

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CASSIANO ANTONIO MORAES
RESIDÊNCIA MÉDICA EM GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA

NATALIA VENTURIM MONERAT FAGUNDES

CÂNCER DE COLO DO ÚTERO NA GRAVIDEZ - RELATOS DE DOIS CASOS E
REVISÃO DE LITERATURA

Vitória – ES

2020

NATALIA VENTURIM MONERAT FAGUNDES

CÂNCER DE COLO DO ÚTERO NA GRAVIDEZ - RELATOS DE DOIS CASOS E
REVISÃO DE LITERATURA

Monografia apresentada ao Programa de Residência Médica de GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo – como requisito parcial para obtenção do título em GINECOLOGICA E OBSTETRÍCIA.

Orientador: Prof.^a Doutora Neide Aparecida Tosato Boldrini

Vitória – ES

2020



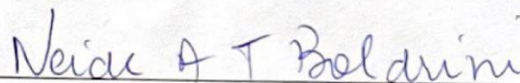
UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
Centro de Ciências da Saúde
Residência Médica

**CÂNCER DE COLO DO ÚTERO NA GRAVIDEZ - RELATOS DE DOIS CASOS E
REVISÃO DE LITERATURA**

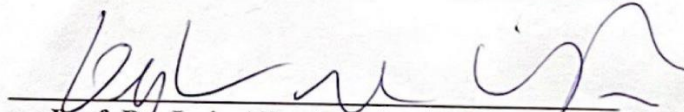
NATALIA VENTURIM MONERAT FAGUNDES

Monografia submetida ao Programa de Residência Médica de **GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA** do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo - como requisito para a conclusão do Programa de Residência Médica em **GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA**.

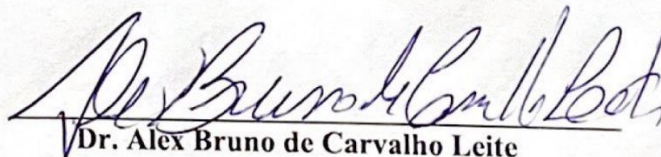
Aprovada em 24 de agosto de 2020.



Profª Drª Neide Aparecida Tosato Boldrini
Orientadora



Prof. Dr. Luiz Alberto Sobral Vieira Junior
Membro da banca



Dr. Alex Bruno de Carvalho Leite
Membro da banca

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por me sustentar nos dias difíceis nesta jornada.

A Prof.^a Dra. Neide Aparecida Tosato Boldrini, minha orientadora, por me ensinar e incentivar, contribuindo para a realização e conclusão deste trabalho.

Ao Marcel pela disponibilidade e por não medir esforços ao me ajudar.

Aos meus pais e minha irmã por sempre acreditarem em mim.

Aos meus professores do HUCAM pelos conselhos e por compartilhar seus ensinamentos.

As minhas companheiras Letícia, Erika, Tayana e Bianca, pela parceria e amizade que tornaram nossa residência mais leve.

“O sucesso nasce do querer, da determinação e persistência em se chegar a um objetivo. Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos, no mínimo fará coisas admiráveis.” (José de Alencar)

RESUMO

Introdução: O câncer do colo uterino é uma das neoplasias mais comuns na gestação, acometendo principalmente mulheres com múltiplos parceiros e com maior número de partos. Os fatores de risco possuem relação direta com a infecção pelo HPV, principalmente os subtipos 16 e 18. O tratamento das pacientes é individualizado levando em consideração a idade gestacional no momento do diagnóstico e do estadiamento da doença. **Objetivo:** O objetivo deste trabalho foi relatar dois casos de câncer de colo uterino em pacientes gestantes com desfechos distintos, reiterando a importância do papel da equipe multidisciplinar na orientação e conscientização das pacientes sobre as possibilidades de tratamento. **Metodologia:** Foi realizada uma pesquisa para revisão bibliográfica em bases de dados eletrônicos nacionais e internacionais, incluindo PUBMED, UpToDate e SciELO. Em sequência, realizados relatos de dois casos coletados na enfermaria de ginecologia do Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes. **Conclusão:** O câncer de colo uterino é a neoplasia mais comum de ser diagnosticada na gestação e ocorre em uma faixa etária de grande produtividade da mulher. Sendo o diagnóstico e o acompanhamento das gestantes eticamente desafiadores para a equipe médica, e cada caso deve ser tratado individualmente.

Palavras-chave: Câncer de Colo do Útero; Complicações Neoplásicas na Gravidez; Estadiamento de neoplasias

ABSTRACT

Introduction: Cervical cancer is one of the most common neoplasms in pregnancy, affecting mainly women with multiple partners and with a higher number of births. The risk factors are directly related to HPV infection, subtypes mostly 16 and 18. The treatment of patients is individualized, taking into account the gestational age at the time of diagnosis and stage of the disease. **Objective:** The objective of this study was to report two cases of cervical cancer in pregnant patients with different outcomes, reiterating the importance of the role of the multidisciplinary team in guiding and making patients aware of the possibilities of treatment. **Methodology:** A search was performed for bibliographic review in national and international electronic databases, including PUBMED, UpToDate, and SciELO. In sequence, reports were made of two cases collected in the gynecology ward of the Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes. **Conclusion:** Cervical cancer is the most common neoplasm to be diagnosed in pregnancy and occurs in an age group of high productivity of women. Being the diagnosis and monitoring of pregnant women ethically challenging for the medical team, and each case must be treated individually.

Keywords: Cervical Cancer; Neoplastic Complications in Pregnancy; Neoplasm staging

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 — Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2020 por sexo, exceto pele não melanoma	14
Figura 2 — Representação espacial das taxas ajustadas de incidência por 100 mil mulheres, estimadas para o ano de 2020, segundo Unidade da Federação (neoplasia maligna do colo do útero)	14
Figura 3 — Os dez tipos de papilomavírus humano (HPV) mais frequentemente detectados no câncer cervical invasivo (ICC) 1990-2010, por região	22
Figura 4 — O cisto Naboth	29
Figura 5 — Abordagem para câncer de colo do útero invasivo diagnosticado na gravidez.....	34
Figura 6 — Cesariana seguida de histerectomia radical	42
Figura 7 — Colposcopia do caso 01.....	50
Figura 8 — Ressonância magnética de pelve do caso 01.....	51
Figura 9 — Recém-nascido do caso 02	51
Figura 10 — Aborto terapêutico.....	53
Figura 11 — Incisão uterina para retirada de feto	54
Figura 12 — Ressonância magnética de pelve do caso 02.....	56

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 — Estimativas para o ano de 2020 das taxas brutas e ajustadas de incidência por 100 mil habitantes e do número de casos novos de câncer, segundo sexo e localização primária.....	16
Tabela 2 — Epidemiologia do câncer na gravidez.....	16
Tabela 3 — Papilomavírus humano: tipos de alto e baixo risco para causar câncer de colo do útero.....	20
Tabela 4 — Estadiamento do câncer de colo do útero	31
Tabela 5 — Traquelectomia radical vaginal durante a gravidez	37

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DANT – Doenças e agravos não transmissíveis

EUA – Estados Unidos da América

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

HPV – Papiloma Vírus Humano

HUCAM – Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes

IG – Idade Gestacional

NIC – Neoplasia Intraepitelial Cervical

QT – Quimioterapia

RNM – Ressonância Nuclear Magnética

RN – Recém-nascido

RT – Radioterapia

RX – Radiografia

TC – Tomografia Computadorizada

US – Ultrassonografia

UTIN – Unidade de Terapia Intensiva Neonatal

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	EPIDEMIOLOGIA	14
3	FATORES DE RISCO	19
4	PATOGÊNESE E HISTOPATOLOGIA	21
5	APRESENTAÇÃO CLÍNICA	25
6	DIAGNÓSTICO	26
7	DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	29
8	ESTADIAMENTO	31
9	MANEJO	35
9.1	IDADE GESTACIONAL MENOR QUE 22 A 25 SEMANAS	37
9.1.1	Estágio IA1	37
9.1.2	Estágio IA2 e IB1	38
9.1.3	Estágio IB2, IB3 ou II	39
9.2	IDADE GESTACIONAL DE 22 A 25 SEMANAS OU MAIS	40
9.2.1	Estágio IA e IB1	40
9.2.2	Estágio IB2 ou superior	41
9.3	ACOMPANHAMENTO DURANTE A GESTAÇÃO	41
10	O PARTO	42
11	TRATAMENTO DEFINITIVO	43
12	DOENÇA METASTÁTICA	45
13	QUIMIOTERÁPICOS NA GRAVIDEZ	46
14	VACINA DO HPV NA GRAVIDEZ	47
15	OBJETIVO	48
16	METODOLOGIA	49
17	RELATOS DE CASOS	50
17.1	RELATO DO CASO 01	50
17.2	RELATO DO CASO 02	53
18	DISCUSSÃO	58
19	CONCLUSÃO	60
20	REFERÊNCIAS	61

1 INTRODUÇÃO

As doenças e agravos não transmissíveis (DANT) passaram a ser as principais responsáveis pela morbidade e mortalidade da população no mundo, superando os agravos infecciosos. Em 2008, as DANT foram responsáveis por 36 milhões dos óbitos em todo o mundo, número esse que representa 63% do total, sendo que as doenças cardiovasculares foram responsáveis por 48% e o câncer por 21% (INCA, 2017).

O câncer é o principal problema de saúde pública no mundo e já está entre as quatro principais causas de morte antes dos 70 anos de idade na maioria dos países. Verifica-se uma mudança dos principais tipos de câncer observados nos países em desenvolvimento, com uma redução na ocorrência de cânceres associados a infecções e aumento daqueles associados à melhoria das condições socioeconômicas que promovem hábitos menos saudáveis, como a alimentação inadequada e o sedentarismo (INCA, 2019).

Dados publicados pela American Cancer Society mostram que em 2017 o câncer já era a segunda principal causa de morte nos Estados Unidos, atrás apenas das doenças cardíacas (SIEGEL; MILLER; JEMAL, 2020).

Um dos tipos mais comuns de câncer entre as mulheres é o de colo uterino. Sabe-se que o papiloma vírus humano (HPV) desempenha papel fundamental no desenvolvimento dessa patologia, sendo detectado em 99,7% dos casos diagnosticados. Os subtipos do HPV são responsáveis pela variação histológica do carcinoma, sendo 69% associados aos de células escamosas, e 25% ao adenocarcinoma (WALBOOMERS, 1999).

A incidência do câncer de colo do útero varia em diversas partes do mundo, sendo esse o quarto câncer mais comum em mulheres. Nota-se que em áreas com escassez de recursos, onde a triagem não é efetiva, centenas de milhares de mulheres são acometidas pelo câncer de colo do útero, enquanto nas regiões onde há triagem frequente, o número de casos é consideravelmente inferior (BRAY et al., 2018).

O câncer de colo uterino é uma das neoplasias ginecológicas associadas à gravidez mais diagnosticadas, considerando os casos diagnosticados durante o período gestacional ou até 12 meses de puerpério. Aproximadamente de 1 a 3% das

mulheres, quando diagnosticadas com câncer cervical, estão grávidas ou no período pós-parto (BEHAREE; SHI; WU, 2019).

Atualmente, os protocolos de tratamento de pacientes com câncer de colo do útero baseiam-se essencialmente em mulheres não-grávidas, o que requer uma individualização do tratamento em mulheres grávidas, considerando o estágio do câncer, desejo ou não de manter a gestação, idade gestacional e desenvolvimento fetal. Assim, faz-se necessária a participação de uma equipe multidisciplinar para fornecer às pacientes e seus familiares as melhores estratégias de terapia. (BEHAREE; SHI; WU, 2019; PERRONE et al., 2019).

Estudos identificaram maior incidência do agravo em gestações tardias. Entretanto, a raridade da condição ainda impossibilita a realização de grandes ensaios e estudos nesse grupo particular (PERRONE et al., 2019).

2 EPIDEMIOLOGIA

O câncer de colo do útero é o quarto tipo mais comum de câncer na população feminina em todo o mundo, sendo o câncer de pele do tipo não melanoma o de maior incidência. Só nos Estados Unidos, são estimados 13.800 novos casos da doença (SIEGEL; MILLER; JEMAL, 2020).

Já no Brasil, com exceção do câncer de pele não melanoma, o câncer de colo uterino apresenta-se como o terceiro tipo de câncer mais comum, com uma estimativa de 16.590 novos casos entre os anos 2020 e 2022, alcançando mortalidade de 6,17% (Figura 1) (INCA, 2019).

Localização Primária	Casos	%			Localização Primária	Casos	%
Próstata	65.840	29,2%	Homens	Mulheres	Mama feminina	66.280	29,7%
Cólon e reto	20.520	9,1%			Cólon e reto	20.470	9,2%
Traqueia, brônquio e pulmão	17.760	7,9%			Colo do útero	16.590	7,4%
Estômago	13.360	5,9%			Traqueia, brônquio e pulmão	12.440	5,6%
Cavidade oral	11.180	5,0%			Glândula tireoide	11.950	5,4%
Esôfago	8.690	3,9%			Estômago	7.870	3,5%
Bexiga	7.590	3,4%			Ovário	6.650	3,0%
Linfoma não Hodgkin	6.580	2,9%			Corpo do útero	6.540	2,9%
Laringe	6.470	2,9%			Linfoma não Hodgkin	5.450	2,4%
Leucemias	5.920	2,6%			Sistema nervoso central	5.220	2,3%

*Números arredondados para múltiplos de 10.

