforese de proteínas. |

| EXAME | FAIXA NORMAL | COMENTÁRIOS |
|--|---|---|
| Eletroforese de proteínas (a albumina, a razão albumina/globulina e as proteínas totais são realizadas nesse exame, mas já foram comentadas à parte) | - Alfa-1-Globulinas: 0,10 a 0,40 g/dL (1,4 a 4,6%); - Alfa-2-Globulinas: 0,50 a 1,10 g/dL (7,3 a 13,9%); - Beta-Globulinas: 0,70 a 1,50 g/dL (10,9 a 19,1%); - Gama-Globulinas: 0,60 a 2,00g/dL (9,5 a 24,8%); | - Hipogamaglobulinemia primária e secundária: presentes no mieloma múltiplo ou na doença de cadeias leves; - Hipergamaglobulinemia policlonal: observada na cirrose hepática, infecções subagudas e crônicas, doenças auto-imunes e algumas doenças linfoproliferativas; - Hipergamaglobulinemia monoclonal: ocorre no mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenström e em outras doenças linfoproliferativas malignas. |
| BNP (peptídeo natriurético cerebral) | Até 100pg/ml | Útil na diferenciação entre dispnéia por ICC e por pneumopatias primárias, na fase aguda. Valores > 100pg/ml sugerem IVE, TEP ou cor pulmonale. Acima de 400pg/ml, praticamente sela a IVE como causa da dispnéia. Na FA crônica, é recomendado aumentar o corte para 200pg/ml. Muito ainda se pesquisa sobre esse marcador. |
| Antígeno prostático específico (PSA) | ≤ 4ng/ml | Usado no screening do CA de próstata. Níveis acima de 50ng/ml predizem um risco maior de Mx à distância. Os "refinamentos de PSA" (apostila nefro VI) podem tornar o PSA mais específico. |
| Alfa-fetoproteína | ≤ 15mcg/L | Funciona como marcador de hepatocarcinoma e alguns tumores testiculares. |
| CA-125 | ≤ 35U/ml | Marcador de CA de endométrio e, principalmente, de ovário, na pesquisa de recidivas pós-tratamento. Não tem valor diagnóstico, e pode se elevar em outras neoplasias e até mesmo na endometriose. |
| CA 19-9 | ≤ 37U/ml | Esse marcador é usado principalmente no CA de pâncreas. Níveis acima de 300U/ml indicam maior probabilidade de que o tumor seja irressecável. Útil no acompanhamento de recidivas. Pode aumentar também no LES, AR, esclerodermia e cirrose. |
| CA 15-3 | ≤ 28 U/ml | Útil no segmento após tratamento do CA de mama. Pode estar elevado também no CA de pulmão, ovário e pâncreas, e ainda em hepatopatias. |
| CEA | Não fumantes: até 3,0 mcg/L. Fumantes : até 5,0 mcg/L. | Muito usados no segmento pós-tratamento do CA colorretal. Não tem indicação no diagnóstico. |
| Beta-HCG | Indetectável em não-gestantes | A principal aplicação é no diagnóstico de gravidez, mas pode ser usada no diagnóstico de neoplasias trofoblásticas gestacionais e alguns tumores de testículo. |
| TSH | ≥ 20 anos: 0,45-4,5mUI/L | Fundamental no diagnóstico de disfunções tireoideanas e o grande exame no seguimento, para ajuste de doses de reposição hormonal. TSH alto, hipotireoidismo primário ou hipertireoidismo secundário; TSH baixo, hipertireoidismo primário ou hipotireoidismo 2ario/3ario. |
| T4 livre | 0,7-1,5ng/dl | Teste mais fidedigno para medir a atividade hormonal tireoideana, em relação ao T4 e T3 total. |
| T3 | - 12 a 20 anos: 72-214 ng/dL (1,10-3,28 nmol/L); - 20 a 50 anos: 70-200 ng/dL (1,13-3,14 nmol/L); - > 50 anos: 40-180 ng/dL (0,63-2,83 nmol/L). | Útil no diagnóstico do hipo e hipertireoidismo, mas pode estar normal em até 30% dos casos. Deve ser solicitado quando o T4 estiver normal e houver suspeita de T3-toxicose. |
| Calcitonina | Mulheres: até 5pg/ml Homens: até 12pg/ml | A calcitonina está elevada no carcinoma medular da tireóide. Estudos estão em andamento tentando validar a pró-calcitonina como marcador de infecção (talvez o melhor existente). |
| Paratormônio (PTH) | 10-65pg/ml | O PTH se eleva em resposta à hipocalcemia (ou hiperparatireoidismo primário) e se reduz em resposta à hipercalcemia. Na IRC, níveis aumentados de PTH apontam hiperparatireoidismo secundário ou terciário. Cada estágio de IRC tem seu PTH-alvo. |
| Prolactina | Mulher não-gestante: Até 26mcg/ml Homem: Até 20mcg/ml | Dosagem usada no seguimento pós-op de tumores hipofisários ou na investigação de disfunção erétil, galactorréia ou amenorréia. Prolactinomas geralmente cursam com níveis acima de 100ng/ml. |
| Testosterona | Homens: 240-816ng/dL Mulheres: 9-83ng/dL | A testosterona é solicitada na investigação de hipogonadismo em homens, e virilização/hirsutismo em mulheres. |
| Eritropoetina | 4,1-27 U/ml | Reduz-se na insuficiência renal e tem papel na investigação de anemias e policitemias. Nas policitemias, o achado de EPO baixa é diagnóstica de policitemia vera, enquanto valores aumentados nos fazem pensar em causas secundárias de policitemia (como doença pulmonar ou síndrome paraneoplásica). |
| Cortisol sérico | - Sem supressão prévia: 5-25mcg/dl - Após supressão com 1mg de dexametasona na noite anterior: < 5mcg/dl | Valores aumentados (ou não suprimidos) indicam a continuação da investigação para síndrome de Cushing. O teste que se segue à supressão com dexametasona 1mg é mais fidedigno. Colher entre 7-9h. |

