



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Tratamento da neoplasia intraepitelial de alto grau em mulheres com idade igual ou inferior a 25 anos - Revisão da literatura

Sara Paiva Dinis

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em

Medicina

(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Doutor José Alberto Moutinho, MD, PhD

Covilhã, abril de 2018

Agradecimentos

Ao meu orientador, Professor Doutor José Alberto Moutinho, pela orientação construtiva, disponibilidade e partilha de conhecimento.

Dirijo um agradecimento especial aos meus pais, a quem dedico este trabalho, pela motivação, amor e apoio incondicional em todos os momentos da minha vida.

Ao Diogo, pela amizade e companheirismo.

Resumo

A nível mundial, o Cancro do Colo do Útero, é o quarto cancro mais comum na mulher e o segundo em mulheres com idade entre os 15 e os 44 anos.

O conhecimento sobre esta doença relevante para a saúde pública e as suas lesões precursoras sofreu avanços notáveis a partir do momento em que foi estabelecido o papel do vírus do papiloma humano na sua génese. Esta constante evolução do conhecimento conduziu ao desenvolvimento, ao longo dos anos, de novos testes de rastreio e vacinas capazes de reduzir a mortalidade atribuível ao cancro do colo.

Continuamos a assistir, nos últimos anos, a uma procura de novos métodos de diagnóstico que permitam definir com maior precisão o risco individual de cada mulher, quantificando a probabilidade de regressão ou progressão das lesões e possibilitando, dessa forma, uma orientação terapêutica mais adequada. As novas evidências científicas levantam aos clínicos a questão de como atuar em determinadas situações, nomeadamente na orientação terapêutica de mulheres jovens com lesões cervicais de alto grau.

No que diz respeito à abordagem perante um diagnóstico de CIN2 e CIN2/3, o consenso de 2012 da Sociedade Americana de Colposcopia e Patologia foi o primeiro a destacar o papel da idade nas linhas de orientação, introduzindo o conceito de “mulher jovem”, suscetível de conduta clínica diferente.

Com esta monografia pretendemos analisar a literatura atual sobre o tratamento das neoplasias intraepiteliais de alto grau nas mulheres jovens com menos de 25 anos, qual a sua influência no prognóstico e qual o impacto das intervenções terapêuticas na saúde reprodutiva dessas mulheres.

Palavras-Chave

Colo do útero; Cervical; CIN2; CIN3; CIN II; CIN III; HSIL; Abordagem terapêutica; Mulheres jovens

Abstract

Globally, Cervical Cancer is the fourth most common cancer in women and the second in women aged 15-44.

Knowledge about this relevant disease to public health and its precursor lesions has made remarkable advances since the role of human papillomavirus was established in its genesis. This constant evolution of knowledge has led to the development, over the years, of new screening tests and vaccines capable of reducing the mortality attributable to cervical cancer. In recent years, we have continued to look for new diagnostic methods that allow us to define more precisely the individual risk of each woman, quantifying the likelihood of regression or progression of the lesions and, in this way, providing a more adequate therapeutic orientation.

The new scientific evidences raise to the clinicians the question of how to act in certain situations, namely in the therapeutic orientation of young women with cervical lesions of high degree.

Regarding the approach to a diagnosis of CIN2 and CIN2/3, the 2012 consensus of the American Society of Colposcopy and Pathology highlighted the role of age in the guidelines, introducing the concept of "young woman", susceptible of different clinical conduct.

With this monograph we intend to analyze the current literature about the treatment of high-grade intraepithelial neoplasias in young women under 25 years, its influence on prognosis and the impact of therapeutic interventions on the reproductive health of these women.

Keywords

Cervix; Cervical; CIN; CIN3; CIN II; CIN III; HSIL; treatment; management; young women

Índice

Agradecimentos	ii
Resumo	iii
Palavras-Chave	iii
Abstract	iv
Keywords	iv
Lista de Figuras	vi
Lista de Tabelas.....	vii
Lista de Acrónimos	viii
Capítulo 1. Introdução	1
1.1 Considerações Gerais	1
1.2 Ciclo de infecção viral	4
1.3 Fatores de risco para a neoplasia intraepitelial	6
1.4 Métodos de rastreio das neoplasias intraepiteliais	8
Capítulo 2. Objetivos e Metodologia	10
2.1 Objetivos.....	10
2.2 Metodologia.....	10
Capítulo 3. Resultados	11
3.1 Opções terapêuticas	11
3.2 Influência do tratamento no prognóstico	15
3.2.1 Tratamento cirúrgico	15
3.2.2 Tratamento expectante	18
3.2.3 Outros tratamentos	25
3.3 Complicações do tratamento.....	27
3.3.1 Complicações obstétricas e fertilidade.....	27
3.3.2 Outras complicações	29
Capítulo 4. Discussão.....	30
Conclusões	34
Referências Bibliográficas.....	35