Figura 1 — Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2020 por sexo, exceto pele não melanoma*

Fonte: INCA Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro: INCA, 2019

As taxas de incidência e mortalidade da doença variam de acordo com a efetividade dos programas de triagem e da vacinação contra o HPV, mais eficazes em países desenvolvidos. Entretanto, o risco de infecção nesses locais, como Europa Ocidental, tem aumentado às custas das mudanças no comportamento sexual da população (INCA, 2017).

Devido à precariedade na assistência, há altos índices de mortalidade em regiões menos desenvolvidas, como a África Oriental com 42,7 óbitos a cada 100 mil casos, a Melanésia (33,3/100 mil) e a África do Norte (30,6/100 mil). Em contrapartida, as regiões com melhores condições de assistência possuem menores índices de mortalidade, como Austrália/Nova Zelândia e Ásia Ocidental que contam com 5,5 e 4,4 óbitos por 100 mil casos, respectivamente (INCA, 2017).

Dentro do Brasil, a Região Norte é a que possui estimativa de maior incidência do câncer de colo do útero para 2020, com 21,20 casos para cada 100 mil mulheres. Em seguida, aparecem o Nordeste e o Centro-Oeste com 17,62/100 mil e 15,92/100 mil respectivamente. As regiões com menor incidência no país são Sul, com 17,48/100 mil, e Sudeste com 12,01/100 mil (Figura 2), sendo que no Espírito Santo a estimativa é de 240 novos casos para o ano de 2020 e a taxa de 11,6 cada 100 mil mulheres (Tabela 1) (INCA, 2019).

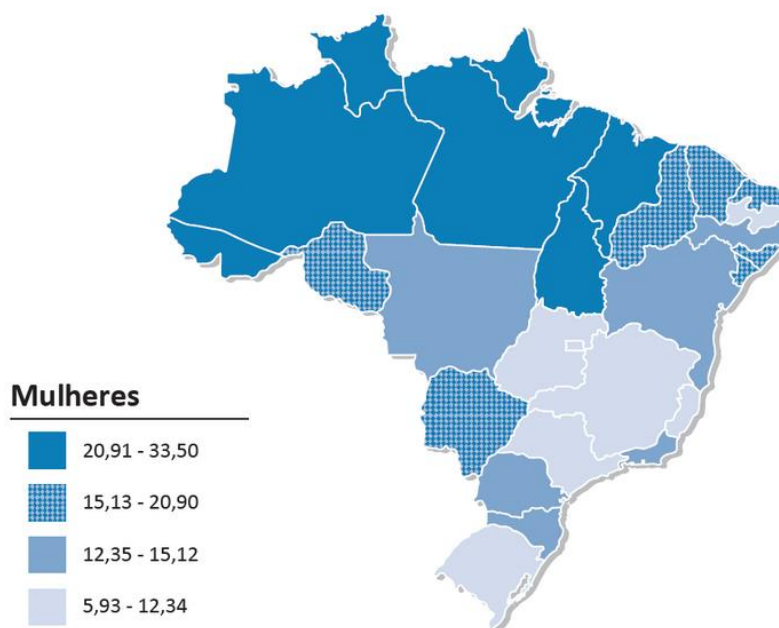


Figura 2 — Representação espacial das taxas ajustadas de incidência por 100 mil mulheres, estimadas para o ano de 2020, segundo Unidade da Federação (neoplasia maligna do colo do útero)
Fonte: INCA Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro: INCA, 2019

Localização Primária Neoplasia Maligna	Estimativa dos Casos Novos											
	Homens						Mulheres					
	Estados			Capitais			Estados			Capitais		
	Casos	Taxa Bruta	Taxa Ajustada	Casos	Taxa Bruta	Taxa Ajustada	Casos	Taxa Bruta	Taxa Ajustada	Casos	Taxa Bruta	Taxa Ajustada
Próstata	1.380	66,78	69,96	70	37,38	31,85	-	-	-	-	-	-
Mama feminina	-	-	-	-	-	-	790	37,89	32,82	80	39,57	31,83
Colo do útero	-	-	-	-	-	-	240	11,65	10,33	30	13,79	8,23
Traqueia, brônquio e pulmão	330	16,18	17,05	40	21,19	19,28	200	9,56	8,20	30	14,49	9,96
Cólon e reto	240	11,69	11,90	30	15,36	18,13	280	13,50	11,21	40	17,46	14,80
Estômago	260	12,62	10,76	**	7,17	6,59	130	6,22	4,61	**	7,10	4,62
Cavidade oral	240	11,55	11,87	20	12,33	9,73	60	2,80	2,04	**	4,91	4,85
Laringe	110	5,10	4,65	**	7,18	6,47	**	0,63	0,51	**	0,26	0,18
Bexiga	90	4,25	4,07	**	6,27	5,45	30	1,51	1,13	**	2,44	1,35
Esôfago	230	11,31	10,18	20	9,61	8,66	70	3,21	2,56	**	3,71	2,52
Ovário	-	-	-	-	-	-	100	4,93	3,94	**	6,84	4,91
Linfoma de Hodgkin	30	1,55	1,50	**	2,40	2,05	**	0,75	0,65	**	0,37	0,34
Linfoma não Hodgkin	100	4,97	4,79	**	8,13	7,23	70	3,58	2,56	**	4,43	3,29
Glândula tireoide	**	0,64	0,64	**	0,41	0,27	210	9,92	8,01	**	6,05	4,03
Sistema nervoso central	140	6,63	6,98	**	7,23	6,52	120	5,55	5,22	**	5,93	4,31
Leucemias	100	4,90	4,90	**	5,45	4,91	80	4,02	3,52	**	4,13	3,67
Corpo do útero	-	-	-	-	-	-	80	3,96	3,48	**	7,71	5,18
Pele melanoma	30	1,42	1,36	**	1,69	1,65	40	2,06	1,58	**	2,34	1,32
Outras localizações	780	37,92	36,09	110	59,58	57,79	600	29,13	22,36	40	21,49	16,35
Todas as neoplasias, exceto pele não melanoma	4.070	197,28	217,53	380	209,64	169,22	3.120	150,32	119,99	350	170,98	95,29
Pele não melanoma	1.480	71,54	-	40	21,27	-	2.210	106,34	-	**	6,68	-
Todas as neoplasias	5.550	269,02	-	420	231,70	-	5.330	256,79	-	360	175,87	-

* População padrão mundial (1960). / *Números arredondados para múltiplos de 10. / **Número de casos menor que 20.

Tabela 1 — Estimativas para o ano de 2020 das taxas brutas e ajustadas de incidência por 100 mil habitantes e do número de casos novos de câncer, segundo sexo e localização primária*

Fonte: INCA Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro: INCA, 2019

Comumente, o câncer de colo uterino acomete mulheres com idade acima de 35 anos, sendo o pico de incidência entre 45 e 49 anos. Entretanto, observa-se o aumento da ocorrência da doença em mulheres mais jovens, com óbitos em plena idade produtiva (MENDONÇA et al., 2008).

Uma pesquisa evidenciou que há variação na mortalidade associada ao câncer de colo do útero dentre os diferentes grupos raciais dos EUA, onde há 10,1 de mortes para cada 100 mil mulheres negras contra 4,7 para cada 100 mil mulheres brancas (BEAVIS, Anna L; GRAVITT, Patti E; ROSITCH, Anne F, 2020).

Outro estudo feito entre os anos de 2000 e 2009 nos Estados Unidos utilizando os dados sobre a incidência de câncer de colo de útero padronizados por idade e corrigidas por histerectomia calculados a partir dos registros do National Cancer

Institute, mostraram que as taxas absolutas e os padrões específicos de idade da incidência de câncer cervical variaram de acordo com a raça. Entre as mulheres brancas, o pico de incidência de câncer do colo do útero ocorreu entre 65 e 69 anos (taxa corrigida de 24,7 por 100.000), idade em que a taxa corrigida foi 83% maior que a não corrigida (ROSITCH; NOWAK; GRAVITT, 2014).

Albright e Wenstrom publicaram em 2016 estudo apresentando o câncer de colo do útero como a segunda neoplasia ginecológica mais incidente em grávidas (Tabela 2) (ALBRIGHT; WENSTROM, 2016). Já em estudos mais recentes, o câncer de colo uterino aparece como o mais comum dentre os tumores malignos ginecológicos na gravidez, representando 71,6%. Em seguida, aparece o câncer de ovário com 7,0%. Na China, há 4 casos de gravidez com câncer de colo de útero em 100 mil portadoras desse câncer (BEHAREE; SHI; WU, 2019).

Tipos de câncer	Incidência na gravidez por 100 mil gestações
<u>Canceres Ginecológicos</u>	10- 30
Mama	10- 30
Colo do útero	10- 12
Ovários	0,6- 5,2
<u>Outros tipos de Canceres</u>	
Hematológico – Linfoma e Leucemia	13 - 16
Tireoide	02 - 14
Melanoma	2,8 -8,7
Cólon	2,8-7,7

Tabela 2 — Epidemiologia do câncer na gravidez

Fonte: Adaptado de ALBRIGHT, Catherine M; WENSTROM, Katharine D. Malignancies in pregnancy. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology, EUA, v. 33, p. 12-18, Mai 2016.

Acredita-se que o alto índice de câncer cervical na gravidez seja decorrente não apenas as taxas mais altas de câncer em geral, mas também na prorrogação da gravidez para a terceira ou quarta década de vida por um número cada vez maior de mulheres (ALBRIGHT; WENSTROM, 2016).

Nos grandes centros de referência em câncer, cerca de 1% das mulheres com carcinoma do colo do útero estão grávidas no momento do diagnóstico (CREASMAN, 2001).

Estudos mostram que a chance de mulheres grávidas serem diagnosticadas nos estágios iniciais é três vezes maior do que a chance entre os controles. Isso se deve à realização de testes citológicos cervicais, que fazem parte da rotina do acompanhamento pré-natal, sendo essa uma oportunidade adicional para rastreamento e vigilância da neoplasia (GONCALVES et al., 2009; BEHAREE; SHI; WU, 2019).

Em relação à paridade em pacientes com câncer, a média nas gestantes foi de 5,4, enquanto em pacientes de uma faixa etária semelhante e que não estavam grávidas, a média da paridade foi de 3,5. Com o aumento da paridade, não foram encontradas lesões mais avançadas, demonstrando que esse fator não influenciou no prognóstico (CREASMAN, 2001).

3 FATORES DE RISCO

O câncer de colo do útero é causado principalmente por infecção pelo HPV, portanto os fatores de risco para se desenvolver a neoplasia estão relacionados a situações onde se tem maiores chances de contrair o vírus. Por esse motivo, infecções prévias pelo HPV, múltiplos parceiros sexuais e história de infecções sexualmente transmissíveis contribuem para o desenvolvimento do câncer de colo uterino (International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, 2007).

Sabe-se que o início das atividades sexuais entre 18 a 20 anos aumentam em 1,5 vezes a chance de desenvolver câncer de colo uterino quando comparadas as mulheres as que iniciam após 21 anos ou mais (International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, 2007).

O indivíduo com imunossupressão por HIV, também é considerado grupo de risco, devido maior probabilidade de infecção e persistência do HPV quando comparado ao indivíduo imunocompetente (NYAGOL et al., 2006).

A coinfeção do HPV com o HIV pode potencializar a oncogênese em nível molecular. Estudos sugerem que a proteína TAT codificada pelo HIV pode influenciar na expressão de duas proteínas do HPV, além de promover instabilidade na barreira epitelial da mucosa, potencializando a capacidade dos virions de entrar no epitélio e estabelecer a infecção (NYAGOL et al., 2006).

Baixo nível socioeconômico também parece estar relacionado a um risco aumentado de câncer de colo de útero como mostra um estudo feito no Estados Unidos entre 1988 e 1992. Mulheres que vivem em comunidades com alto nível de pobreza tem 71% maior de chance de mortalidade (YOO, Wonsuk *et al.* 2017).

Um levantamento de dados de 24 estudos epidemiológicos evidenciou que entre as mulheres que utilizavam contraceptivos orais o risco de câncer cervical aumentou com o maior tempo de uso. E após 10 anos do término o risco é semelhante as mulheres que nunca fizeram uso de contraceptivo orais. Este mesmo estudo estimou que o uso de contraceptivos orais dos 20 anos aos 30 anos, aumentaria a incidência cumulativa de câncer cervical invasivo aos 50 anos, de 7,3 a 8,3 por 1.000 nos países em desenvolvimento e de 3,8 a 4,5 por 1000 nos países desenvolvidos (International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer et al, 2007).

O uso de contraceptivos orais aumentou o risco tanto para câncer cervical de células escamosas quanto para adenocarcinoma (GREEN et al., 2003).

A progressão do câncer de colo uterino na gestação ainda é controversa. Alguns estudos sugerem que os níveis de estrogênio, progesterona e gonadotrofina coriônica durante a gravidez estão relacionados a infecção pelo HPV 16 e 18, o que indiretamente sugere que a gestação pode acelerar a progressão do câncer de colo de útero (BEHAREE; SHI; WU, 2019).

Um estudo que analisou 44 mulheres grávidas com carcinoma de colo do útero comparadas com 44 controles, onde os critérios de correspondência foram: idade, estágio da doença, tipo de tumor, modalidade de tratamento e período de tratamento, mostrou que não foram observadas diferenças na prevalência e tipo de complicações precoces nos grupos comparados (VAN DER VANGE et al., 1995).