| EXAME | FAIXA NORMAL | COMENTÁRIOS |
|---|---|---|
| Teste da cortrosina | Cortisol esperado: > 18mcg/dl | Corresponde à dosagem do cortisol sérico 30-60min após a administração IM ou IV de 250mg de cosinotropina. Se a resposta for abaixo do esperado, temos uma insuficiência supra-renal. |
| ACTH | 6-76pg/ml | Na insuficiência supra-renal: valores baixos apontam ISR secundária; valores altos, ISR primária. No hipercortisolismo: valores altos = doença de Cushing; valores baixos = adenoma de supra-renal. |
| Aldosterona | 4-31ng/dl | A aldosterona se eleva no hiperaldosteronismo primário ou secundário; diminui no hipoaldosteronismo (incluindo o da doença de Adison) e na síndrome de Bartter. |
| Atividade de Renina (atividade de geração de angiotensina I) | 0,5-2,1ng/ml/h | Uma atividade de renina baixa classifica um hipo ou hiperaldosteronismo como hiporreninêmico (pensaremos em nefropatia diabética ou hiperaldosteronismo primário). A renina estará aumentada nas causas secundárias de hiperaldo (ex.: hipertensão renovascular) ou nas causas primárias de hipoaldosteronismo (ex.: insuficiência supra-renal primária). |
| Gastrina | < 100pg/ml | Eleva-se em resposta à hipocloridria (gastrite atrófica, infecção pelo <i>H. pylori</i> , anemia perniciosa) e, principalmente na síndrome de Zollinger-Ellison, onde costuma passar dos 1000pg/ml. |
| Teste de supressão do GH | Positivo se < 1mcg/L | Nesse teste, o GH é dosado 1-2h após a administração de 75g de glicose por via oral. Teste positivo diagnóstica acromegalia. |
| Somatomedina C (IGF-I) | 16-24 anos: 182-780ng/ml 25-39 anos: 114-492ng/ml 40-54 anos: 90-360ng/ml > 54 anos: 71-290ng/ml | Funciona como screening para acromegalia. Níveis elevados indicam prosseguimento da investigação. |
| Hemoglobina glicada (HbA1c) | 4,0-6,0% | Aumentada no diabetes mal-controlado. Níveis de até 7,0% são tolerados no tratamento do DM. Não é usada no diagnóstico. |
| Glicemia de jejum | 70-125mg/dl | - Duas dosagens ≥ 126 ou uma dosagem > 200 + sintomas de DM = diagnóstico de DM - Duas dosagens entre 100-125 = estado pré-diabético |
| Glicemia pós-prandial (2h após 75g de glicose VO) | Até 140mg/dl | - Se ≥ 200 mg/dl = DM - Se entre 140-199 = intolerância à glicose |
| Peptídeo C | 0,5-2,0ng/ml | No DM tipo I, níveis indetectáveis No DM tipo II, níveis $> 0,1$ ng/dl |
| Colesterol total | Desejável: inferior a 200 mg/dl Limítrofe : de 200 a 239 mg/dl Elevado : superior a 239 mg/dl | Importante observar as frações |
| Colesterol-LDL | Ótimo: < 100 mg/dl Sub-ótimo: 100-129 mg/dl Limítrofe: 130-159 mg/dl | Encontrado por um cálculo \Rightarrow LDL = CT - (TG/5 + HDL). A escolha por manter o LDL no nível ótimo, sub-ótimo ou limítrofe depende do risco cardiovascular do paciente. Em pacientes com aterosclerose significativa, o alvo é 70mg/dl. |
| Colesterol-VLDL | < 30mg/dl | Obtido por um cálculo: TG/5 |
| Colesterol-HDL | ≥ 40 mg/dl em homens ≥ 50 mg/dl em mulheres | Um HDL ≥ 40 mg/dl é considerado protetor contra eventos cardiovasculares. Obesos, sedentários e tabagistas tendem a ter o HDL baixo. O exercício pode elevá-lo. |
| Triglicerídeos (TG) | ≤ 150 mg/dL | Valores altos estão relacionados a um alto risco cardiovascular e valores > 400 associam-se a pancreatite aguda. |
| Ácido Úrico | Mulheres: 2,5-5,6mg/dl Homens: 3,1-7,0mg/dl | Útil no seguimento da hiperuricemia e todo o seu espectro de complicações. |
| Homocisteína | 4,4-14 μ mol/L | Valores elevados na deficiência de folato ou de vit. B12. Outras causas: genética, sedentarismo, tabagismo e hipotireoidismo. Hiper-homocisteinemia é fator de risco independente para doença coronariana. |
| Ácido Metilmalônico | 70-270mmol/L | Níveis aumentados sugerem deficiência de cobalamina, mas não de folato. |
| Cobalamina (Vit. B12) | 200-900pg/ml | Níveis baixos = carência de B12 / entre 200-300pg/ml = faixa de incerteza |

| EXAME | FAIXA NORMAL | COMENTÁRIOS |
|--|---|---|
| Folato | 2,5-20ng/ml | Abaixo de 2ng/ml, confirmada a deficiência de ácido fólico como etiologia da anemia macrocítica; acima de 4ng/ml, afastada. Entre 2-4ng/ml, faixa de incerteza |
| Ferro | 60-150mcg/dl | Quando aumenta? Hemocromatose idiopática, Eritropoese ineficaz (talassemia, anemia megaloblástica), Hepatite aguda grave. Quando diminui? Anemia ferropriva (geralmente < 30mcg/dl), Anemia de doença crônica. |
| Ferritina | Mulheres: 10-150ng/ml Homens: 29-248ng/ml | Principal marcador sérico das reservas corporais de ferro. Aumentada na anemia de inflamatória (de doença crônica) e na hemocromatose; reduzida na anemia ferropriva. |
| TBIC | 250-360mcg/dl | Quando aumenta? Anemia ferropriva (também na gestação e uso de alguns ACO) Quando reduz? Anemia de doença crônica, hemocromatose, hipertireoidismo, desnutrição. |
| Saturação de transferrina (Ferro sérico/TBIC) | 30-40% | Geralmente só baixa de 20% na anemia ferropriva. Diminui também na anemia de doença crônica e síndrome urêmica. Aumenta na hemocromatose e na talassemia. |
| Protoporfirina livre eritrocitária (FEP) | Até 30mcg/dl | Mede os níveis de protoporfirina não-ligados ao ferro. Se o ferro está baixo, aumenta a fração livre da protoporfirina. Essa elevação ocorre tanto na anemia ferropriva quanto na intoxicação por chumbo. |
| Chumbo | População geral: ≤ 10mcg/dl População exposta: ≤ 40mcg/dl Tolerância máxima: ≤ 60mcg/dl | Dosar nos pacientes suspeitos de intoxicação por esse elemento, e periodicamente nos com exposição ocupacional (baterias, fabricação de plásticos, funilaria de automóveis...). |
| G6PD (eritrocítica) | > 100mU/bilhão de eritrócitos | Abaixo disso, deficiência de G6PD (avaliar história de hemólise). |
| Proteína C reativa (PCR) | Até 0,5mg/dl | Existe variabilidade na faixa de normalidade entre laboratórios. A PCR se eleva já no primeiro dia de um processo infeccioso bacteriano, e funciona como um dos marcadores séricos de piora ou melhora do processo. A PCR também se eleva na febre reumática aguda e na vasculite reumatóide. Elevações crônicas parecem traduzir alto risco de eventos coronarianos. |
| VHS (velocidade de hemossedimentação) | Mulheres: até 20mm/h Homens: até 15mm/h | Eleva-se basicamente em estados inflamatórios/infecciosos e nas anemias, sendo um marcador bastante inespecífico. Doenças que podem cursar com VHS > 100: infecções bacterianas, LES, FR, arterite temporal e neoplasias. Um VHS próximo a zero pode ser uma pista importante na febre amarela. |
| Mucoproteínas | Até 4mg/dl | São os últimos marcadores a se elevarem na FR e só se normalizam com o fim da atividade de doença, não sofrendo efeito dos salicilatos. Também se elevam em outras condições inflamatórias/infecciosas. |
| Beta2-Microglobulina | < 0,27mg/dl | Pode se elevar em diversas patologias inflamatórias, como hepatites, artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistêmico, AIDS, sarcoidose e em pacientes com leucemias, linfomas e alguns tumores sólidos e patologias que cursam com a diminuição da filtração glomerular. Tem sido muito usada no estadiamento do mieloma múltiplo. |
| CH50 | 170-330U/ml | Reflete a atividade total do sistema complemento. Seus níveis estarão diminuídos em doenças que formem imunocomplexos (ex.: LES, GNPE) |
| C3 | 67-149mg/dl | Reflete a atividade da via alternada, especificamente. Diminui na GNPE, LES e crioglobulinemias. Aumenta em processos infecciosos agudos. |
| C4 | 10-40mg/dl | Afere a atividade da via clássica. Geralmente está reduzido nas imunodeficiências genéticas relacionadas ao complemento. |
| C1q | 10-25mg/dl | Também mede atividade da via clássica, diminuindo no LES, na vasculite por AR, em algumas GN membranoproliferativas, e na crioglobulinemia mista tipo II. |
| D-dímero | Até 500ng/ml | Extremamente útil como triagem diagnóstica para TEP/TVP em pacientes de baixo risco. Lembrar que também aumenta nas seguintes condições: IAM e angina instável; CIVD e fibrinólise primária maciça; hematomas; cirurgias; pré-eclâmpsia. |
| TAP | 12,7 – 15,4s | Avalia deficiências dos fatores da via extrínseca da coagulação. Aumenta na CIVD, fibrinólise primária, uso de cumarínicos (é o teste para ajuste de dose dessas drogas). É normalmente a primeira das provas de função hepática a se alterar na insuficiência hepática aguda ou crônica. |
| PTT | 26,3 - 39,4s | Altera-se com o uso de heparina não-fracionada, nas hemofilias, CIVD e na deficiência do complexo protrombínico. A SAAF, apesar de ser um estado de hipercoagulabilidade, prolonga o PTT in vitro. |
| Tempo de coagulação | 5-10min | Método obsoleto, mas clássico, que mede a atividade total dos fatores de coagulação, sem discriminar a via acometida. Baixa sensibilidade e especificidade. |
| Tempo de sangramento | < 7,1min | Prolongado nas trombocitopenias, nos distúrbios da função plaquetária e na fragilidade capilar. |
| Tempo de trombina | 14,4 – 18,4s | Útil na detecção (triagem) de disfibrinogenemias. Aumenta, portanto, na CIVD, fibrinólise, uso de heparina não-fracionada, doenças hepáticas, paraproteinemias. Útil na monitoração da terapia fibrinolítica. |
| Fibrinogênio | 200-400mg/dl | Diminui na CIVD e na fibrinólise primária. Aumenta nas condições inflamatórias/infecciosas, por ser proteína de fase aguda |