Lista de Figuras

Figura 1: Recomendações de atuação face a um diagnóstico histológico de CIN2,3 em mulheres jovens.	13
Figura 2: Recomendações de atuação face a um diagnóstico histológico de CIN2 e CIN3 em mulheres entre os 21 e 24 anos.	14
Figura 3: Evolução da regressão das lesões CIN2 nas adolescentes e mulheres jovens tratadas de forma conservadora.	19
Figura 4: Follow-up citopatológico do G2.	19
Figura 5: Evolução da regressão das lesões CIN2.	20
Figura 6: Frequência cumulativa de CIN2 a cada 3 meses de follow-up.	21
Figura 7: Resultados histológicos finais/Resultados histológicos no momento do tratamento das pacientes com CIN2, por categorias de tratamento.	22
Figura 8: Resultados histopatológicos finais por categorias de tratamento.	23

Lista de Tabelas

Tabela 1: Probabilidade de regressão/persistência/evolução de lesões pré-malignas.	5
Tabela 2: Taxas de regressão após conduta expectante.	31

Lista de Acrónimos

ADN - Ácido desoxirribonucleico

ACOG - Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas

AIS - Adenocarcinoma *in situ*

ASCCP - Sociedade Americana de Colposcopia e Patologia Cervical

ASC-H - Células pavimentosas atípicas, sem excluir lesão intraepitelial de alto grau

ASC-US - Atipia de células escamosas de significado indeterminado

BPN - Baixo peso à nascença

CCU - Cancro do Colo do Útero

CIN - Neoplasia Intraepitelial do Colo do Útero

CMV -Citomegalovírus

CKC - Cold-knife conization

DGS - Direção Geral de Saúde

FDA - Food and Drug Administration

IARC - Internacional Agency for Research on Cancer

LAST- The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization

LETZ/LEEP - Large loop excision of the transformation zone

LGCIN - Neoplasia Intraepitelial do Colo do Útero de Baixo Grau

LSIL - Lesão escamosa de baixo grau

PPT - Parto pré-termo

RPM - Rutura prematura de membranas

SPG - Sociedade Portuguesa de Ginecologia

SIDA - Síndrome da imunodeficiência adquirida

HGCIN - Neoplasia Intraepitelial do Colo do Útero de Alto Grau

HIV - Human Immunodeficiency Virus

HPV - Vírus Papilloma Humano

HSIL - Lesão escamosa de alto grau

WHO - World Health Organization

TNF- α - Fator de necrose tumoral α

ZT - Zona de transformação

Capítulo 1. Introdução

1.1 Considerações Gerais

O cancro do colo do útero (CCU) é o quarto tumor maligno mais frequente entre as mulheres em todo o mundo e o segundo mais frequente entre as mulheres com idade compreendida entre os 15 e os 44 anos. (1) Apresenta uma taxa de incidência padronizada de 15,7/100000 em países em desenvolvimento e de 9,9/100000 nos países mais desenvolvidos. (1) Estima-se que em 2012 tenham ocorrido 528000 novos casos de CCU e 266000 mortes por esta doença, com 58400 e 24400 registados na Europa, respetivamente. (1) Segundo a Direção Geral da Saúde (DGS), em 2014, o CCU matou em Portugal 210 mulheres, associando-se a uma taxa de mortalidade de 3.8/100.000 mulheres.(2) Contudo, nas últimas quatro décadas, com a adoção de programas de rastreio organizado e, mais recentemente, com os testes de HPV, verificou-se um declínio na incidência e mortalidade por esta doença, especialmente nos países desenvolvidos (3)

A infeção pelo *human papillomavirus* (HPV) de alto risco, apesar de não ser condição suficiente, é necessária para a sua carcinogénese, constituindo o fator epidemiológico mais importante.(1,4)