4 PATOGÊNESE E HISTOPATOLOGIA

As evidências que ligam o HPV ao carcinoma cervical são extensas. A maioria dos casos de câncer do colo do útero são atribuíveis à infecção pelo HPV. Um apanhado de 11 estudos envolvendo 1918 mulheres com câncer de colo de útero e 1928 casos controle de 9 países diferentes mostrou que o DNA do HPV foi encontrado em 90% das mulheres com câncer cervical e 13% dos controles. Sabe-se que 50% dos cânceres cervicais são causados pelo HPV 16, e 20% pelo HPV 18. Estima-se que os tipos 31, 33, 45, 52 e 58 causem mais 19% dos cânceres de colo de útero (FRANCO; DUARTE-FRANCO; FERENCZY, 2001).

Existe uma separação dos tipos de HPV com base no risco associado ao câncer de colo do útero. Os de alto risco constituem os tipos: 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 e 68, os de baixo risco: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72 e 81 (Tabela 3). Vale ressaltar que nem todas as infecções causadas pelos HPV 16 e 18 evoluem para câncer, pois dos tipos de HPV oncogênico, existem variantes associadas a diferentes potenciais oncogênicos (MUÑOZ et al., 2003).

Classificação Epidemiológica	
<u>Alto Risco</u>	<u>Baixo Risco</u>
16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81

Tabela 3 — Papilomavírus humano: tipos de alto e baixo risco para causar câncer de colo do útero
 Fonte: Adaptado de MUÑOZ, Nubia et al. Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer. The New England Journal of Medicine, v. 348, p. 518-527, Fev. 2003.

A maior parte das infecções por HPV, incluindo aquelas com genótipos cancerígenos, geralmente desaparecem em 12 meses. Durante a infecção cervical pelo HPV, anormalidades citológicas de baixo grau podem ser clinicamente detectáveis na triagem, mas geralmente são transitórias. No entanto, infecções carcinogênicas pelo HPV que persistem por mais de 12 meses aumentam a probabilidade de lesões pré-cancerosas ou cancerígenas, embora não há progressão de todas as infecções persistentes (RODRIGUEZ et al., 2008).

Em um estudo prospectivo, 21% dos pacientes com infecções por HPV altamente oncogênicas persistentes por 12 meses desenvolveram NIC 2 ou mais, após 30 meses de acompanhamento. Porém, mesmo para mulheres que desenvolvem NIC, a regressão da lesão é frequente (RODRIGUEZ et al., 2008). Em uma análise de mulheres de 13 a 24 anos com NIC 2, 38% tiveram regressão em um ano, 63% no segundo ano e 68% no terceiro ano (MOSCICKI et al., 2010).

Mais de 50% das novas infecções por HPV são extintas em 6 a 18 meses, e 80 a 90% terão resolução em dois a cinco anos. Infecções transitórias são comuns em mulheres jovens onde a duração média da infecção por HPV é de 8 a 13 meses. Não se pode afirmar se as mulheres portadoras de HPV se tornam realmente negativas por eliminação do vírus, ou se este fica em um estado latente (RODRIGUEZ et al., 2008).

O HPV 16 foi o tipo mais comum em todas as regiões (variando de 52% na África a 67% na Ásia Ocidental / Central) e o HPV 18 o segundo tipo mais comum (variando de 14% na Ásia Oriental a 20% na Oceania). O terceiro ao oitavo tipos mais comuns de HPV foram quase sempre o HPV 31, 33, 35, 45, 52 e 58, embora sua importância relativa fosse diferente por regiões (Figura 3) (LI et al., 2011).

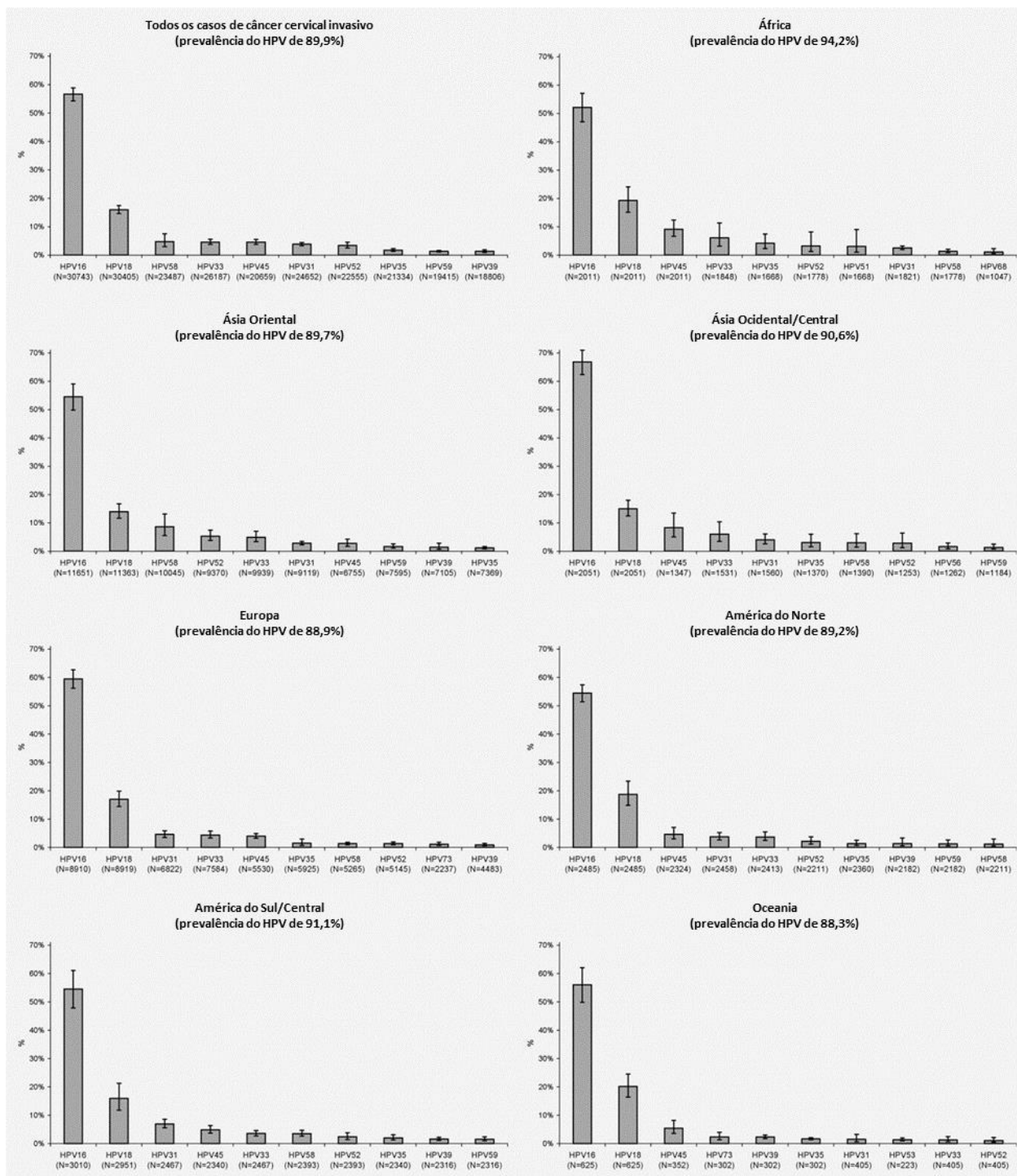


Figura 3 — Os dez tipos de papilomavírus humano (HPV) mais frequentemente detectados no câncer cervical invasivo (ICC) 1990-2010, por região. Abreviação: N: número de casos testados para o tipo de HPV especificado.

Fonte: Adaptado de LI, Ni et al. Distribution of the type of human papillomavirus in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: variation by geographic region, histological type and year of publication. International journal of cancer, v. 128, p. 927-935, 15 Feb 2011.

A proporção dos subtipos causadores de carcinoma de células escamosas é diferente quando comparada com a do adenocarcinoma. Uma metanálise que analisou os dados de prevalência específicos do tipo HPV publicados de 1990 a 2010, com 30.848 casos de câncer de colo de útero, mostrou que a distribuição dos subtipos de HPV foram (LI et al., 2011):

- Carcinoma de células escamosas – HPV 16 (59,3% dos casos), HPV 18 (13%), HPV 33 (5%), HPV 45 (4%);
- Adenocarcinoma – HPV 16 (36,3%), HPV 18 (36,8%), HPV 45 (5%), HPV 31 (2%), HPV 33 (2%).

A incidência de adenocarcinoma cervical invasivo sofreu acréscimo nos últimos 35 anos, com aumento no número de casos em 32%, sendo que 16% eram do subtipo adenoescamoso. Diversos fatores causais foram sugeridos para explicar essa tendência, como o aumento da prevalência de variantes específicas do HPV 16 e 18 associadas mais ao adenocarcinoma do que ao carcinoma espinocelular e a exposição a estrogênios tanto endógenos quanto exógenos. Outra hipótese é que a triagem de citologia cervical pode detectar melhor o carcinoma escamoso in situ do que o adenocarcinoma in situ, pois essas lesões geralmente estão no canal endocervical, que podem ser de difícil coleta (SMITH, H O, 2000).

Os tumores adenoescamosos tem diferenciação glandular e escamosa, podendo estar associados a um resultado pior do que o câncer de células escamosas ou adenocarcinomas isoladamente. Carcinomas neuroendócrinos ou de pequenas células são menos frequentes (SMITH, H O, 2020).

5 APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Os sinais e sintomas do câncer cervical dependem do estágio e do tamanho da lesão, e durante o exame de triagem também podem ser identificadas algumas alterações que sugerem a presença da doença (PERRONE et al., 2019).

As pacientes com câncer de colo uterino em estágio I são frequentemente assintomáticas no momento do diagnóstico. Quando apresentam sintomas, relatam conteúdo vaginal amarelado, com odor fétido ou acompanhado de sangue, além de sangramento pós coito e dor inespecífica em hipogástrio. Pacientes que estão em estágios avançados podem relatar dor lombar, hematúria, alterações na micção e no hábito intestinal (PERRONE et al., 2019; GUNGORDUK et al., 2015).

Muitos dos sintomas podem ser confundidos com queixas típicas da gravidez, entre elas: sangramento vaginal pós coito, corrimento vaginal, dor pélvica, dor em flancos e falta de ar. O sangramento vaginal é o sintoma mais presente na gravidez, acontecendo em 50% dos casos (PERRONE et al., 2019; GONCALVES et al., 2009; GUNGORDUK et al., 2015).

Em duas series de estudos realizados que avaliaram um total de 68 pacientes, todas com câncer em estágio IA e 50% daquelas com carcinoma em estágio IB eram assintomáticas no momento do diagnóstico, tendo sua doença detectada pela triagem. As pacientes sintomáticas que apresentavam a doença no estágio IB exibiram sangramento ou corrimento vaginal anormal, descarga purulenta; em estágios avançados, apresentavam dor pélvica, dor nas pernas do tipo ciática, dor no flanco, anemia crônica e dispneia (PERRONE et al., 2019).

6 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de carcinoma cervical é fundamentado nos sintomas, achados clínicos, inspeção do colo de útero, exame citológico, biópsia direcionada e exames de imagem (GONCALVES et al., 2009).

O rastreamento do câncer do colo uterino teve início com o teste de Papanicolau, por coleta de material da ectocérvice e endocérvice. Os países que adotaram esse exame como triagem, apresentaram redução da incidência e da mortalidade por este tipo de câncer. Além do teste de Papanicolau, existem os testes para identificar as cepas de alto risco do HPV, que são as principais na patogênese do câncer do colo do útero (INCA, 2019).

No Brasil o rastreio pelo Papanicolau é oferecido às mulheres na faixa etária de 25 a 64 anos e que já tiveram atividade sexual, a priorização desta faixa etária como população-alvo deve-se pela maior ocorrência das lesões de alto grau e por maiores chances de tratamento efetivo a fim de evitar a evolução para o câncer (INCA, 2019).

De acordo com a OMS antes dos 25 anos prevalecem as lesões de baixo grau, que regredirão espontaneamente na maioria dos casos. Portanto, podem ser apenas acompanhadas conforme recomendações clínicas. Após os 65 anos, a mulher que acompanhou com exames preventivos regularmente com resultados normais, o risco de desenvolver câncer é reduzido devido sua evolução lenta, por isso não se recomenda manter a coleta (INCA, 2019).

Na população-alvo, recomenda-se pela OMS que o exame seja realizado a cada três anos, após dois exames consecutivos com resultados normais com um intervalo de um ano. A repetição em um ano após o primeiro teste visa diminuir a possibilidade de um resultado falso-negativo na primeira rodada do rastreamento (INCA, 2019).

Em portadoras do vírus HIV ou imunodeprimidas, devido a maior vulnerabilidade para as lesões precursoras do câncer do colo do útero, o Papanicolau deve ser realizado logo após o início da atividade sexual, com periodicidade anual após dois exames normais consecutivos realizados com intervalo de seis meses (INCA, 2019).

O exame citológico nas gestantes é realizado apenas com a coleta de material da ectocérvice, pois a coleta da endocérvice aumenta o risco de interrupção da gravidez. Este exame pode ser realizado em qualquer idade gestacional (LA RUSSA; R JEYARAJAH, 2016).