| EXAME | FAIXA NORMAL | COMENTÁRIOS |
|---|---|--|
| Produtos de degradação da fibrina (PDF) | Até 5mcg/ml (até 1mcg/ml em alguns laboratórios) | Tipicamente aumentados na CIVD e fibrinólise primária, ou ainda na TVP/TEP, grandes coágulos, IAM, inflamação ou algumas doenças hepáticas. |
| Antitrombina III | 22-39mg/dl ... ou... 70-130% | A dosagem de ATIII faz parte de um conjunto de exames para a investigação de trombofilia que abrange a pesquisa do fator V de Leiden, a pesquisa da mutação G20210A do gene da protrombina, a dosagem de homocisteína, a dosagem de proteína S (total e livre), a dosagem funcional de proteína C e a pesquisa de anticorpos antifosfolípidos. Causas de deficiência de ATIII: primária, CIVD, SHU, insuficiência hepática, síndrome nefrótica, trombose venosa, infecção e pré-eclâmpsia. |
| Proteína C | 70-140% (total) 70-130% (funcional) | Causas de deficiência de proteína C: primária, anticoagulante oral, insuficiência hepática, trombose venosa, infecção, neoplasias, CIVD, deficiência de vitamina K, SDRA, cirurgia, diálise, SHU, PTT e doença falciforme. |
| Proteína S | 70-140% | A deficiência de proteína S pode ser primária ou adquirida. As principais causas de deficiência adquirida incluem quadros inflamatórios agudos, insuficiência hepática, deficiência de vitamina K, uso de anticoagulante oral, CIVD, PTT, síndrome nefrótica, gestação, uso de estrogênios, insuficiência renal e doença falciforme. |
| Resistência à proteína C ativada (fator V de Leiden) | Tempo \geq 120s... ou... Relação > 2,1 | Pacientes com tempo inferior a 120s têm resistência à proteína C ativada. Mais de 90% destes pacientes têm a mutação chamada fator V de Leiden. |

TABELA 2 – O HEMOGRAMA NORMAL

SÉRIE VERMELHA

| | | |
|--------------------|-------------|--|
| Hemoglobina | 12 a 17g/dL | Pensar nas causas de anemia, caso Hb/Hct baixos. Se elevados, avaliar as causas de policitemia verdadeira (P. vera, DPOC, TU secretor de EPO, Policitemia do fumante) ou espúria (hemoconcentração, Sd. de Gaisbock). |
| Hematócrito | 36 a 50% | |
| VCM | 80-100 fL | Anemias com VCM elevado: síndrome mielodisplásica, anemia megaloblástica, sideroblástica adquirida, hipotireoidismo, hepatopatias, etilismo crônico, AZT, anemia com reticulocitose marcante. VCM normal: anemia ferropriva, inflamatória, aplásica, endocrinopatias, IRC, hepatopatias. VCM diminuído: anemia ferropriva (avançada), inflamatória, sideroblástica hereditária, talassemias. |
| HCM | 28-32 pg | Anemias normocrômicas: ferropriva (inicial), inflamatória (maior parte), maioria das outras anemias. Hipocrômicas: ferropriva (avançada), inflamatória (algumas), sideroblástica, talassemias. |
| CHCM | 32-35 g/dL | |
| RDW | 10-14% | Aumentado principalmente nas anemias ferroprivas e hemolíticas. |

PLAQUETAS

| | | |
|-----------------------|--|--|
| Plaquetometria | 150-400x10 ³ /mm ³ | Causas de trombocitose: Doenças mieloproliferativas, anemia ferropriva, doença de Still ou elevação acompanhando proteínas de fase aguda. Causas de trombocitopenia: PTI, PTT, CIVD, SHU, próteses valvares, LES, HIV, drogas, dengue, CMV, pós-transfusional, hiperesplenismo, anemia megaloblástica, anemia aplásica. |
|-----------------------|--|--|

SÉRIE BRANCA

| | | |
|--------------------------|---|---|
| Leucócitos totais | 5-11 x 10 ³ /mm ³ | Leucocitose: Infecções/sepse, anemia falciforme, doença mieloproliferativa. Leucopenia: sepse; infecções virais, como o dengue; alguns quimioterápicos |
| Basófilos | 0-1% | Basofilia: LMC, leucemias basofílicas, algumas reações de hipersensibilidade e pós-esplenectomia. |
| Eosinófilos | 1-5% | Eosinofilia: Asma, processos alérgicos, angite de Churg-Strauss, várias parasitoses intestinais, insuficiência supra-renal, leucemia eosinofílica, doença de Hodgkin, síndrome hipereosinofílica idiopática, síndrome eosinofilia-mialgia. Eosinopenia: Causada por estados de estresse, como infecções ou pelo uso de glicocorticóide |

SÉRIE BRANCA

| | | | |
|--------------------|-----------------------|--------|--|
| Neutrófilos | Mielócitos | 0% | O quê causa neutrofilia? Infecções bacterianas, fúngicas e, às vezes, viral; uso de corticóide ou de G-CSF; AINE; exercício físico vigoroso; trauma; paraneoplásica. E o desvio para a esquerda? O aumento da contagem de bastões (e até metamielócitos/mielócitos) é mais observado em infecções bacterianas e fúngicas agudas. Causas de neutropenia: Quimioterapia, síndrome de Felty, AR, LES, anemia aplásica, anemia megaloblástica, drogas, neutropenia idiopática, sd. de Chédiak-Higashi. |
| | Metamielócitos | 0% | |
| | Bastões | 1-5% | |
| | Segmentados | 45-70% | |
| Linfócitos | | 20-45% | Causas de linfocitose: Infecções virais, tuberculose, coqueluche, tireotoxicose, insuficiência supra-renal, LLC; Linfopenia: ocorre na AIDS, diversas imunodeficiências congênitas, corticoterapia, anemia aplásica, LES, linfomas, sepse. |
| Monócitos | | 4-10% | Causas de monocitose: Tuberculose, calazar, malária, doença de Crohn, sarcoidose, colagenoses, leucemias mielóides, síndromes mielodisplásicas, linfoma, endocardite bacteriana subaguda. Causas de monocitopenia: Corticoterapia, stress, infecções, anemia aplásica, leucemias agudas, terapia imunossupressora. |