A transmissão do HPV é feita essencialmente através do contacto direto com pele genital ou mucosa infetada. (5) Constitui uma das infeções sexualmente transmissíveis mais comuns, afetando cerca de 300 milhões de indivíduos por ano a nível mundial. (6) O HPV, que mede aproximadamente 55 nm, pertence a um grupo de vírus de dupla cadeia de DNA da família *papillomaviridae*, com cerca de 8000 pares de bases e cápside icosaédrica com 72 pentâmeros. (4) Existem mais de 100 subtipos de HPV, sendo que 13 foram considerados de alto risco. (7)

Em todo o Mundo, aproximadamente 90% dos casos de cancro do colo do útero são atribuídos aos genótipos 16, 18, 31, 33, 45, 52 ou 58. (1) Os HPV-16 e 18 contribuem para mais de 70% de todos os casos de cancro do colo em todo o Mundo, para 41%-67% das CIN (neoplasia intraepitelial do colo do útero) de alto grau e 16-32% das lesões de baixo grau. (1) Na Europa, os HPV 16 e 18 respondem por aproximadamente 72.8% dos casos de cancro do colo do útero e 45.5% das displasias de alto grau e, em Portugal, por 54.4% das CIN2, 62.9% das CIN3 e 77.4% dos casos de cancro invasivo. (1,8)

Em todas as regiões do Mundo, a prevalência da infeção assintomática por HPV é superior nas mulheres com idade inferior a 34 anos, verificando-se uma diminuição no grupo etário dos 35-44 anos. À exceção da Ásia, é observado, em todos os continentes, um segundo pico de prevalência nas faixas etárias mais avançadas. (9)

Para além da infeção pelo HPV ser uma das doenças infecciosas mais comuns, é também das mais dispendiosas para os sistemas de saúde. Os custos estão associados aos testes de rastreio, ao tratamento dos condilomas genitais e neoplasias cervicais e ao seguimento das anormalidades citológicas. (10) Estima-se que aos 50 anos de idade, 80% das pessoas sexualmente ativas já tenham sido infetadas pelo HPV em algum momento da sua vida. (7)

O vírus infeta os queratinócitos da pele humana, provocando infeção que se pode apresentar na forma latente, clínica ou subclínica, podendo manifestar-se por condilomas acuminados ou lesões intraepiteliais de baixo ou alto grau. (5)

Embora se verifique resolução espontânea e sem sequelas em mais de 90% dos casos, em cerca de 10% a infeção persiste por mais de 12 meses, criando, dessa forma, condições para o aparecimento de uma neoplasia intraepitelial, lesão precursora do cancro do colo do útero. (4)

Os cofatores desempenham um papel fundamental na evolução da infeção, dos quais se destacam o tabagismo, a multiparidade, a contraceção oral de longa duração, a coinfeção com outras doenças sexualmente transmissíveis (DST), nomeadamente *chlamydia trachomatis*, *herpes simplex* vírus e HIV, e a imunossupressão. (6)

A CIN é um diagnóstico histológico, cujo termo foi proposto em 1968, por Richard, e ainda hoje se mantém atual. A alteração mais profunda na terminologia histológica das lesões cervicais surgiu em 1969, quando Richard propôs que a carcinogénese cervical era um contínuo de progressão oncológica, que ia desde a displasia leve até ao cancro cervical. (11) Inicialmente, as lesões foram divididas em três categorias histológicas: CIN1 (displasia ligeira); CIN2 (displasia moderada); CIN3/carcinoma *in situ* (displasia grave). (4) Anteriormente considerava-se que havia uma progressão natural e ordenada do CCU, ou seja, as lesões CIN1 progrediam para CIN2, CIN3 e, por fim, para cancro invasivo. (6) No final da década de 80, o conhecimento sobre a biologia do HPV e o processo de carcinogénese cervical evoluiu de forma impressionante e, como consequência, mais tarde, foi elaborada uma nova divisão histológica, mais orientada para o comportamento biológico das lesões, que foi equiparada à classificação citológica de *Bethesda*: neoplasia escamosa intraepitelial cervical de baixo grau (LGCIN), que inclui os condilomas acuminados e as lesões de CIN1; neoplasia escamosa intraepitelial de alto grau (HGCIN), que engloba as CIN2, CIN3 e o carcinoma *in situ*. (4) Hoje sabe-se que estas lesões, especialmente as LGCIN, podem evoluir favoravelmente, regredindo espontaneamente sem tratamento. (6) No entanto, as lesões HGCIN são uma condição pré-maligna do colo do útero que, numa pequena proporção dos casos, podem eventualmente progredir para cancro invasivo se não forem tratadas. (7)