A inspeção do colo uterino pode ser de aparência normal ou já apresentar lesão cervical visível; tumores grandes podem ocupar completamente o colo do útero. As lesões exofíticas, friáveis e necróticas são consideradas suspeitas. Estas requerem investigação adicional e devem ser biopsiadas independentemente de resultados citológicos anteriores benignos (LA RUSSA; R JEYARAJAH, 2016).

O câncer geralmente tem origem na zona de transformação, podendo a lesão ser em forma de ulcera superficial, tumor exofítico no ectocérvice ou infiltração do endocérvice. O Adenocarcinoma surge no epitélio glandular do endocervice, já o epidermoide predominantemente na junção escamo-colunar (ALEIXO NETO, 1991).

No exame pélvico completo, realiza-se o exame retovaginal com avaliação do tamanho do tumor, envolvimento vaginal e dos paramétrios, que é necessário para o estadiamento do câncer cervical. Os linfonodos inguinais e supraclaviculares também devem ser avaliados (PARTRIDGE, Edward E *et al.* 2010).

Com resultado citológico anormal, deve-se realizar a colposcopia, que irá identificar as áreas suspeitas de lesões neoplásicas, e indica o local mais apropriado para uma biopsia. A colposcopia permite descartar ou confirmar a presença de microinvasão ou invasão estromal, determinando o tipo de tratamento e se deve ser realizado antes ou após o parto (GONCALVES *et al.*, 2009).

Na gravidez a colposcopia deve ser realizada por um profissional experiente em reconhecer as alterações típicas da gravidez e as do câncer. O aumento do volume cervical, o edema estromal e hiperplasia do epitélio glandular gera uma maior produção de muco que podem prejudicar o exame. O aumento da vascularização do colo uterino durante a gestação causa uma reação exagerada quando o ácido acético entra em contato com o epitélio metaplásico, o que pode levar a suspeita errônea de lesão mais grave. As lesões cervicais neoplásicas no início da gravidez podem ser confundidas com alterações benignas, como a eversão da junção escamocolunar (PERRONE *et al.*, 2019; GONCALVES *et al.*, 2009).

A biópsia cervical na gestação pode ser realizada sem apresentar risco significativo. Quando há lesão visível, a biópsia é no local mais suspeito com cuidado

para evitar as áreas com necrose. Se houver sangramento após a biopsia pode ser realizado uso de sutura ou solução de Monsel. Ocorrências de outras complicações, como trabalho de parto prematuro e amniorrexe são raras nas biopsias (PERRONE et al., 2019; GONCALVES et al., 2009).

A conização durante a gravidez é indicada apenas se suspeita de invasão, pois, se o diagnóstico for confirmado irá alterar o tempo ou o modo de parto. Esta deve ser realizada entre 14 e 20 semanas de gestação. Caso contrário, é adiada para no mínimo quatro semanas após parto, a fim de evitar possíveis complicações da gravidez e risco de hemorragia (PERRONE et al., 2019; GONCALVES et al., 2009).

A maior parte das lesões nas mulheres grávidas estão localizadas na ectocérvice, pois ocorre uma eversão da junção escamocolunar o que facilita o procedimento da conização. A princípio basta a realização de um cone curto, uma amostra em forma de moeda, já que esse procedimento não é realizado com finalidade de tratamento e sim como um método diagnóstico. Esse tipo de amostra minimiza o risco de complicações como hemorragia (5% no primeiro e segundo trimestre e 10% no terceiro), aborto (25%), trabalho de parto prematuro (12%) e infecção (2%). A morte fetal é incomum sendo atribuída a corioamnionite. Um estudo que avaliou as conizações realizadas em 180 mulheres grávidas a perda fetal possivelmente ou provavelmente relacionada ao procedimento ocorreu em oito (4,5%) gestações. Três das oito perdas fetais ocorreram antes das 14 semanas de gestação e uma a quatro semanas após a conização. Treze mulheres (7,2 por cento) perderam mais de 500 ml de sangue, 11 das quais estavam no terceiro trimestre (PERRONE et al., 2019).

Caso uma conização verdadeira precise ser feita deve-se realizar uma cerclagem imediatamente após a conização (PERRONE et al., 2019).

7 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial do câncer do colo do útero abrange outras condições que resultam em sangramento vaginal irregular, corrimento vaginal ou lesão cervical visível (BEHAREE; SHI; WU, 2019).

Variantes normais do colo uterino e tumores benignos devem ser investigados, seja pela visualização direta do colo ou pela biopsia. Estes tumores podem levar a cervicite, dispareunia e sangramento pós-coito, que é a apresentação mais específica do câncer do colo do útero (LAUFER, 2020).

Dentre as possibilidades temos os cistos no colo uterino, como os cistos de Naboth, são cistos de retenção de material mucoide (Figura 4). Eles variam de tamanho, podem ser translúcidos ou opacos. Geralmente são assintomáticos, porém podem causar sensação de plenitude na vagina. Se o diagnóstico for duvidoso, pode realizar biopsia e enviar para avaliação patológica (LAUFER, 2020).



Figura 4 — O cisto de Naboth (a área elevada entre as linhas A + B) tem uma tonalidade amarela e é coberto por capilares aumentados

Fonte: UpToDate 2020.

https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=OBGYN%2F73788~OBGYN%2F53598&topicKey=OBGYN%2F5428&search=Benign%20cervical%20lesions%20and%20congenital%20anomalies%20of%20the%20cervix&rank=1~150&source=see_link

Os cistos mesonéfricos são resquícios microscópicos do ducto de Wolff, e raramente são maiores que 2,5 cm. Pólipos, ectrópio e úlceras relacionadas com as

infecções sexualmente transmissíveis também podem ser semelhantes aos tumores (LAUFER, 2020).

8 ESTADIAMENTO

O estadiamento preciso é fundamental para o aconselhamento da paciente e o planejamento do tratamento. As principais vias de disseminação do câncer de colo uterino são por extensão direta e por via linfática. O acometimento direto invade paramétrios, vagina, útero e órgãos adjacentes como bexiga e reto. Por via linfática se espalha por linfonodos regionais como obturador, ilíaco externo e interno e para aórticos. As metástases a distância ocorrem para os pulmões, fígado e ossos. Disseminação por via hematogênica é um evento tardio (BHATLA et al., 2018). O câncer de colo do útero não é conhecido por causar metástase em feto e placenta (MCCORMICK; PETERSON, 2018).

Antes o estadiamento instituído pela FIGO era baseado principalmente em exame clínico, porém, uma revisão em 2018 passou a permitir que exames de imagem e achados patológicos quando disponíveis auxiliariam no estadiamento, conforme mostrado na Tabela 4 (BHATLA et al., 2018). Sugere-se ponderação quanto a solicitação de exames complementares para o estadiamento em gestantes, pois deve-se considerar a exposição fetal à radiação (PERRONE et al., 2019).

IA1	Medida de invasão do estroma <3 mm em profundidade.
IA2	Medida de invasão do estroma ≥3 mm e <5 mm em profundidade.
IB	Carcinoma invasivo com invasão profunda mais profunda ≥5 mm (maior que o estágio IA), lesão limitada ao colo do útero.
IB1	Carcinoma invasivo ≥5 mm em profundidade de invasão estromal e <2 cm em maior dimensão.
IB2	Carcinoma invasivo ≥2 cm e <4 cm na maior dimensão.
IB3	Carcinoma invasivo ≥4 cm na maior dimensão.
II	O carcinoma invade além do útero, mas não se estendeu para o terço inferior da vagina ou para a parede pélvica. Envolvimento do IIA limitado aos dois terços superiores da vagina, sem envolvimento parametrial.
IIA1	Carcinoma invasivo <4 cm em maior dimensão.
IIA2	Carcinoma invasivo ≥4 cm em maior dimensão.
IIB	Com envolvimento parametrial, mas não até a parede pélvica.
III	O carcinoma envolve o terço inferior da vagina e/ou se estende até a parede pélvica e/ou causa hidronefrose ou não funcionamento do rim e/ou envolve pélvica e/ou para-aórtica.
IIIA	O carcinoma envolve o terço inferior da vagina, sem extensão para a parede pélvica.
IIIB	Extensão da parede pélvica e/ou hidronefrose ou rim não funcionante (a menos que seja conhecida por outra causa).
IIIC	Envolvimento da pelve e/ou gânglios linfáticos para-aórticos, independentemente do tamanho e extensão do tumor.
IIIC1	Apenas metástase linfonodal pélvica.
IIIC2	Para-aórtico metástase linfonodal.
IV	O carcinoma se estendeu além da pelve verdadeira ou envolveu (comprovada por biópsia) a mucosa da bexiga ou do reto. (edema bolhoso, como tal, não permite que um caso seja atribuído ao estágio IV).
IVA	Espalhe para os órgãos pélvicos adjacentes.
IVB	Espalhe para órgãos distantes.
Em caso de dúvida, o escalonamento inferior deve ser atribuído. Exames de imagem e patologia podem ser utilizados, quando disponíveis, para complementar os achados clínicos em relação ao tamanho e à extensão do tumor, em todas as etapas. O envolvimento dos espaços vasculares/linfáticos não altera o estadiamento. A extensão lateral da lesão não é mais considerada. Adicionar a notação de i (imagens) e p (patologia) para indicar os achados que são usados para alocar o caso para o estágio IIIC. Exemplo: se a imagem indica comprometimento pélvico, metástase linfonodal, a alocação de estágio seria estágio IIIC _i , e se confirmada por achados patológicos, seria estágio IIIC _{ip} . O tipo de imagem e a técnica de modalidade ou patologia usada devem sempre ser documentados.	

Tabela 4: Estadiamento do câncer de colo do útero (Boldrini et al,2019, adaptado de Bhatla et al, 2018)

Os estudos de imagem sugeridos para o estadiamento do câncer em vigência da gravidez são: RX de tórax com proteção abdominal ou TC do tórax, quando se suspeita de metástases pulmonares. Se houver invasão de trato urinário, abdômen e pelve podem ser visualizados com ressonância magnética para avaliar o tamanho do tumor, bem como envolvimento de vagina, estroma, paramétrios e linfonodos. Pode também, se necessário ser realizados cistoscopia e proctoscopia (MCCORMICK; PETERSON, 2018).

No estágio IA onde o tamanho da lesão do câncer de colo do útero é menor que 1 cm, e a doença extracervical é improvável, a imagem radiográfica de rotina do trato urinário pode ser omitida. Em estágio IB1, IB2 ou doença mais avançada e / ou histologia de alto risco (adenocarcinoma, carcinoma de pequenas células), o trato urinário deve sempre ser visualizado com ultrassonografia ou ressonância magnética para descartar a doença em estágio IIIB. As imagens adicionais do abdome e da pelve são extremamente úteis para o aconselhamento e a formulação de um plano de manejo (PERRONE et al., 2019).

A RNM é usada para avaliar o volume do tumor e a disseminação para órgãos adjacentes e linfonodos. Para a avaliação do tamanho do tumor, a precisão geral da RNM é de 93% e o valor preditivo negativo para invasão dos paramétrios é superior a 95%. Em pequenas metástases nodais, a precisão da RNM convencional é baixa; no entanto, uma vez que o diâmetro do linfonodo é maior que 1 cm, a sensibilidade e a especificidade da RNM são de 62 a 89 por cento e 88 a 91 por cento, respectivamente (PERRONE et al., 2019).

Nas mulheres com tumor localmente avançado, a RNM é capaz de detectar o envolvimento de paramétrios, bexiga e vagina. Para isso se utiliza sequências em T2; no entanto, a intensidade do sinal não correlaciona com o grau do tumor. Nas gestantes submetidas a quimioterapia neoadjuvante a RNM realizada a cada 4 semanas até a 30ª semana possui o intuito de monitorar a resposta ao tratamento (LA RUSSA; R JEYARAJAH, 2016).

Em pacientes que desejam manter a gestação, porém possuem maior risco de metástase em linfonodos, o estadiamento pela linfadenectomia por via extraperitoneal ou laparoscópica pode fornecer as informações mais precisas sobre o status da doença. Esta informação é importante, pois as pacientes diagnosticadas com doença de alto risco (linfonodo positivo) devem ser aconselhadas sobre a importância de

iniciar a terapia definitiva imediata. Há relatos de casos de pacientes com câncer cervical em estágio inicial submetidos a linfadenectomia laparoscópica bem sucedida durante a gravidez que sugerem a viabilidade dessa abordagem, embora a decisão dependa da preferência e experiência do cirurgião (PERRONE et al., 2019).

9 MANEJO

No momento do diagnóstico 1 a 3% das mulheres diagnosticadas com câncer do colo uterino estão grávidas ou no pós-parto. Aproximadamente metade desses casos são diagnosticados no pré-natal. A escolha sobre o momento do tratamento e o parto requerem uma consideração cuidadosa do estágio da doença, da idade gestacional do diagnóstico e da decisão da mulher e da sua família em relação a gravidez (NGUYEN; MONTZ; BRISTOW, 2000).

Na doença pré-invasiva, o tratamento deve ser adiado para seis a oito semanas após o parto (ACKERMANN et al., 2006), mesmo quando de alto grau, pois o risco de progressão para carcinoma invasivo durante a gravidez é pequeno (0 a 0,4%), podendo até ocorrer a regressão da lesão evitando assim necessidade de excisão. Não se pode afirmar que a via de parto altera a progressão da doença, então esta deve se basear com indicações obstétricas (AHDOOT et al., 1998).

No diagnóstico de câncer cervical invasivo uma abordagem individualizada é essencial, pois leva-se em consideração os desejos principalmente da gestante em relação à manutenção desta gravidez. (BEHAREE; SHI; WU, 2019).