TABELA 3 – O LCR

| EXAME | FAIXA NORMAL | COMENTÁRIOS |
|-----------------------------------|--|---|
| Pressão | 50-180mmH ² O | A raquimanometria sempre revelará aumento da pressão do LCR nos processos que cursem com HIC (pseudotumor cerebri, tumores intracranianos, meningoencefalites, hemorragia subaracnóide) |
| Hemácias | Nenhuma | Predominam no LCR após HSA, podendo estar presentes baixas contagens na neurosífilis |
| Leucócitos | Até 5 mononucleares/mm ³ Linfócitos - 60-70% Monócitos - 30-50% Neutrófilos - nenhum | - Contagem superior a 1000cél. Sugere meningite bacteriana (principal) ou neurosífilis - Linfócitos ou monócitos predominam na tuberculose, tumores, neurosífilis, meningites virais ou fúngicas, SGB, tromboes IC - Polimorfonucleares predominam nas meningites bacterianas ou fases iniciais da TB meníngea. |
| Proteína Total | Lombar: 15-50mg/dl Cisternal: 15-25mg/dl Ventricular: 6-15mg/dl | Haverá hiperproteinorraquia em processos infecciosos intracranianos (incluindo meningites bacterianas, doença de Lyme, fúngicas, tuberculosa e algumas meningites virais), tumores, abscessos ou hemorragias. Proteína líquórica elevada, sem aumento de celularidade, sugere síndrome de Guillain-Barré (dissociação albumino-citológica) |
| Albumina | 6,6 – 44,2mg/dl | Dividindo-se a albumina do LCR (mg/dl) pela sérica (g/dl) obtemos um índice que permite avaliar a integridade da barreira hemato-encefálica. Índices acima de 9 indicam fragilidade da barreira. |
| IgG | 0,9 – 5,7mg/dl | A determinação de um aumento da produção intra-tecal de IgG é um forte coadjuvante no diagnóstico da esclerose múltipla. Na prática, podemos assumir que uma IgG líquórica aumentada em um paciente com índice de albumina < 9 tem origem intra-tecal, e não sistêmica. |
| Bandas Oligoclonais | < 2 bandas que estejam no LCR, e não no sangue (coleta pareada) | Tipicamente presentes em 70-90% dos casos de esclerose múltipla. Entretanto, bandas oligoclonais de IgG também podem ser encontradas em diferentes situações como pan-encefalite esclerosante subaguda, encefalite por caxumba, em pacientes com infecção pelo HIV, meningite criptocócica, linfoma de Burkitt, neurosífilis, síndrome de Guillain-Barré, carcinomatose meníngea, toxoplasmose e meningoencefalites virais e bacterianas. |
| Proteína básica da mielina | < 4µg/L | Já foi muito usada como coadjuvante no diagnóstico de esclerose múltipla, mas vem perdendo valor, por ser inespecífica. |
| Glicose | 40-70mg/dl | Glicorraquia baixa ou < 0,3 vezes a glicose sérica é um dado importante no diagnóstico das meningites bacteriana, tuberculosa e fúngica, (valores baixos a muito baixos). Já nas meningites virais, os níveis variam de normais a discretamente baixos. Outras patologias que cursam com níveis diminuídos são neoplasias com comprometimento meníngeo, sarcoidose, hemorragia subaracnóide. |
| Cloreto | 116-122mEq/L | A hiperclorotorraquia será observada nas meningoencefalites bacterianas, sobretudo na tuberculosa. |
| Lactato | 10-20mg/dl | Diagnóstico diferencial entre meningites e TCE (aumentado na primeira), desde que a pressão de perfusão cerebral esteja dentro da normalidade. |
| LDH | Até 10% da LDH sérica | Diagnóstico diferencial entre acidente de punção e hemorragia intracraniana (aumentado na última). Níveis elevados também são encontrados no acidente vascular cerebral, tumores do sistema nervoso central e meningites. |

TABELA 4 – O EXAME DE FEZES

| EXAME | FAIXA NORMAL | COMENTÁRIOS |
|-----------------------------|--|--|
| Volume | 100 – 200g/24h | Um volume aumentado (acima de 400g) define diarreia |
| Gorduras | < 7g/d | A presença da esteatorreia pode auxiliar o diagnóstico das síndromes de má absorção, tais como doença celíaca, doença de Crohn, pancreatite crônica, fibrose cística do pâncreas e doença de Whipple. |
| Coproporfirinas | 400-1200mcg/24h | Elevam-se na coproporfirina hereditária, na porfiria variegata (surto), porfiria eritropoética, protoporfirina eritropoética, e na porfiria sintomática. |
| Urobilinogênio | 50-300mg/24h | Diminuído/ausente nas icterícias obstrutivas. |
| Estercobilina | ++ a +++ | Reações negativas para bilirrubina e estercobilina indicam síndrome colestática (acolia fecal) |
| pH | 6,5-7,5 | O pH fecal aumenta com a decomposição de proteínas e diminui na presença de intolerância e má absorção de hidratos de carbono e gorduras. Um valor ácido condiz com diagnóstico de intolerância a hidratos de carbono. Já na diarreia secretória, na colite, no adenoma viloso e durante ou após o uso de antibióticos, o pH se mostra levemente alcalino. Por fim, na ressecção do intestino delgado com diarreia pós-prandial biliosa, o pH é > 6,8. |
| Sangue oculto | Negativo | Usado como parte do screening para CA de cólon, pode ser positivo em qualquer patologia que curse com perda de sangue pelo tubo digestivo, desde úlcera péptica e angiodisplasias até a ancilostomíase. A especificidade varia de acordo com o método e a sensibilidade é, em geral, baixa. |
| Leucócitos | Negativo | Leucócitos nas fezes sugerem infecção bacteriana (disenteria) e tornam pouco provável o diagnóstico de amebíase e gastroenterite viral. Outras causas de aparecimento de leucócitos nas fezes são tuberculose, câncer, retossigmoidite gonocócica, retocolite ulcerativa inespecífica e retocolite do linfogranuloma venéreo. |
| Eosinófilos | Negativo | São encontrados em parasitoses ou processos alérgicos intestinais. |
| Alfa1 anti-tripsina | ≤ 3mg/g de fezes secas | Aumenta nas doenças que causam perda proteica intestinal, como a doença celíaca, a doença de Menétrier, o linfoma de tubo digestivo e a linfangiectasia intestinal. |
| Tripsina (atividade) | Até 1 ano: > 1/80 1-4 anos: > 1/40 Após 4 anos: > 1/80 | Atividade < 1/10 na fibrose cística; diminuída também na pancreatite crônica. |

TABELA 1 – AMOSTRA URINÁRIA

Urinalise ou EAS (elementos anormais e sedimento) ou Urina tipo I

Coletar a primeira urina do dia ou 4h após a última micção (para avaliar a capacidade de concentração urinária)
Analisar imediatamente (após 2h o sedimento degenera)
Hoje em dia o método é quase todo automatizado, e divide-se em 3 partes...

EXAME FÍSICO

| | | |
|------------------|----------------------------------|---|
| Aspecto | Límpido | Turvação = piúria, excesso de células epiteliais, muco, fecalúria, precipitação de fosfatos (urina alcalina) ou ácido úrico (urina ácida) |
| Cor | Vai do incolor ao amarelo escuro | <ul style="list-style-type: none"> • Tons de amarelo = urocromos endógenos (intensidade varia de acordo com o grau de hidratação) • Vermelha = hemácias (no sedimento, após centrifugação), hemoglobina ou mioglobina (no sobrenadante), rifampicina, cloroquina, desferoxamina, feniltaleína, ibuprofeno, doxorrubicina. Consumo de beterraba deixa urina vermelha somente em pessoas com predisposição genética... • Laranja = fenazopiridina, sulfassalazina • Castanha = bilirrubina, porfirina, nitrofurantoina, metronidazol • Verde = azul de metileno (usado no tratamento da metemoglobinemia) • Branca = linfa, piúria maciça, propofol • Negra = alcaptonúria (urina sai clara, mas escurece após alguns minutos). Indica oxidação do excesso de ácido homogentísico, observado na ocronose (erro inato no metabolismo do ácido homogentísico, tirosina e fenilalanina). • Roxa = "purple bag syndrome". Ocorre em pacientes constipados e cateterizados (geralmente do sexo feminino), com infecção por Providencia, Proteus ou Klebsiella. O triptofano retido no intestino é transformado em indoxil sulfato, o qual é absorvido e excretado na urina. Tais germes o metabolizam, em meio alcalino, nos pigmentos indigo (azul) e indirrubina (vermelho). O cateter e o saco coletor ficam completamente roxos!!! |
| Densidade | 1.010 a 1.025 | 1.010 = isostenúria (densidade urinária = densidade do plasma). < 1.010 = hipostenúria (pode ir até 1.003 – quase "água pura"). Ambas as situações podem significar perda da capacidade de concentração urinária (doenças tubulares, fases iniciais da IRC) ou apenas hiperidratação... |