Na mulher jovem, a história natural da infeção pelo HPV é extremamente dinâmica, com um pico e declínio na prevalência da infeção por HPV, seguida de um aumento na prevalência das CIN2 e CIN3. (12) Contudo, apesar da elevada incidência de infeção pelo HPV,

de anormalidades *minor* no teste de Papanicolau e de neoplasias intraepiteliais do colo do útero nas mulheres jovens, o risco de progressão para cancro invasivo é reduzido, uma vez que a maioria das lesões CIN de alto grau apresenta uma elevada taxa de regressão. (13)

Desta forma, as mulheres jovens constituem um grupo “especial” no que concerne ao rastreio do CCU, por este se acompanhar de taxas mais elevadas de resultados falsos-positivos do que em mulheres mais velhas, bem como à orientação daquelas com testes de rastreio anómalos e com diagnóstico definitivo de CIN. (14)

Neste contexto, e com o objetivo de evitar intervenções terapêuticas intempestivas que podem produzir sequelas a longo prazo nestas mulheres, nomeadamente ao nível da saúde reprodutiva, várias comunidades científicas, incluindo a Sociedade Portuguesa de Ginecologia (SPG) e a Sociedade Americana de Colposcopia e Patologia Cervical (ASCCP), desenvolveram recomendações especiais e linhas orientadoras de atuação face a um diagnóstico histológico de CIN em mulheres jovens - não recomendando o tratamento das CIN1, e propondo posturas mais conservadoras na abordagem das CIN2 e CIN2,3. (14,15)

1.2 Ciclo de infecção viral

O HPV infeta preferencialmente as células da camada basal da zona de transformação (ZT) do colo do útero. (7) O seu ciclo de vida diferencia-se das outras famílias de vírus na medida em que a infecção requer que as células epiteliais das camadas epidérmica e mucosa (células da camada basal) ainda tenham capacidade para proliferar. (16) Assim, o seu ciclo de vida encontra-se associado ao programa de diferenciação das células do hospedeiro, os queratinócitos, com produção de partículas virais maduras apenas nas células suprabasais.

A infecção por HPV inicia-se em microfissuras do epitélio, que facilitam a entrada do vírus ao exporem as células da camada basal. (17,18) Nestas células, a expressão do gene viral E2 sofre supressão e a expressão de genes precoces (como o E5, E6 e E7) resulta num aumento da proliferação das células infetadas e na sua expansão lateral. À medida que ocorre a divisão das células basais infetadas e o genoma viral é repartido pelas células filhas, estas destacam-se da camada basal, migram através da camada granulosa e sofrem diferenciação. (19) Após a entrada nas camadas suprabasais, inicia-se a expressão de genes virais tardios, a replicação do genoma viral e a formação de estruturas proteicas. Posteriormente, ocorre a libertação de partículas virais completas nas camadas superiores da mucosa. (16)

Embora a amplificação do genoma viral requeira a ação combinada de múltiplos produtos de genes virais, incluindo o E6, E7, E2 e a helicase E1, o genoma do HPV codifica apenas 8 a 10 proteínas e a transcrição e replicação virais estão dependentes de fatores reguladores da célula hospedeira. (17,20)

A processo replicativo do HPV inicia-se com a ligação de fatores reguladores de transcrição do hospedeiro à região LCR do genoma do HPV e com a transcrição dos genes virais E6 e E7. Na infecção produtiva pelo HPV, os produtos desses genes subvertem as vias reguladoras da proliferação celular e modificam o ambiente celular de forma a facilitar a replicação viral. (8)

Contrariamente ao que acontece com as células epiteliais não infetadas, que abandonam o ciclo celular assim que saem da camada basal, as células infetadas permanecem em ciclo celular devido à ação da proteína E7. (19) Essas células, altamente diferenciadas, que reentram na fase S, promovem a expressão de fatores de replicação celular indispensáveis à replicação viral. A ação da E7 conduz à retenção característica do núcleo em todas as camadas do epitélio infetado. (19) De seguida, a proteína codificada pelo gene E5 induz um aumento da atividade das proteínas cinases ativadas por mitogénos, promovendo a proliferação contínua e diferenciação tardia das células hospedeiras. (20) Posteriormente, dá-se a síntese das proteínas E1 e E2. A proteína E2 bloqueia a transcrição dos genes E6 e E7, permitindo a ligação da proteína E1 ao local de origem de replicação viral localizada na LCR. Com esta ligação inicia-se a replicação do genoma viral na fase S do ciclo celular. As cápsides

icosaédricas, L1 e L2, são formadas após a ativação do promotor tardio. Pensa-se que a proteína E4 esteja envolvida na maturação e libertação das partículas virais. (17)