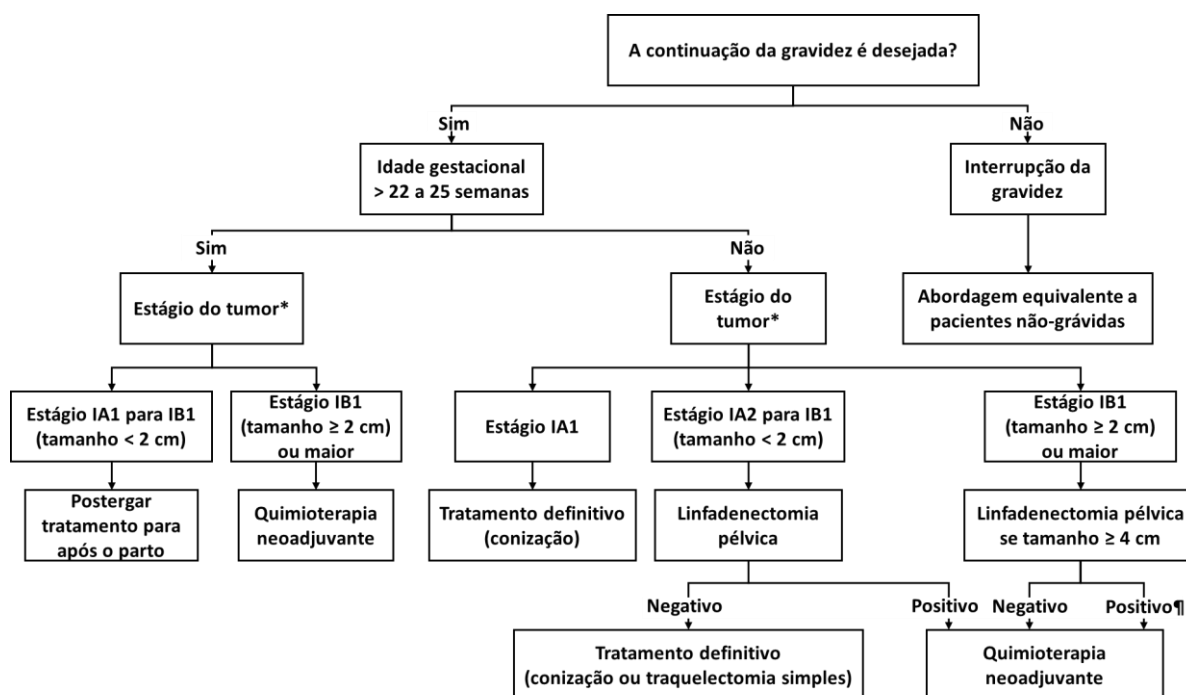


Figura 5 — Abordagem para câncer de colo do útero invasivo diagnosticado na gravidez

Fonte: Adaptado de UpToDate 2020.

https://www.uptodate.com/contents/image?topicKey=4805&search=cervical%20cancer%20in%20pregnancy&source=outline_link&imageKey=ONC%2F95038&sp=0

O tratamento deve se apoiar nas seguintes condições:

- Metástases linfonodais documentadas
- Progressão da doença durante a gravidez
- Escolha da paciente para interromper a gravidez

Quando se opta pela interrupção da gravidez no estágio inicial (estágio IA2 a IB2), o procedimento deve ser feito no primeiro trimestre. Recomendamos histerectomia radical com o feto in situ e com preservação dos ovários sempre que possível (PERRONE et al., 2019; LA RUSSA; R JEYARAJAH, 2016).

As pacientes com estágio avançado (estágio IB2 a IVA), têm uma taxa de recorrência mais alta e pior sobrevida do que aquelas com doença em estágio inicial. Após a cirurgia, a taxa de recidiva é de pelo menos 30%, e as taxas de sobrevida em cinco anos variam de 80% para a doença em estágio IB e 30% para a doença em estágio III (ROTMAN et al., 2006).

Antes da radioterapia indicamos o esvaziamento uterino, principalmente se o feto tiver mais de 20 semanas de gestação, pois a radiação nem sempre é letal ao feto e possui efeito teratogênico. Quando a radioterapia é realizada com o feto intraútero em gestações menores de 20 semanas, normalmente o aborto espontâneo ocorre entre 4 a 6 semanas. Se a interrupção não for realizada antes da radioterapia, e o tratamento não resultar em aborto espontâneo, intervenção pode ser realizada posteriormente, de acordo com a condição clínica e se for permitida pelos estatutos locais (PERRONE et al., 2019).

Nas mulheres que decidem por manter a gestação, a conduta deve ser individualizada, considerando-se o estágio da doença, as opções de tratamento, as preferências do paciente e da viabilidade fetal. Esses casos requerem a participação de uma equipe multidisciplinar com oncologista ginecológico, ginecologista, neonatologista e suporte psicossocial durante todo o seguimento (AMANT et al., 2014).

9.1 IDADE GESTACIONAL MENOR QUE 22 A 25 SEMANAS

Com a idade gestacional menor que 22 a 25 semanas as pacientes podem ser submetidas a linfadenectomia. Estudos sugerem que o procedimento pode ser realizado no primeiro e segundo trimestre sem maiores riscos e complicações (BOTHÁ; RAJARAM; KARUNARATNE, 2018).

A biópsia do linfonodo sentinela com azul patente e tecnécio é contraindicada, devido ao risco de reação anafilática e alta dose de radiação, respectivamente, mas o verde da indocianina parece ser alternativa (PERRONE et al., 2019).

Se não houver evidências de acometimento de linfonodos o tratamento baseia-se no acometimento cervical da doença:

9.1.1 Estágio IA1

Pacientes com neoplasia neste estágio podemos realizar a conização. Um relatório feito com 8 gestantes com diagnóstico de carcinoma espinocelular por conização cervical, mostrou que não houve progressão da doença até a realização terapia definitiva (BEHAREE; SHI; WU, 2019).

A conização realizada durante a gravidez tem risco de sangramento excessivo, de 5 a 15% e aborto espontâneo em até 15%. Estes riscos aumentam de acordo com a evolução da gestação e com o volume de tecido removido no procedimento. Alguns defendem a realização da excisão em formato de moedas na expectativa de lesar menos o canal endocervical (BOTHÁ; RAJARAM; KARUNARATNE, 2018).

O tratamento do adenocarcinoma em estágio IA1 do colo do útero ainda é controverso, porém, um relatório em mulheres grávidas e estudos crescentes em mulheres não grávidas sugerem que, estágio por estágio, o adenocarcinoma cervical pode ser tratado de maneira semelhante ao escamoso e tem um prognóstico análogo (TAKUSH et al., 2002)

9.1.2 Estágio IA2 e IB1

Recomenda-se a traquelectomia simples ou conização verdadeira em pacientes com doença no estágio IA2 e IB1, pois o risco de envolvimento parametrial é de aproximadamente 1%. Existem duas formas de realização da traquelectomia, a abdominal e a vaginal. A traquelectomia abdominal foi publicada pela primeira vez em 2006 por Ungár et al., que realizou o procedimento em 5 gestantes, entre 7 e 18 semanas de gestação, onde três dos casos terminaram em aborto após procedimento (UNGÁR et al., 2006). As taxas de aborto foram maiores na traquelectomia radical abdominal em comparação com a vaginal. Isso ocorreu devido maior volume uterino e ruptura da artéria uterina durante o procedimento abdominal (GUNGORDUK et al., 2015).

A primeira traquelectomia vaginal foi relatada em 2008 por Van de Nieuwenhoff et al (VAN DE NIEUWENHOF et al., 2008). Até 2015 foram documentados oito casos de traquelectomia vaginal (Tabela 5), e todas as pacientes estavam em estágio IB1. A idade gestacional no parto esteve entre 26 e 37 semanas. O risco de parto prematuro registrado foi de 20%. Sendo que as taxas de aborto foram relatadas como maiores na traquelectomia radical abdominal em comparação com traquelectomia vaginal radical (GUNGORDUK et al., 2015).

Estudo por	Estágio	IG no parto (em semanas)	Complicação materna	Complicação neonatal
Van de Nieuwenhof et al.	IB1	36	Não	Não
Iwami et al.	IB1	34	Não	Não
Siouta et al. (3 casos)	IB1	37	Não	Não
	IB1	29	Não	Não
	IB1	37	Não	Não
Ferrioli et al.	IB1	31	Não	Não
Bravo et al.	IB1	36	Não	Não
Kolomainen et al.	IB1	26	Não	Desconforto respiratório, corioamnionite, enterocolite necrotizante

Tabela 5 — Traquelectomia radical vaginal durante a gravidez

Fonte: Adaptado de GUNGORDUK, K et al. Management of cervical cancer during pregnancy.

Journal of obstetrics and gynaecology: the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology, v. 36, p. 366–371, 14 Out 2015.

9.1.3 Estágio IB2, IB3 ou II

Nas pacientes com tumores no estágio IB2 sem evidências de envolvimento linfonodal opta-se pela quimioterapia neoadjuvante. Caso não se realize a linfadenectomia, pode-se administrar a quimioterapia neoadjuvante e realizar o estadiamento cirúrgico seis a oito semanas após o parto (PERRONE et al., 2019).

Se a quimioterapia neoadjuvante for administrada, deve-se permanecer com o tratamento até 34 a 35 semanas de gestação, e o parto deve ser programado 3 semanas após o término da quimioterapia. Os quimioterápicos utilizados são cisplatina e paclitaxel administrados a cada 3 semanas por até 6 ciclos (RYDZEWSKA, 2012). O uso de quimioterápicos na gravidez é baseado em relatos e casos e

pequenas series, que relataram um perfil de risco relativamente pequeno para complicações fetais, neonatais e maternas. A Segunda Reunião do Consenso Internacional sobre Câncer Ginecológico na Gravidez orienta não administrar gencitabina, vinorelbina, topotecano e agentes biológicos em gestantes devido à falta de dados seguros (AMANT et al., 2014).

Em um estudo realizado com 50 mulheres tratadas com quimioterapia neoadjuvante em uso de cisplatina e administrada em intervalos de três semanas até 33 semanas de gestação, apresentou uma sobrevida em 2 anos por estágio de: IB1 de 94%, estágio IB2 de 70% e estágio maior que IB de 70% (AMANT et al., 2014).

Para as mulheres que desejam preservar a gravidez, porém possuem linfonodos positivos, as opções de tratamento são: quimioterapia neoadjuvante ou parto prematuro. Este manejo necessita de uma abordagem individualizada, pois existem questões éticas e médicas complexas a serem abordadas. Dentre elas, as características da doença em estágio avançado, desejos da paciente, viabilidade fetal e a morbidade da prematuridade. A equipe multidisciplinar assistente deve acompanhar a paciente e aconselhar sobre o prognóstico (LA RUSSA; R JEYARAJAH, 2016)

9.2 IDADE GESTACIONAL DE 22 A 25 SEMANAS OU MAIS

Com o diagnóstico do câncer cervical realizado em idade gestacional tardia, a linfadenectomia passa a não ser mais uma opção devido aos riscos associados a cirurgia e ao tamanho do útero gravídico. O tratamento passa a se basear no estágio clínico da doença no diagnóstico (PERRONE et al., 2019).

9.2.1 Estágio IA e IB1

Nesse estágio aconselha-se adiar o tratamento até 6 a 8 semanas após o parto. Essa conduta é baseada em diversas evidencias, uma delas é de que em não gestantes é comum o intervalo de 6 semanas entre a conização diagnóstica e a cirurgia definitiva, sem associação a um pior prognóstico. Em uma revisão de 98 gestações em que o tratamento foi adiado de 3 a 40 semanas para que a maturação fetal ocorresse, tiveram desfecho favorável com 96% as mulheres vivas e sem

evidências de doença. Todas as pacientes apresentavam estágio I e II inicial, onde existe pequeno risco de progressão clínica da doença (KARAM; FELDMAN; HOLSCHNEIDER, 2007).

Outro estudo de caso-controle comparou os resultados de 45 mulheres com câncer de colo de útero em estágio I que foram diagnosticados durante a gestação ou até 6 semanas após o parto, com 44 controles não gestantes. Em 10 mulheres o tratamento inicial foi postergado por até 8 semanas para melhorar o prognóstico neonatal. A taxa de sobrevivência global em cinco anos foi de 80% entre as gestantes e 82% no grupo controle. Deve-se ressaltar que se o avanço da doença for observado é necessário a realização do tratamento (VAN DER VANGE et al., 1995).

9.2.2 Estágio IB2 ou superior

Faltam dados sobre postergar o tratamento para pacientes nesse estágio da doença. Alguns oncologistas sugerem que não se adie o tratamento quando o tumor for superior a 4 cm, ou quando se tem linfonodos positivos, confirmados ou suspeitos. Se a decisão for por levar a gestação até o termo, pode-se administrar a quimioterapia neoadjuvante até o parto (PERRONE et al., 2019).

A quimioterapia é o método de escolha para estabilização do tumor, aguardando assim a maturidade do feto antes do tratamento definitivo do tumor. Em pacientes com idade gestacional após 34 semanas, devido ao alto risco de parto prematuro a quimioterapia não é recomendada (BEHAREE; SHI; WU, 2019).

9.3 ACOMPANHAMENTO DURANTE A GESTAÇÃO

Quando se opta por prosseguir com a gestação, a paciente necessita de um acompanhamento afim de garantir que não ocorra o avanço da doença. O manejo depende da extensão da doença existente (PERRONE et al., 2019).