EXAME QUÍMICO

| | | |
|------------------------------|------------------|--|
| pH | 4,5 a 8,0 | Valores de pH fora da faixa fisiologicamente possível (ao lado) indicam má-conservação da amostra... A urina tende à alcalinização nas dietas pobres em carne, nas alcaloses metabólica (vômitos, pós-prandial) e respiratória, nas acidoses tubulares renais e infecções urinárias por germes produtores de urease (ex: <i>Proteus</i> sp.). Urina ácida indica dieta hiperprotéica, acidose metabólica, respiratória ou infecção urinária por germe não-produtor de urease (ex: <i>E. coli</i>) |
| Glicose | 2 a 20 mg/100 mL | A glicosúria é detectada a partir de glicemias > 180 mg/dL. Glicosúria sem hiperglicemia indica lesão no túbulo proximal (glicosúria renal, Sd. de Fanconi). A principal causa de hiperglicemia é o diabetes mellitus! As fitas reagentes só detectam valores > 50 mg/100 mL... |
| Corpos cetônicos | Ausente | Acetoacetato e beta-hidroxiacetato só aparecem na urina quando o organismo não consegue utilizar a glicose como principal fonte de energia, passando a depender em grande parte da utilização das reservas de ácidos graxos... Ex: cetoacidose diabética, desnutrição calórica. Obs: a acetona também é um corpo cetônico, mas por ser uma molécula volátil é eliminada pelo trato respiratório... |
| Proteínas | Ausente | O “dipstick” utilizado em urinálise estima semiquantitativamente a proteinúria (resultado em cruzes), sendo pouco sensível (positivo somente quando houver > 300-500 mg de proteína por dia na urina). Portanto, o teste não reconhece as fases iniciais da nefropatia diabética (microalbuminúria: 30 a 300 mg de albumina/dia na urina). Além do mais, algumas proteínas – como a proteína de Bence-Jones (cadeia leve de imunoglobulina, do mieloma múltiplo) – não são detectadas por esse método... |
| Esterase leucocitária | Ausente | Enzima liberada pela destruição de leucócitos na urina (indicativo de piúria). Nem sempre significa infecção (pode ser “piúria estéril”: nefrite intersticial, glomerulite, litíase, ou mesmo tuberculose!) |
| Nitrito | Ausente | Indica a presença de Enterobactérias no trato urinário, as quais convertem o nitrito – normalmente presente na urina – em nitrito. A <i>Pseudomonas aeruginosa</i> é uma exceção (por não possuir a enzima nitrito-redutase)... |
| Bilirrubina | Ausente | Por detectar apenas a bilirrubina conjugada (direta), discrimina o tipo de icterícia (só positivo nas colestáticas e hepatocelulares. Nas icterícias hemolíticas este exame é negativo). Falso-positivo na “urina vermelha” por medicamentos (ver acima) |
| Urobilinogênio | < 1mg/dL | Normalmente positivo... Sua ausência indica obstrução biliar, pois a bilirrubina excretada na bile é transformada em urobilinogênio no intestino, o qual é absorvido e excretado na urina. |
| Hemoglobina | Ausente | A hemoglobinúria sem hematúria é rara, e só é vista quando há hemólise intravascular (deficiência de G6PD, hemoglobinúria paroxística noturna, envenenamentos). As hematúrias quase sempre se acompanham de hemoglobinúria, devido à lise de hemácias no trato urinário... |

EXAME DO SEDIMENTO (por citometria de fluxo e/ou microscopia com uma câmara de Neubauer*)

| | | |
|-------------------|---|---|
| Hemácias | 0-2 céls/campo de 400x ou 0-16/ μ L (homens) 0-27/ μ L (mulheres) | A primeira conduta frente à hematúria é definir se ela é glomerular ou extraglomerular... Duas informações nos garantem que as hemácias passaram pelos glomérulos (e por conseguinte representam uma lesão glomerular): o dimorfismo eritrocitário (acantócitos) e os cilindros hemáticos!!! Em mulheres é frequente a contaminação da urina pelo sangue menstrual... |
| Leucócitos | 0-4 céls/campo de 400x ou 0-27/ μ L | Já vimos que nem sempre a piúria indica infecção. De modo semelhante, nem sempre ela é composta por neutrófilos... A eosinofília (identificada pela coloração de Hansel) indica nefrite intersticial aguda alérgica (medicamentosa) e a linfocitúria (melhor evidenciada pela coloração de Wright) sugere infiltração neoplásica do parênquima renal (linfoma) |
| Cilindros | Hialinos | Normal = até 5 por campo de pequeno aumento. Compostos exclusivamente pela proteína de Tamm-Horsfall (mucoproteína secretada pelas células tubulares). São vistos em maior quantidade após exercícios físicos vigorosos, febre e desidratação... |
| | Hemáticos | Característicos de hematúria glomerular. |
| | Leucocitários | Nas nefrites intersticiais (alérgica, infecciosa, autoimune) aparecem de maneira isolada. Já nas doenças glomerulares espera-se que estejam acompanhados de cilindros hemáticos! |
| | Epiteliais | São clássicos da necrose tubular aguda (isquêmica, tóxica), mas também podem ser encontrados nas glomerulonefrites. |
| | Granulosos | O aspecto “granular” indica que houve tempo suficiente para que as células do cilindro sofressem degeneração! (IRA oligúrica = baixo fluxo tubular). |
| | Céreos | Representam o estágio mais avançado da degeneração de células do cilindro (material homogêneo que lembra cêra). Logo, indicam pior prognóstico (fluxo tubular extremamente baixo)... |
| | Graxos | A lipidúria (como ocorre na síndrome nefrótica) causa infiltração das células tubulares por gotículas de colesterol e posterior descamação. Essas células podem formar cilindros que, quando visualizados sob luz polarizada, têm o aspecto patognomônico de “cruz maltesa”... |
| Largos | Sua principal característica é o diâmetro muito aumentado! São evidência confiável de que já existe insuficiência renal crônica, pois os néfrons remanescentes, por mecanismo compensatório, aumentaram seu tamanho, e portanto os cilindros ali formados tendem a ser maiores... | |

EXAME DO SEDIMENTO (por citometria de fluxo e/ou microscopia com uma câmara de Neubauer*)

| | | |
|---------------------------|-------------------|--|
| Cristais | Ácido úrico | Só se formam em urinas ácidas. Têm formato de losango, mas podem aparecer como rosetas (polimorfos). Em quantidades muito grandes geralmente indicam a existência da síndrome de lise tumoral, especialmente se houver insuficiência renal de causa desconhecida (lembre-se que em linfomas agressivos essa síndrome pode ser espontânea)... |
| | Cistina | Também só ocorrem em urinas ácidas... Cristais hexagonais são patognômicos da doença genética chamada cistinúria! |
| | Oxalato de cálcio | Monohidratado = arredondado. Dihidratado = bipiramidal (“cruz no quadrado”). Não dependem do pH urinário. Lembre-se que não necessariamente indicam nefrolitíase, mas em grande quantidade (especialmente no contexto de uma insuficiência renal aguda de etiologia desconhecida) podem ser o único sinal de intoxicação por etilenoglicol... |
| | Fosfato de cálcio | Só se formam em urinas alcalinas. Têm formato de agulha! |
| | Estruvita | Exemplo clássico das urinas alcalinas... A produção de amônia em excesso (desdobramento da ureia por germes como <i>Proteus</i> e <i>Klebsiella</i> , produtores de urease) reduz a solubilidade do fosfato de magnésio normalmente presente na urina... Os cristais têm o típico formato de prismas retangulares e são patognômicos de ITU pelos germes citados!!! |
| Células epiteliais | Até 22/ μ L | Células do epitélio tubular são 3x maiores que os leucócitos e sua presença indica que houve Necrose Tubular Aguda. Entretanto, só pelo aspecto microscópico é impossível diferenciá-las das células do trato urinário (que podem aumentar nos tumores uroepiteliais). A presença concomitante de cilindros epiteliais indica que as células observadas derivam do epitélio tubular, enquanto a presença de hematúria não-dismórfica reforça a hipótese de descamação do trato urinário!!! |
| Bactérias | Ausentes | Sua presença no EAS não significa necessariamente infecção urinária, pois com frequência se trata de contaminação. A suspeita de infecção deve ser confirmada pela urinocultura... |
| Muco | Ausente | Filamentos de muco são produzidos pelo trato urinário e pelo epitélio vaginal. Quando muito aumentados geralmente indicam contaminação da urina com secreção vaginal... |