As lesões intraepiteliais de baixo grau mantêm o processo replicativo viral. Por outro lado, a progressão das lesões não tratadas para cancro invasivo está associada à integração do DNA viral no genoma da célula hospedeira, com consequente perda ou bloqueio do gene E2, sobrerregulação da expressão oncogénica dos genes E6 e E7 e inibição das proteínas supressoras tumorais p53 e RB. (18)

A expressão dos oncogenes virais resulta em alterações morfológicas típicas do queratinócito, designadas por coilocitose - proliferação celular da camada basal, aumento do volume nuclear e presença de figuras mitóticas anormais - que definem as neoplasias intraepiteliais do colo do útero. (21,7)

O processo de carcinogénese tem que vencer três importantes “barreiras” para que as células epiteliais infetadas pelo HR-HPV culminem em cancro invasivo - o sistema imunológico, o normal controlo da proliferação celular e as citocinas específicas que silenciam a maioria dos transcritos virais. (4) Este processo inclui a evasão da resistência imunitária do hospedeiro, a integração dos oncogenes virais no genoma das células intraepiteliais cervicais e a acumulação de mutações nas células hospedeiras. (10) As proteínas E6 e E7 são assim fundamentais, não só para a indução da carcinogénese, como também para a progressão oncológica, sendo que a inibição da sua expressão resulta na apoptose e na senescência das células malignas do colo do útero. (4)

Embora a infeção pelo HPV seja uma condição necessária para o desenvolvimento do CCU, não é suficiente. (17) Na verdade, o cancro do colo do útero é uma complicação rara da infeção pelo HPV de alto risco. (22) A maioria das infeções por HPV (> 80%) tem carácter transitório, sendo eliminadas em poucos meses sem qualquer lesão residual detetável. As restantes 20% persistem, promovendo o desenvolvimento de neoplasias intraepiteliais. (23) Por sua vez, muitas dessas lesões, particularmente as de baixo grau, não irão evoluir e poderão regredir. Em 1993, Östor constatou que somente uma pequena fração de lesões CIN1 (1%), CIN2 (5%) e CIN3 (12%) terão tendência a evoluir para cancro invasivo se não forem tratadas. (24)

Tabela 1. Probabilidade de regressão/persistência/evolução de lesões pré-malignas, segundo Östor, 1993. Adaptada de (24)

Lesões	Regressão	Persistência	Progressão para CIN3	Progressão para cancro invasivo
CIN1	60%	30%	10%	1%
CIN2	40%	40%	20%	5%
CIN3	33%	<55%	—	>12%

1.3 Fatores de risco para a neoplasia intraepitelial

A história natural da infecção do colo do útero pelo HPV constitui um processo multifatorial complexo. Os recentes progressos, particularmente na área da biologia molecular, têm contribuído para o seu melhor esclarecimento. (25)

A evolução das lesões cervicais - seja a sua regressão, persistência ou progressão para lesões precursoras de cancro invasivo - é influenciada por uma rede complexa e variada de múltiplos fatores. (10) Estes podem ser divididos naqueles que dependem do próprio HPV (virais) e nos que dependem de fatores comportamentais e do hospedeiro. (20)

No que diz respeito aos fatores relacionados com o vírus, o tipo de HPV assume uma importância decisiva. (7) Está hoje demonstrado que o risco de desenvolvimento de cancro do colo do útero depende do tipo de HPV de alto risco associado. (20,22) São os HPV considerados de alto risco, onde predominam o 16 e o 18, que são capazes de induzir alterações neoplásicas nas células epiteliais infetadas. (4) A diferença no potencial oncogénico entre os HPV de alto e baixo risco reside nas diferentes propriedades das oncoproteínas virais E6 e E7, nomeadamente na diferente afinidade que apresentam para os genes supressores tumorais p53 e pRb, respetivamente. (9). Está demonstrado que os HPV de alto risco apresentam uma maior capacidade de integração no genoma viral, de síntese de transcritos estáveis e de induzir de forma mais sustentada a metilação do ADN dos genes supressores tumorais celulares. (4)