No estágio IA1 o segmento é feito com exame clínico e colposcopia trimestral durante a gravidez. Ao se optar por adiar a terapia definitiva até o parto e para as mulheres em quimioterapia neoadjuvante, deve-se realizar exame pélvico a cada 3 ou

4 semanas durante a gestação. E exames de imagem como a RNM para descartar progressão da doença (PERRONE et al., 2019).

10 O PARTO

Como já dito anteriormente, o momento do parto é individualizado. Leva-se em consideração idade gestacional, desejo materno, estágio da doença e se há progressão da doença durante a gestação. O parto a termo entre 37 e 39 semanas seria o ideal, porém caso seja indicado antes deve-se administrar o corticoide pré-natal afim de reduzir a morbidade do parto prematuro (BEHAREE; SHI; WU, 2019)

Não há ensaios clínicos randomizados comparando o resultado materno de acordo com o modo de parto. Estudos retrospectivos e controlados de casos indicam que o parto vaginal em pacientes com câncer cervical microscópios não alteram o prognostico materno. Em estágios IA1 e IA2 a escolha do parto é por indicação obstétrica (NGUYEN; MONTZ; BRISTOW, 2000). A episiotomia deve ser evitada, pois existem relatos de pelo menos 15 casos de implantação de células tumorais no local da episiotomia após realização do parto vaginal nas mulheres com câncer cervical. Das 11 pacientes que tiveram recidiva do câncer de colo do útero no local da episiotomia, 5 delas morreram devido a doença (VAN DEN BROEK et al., 1995).

Deve-se evitar o parto vaginal em pacientes com estágio IB1 ou câncer cervical de tamanho avançado, pois o tumor volumoso ou friável tem maior risco de hemorragia e obstrução do canal de parto (BEHAREE; SHI; WU, 2019; BOTHA; RAJARAM; KARUNARATNE, 2018).

O parto vaginal em pacientes com estágios avançados de câncer de colo uterino pode aumentar o risco de disseminação linfática, infecções, lacerações cervicais e metástase relacionada à episiotomia. Um estudo comparando o parto vaginal com a cesariana mostrou que a taxa de recorrência do câncer foi maior nos pacientes que tiveram parto vaginal (GUNGORDUK et al., 2015).

Pacientes com metástase em ossos longos podem apresentar fraturas durante o parto vaginal devido a pressão que estão sujeitos. Quando há metástase no sistema nervoso central pode ocorrer o aumento da pressão intracraniana, portanto o parto vaginal deve ser evitado nessas pacientes (GUNGORDUK et al., 2015).

A placenta deve ser encaminhada para avaliação histopatológica para se avaliar a presença de metástases (BEHAREE; SHI; WU, 2019).

11 TRATAMENTO DEFINITIVO

A abordagem depende do desejo em preservar a fertilidade futura (PERRONE et al., 2019).

Desejo de preservação da fertilidade futura:

- Estágio IA1
 - Sem evidências de progressão da doença → nenhum procedimento é necessário (PERRONE et al., 2019).
 - Margem da conização positiva → parto por cesariana e a conização é repetida seis a oito semanas após o parto afim de descartar invasão da doença (PERRONE et al., 2019).
- Estágio IA2 ou tumor maior que 4 cm de tamanho
 - Traquelectomia radical seis a oito semanas após o parto, com linfadenectomia se ainda não realizada (GUNGORDUK et al., 2015)

Sem desejo de preservar a fertilidade:

- Estágio IA1
 - Sem evidências de invasão linfática → histerectomia extrafascial.
 - Com invasão linfática, IA2, IB1 ou que realizaram quimioterapia neoadjuvante durante a gestação para doença localmente avançada ou devido linfonodos positivos → histerectomia radical (Figura 6). (LA RUSSA; R JEYARAJAH, 2016).



Figura 6 — Cesariana seguida de histerectomia radical, apresentando incisão uterina transversal alta, realizada na 36ª semana de gestação em paciente com diagnóstico de câncer cervical em estágio IB1
Fonte: LA RUSSA, M; R JEYARAJAH, A. Invasive cervical cancer in pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*, v. 33, p. 44-57, 2016.

12 DOENÇA METASTÁTICA

Metástase a distância é incomum no câncer do colo do útero. A disseminação pode ocorrer por via hematogênica ou linfática, sendo a hematogênica a mais comum em estágios avançados. Os locais mais comuns de disseminação são linfonodos pélvicos ou para aórticos, pulmões, fígado, peritônio e ósseas. Os mais raros incluem coração, cérebro e músculos. Taxa de recorrência de 10-20% foi mostrada após cirurgia primária ou tratamento com radioterapia em pacientes com doença em estágio IB – IIA quando não apresentaram acometimento de linfonodos. Entretanto até 70% das pacientes com acometimento linfonodal e ou tumores localmente avançados apresentarão reincidência (BHANDARI et al., 2016).

Ao se disseminar para esses locais, o câncer passa a ser estágio IV. O suporte psicológico e emocional para a paciente e sua família devem ser constantes, eles devem participar de todo plano de tratamento traçado. O tratamento médico para as gestantes nesta fase da doença visa o controle, e não a cura. Esse é realizado com quimioterápicos – cisplatina e paclitaxel, começados durante a gravidez (BHANDARI et al., 2016).

A incidência de metástases à distância em 10 anos é de 3% no estágio IA, 16% no estágio IB, 31% no estágio IIA, 26% no estágio IIB, 39% no estágio III e 75% no estágio IVA. A maioria da recorrência ocorre dois anos após o diagnóstico, sendo o prognóstico reservado (BHANDARI et al., 2016).

Existem dois casos relatados de metástase placentária de câncer de colo de útero. As placentas devem examinadas macroscopicamente e histopatologicamente para as lesões metastáticas, mesmo que estas sejam raras (GUNGORDUK et al., 2015).

13 QUIMIOTERÁPICOS NA GRAVIDEZ

Na gravidez quando indicado as drogas de escolha são a cisplatina e o paclitaxel, administradas a cada 3 semanas, por no máximo 6 ciclos. Um estudo realizado com 21 grávidas com câncer de colo do útero que receberam cisplatina durante a gravidez evidenciou que as concentrações no líquido amniótico do quimioterápico foram de 11 a 42% daquelas no sangue materno. Mostrando que a placenta filtra a cisplatina. Foi evidenciado que baixos níveis de albumina na gravidez resultam em níveis mais altos de cisplatina livre na mãe e no feto, podendo aumentar o risco de toxicidade, incluindo ototoxicidade. Neutropenia transitória no recém-nascido também foi documentada após o uso da cisplatina, sendo um efeito colateral conhecido (PERRONE et al., 2019).

Para que ocorra a recuperação da medula óssea e que a placenta metabolize e elimine as drogas citotóxicas do feto, o ideal é que a última dose da quimioterapia ocorra três semanas antes do parto. É prudente não administrar a quimioterapia no final do terceiro trimestre (BEHAREE; SHI; WU, 2019).

A segurança sobre a utilização da quimioterapia na gravidez é limitada. Seus efeitos dependem da idade gestacional, o tipo e dose de quimioterápico utilizado. Uma revisão sistemática realizada em 2013 com 48 exposições de gravidez com derivados da cisplatina para tratamento de câncer de colo de útero entre 17 e 33 semanas de gestação mostrou 67,4% dos bebês saudáveis no nascimento. O restante dos recém-nascidos que tiveram problemas foram na maior parte relacionados a prematuridade, como desconforto respiratório (ZAGOURI et al., 2013).

Os efeitos da quimioterapia quando realizada antes de 15 semanas são: retardo mental, microcefalia, anormalidades esqueléticas e genitais e retardo do crescimento. Entre 15 e 25 semanas de gestação as malformações são incomuns e após a 30ª semana a quimioterapia é segura, o retardo do crescimento é raro (PERRONE et al., 2019).

14 VACINA DO HPV

As maiores informações sobre os efeitos da vacinação durante a gravidez são adquiridas pelo registro de vacinas, que coletam informação de mulheres vacinadas inadvertidamente durante a gravidez. Nos últimos anos milhões de doses da vacina contra o HPV foram administradas em mulheres jovens que não tinham o conhecimento da gestação no momento da vacinação. Dentre os órgãos reguladores de saúde existem preocupações como a teratogenicidade, aborto espontâneo, parto prematuro e malformações. Porém o teste de gravidez antes da administração da vacina contra o HPV não é obrigatório e não são necessárias intervenções quando ocorre a vacinação acidental em mulheres grávidas (PERRONE et al., 2019; BONDE et al., 2016).

Não foram realizados ensaios clínicos específicos que avaliam a administração da vacina contra o HPV durante a gestação. Porém, existe uma análise conjunta de 11 ensaios clínicos, onde foram analisadas a incidência de efeitos adversos graves em 16.142 mulheres que receberam pelo menos uma dose da vacina contra o HPV. O número de controle foi 13.811 mulheres que receberam a vacina controle, e o total de doses foi de 45.988 que foram analisadas. A porcentagem de aparecimento condições clínicas significativas, de doenças crônicas e efeitos adversos graves em mulheres que receberam a vacina contra o HPV não foi maior do que no grupo controle, independente da faixa etária e em qualquer período de acompanhamento (PERRONE et al., 2019; BONDE et al., 2016).

Em um estudo em que avaliou 517 pacientes que realizaram a vacina quadrivalente no mês imediatamente anterior ao último período menstrual antes da gravidez ou durante gestação, apontou que 2,2% dos bebês nascidos vivos possuíam más-formações, enquanto que na população em geral ocorre em 2,7% dos nascimentos (BONDE et al., 2016).

Um levantamento realizado na base de dados do PubMed e Embase da literatura relevante publicada em inglês nos últimos 10 anos mostrou que o aborto espontâneo está entre os efeitos adversos após a realização da vacinação contra o HPV. Porém essas taxas não são significativas. Os estudos não encontraram outros eventos associados durante a gravidez ou após o nascimento (BONDE et al., 2016).

15 OBJETIVO

Mostrar e conscientizar o médico ginecologista sobre a importância do suporte oferecido as pacientes gestantes com diagnóstico de câncer de colo do útero. A detecção precoce através da realização do Papanicolau pode ser realizada nas primeiras consultas de pré-natal. Para ressaltar importância foi feito relato de dois casos de pacientes acompanhadas no Hospital Universitário Antonio Cassiano Moraes. Ambas gestantes no momento do diagnóstico do câncer de colo do útero, do tipo epidermoide. Porém, com desfechos diferentes. Conscientizar o médico da importância de conhecer a doença, seus desfechos, das alternativas de tratamento e da necessidade de uma equipe multidisciplinar como suporte para apoiar as decisões da paciente e seus familiares.

16 METODOLOGIA

Foi realizada uma pesquisa para revisão bibliográfica em bases de dados eletrônicos nacionais e internacionais, incluindo, PUBMED, UpToDate, com os seguintes descritores: Câncer de Colo do Útero; Complicações Neoplásicas na Gravidez; Estadiamento de neoplasias. Relatos de casos de duas pacientes que acompanharam no serviço de Ginecologia do Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes foram utilizados.

17 RELATOS DE CASOS

17.1 RELATO DO CASO 01

K.A.B, feminino, 31 anos, natural de Vitória-ES. Foi atendida no Plantão do Pronto Socorro da Maternidade do HUCAM no dia 04/04/2018, com história de gestação inicial, idade gestacional de 11 semanas e 2 dias. Na admissão, apresentava queixa de cólicas em baixo ventre, sangramento vaginal intermitente, com corrimento vaginal purulento associado. O exame físico demonstrava bom estado geral, lúcida, orientada, corada. O abdome estava flácido, indolor à palpação, com volume uterino aumentado. Exame especular: colo uterino de difícil visualização devido ao sangramento intenso e à presença de corrimento purulento em fundo de saco. No toque vaginal, o colo se apresentou com consistência endurecida, tamanho aumentado, irregular e friável.

História ginecológica e obstétrica: Seis gestações, sendo três partos vaginais, um aborto e uma gestação ectópica. Último exame colpocitológico realizado em 27/11/2017 evidenciando ASC-H.

História patológica pregressa: sem comorbidades. Nega uso de medicamentos. Nega alergias medicamentosas.

Os exames laboratoriais solicitados durante o plantão não evidenciaram alterações, por esse motivo a paciente foi liberada e encaminhada para o ambulatório de colposcopia para investigação dos achados clínicos e para o ambulatório de gestação de alto risco.

Paciente foi submetida à colposcopia com biópsia no dia 13/04/2018, sendo o resultado carcinoma epidermoide invasivo, pouco diferenciado, grau 3. Com estadiamento ginecológico IIB (Figura 7). Após o diagnóstico de câncer de colo, foi realizada uma abordagem interdisciplinar com paciente e familiares, em que se orientou sobre as condutas relacionadas ao início precoce do tratamento. A decisão de não interromper a gestação foi respeitada, dando-se início à quimioterapia neoadjuvante com cisplatina e gemcitabina em 15/05/2018, pela equipe da oncologia do Hospital Santa Casa de Misericórdia.

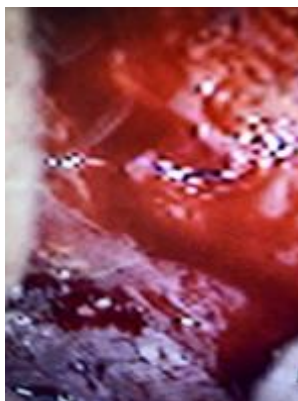


Figura 7 — Mostra o momento da Colposcopia, presença de erosão e sangramento no procedimento da biópsia.