*Câmara de Neubauer nada mais é que uma pequena lâmina transparente colocada em cima lâmina que será examinada... Ao olharmos pelo microscópio vemos que ela contém uma grade com quatro quadrantes. Cada um desses quadrantes possui 16 “quadrinhos” cujo volume é padronizado (10⁻⁴ mL). Basta contar as células em todos os quadrantes e “jogar” esse número em uma fórmula específica... Assim obtemos a quantidade de células por unidade de volume!

TABELA 2 – MICROALBUMINÚRIA - DIAGNÓSTICO PRECOCE DA NEFROPATIA DIABÉTICA!!!

| MÉTODO | MICROALBUMINÚRIA | COMENTÁRIOS |
|--|------------------------|---|
| Urina de 24h | 30 – 300 mg/dia | Já foi considerado o método padrão-ouro, porém perdeu esse lugar para o chamado “spot urinário” (abaixo). O principal problema é o erro de coleta (coleta incompleta) |
| Amostra isolada (“spot” urinário) | > 30mg/g ou 0,03 mg/mg | Medimos a relação albumina/creatinina. Atualmente é o método de escolha para a pesquisa da microalbuminúria... Um resultado positivo deve ser confirmado com mais duas coletas que podem ser feitas ao longo de 3 a 6 meses – dizemos que há microalbuminúria persistente quando 2 dessas 3 amostras são positivas!!! |
| Urina de 1h ou 2h | 20 – 200 μ g/min | Apesar de bastante fidedigno, foi suplantado pelo spot urinário! |

| EXAME | FAIXA NORMAL | COMENTÁRIOS |
|---|---|--|
| Acidez titulável | 200 – 500 mL de NaOH 0,1 N | Ao medir a quantidade de hidróxido de sódio necessária para neutralizar o ácido presente na urina de 24h, estima o total de ácidos fixos produzidos pelo organismo nesse período (ácidos não-voláteis). Aumenta nas acidoses (exceto ATR), na hipocalcemia e nas dietas hiperprotêicas... Diminui nas acidoses tubulares renais (ATR), alcaloses e dieta rica em frutas cítricas. |
| Ácido aminolevulínico | 1,5 – 7,5 mg/dia | Durante uma crise de Porfíria Intermitente aguda a excreção urinária de ALA chega a mais de 10x o limite superior da normalidade!!! |
| Ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) | 2,0 – 9,0 mg/dia | Metabólito da serotonina. Quando dosado junto com ela detecta > 2/3 dos tumores neuroendócrinos. Exceção deve ser feita ao carcinoides do intestino grosso, os quais – por não possuírem a enzima dopa-descarboxilase – não aumentam os níveis de 5-HIAA, aumentando apenas a serotonina... Níveis diminuídos na depressão grave e na doença de Hartnup (perda de triptofano na urina - precursor da serotonina) |
| Ácido homovanílico | 2,0 – 7,4 mg/dia | Excreção urinária aumentada nos tumores do sistema nervoso simpático, como feocromocitoma, neuroblastomas e ganglioneuromas |
| Ácido úrico | 250 – 750 mg/dia | Aumentado na crise aguda de gota, anemia hemolítica, síndrome de lise tumoral, doenças linfoproliferativas e uso de diuréticos. Diminuído na gota crônica. Nos casos de nefrolitíase costuma estar > 800 mg/24h em homens e > 750 mg/24h em mulheres... |
| Ácido vanilmandélico | 2 – 7 mg/dia | Utilizado no rastreio do feocromocitoma. Também pode estar aumentado nos neuroblastomas e ganglioneuromas |
| Aldosterona | < 10 µg/dia | No teste de supressão da aldosterona urinária, o paciente segue uma dieta hipersódica por 3 dias, utilizando também 0,2 mg de Fludrocortisona 2x ao dia... No terceiro dia coleta-se uma urina de 24h, e a excreção de aldosterona deve estar abaixo do valor referido. Caso contrário, dizemos que não houve supressão e existe um estado de hiperaldosteronismo!!! Exemplos: hiperplasia adrenal, síndrome de Conn. O teste NÃO DEVE SER FEITO em pacientes hipocalêmicos (pois esta pode piorar muito)... |
| Alumínio | 5 – 30 µg/L | Intoxicação em nefropatas (água da diálise) ocasiona osteomalácia (deposição de alumínio nos ossos) e disfunção neuromuscular. A deposição ocular pode evoluir para necrose de córnea e na pele pode causar dermatite eczematosa |
| Arsênio | 5 – 50 µg/dia | Intoxicação alimentar por pesticidas ou exposição ocupacional (mineração do cobre). As linhas de Mees (linhas brancas transversas) podem ser observadas nas unhas de pessoas intoxicadas... |
| Cádmio | Até 2,0 µg/g de creatinina | Exposição na fabricação de ligas metálicas e baterias a base de níquel-cádmio |
| Cálcio | Homem: 50 – 300 mg/dia Mulher: 50 – 250 mg/dia | Até 5% da população apresenta hipercalcúria. Quando idiopática, é o principal distúrbio metabólico relacionado à nefrolitíase. Aparece também nas doenças ósseas (Paget, metástases, hiperparatireoidismo, mieloma), na sarcoidose, na intoxicação por vitamina D, na acromegalia, uso de corticóides e diuréticos de alça. Reduzido na hipovitaminose D, hipoparatiroidismo e uso de tiazídicos |
| Catecolaminas Fracionadas | Epinefrina: 4 – 20 µg/dia Norepinefrina: 23 – 106 µg/dia Dopamina: 190 – 450 µg/dia | Utilizadas no diagnóstico do feocromocitoma... Não ingerir alimentos e bebidas que contenham cafeína no período que vai de 2 dias antes da coleta até o final da mesma! Também se deve evitar o tabagismo, o consumo de frutas, e certos medicamentos como os descongestionantes nasais, tetraciclina, levodopa, clonidina, bromocriptina, teofilina, beta-bloqueadores, inibidores da MAO, haloperidol e compostos com vitamina B! |
| Chumbo | Até 50 µg/g de creatinina | O saturnismo ocorre principalmente na mineração e na fabricação de tintas e cerâmicas (em especial as do tipo "vitrificado") |
| Cloro | 110 – 250 mEq/dia | Aumenta: dieta hipersódica, hipocalcemia, diuréticos, teofilina, síndrome de Bartter. Diminui: dieta hipossódica, diarreia e vômitos, fístulas gastrointestinais, síndrome de Cushing |
| Cobre | 3 – 35 µg/dia | Aumenta na doença de Wilson, hepatite crônica e cirrose biliar primária. É muito útil no acompanhamento da resposta terapêutica nos casos de doença de Wilson... |
| Cortisol livre | 20 – 70 µg/dia | Substituiu a dosagem urinária de 17-hidrocorticosteróides... Seus níveis se correlacionam bem com o hipercortisolismo porque refletem as concentrações da fração do cortisol sérico não-ligada a proteínas (biologicamente ativa)! |
| Creatinina | 800 – 1800 mg/dia | Aumenta: diabetes, hipotireoidismo, dieta hiperprotéica. Diminui: miopatias em fase avançada com perda de massa muscular, insuficiência renal crônica, hipertireoidismo. Diversas dosagens na urina de 24h utilizam a excreção de creatinina como referência (mg/g de creatinina) para avaliar se houve coleta adequada da quantidade total de urina... |
| Cromo | 0,04 – 1,5 µg/L | A deficiência de cromo altera a função do receptor de insulina e causa resistência à insulina e diabetes mellitus!!! A intoxicação aguda pelo cromo causa insuficiência renal e hepática, além de encefalopatia. Nos casos de intoxicação crônica observa-se risco aumentado de câncer |
| Fósforo | 340 – 1300 mg/dia | Aumenta: hiperparatiroidismo, síndrome de Fanconi, doença de Paget, diuréticos. Diminui: hipoparatiroidismo |
| Hidroxirolina | 24 – 87 mg/dia | Aumenta: condições que promovem reabsorção óssea, como hipertireoidismo, doença de Paget, osteomielite. Diminui na desnutrição e nos estados de hipometabolismo ósseo, como o hipotireoidismo e as distrofias musculares |
| Iodo | > 100 µg/L | Deficiência nutricional leve: 50 – 100 µg/L; Deficiência nutricional moderada: 20 – 49 µg/L; Deficiência nutricional grave: <20 µg/L |