De entre os fatores relativos ao hospedeiro que poderão condicionar um maior risco para o desenvolvimento de neoplasia cervical, a resposta do sistema imunitário é um fator determinante bem demonstrado no controlo desta infecção. (16,20) Por ação da imunidade inata (inespecífica), os queratinócitos atuam como “sentinelas imunes” ao desencadear um estado antiviral em resposta aos agentes patológicos, através do recrutamento de proteínas cinases e ativação de fatores de transcrição celulares, que atuam no núcleo das células, estimulando a transcrição de genes anti-virais, produzindo interferões e citocinas inflamatórias. (20) Esta resposta é desencadeada pela estimulação parácrina do epitélio cervical através dos macrófagos e do TNF- α . (16) Desta forma, a maioria das infeções cervicais induzidas pelo HPV são debeladas pelo sistema imunitário num período que varia de vários meses a alguns anos. (20,26) Estudos têm demonstrado que até metade das infeções resolvem em 6 meses e a grande maioria (mais de 90%) é eliminada dentro de alguns anos após a aquisição. (27) Embora a resposta inata seja capaz de resolver a infeção precoce, a regressão das lesões já estabelecidas exige uma resposta efetiva da imunidade celular (específica) mediada pelas células-T. (20) Foi observada uma resposta diminuída das células CD4 à proteína E6 em mulheres com cancro invasivo e com recorrência das CIN após tratamento. (26) As células infetadas pelo HPV desenvolvem epítomos que são reconhecidos como estranhos pelas células de *Langherans*, via sistema HLA classe 1. (4) Um exemplo

demonstrativo do papel da imunidade do hospedeiro no controlo da infeção e transformação maligna pelo HPV é a verificação de uma maior incidência da infeção pelo HPV e de lesões cervicais pré-malignas em mulheres imunodeprimidas em consequência da infeção pelo HIV. (10,27) Deste modo, a imunossupressão constitui um fator de risco para a persistência do DNA viral e para o desenvolvimento de lesões cervicais. (16)

Para além das características relacionadas com o próprio vírus e resposta imune do hospedeiro, estão descritos outros cofatores relevantes que intervêm na carcinogénese cervical e que são representados pelo tabagismo, uso prolongado de contraceptivos orais, multiparidade e coinfeção pelo vírus do herpes simplex 2 e *Chlamydia trachomatis*. (10) Sendo a infeção pelo HPV uma DST, o início da atividade sexual antes dos 20 anos, o número elevado de parceiros sexuais e história pessoal ou parceiro sexual com DST constituem fatores de risco para o desenvolvimento de CCU. (1,28) Assim, é de esperar que a transmissão da infeção ocorra, principalmente, por contacto sexual desprotegido. (28) No entanto, mesmo com o uso do preservativo, não há garantia de proteção total contra a transmissão da infeção. (10)

1.4 Métodos de rastreio das neoplasias intraepiteliais

O rastreio é um tipo de prevenção secundária dirigida a uma população-alvo assintomática que tem como finalidade detetar indivíduos com doença já instalada ou com lesões precursoras desta, assumindo uma importância crucial na prevenção do aparecimento de cancro. (29) Para que um programa de rastreio do cancro do colo do útero seja eficaz deverá cumprir pelo menos três metas: (i) pelo menos 70% da população-alvo deve ser rastreada pelo menos uma vez na vida; (ii) os testes de rastreio e diagnóstico devem ser reprodutíveis e suficientemente sensíveis e específicos para detetar lesões precursoras de alto grau; (iii) o tratamento fornecido tem de ser eficaz. (30)

De entre todas as neoplasias malignas, o CCU é aquele que pode ser controlado de forma mais efetiva através do rastreio. (31)

São considerados dois tipos de rastreio: o oportunista e o organizado. O rastreio oportunista é realizado no âmbito de uma consulta sem periodicidade definida e, nesse contexto, a decisão da data de início do rastreio é ponderada caso a caso. Por outro lado, o organizado é uma medida de Saúde Pública que deve abranger toda a população de uma determinada região e tem como objetivo reduzir a mortalidade por CCU. Assim, o rastreio organizado deve ser desenvolvido e incentivado em detrimento do oportunista por ser mais abrangente, equitativo, económico e permitir um controlo de qualidade padronizada. (14) O rastreio organizado é tanto mais eficaz quanto maior for a população abrangida, que deve ser sempre superior a 70%. (14)