Fonte: Arquivo da Dra Neide Boldrini (2018)

Com 16 semanas de idade gestacional, o exame de RNM mostrou progressão da doença com acometimento da vagina e linfonomegalia pélvica. Novamente foi optado pela continuidade da viabilidade fetal.

No decorrer da gestação, a paciente apresentou dois episódios de sangramento vaginal de origem tumoral sendo assistida pelo plantão do HUCAM. No dia 01/08/2018, foi internada no HUCAM com suspeita de ruptura prematura de membranas ovulares, sendo confirmado com o teste do pH. Foram realizadas duas doses de corticoide para maturação pulmonar fetal. Durante a internação, no dia 08/08/2018, foi realizada nova RNM da pelve, evidenciando volumosa lesão infiltrativa, comprometendo toda extensão do colo uterino, sem planos de clivagem com os paramétrios, estendendo-se até o terço distal da vagina com aproximadamente 10x9x9 cm. Presença de múltiplas linfonomegalias de aspecto neoplásico secundários, distribuídos pelas cadeias ilíacas bilateralmente e nas regiões visualizadas das cadeiras paracaval e paraaórtica, medindo até 2,5cm (Figura 8).



Figura 8 — Ressonância magnética de pelve

Fonte: Arquivo de prontuário da paciente K.A.B (2018)

A interrupção da gestação ocorreu no dia 14/08/2018, com IG de 30 semanas e 3 dias, com nascimento de RN vivo, três semanas após a última dose de quimioterapia. O RN permaneceu na UTIN durante 7 dias e teve alta sem complicações e saudável (Figura 9).



Figura 9 — RN de 30 semanas e 3 dias em cuidados na UTIN logo após o nascimento.

Fonte: Fotografia cedida pela paciente K.A.B (2018)

Uma semana após o parto, iniciou a RT e QT no Hospital Santa Casa de Misericórdia, com proposta de quimioterapia semanal com cisplatina concomitante à radioterapia. Entretanto, no dia 08/11/2018 a paciente foi internada no Hospital Santa

Rita devido à sepse de foco urinário, com desconforto respiratório e insuficiência hepática. No serviço foi realizada TC de abdome e tórax, em 12/11/2018, que evidenciou progressão de doença com metástases para fígado, adrenal, linfonodos mediastinais, hilares, abdominais e pulmões. A paciente evoluiu para óbito em 15/11/2018.

17.2 RELATO DO CASO 02

A.M.N., feminino, 26 anos, natural de Guarapari-ES, veio para acompanhamento no HUCAM devido à biopsia de colo uterino evidenciando carcinoma epidermoide invasivo, sendo o estadiamento clínico IB2. A última menstruação ocorreu em maio de 2016. A paciente não apresentava comorbidades, nem cirurgias prévias e era usuária de maconha e cocaína.

História ginecológica e obstétrica: Seis gestações, sendo cinco partos vaginais.

Após o diagnóstico de câncer de colo do útero, a paciente optou pelo aborto terapêutico, sendo o procedimento realizado em 16/08/2016 com IG entre 12 e 16 semanas (Figura 10).

Foi escolhida a via alta para interrupção da gestação devido ao sangramento vaginal importante oriundo da lesão no colo do útero (Figura 11).



Figura 10 — Aborto terapêutico

Fonte: Arquivo do Dr. Alex Bruno C. Leite (2016)

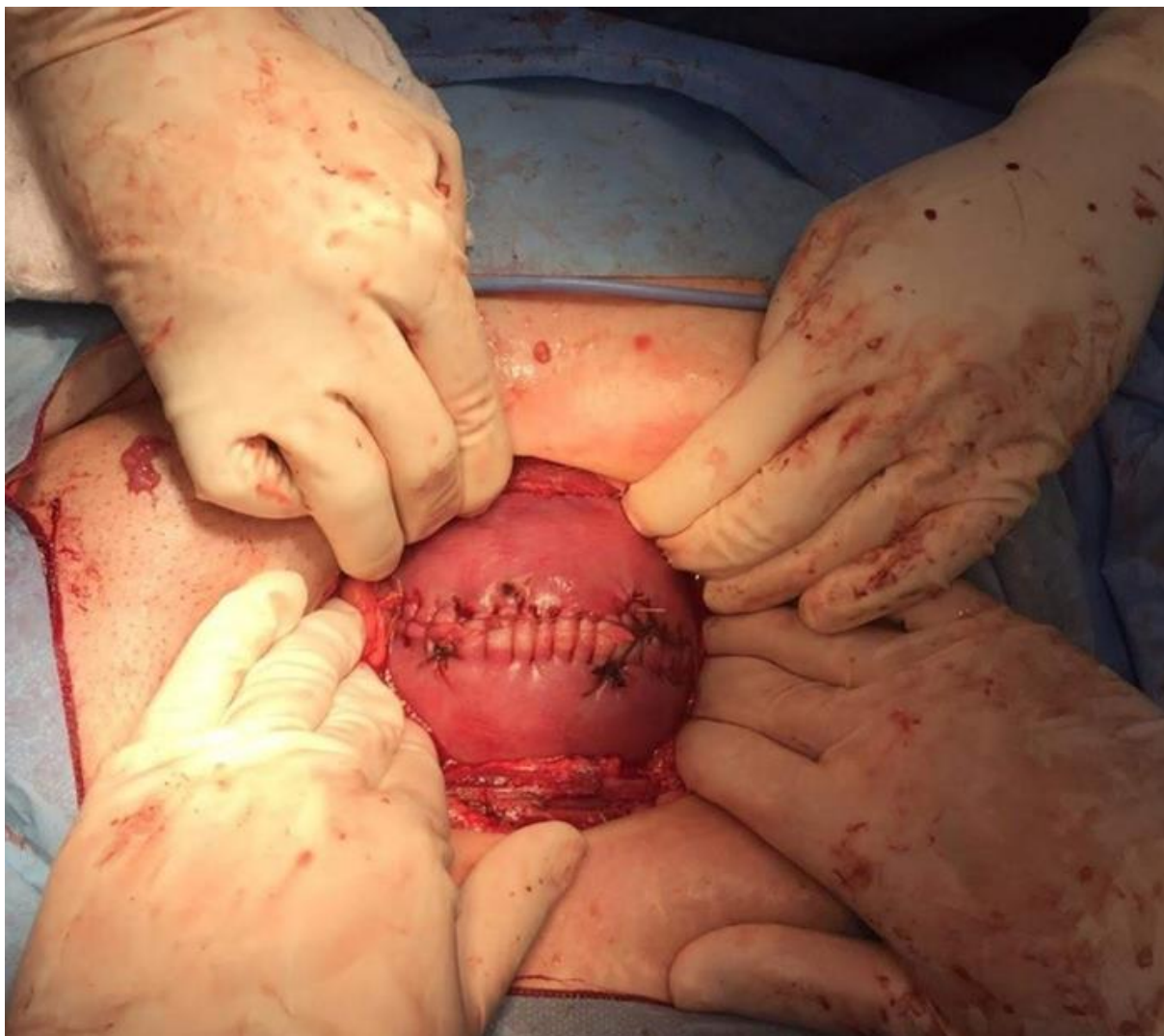


Figura 11 — Incisão uterina para retirada de feto

Fonte: Arquivo do Dr. Alex Bruno C. Leite (2016)

Após a cirurgia, deu início à QT, RT e braquiterapia com término das sessões em 30/11/2016. Seis meses após a conclusão da QT, apresentou queixa de perda ponderal, leucorreia importante e dispareunia, sendo optado pela conização em 09/05/2017. O resultado do exame evidenciou cervicite crônica inespecífica, inflamação crônica ulcerativa e epitélio escamoso acantótico, afastando a suspeita de recidiva da neoplasia.

No dia 27/07/2017, foi internada novamente no HUCAM com secreção vaginal de odor fétido e abundante associado a pequeno sangramento vaginal. Negou febre, e referiu ter relações sexuais desprotegidas. Para tratamento dos sintomas, foram administrados metronidazol e ciprofloxacino. A investigação de fístula vesicovaginal foi descartada pela equipe da urologia com a realização da cistoscopia.

Durante internação, paciente teve acompanhamento da equipe da psiquiatria e psicologia devido à ideação suicida, sendo diagnosticada com transtorno depressivo recorrente, com episódio atual grave. Foram instituídos o tratamento com fluoxetina e o acompanhamento com esses profissionais.

No dia 09/10/2017 ocorreu uma nova internação devido a hematoquezia há um mês e constipação intestinal, no exame físico apresentava regular estado geral, hipocorada, hidratada e emagrecida. O abdome se encontrava flácido e doloroso a palpação profunda difusamente, porém, sem sinais de peritonite. No toque vaginal o colo uterino estava fechado e plano. No toque retal havia a presença de massa endurecida com consistência pétreia irregular com obliteração quase total, ocasionando o abaulamento da parede anterior do reto e um sangramento em pequena quantidade. A RM de pelve realizada dia 13/10/2017 evidenciou espessamento parietal difuso com acentuação da impregnação de contraste no reto no campo de radioterapia prévia, destacando-se solução de continuidade de aproximadamente 1,0 cm na parede anterior do reto, distando cerca de 7,0 cm da margem anal em contiguidade na transição retovaginal. Também foram identificadas alterações pós actínicas com espessamento e captação de contraste na parede posterior do terço proximal do canal vaginal e espessamento parietal difuso na bexiga, evidenciando a ocorrência de extensa necrose actínica pélvica, que evoluiu com formação de fístula/abscesso retovaginal (Figura 12).

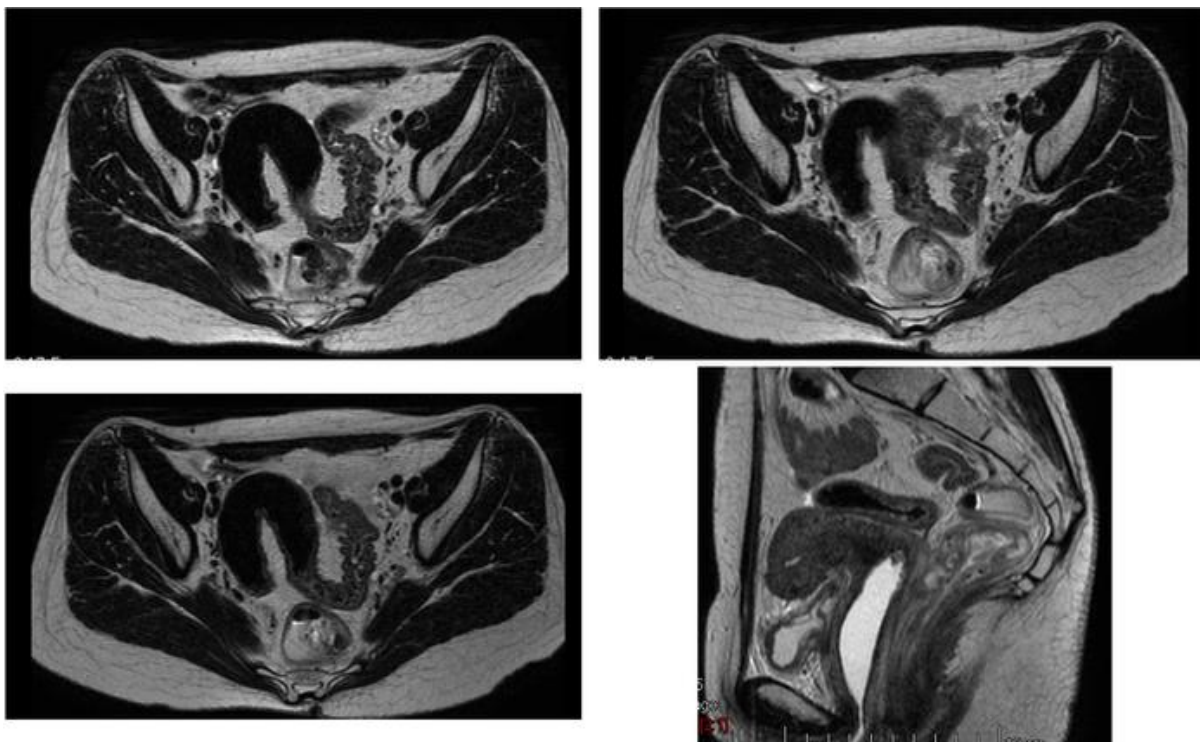


Figura 12 — Ressonância magnética de pelve
Fonte: Arquivo do prontuário da paciente A.M.N

Após estabilização do ponto de vista hematológico, foi realizado em 30/10/2017 a cirurgia de exenteração pélvica posterior, com proctocolectomia esquerda com histerectomia total e colpectomia posterior em monobloco com rebaixamento do cólon e anastomose primária coloanal manual e colostomia derivativa de proteção. Toda mucosa do reto atingida pela radioterapia foi ressecada. Não foi realizada linfadenectomia pélvica, pois a intensão não era de tratar a doença neoplásica e sim a sequela actínica. O procedimento foi realizado sem a apresentação de intercorrências. A paciente evoluiu de maneira satisfatória, tendo alta médica seis dias após a cirurgia. O resultado do exame histopatológico confirmou a ausência de doença residual.