TABELA 3 - CONTINUAÇÃO

| EXAME | FAIXA NORMAL | COMENTÁRIOS |
|--|--|---|
| Magnésio | 6 – 10 mEq/dia | Aumenta: alcoolismo, diuréticos, Bartter. Diminui: baixa ingestão oral, síndromes de má-absorção intestinal, hipoparatiroidismo |
| Manganês | 0 – 10 µg/L | O “manganismo” é caracterizado por encefalopatia (demência), parkinsonismo e cirrose hepática. Exposição principalmente nas indústrias siderúrgica, de fertilizantes e mineração |
| Mercúrio | 0 – 5 µg/g de creatinina | O “hidrargirismo” provoca uma síndrome multifacetada, que inclui: adinamia, fraqueza, anorexia, perda da capacidade de concentração, tremores, diarreia e alterações gengivais (escurecimento) |
| Metanefrinas totais | Até 1000 µg/dia | Melhor exame para screening do feocromocitoma. Todavia, deve sempre ser solicitado em conjunto com as catecolaminas fracionadas e os ácidos homovanílico e vanilmandélico (para aumentar a especificidade) |
| Oxalato | 14 – 47 mg/dia | A hiperossalúria pode ser idiopática ou intestinal (quadros de esteatorréia, como na doença de Crohn), e associa-se a maior incidência de nefrolitíase (oxalato de cálcio). Níveis muito elevados ocorrem na intoxicação por etilenoglicol e por vitamina C |
| Piridinolina/ desoxipiridinolina (valor normal para mulheres na pré- menopausa) | Piridinolina: 22 – 89 nmol/ mol de creatinina Desoxipiridinolina: 4 – 21 nmol/mol de creatinina | A densitometria óssea serve para o diagnóstico de osteoporose, mas a monitoração do tratamento a longo prazo é melhor conduzida acompanhando-se os marcadores de reabsorção óssea (seu aumento indica que o osso está “enfraquecendo”) |
| Potássio | 25 – 125 mEq/dia | Aumenta: hiperaldosteronismo, Cushing, doenças tubulointersticiais renais. Diminui: Addison, IRC avançada |
| Selênio | 75 – 120 µg/L | Aumenta: intoxicação exógena por suplementos nutricionais (encefalopatia, convulsões). Diminui: nutrição parenteral total prolongada (sempre repor), escassez endêmica em certas regiões do planeta (nefropatia dos Balcãs). A doença de Keshan é uma cardiomiopatia que acomete jovens de origem asiática relacionada à deficiência de selênio |
| Serotonina | 50 – 200 ng/mL | Pode ser solicitada junto ao ácido 5-hidroxiindolacético para diagnóstico dos tumores carcinóides (no carcinóide de intestino grosso apenas a serotonina estará aumentada) |
| Sódio | 40 – 220 mEq/dia | Aumenta: diurético, Addison, hipotireoidismo, SIADH, Bartter, Gitelman. Diminui: desidratação, dieta hipossódica |
| Uréia | 12.000 – 35.000 mg/dia | Seu clearance subestima a verdadeira taxa de filtração glomerular porque a uréia é reabsorvida nos túbulos renais, logo, não serve para avaliar a função renal... A utilidade desse exame é avaliar a taxa de excreção do nitrogênio |
| Zinco | 266 – 846 µg/L | Intoxicação na indústria de baterias e com certos produtos químicos, como cimento dental, cosméticos e tintas. O quadro agudo é marcado por dor nos membros inferiores, edema e hemorragia pulmonar! A deficiência quase sempre tem origem alimentar, e pode cursar com oligospermia, alopecia, dermatite, diarreia e encefalopatia |

TABELA 4 - LÍQUIDO PLEURAL

| EXAME | VALOR NORMAL | COMENTÁRIOS |
|----------------|-----------------|---|
| Cor | Amarelo citrino | <ul style="list-style-type: none"> Sanguinolento = acidente de punção, câncer. Em derrames relacionados ao Asbesto, a presença de hemorragia não indica necessariamente a existência de mesotelioma, isto é, o derrame hemorrágico nessa situação pode ser BENIGNO!!! Leitoso = quilotórax (lesão no ducto torácico) ou pseudo-quilotórax (pleurites crônicas) Marrom = ruptura de abscesso pulmonar amebiano (“pasta de anchova”) Preto = infecção por Aspergillus Verde-escuro = bile no espaço pleural (ruptura de ducto hepático) Amarelo-esverdeado = característico da artrite reumatóide |
| pH | ~7,60 | Existe um gradiente de bicarbonato entre o líquido pleural normal e o sangue (por isso ele é fisiologicamente alcalino)... Nos transudatos, o pH pleural varia de 7,40 a 7,55, enquanto nos exsudatos ele costuma estar na faixa de 7,30 a 7,45... Um pH < 7,30 (acidose) é encontrado com frequência em processos inflamatórios, como o empiema. Quando muito reduzido (ex: < 7,15), indica necessidade de drenagem da cavidade pleural... |
| Glicose | Igual ao plasma | Relação glicose líquido/glicose plasma < 0,5 indica consumo da glicose por células metabolicamente ativas presentes no espaço pleural (neutrófilos, bactérias, tumor). Este achado é típico dos empiemas, mas também pode ser observado nas neoplasias, nas pleurites autoimunes (ex: LES, AR) e no derrame pleural associado à ruptura do esôfago! Apenas 20% das tuberculoses pleurais cursam com diminuição da glicose no líquido pleural... |