Em abril de 2018, a paciente foi submetida eletivamente a cirurgia de reconstrução de trânsito intestinal com fechamento de ileostomia em alça. Desde então, permanece em remissão do câncer e mantém acompanhamento regular no ambulatório de oncologia ginecológica do HUCAM.

18 DISCUSSÃO

O câncer na gravidez levanta questões difíceis e desafiadoras (BOLDRINI et al., 2019). O acompanhamento deve ser realizado por uma equipe multidisciplinar para orientar a escolha da terapia ideal para a mãe portadora do câncer e o bem estar fetal. Também levam em consideração questões éticas, psicológicas, religiosas e legais. O prognóstico materno é primordial. Todavia, caso a paciente tenha o desejo de manter a gravidez, deve-se buscar o menor dano potencial ao feto. Nos casos abordados no nosso estudo, o diagnóstico foi realizado tardiamente e a vontade materna foi essencial no tratamento e desfecho.

O tratamento padrão ouro para o câncer do colo do útero não está estabelecido, pois é necessário avaliar cada caso para o tratamento individualizado. Grande parte dos estudos não cita diferenças no prognóstico de mulheres com câncer cervical invasivo diagnosticado durante a gravidez comparados as mulheres não grávidas. Porém, o número de estudos ainda é limitado (BEHAREE; SHI; WU, 2019).

O rastreamento do câncer de colo de útero através da citologia é essencial para diagnosticar a doença cervical, havendo alteração no Papanicolau, a paciente deve ser encaminhada imediatamente para realização da colposcopia. (GONCALVES et al., 2009). A biópsia é realizada quando há suspeita de invasão. Caso a invasão seja confirmada, a conduta irá depender da idade gestacional, estágio da doença, tipo histológico e desejo de manter a gestação (BEHAREE; SHI; WU, 2019; PERRONE et al., 2019). O exame de imagem como a RNM e a linfadenectomia, quando possível, ajudam no estadiamento clínico e com esses dados, inicia-se o tratamento individualizado para cada mulher.

Caso o câncer seja diagnosticado no primeiro trimestre, e o estadiamento seja II, III ou IV, a decisão de interromper a gestação garantiria um melhor prognóstico materno. Se essa não for a opção da paciente e da família, a quimioterapia é o tratamento mais indicado. Nas gestações até 24 semanas, aguarda-se a decisão do casal para a interrupção da gestação ou continuidade da gestação até a viabilidade fetal. Se o câncer for diagnosticado no final do segundo ou terceiro trimestre da gestação, leva-se a gestação até o termo para depois dar início a radioterapia (BOLDRINI et al., 2019).

No Caso 01, embora o diagnóstico tenha sido feito no primeiro trimestre, a gravidez foi mantida por poção materna, optando-se apenas pela quimioterapia neoadjuvante, e o tratamento definitivo foi postergado. O tratamento com radioterapia só pode ser iniciado após o parto, porém a doença já se encontrada em um estágio avançado.

No caso 02, o abortamento terapêutico foi escolhido pela paciente e o tratamento definitivo pôde ser realizado precocemente. Até o presente estudo, a paciente permanece em remissão do câncer e mantém acompanhamento no ambulatório de oncologia ginecológica do HUCAM.

A via de parto depende da extensão do tumor no colo. Tumores em estágios iniciais a via de parto pode ser vaginal. Porém, o mesmo não é o indicado em estágios avançados devido a disseminação linfática e laceração cervical e metástases em local de episiotomia (GUNGORDUK et al., 2015). Em ambos os casos a preferência pela via alta para interrupção da gravidez ocorreu devido as condições do tumor, que invadiam o colo do útero, não permitindo o parto vaginal.

19 CONCLUSÃO

O câncer é o principal problema de saúde pública, dentre eles o câncer de colo do útero é o quarto mais frequente no mundo e o terceiro no Brasil.

Os casos apresentados enfatizam a prevalência do carcinoma epidermoide, sendo o tipo mais comum de câncer de colo na gestação. Nosso estudo mostra pacientes da mesma faixa etária, porém com desfechos distintos. Isso devido ao estágio em que a doença foi descoberta, a idade gestacional no momento do diagnóstico e a opção em continuar ou não com a gravidez.

Em comum os relatos mostram o suporte da equipe multidisciplinar, respeitando os desejos das pacientes e seus familiares, onde foram apresentadas as opções de tratamento e as limitações de cada um deles baseados em evidências. É possível concluir que o diagnóstico e o acompanhamento do câncer de colo em gestantes são eticamente desafiadores para a equipe médica e para a paciente, e cada caso deve ser tratado individualmente.

REFERÊNCIAS

- ACKERMANN, S et al. Management and course of histologically verified cervical carcinoma in situ during pregnancy. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, n. 85, p. 1134–1137, 2006.
- AHDOOT, D et al. The effect of route of delivery on regression of abnormal cervical cytologic findings in the postpartum period. *American journal of obstetrics and gynecology*, v. 178, p. 1116-1120, Jun. 1998.
- ALBRIGHT, Catherine M; WENSTROM, Katharine D. Malignancies in pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*, EUA, v. 33, p. 12-18, Mai. 2016.
- ALEIXO NETO, Antonio. Aspectos epidemiológicos do câncer cervical. *Rev. Saúde Pública*, São Paulo, v. 25, n. 4, p. 326-333, Ago. 1991.
- AMANT, Frédéric et al. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines of a second international consensus meeting. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*, v. 24, n. 3, p. 394–403, 2014.
- BEAVIS, Anna L; GRAVITT, Patti E; ROSITCH, Anne F. Hysterectomy-corrected cervical cancer mortality rates reveal a larger racial disparity in the United States. *Cancer*, p. 1044-1050, Mai. 2017.
- BEHAREE, Nitish; SHI, Zhujun; WU, Dongchen. Diagnosis and treatment of cervical cancer in pregnant women. *Cancer Medicine*, China, v. 8, n. 12, p. 5425-5430, 9 Jul. 2019.
- BHANDARI, Virendra et al. Unusual Metastasis from Carcinoma Cervix. *Journal of obstetrics and gynaecology of India*, v. 66, p. 358–362, Out. 2016.
- BHATLA, Neerja et al. Cancer of the cervix uteri. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, v. 143, p. 22-36, Out. 2018.
- BOLDRINI, NAT, Rossi KKC, Sassine TOT, Borges Filho HZ, Frizera HC / . Câncer do colo do útero na gravidez. *Femina*. v. 47, p. 55-60, 2019
- BONDE, Ulla et al. Is HPV vaccination in pregnancy safe? *Human vaccines & immunotherapeutics*, v. 12, p. 1960–1964, Ago. 2016.

BOTHA, Matthys H; RAJARAM, Shalini; KARUNARATNE, Kanishka. Cancer in pregnancy. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, v. 143, p. 137-142, Out. 2018.

BRAY, Freddie et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, França, v. 68, p. 394-424, Nov 2018.

CREASMAN, WILLIAM T. Cancer and Pregnancy. *Anais da Academia de Ciências de Nova York, South Carolina*, v. 943, p. 281-286, 2001.

FRANCO, Eduardo L; DUARTE-FRANCO, Eliane; FERENCZY, Alex. Cervical cancer: epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infection. *Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*, p. 1017–1025, 3 Abr. 2001.

GONCALVES, Carla Vitola et al. Diagnóstico e tratamento do câncer cervical durante a gravidez. *São Paulo Medical Journal*, São Paulo, v. 127, n 6, p. 359-365, Nov. 2009.

GREEN, J et al. Risk factors for adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cervix in women aged 20-44 years: the UK National Case-Control Study of Cervical Cancer. *British Journal of Cancer*, v. 11, p. 2078-2086, 1 Dez. 2003.

GUNGORDUK, K et al. Management of cervical cancer during pregnancy. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*, v. 36, p. 366–371, 14 Out. 2015.

INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. – Rio de Janeiro: INCA, 2017.

INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro: INCA, 2019.

INTERNATIONAL COLLABORATION OF EPIDEMIOLOGICAL STUDIES OF CERVICAL CANCER ET AL. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet*. Londres, 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17993361/>. Acesso em: 17 Jun. 2020.

INTERNATIONAL COLLABORATION OF EPIDEMIOLOGICAL STUDIES OF CERVICAL CANCER. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *International journal of cancer* vol 120,4. 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17131323/>. Acesso em: 11 Jun. 2020.

KARAM, Amer; FELDMAN, Nancy; HOLSCHNEIDER, Christine H. Neoadjuvant cisplatin and radical cesarean hysterectomy for cervical cancer in pregnancy. *Nature clinical practice. Oncology*, v. 4, Jun. 2007

LA RUSSA, M; R JEYARAJAH, A. Invasive cervical cancer in pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*, v. 33, p. 44-57, 2016.

LAUFER, Marc R. Benign cervical lesions and congenital anomalies of the cervix. *Up To Date*. 2020. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/benign-cervical-lesions-and-congenital-anomalies-of-the-cervix>. Acesso em: 13 Jul. 2020.

LI, Ni et al. Distribution of the type of human papillomavirus in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: variation by geographic region, histological type and year of publication. *International journal of cancer*, v. 128, p. 927-935, 15 Fev 2011.

MCCORMICK, Anna; PETERSON, Erika. Cancer in Pregnancy. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*, v. 45, Jun. 2018.

MENDONÇA, Vilma Guimarães de et al. Mortalidade por câncer do colo do útero: características sociodemográficas das mulheres residentes na cidade de Recife, Pernambuco. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.*, Rio de Janeiro, v. 30, n. 5, p. 248-255, Mai. 2008.

MOSCICKI, Anna-Barbara Moscicki et al. Rate of and risks for regression of cervical intraepithelial neoplasia 2 in adolescents and young women. *Obstetrics and gynecology*, v. 116, p. 1373-1380, Dez. 2010.

MUÑOZ, Nubia et al. Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer. *The New England Journal of Medicine*, v. 348, p. 518-527, Fev. 2003.

NGUYEN, C; MONTZ, F J; BRISTOW, R E. Management of stage I cervical cancer in pregnancy. *Obstetrical & gynecological survey*, v. 55, p. 633-643, Out. 2000.

NYAGOL, J et al. The effects of HIV-1 Tat protein on cell cycle during cervical carcinogenesis. *Cancer biology & therapy*, v. 5, p. 684-690, Jun. 2006.

OWENS, Gemma L; KITCHENER, Henry C. Premalignant disease in the genital tract in pregnancy. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology*, v. 33, p. 33-43, 19 Out. 2016.

PARTRIDGE, Edward E *et al.* Cervical cancer screening. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, v. 8, p. 1358-1386, Dez 2010.

PERRONE, Anna Myriam *et al.* Cervical cancer in pregnancy: Analysis of the literature and innovative approaches. *Journal of Cellular Physiology*, v. 234, p. 14975–14990, Set. 2019.

RODRIGUEZ, Ana Cecilia *et al.* Rapid clearance of human papillomavirus and implications for clinical focus on persistent infections. *Journal of the National Cancer Institute*, v. 100, p. 513–517, 2 Abr. 2008.

ROSITCH, Anne F.; NOWAK, Rebecca G.; GRAVITT, Patti E. Increased Age and Race-Specific Incidence of Cervical Cancer After Correction for Hysterectomy Prevalence in the United States From 2000 to 2009. *National Institutes of Health, Baltimore*, v. 120, p. 2032-2038, 01 Jul. 2014.

ROTMAN, Marvin *et al.* A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, v. 65, p. 169-176, Mai. 2006.

RYDZEWSKA, Larysa. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012. Disponível em:
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007406.pub3/full>.
Acesso em: 27 Jul. 2020.

SIEGEL, Rebecca L.; MILLER, Kimberly D.; JEMAL, Ahmedin. Cancer Statistics, 2020. *CA Cancer Journal, Georgia*, v. 70, p. 7-30, Fev. 2020.

SMITH, H O Smith *et al.* The rising incidence of adenocarcinoma relative to squamous cell carcinoma of the uterine cervix in the United States: a 24-year population-based study. *Gynecologic oncology*, v. 78, p. 97-105, Ago. 2000.

TAKUSHI, Minako *et al.* Management of invasive carcinoma of the uterine cervix associated with pregnancy: outcome of intentional delay in treatment. *Gynecologic oncology*, v. 87, Nov. 2002.

UNGÁR, László et al. Abdominal Radical Trachelectomy During Pregnancy to Preserve Pregnancy and Fertility. *Obstetrics & Gynecology*, v. 108, p. 811-814, Set. 2006.

VAN DE NIEUWENHOF, HP et al. First case of vaginal radical trachelectomy in a pregnant patient. *International Journal of Gynecological Cancer*, v. 18, p. 1381-1385, 2008.

VAN DEN BROEK, N R et al. "Microinvasive" adenocarcinoma of the cervix implanting in an episiotomy scar. *Gynecologic oncology*, v. 59, p. 297–299, Nov 1995.

VAN DER VANGE, N et al. The prognosis of cervical cancer associated with pregnancy: a matched cohort study. *Obstetrics and gynecology*, v. 85, p. 1022-1026, Jun. 1995.

WALBOOMERS, J M. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *The Journal of pathology*, v. 189, p. 1096-9896, Set. 1999

YOO, Wonsuk *et al.* Recent trends in racial and regional disparities in cervical cancer incidence and mortality in United States. *PloS one*, v. 12, Fev. 2017.

ZAGOURI, Flora et al. Platinum derivatives during pregnancy in cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstetrics and gynecology*, v. 121, p. 337-343, Fev. 2013.