TABELA 4 - CONTINUAÇÃO

| EXAME | VALOR NORMAL | COMENTÁRIOS |
|----------------------------------|---|---|
| Colesterol | - | Alguns critérios para diferenciar transudato de exsudato (diferentes do critério de Light, que é o principal) utilizam a dosagem de colesterol para avaliar o aumento de permeabilidade capilar na superfície pleural e, por conseguinte, o seu grau de inflamação... Valores > 45 mg/dL aumentam a especificidade do diagnóstico de exsudato! |
| Proteínas | ~15% do valor plasmático | Relação proteína líquido/proteína plasma < 0,5 é o principal critério para classificar o derrame como transudato, ao passo que uma relação > 0,5 o classifica como exsudato!!! |
| LDH | - | LDH líquido/LDH soro > 0,6 ou LDH líquido > 2/3 do limite superior da normalidade são critérios de exsudato. Quanto maior o nível de LDH no derrame pleural, maior é o grau de inflamação nesse compartimento (ou seja, sua dosagem seriada ajuda no acompanhamento da resposta terapêutica) |
| Amilase | Menor que o soro | Relação amilase pleural/amilase soro > 1, ou níveis de amilase no líquido pleural acima do limite superior da normalidade para o soro, limitam o diagnóstico às seguintes possibilidades: pancreatite aguda, fístula pancreato-pleural, metástases pleurais e ruptura de esôfago... Nas doenças pancreáticas os níveis de amilase são altíssimos (reflexo de suas altas concentrações no suco pancreático). Nas metástases e na ruptura do esôfago encontramos amilase do tipo salivar... |
| ADA (adenosina deaminase) | - | Teste muito útil para o diagnóstico de tuberculose pleural (especialmente nos casos sugestivos onde não se consegue comprovação microbiológica, isto é, BAAR, cultura e biópsia negativas)... Níveis < 40 U/L excluem a possibilidade de TB!!! Como essa enzima é secretada durante a ativação dos linfócitos, é possível que também esteja aumentada em derrames relacionados a leucemias e linfomas... |
| Interferon-gama | - | Seu aumento é praticamente patognomônico de tuberculose pleural!!! |
| Celularidade | Variável. Mais importante do que o valor absoluto é a contagem diferencial das células... | <ul style="list-style-type: none"> • Eosinofilia (eosinófilos > 10% do total de células) = geralmente indica um processo benigno, como a presença de ar ou sangue no espaço pleural... • Células mesoteliais = comuns nos transudatos. Apesar de poderem estar aumentadas na tuberculose pleural, se > 5% das células forem mesoteliais a possibilidade de TB pleural se torna muito remota... • Valores totais > 50.000 céls/μL = são típicos dos derrames parapneumônicos complicados • Neutrófilos x Linfócitos. Nas agressões pleurais o tipo de célula predominante varia em função do tempo desde o início do processo... De uma forma geral, os neutrófilos predominam nos primeiros dias, e os linfócitos sobressaem daí em diante |
| Citologia oncótica | Negativa | A positividade de células malignas varia de acordo com o tipo de tumor... A maioria dos adenocarcinomas tem citologia positiva, enquanto nas doenças linfoproliferativas a positividade tende a ser menor (ex: 25% na doença de Hodgkin)!!! |

TABELA 5 - LÍQUIDO ASCÍTICO

| EXAME | VALOR NORMAL | COMENTÁRIOS |
|--|--------------|--|
| Aspecto | Límpido | <ul style="list-style-type: none"> • Turvação = depende do número de células presentes no líquido • Leitoso = ascite quilosa. Triglicérides > 200 mg/dL, geralmente > 1000 mg/dL. Tem como causa a obstrução linfática por câncer, mas também é visto na cirrose SEM CÂNCER (a ascite quilosa pode ser encontrada em 0,5% das cirroses não complicadas por neoplasia)!!! • Hemorrágico = se "heterogeneamente hemorrágico", com coagulação do sangue no tubo de coleta, provavelmente se trata de acidente de punção... Porém, caso seja difusamente hemorrágico (róseo), sem coagulação, provavelmente se trata de neoplasia. A peritonite tuberculosa raramente é hemorrágica... • Marrom = paciente extremamente icterico. Se a bilirrubina do líquido for maior que a do plasma, considerar ruptura de vesícula biliar ou úlcera duodenal perfurada... |
| Gradiente de albumina soro-ascite | - | <ul style="list-style-type: none"> • GASA ≥ 1,1 g/dL = hipertensão porta • GASA < 1,1 g/dL = provável doença peritoneal (ex: neoplasia peritoneal, tuberculose peritoneal) |
| Celularidade | zero | A PBE é definida através de apenas 2 critérios: (1) ≥ 250 polimorfonucleares/mL, (2) cultura do líquido ascítico positiva. Como a cultura demora dois dias para ficar pronta, e a sobrevida depende da precocidade do tratamento, o critério (1) é o dado mais importante para a tomada de conduta imediata (isto é, autoriza o início de antibioticoterapia)... |
| Citologia oncótica | negativo | A carcinomatose peritoneal (metástases para peritônio) apresenta praticamente 100% de positividade na citologia oncótica. |

TESTES ESPECIAIS PARA PERITONITE BACTERIANA SECUNDÁRIA

| | | |
|-----------------------|-----------------|---|
| Proteína total | - | Sugere PBS: > 1g/dL |
| Glicose | Igual ao plasma | Sugere PBS: < 50 mg/dL (com frequência a glicose é indetectável) |
| LDH | 40% do plasma | Sugere PBS: > limite superior da normalidade no soro |
| Amilase | 40% do plasma | Sugere PBS: > 40% do valor plasmático. Valores extremamente altos (ex: > 2000 U/L) sugerem pancreatite ("ascite pancreática") |

TESTES ESPECIAIS PARA PERITONITE TUBERCULOSA

| | | |
|----------------------------------|----------|---|
| BAAR | negativo | Sensibilidade de 0 a 2%... Não realizar!!! |
| Cultura | negativo | Se "culturarmos" grandes volumes (> 1L) a sensibilidade aumenta muito... Porém, a maioria dos laboratórios só processa amostras de até 50 mL!!! |
| Celularidade | zero | Predomínio de mononucleares |
| ADA (adenosina deaminase) | - | Só é útil nos pacientes sem cirrose. Se o paciente for cirrótico e tiver hipertensão porta, os níveis de ADA serão falsamente baixos... |

O método padrão-ouro para o diagnóstico de peritonite tuberculosa é a peritoneoscopia com biópsia e cultura das lesões

TESTES ATUALMENTE CONSIDERADOS INÚTEIS

Lactato, pH, colesterol, marcadores tumorais

| EXAME | FAIXA NORMAL | COMENTÁRIOS |
|--------------------------------------|----------------------|---|
| Viscosidade | Alta viscosidade | O líquido sinovial normal tem uma certa filância (podem-se formar "fios" com ele)... Essa propriedade é devida às glicoproteínas secretadas pela sinóvia. Em vigência de processo inflamatório, a intensa atividade proteolítica degrada as glicoproteínas e o líquido perde sua viscosidade natural, tornando-se mais fluido. Líquido francamente purulento (artrite séptica) pode voltar a ter viscosidade aumentada!!! |
| Celularidade | Acelular | <ul style="list-style-type: none"> • Bacteriana: 50.000 – 150.000 céls/mL, sempre com > 75% de polimorfonucleares!!! • Gota: celularidade variável, geralmente < 50.000 céls/mL com predomínio de polimorfonucleares • Viral: a celularidade varia de acordo com a etiologia... Pode ser normal, mas também pode ser muito elevada!!! • Eosinofilia: infecção parasitária, neoplasia, alergia, doença de Lyme • Hemorragia: líquido hemorrágico ocorre na hemofilia, anticoagulação, escorbuto e tumores articulares ("sinovite" vilonodular pigmentada, sinovioma, hemangioma) |
| Microscopia de luz polarizada | Ausência de cristais | <ul style="list-style-type: none"> • Urato monossódico (gota): forma de agulha, forte birrefringência negativa. Também podemos encontrar cristais em até 70% dos pacientes durante o período intercrítico... • Pirofosfato de cálcio (pseudo-gota): forma de retângulo ou quadrado, fraca birrefringência positiva • Colesterol: surgem em processos inflamatórios crônicos (ex: artrite reumatóide). Têm formato de placas poligonais. • Gorduras neutras: assim como nos cilindros graxos observados na urina de pacientes com síndrome nefrótica, tais cristais têm o formato de uma cruz maltesa. Ocorrem nas fraturas ósseas com extensão para a cavidade articular... |
| Biópsia | - | Método "padrão-ouro" para o diagnóstico de artrite tuberculosa |