Segundo as orientações europeias (aplicadas também em Portugal), o rastreio deverá ser iniciado entre os 25 e os 30 anos e terminar aos 65 anos, com uma periodicidade de 3 a 5 anos. (14,31) Atualmente, em Portugal, o programa de rastreio organizado do CCU, implementado em 1990 na região Centro do país, recomenda a realização de citologia de 3 em 3 anos, dos 25 aos 30 anos, seguida de teste de HPV de alto risco com citologia reflexa nos casos HPV positivos, de 5 em 5 anos, dos 30 aos 65 anos. (14)

As evidências científicas apontam que o início do rastreio citológico em mulheres mais novas leva à deteção de muitas lesões que nunca progredirão para cancro invasivo, aumentando, dessa forma, o risco de intervenções terapêuticas desnecessárias. (29,32) O CCU raramente se desenvolve antes dos 21 anos, assim como nos três primeiros anos após a coitarca, pelo que o rastreio deverá ser desencorajado nessas situações. (14)

As mulheres HIV-positivas ou com imunodeficiência e as mulheres grávidas constituem grupos especiais no que diz respeito ao rastreio do CCU, sendo que nas primeiras é

recomendada a realização de citologia anual e nas últimas o rastreio só está indicado na ausência de rastreio adequado prévio. (14)

A introdução do programa organizado de rastreio citológico de base populacional em intervalos de 3 a 5 anos permitiu uma redução de mais de 80% na incidência de CCU. (33)

Podem ser utilizados como métodos de rastreio a citologia convencional, a citologia em meio líquido, o teste de HPV ou a associação dos dois últimos. (14)

A citologia convencional com esfregaço de Papanicolau continua a ser a pedra angular dos programas de prevenção do cancro cervical na Europa, embora atualmente se assista a uma procura de novos métodos de rastreio. (14,31) A citologia em meio líquido tem tido uma aceitação crescente. (14) Estudos revelam que não existe uma diferença significativa na sensibilidade e especificidade para as lesões de alto grau relativamente à citologia convencional. No entanto, a sua metodologia de processamento associa-se ao benefício acrescido de possibilitar a utilização da amostra residual para exames complementares, tais como a pesquisa de HPV, *Neisseria* ou *Clamídia*, sem envolver novas colheitas. (14)

Os testes de HPV vieram revolucionar o rastreio do CCU. O diagnóstico da infeção pelo HPV reside na deteção de material genético viral em amostras de células do colo do útero. (29) Foi proposta a aplicação da deteção de DNA viral em várias situações: (i) rastreio primário dos tipos de HPV oncogénicos, isoladamente ou em combinação com a citologia; (ii) rastreio de mulheres com resultados citológicos equívocos; (iii) seguimento de mulheres submetidas a tratamento das CIN. (31)

Em 2014, a “*US Food and Drug Administration (FDA)*” aprovou um dos testes de deteção do ADN do HPV como método de rastreio primário de CCU em mulheres com idade igual ou superior a 25 anos. (34) A introdução do teste de HPV como método primário de rastreio permite uma sensibilidade 60-70% superior à citologia, apresentando um valor preditivo negativo próximo dos 100%. (35) Por outro lado, devido ao fato de a grande maioria das infeções ter um carácter agudo e desaparecer sem causar doença invasiva, este teste tem uma especificidade e um valor preditivo positivo (VPP) mais baixos que a citologia. (36) Assim, tendo em conta que a prevalência da infeção pelo HPV é mais elevada nas mulheres abaixo dos 30 anos, embora se associe a uma maior probabilidade de resolução espontânea, o teste de HPV não é recomendado como método de rastreio primário nesse grupo etário. (29,37) A sua aplicação reserva-se, então, às mulheres com 30 anos ou mais, nas quais pode detetar infeções persistentes e clinicamente mais significativas, tornando mais alto o VPP deste teste. (36,38) Apesar de apresentar menor especificidade, especialmente quando aplicado a mulheres jovens, o teste de HPV revela uma sensibilidade superior à citologia na deteção das CIN de alto grau. (39,40)

Por sua vez, a associação do teste de HPV com a citologia revelou uma sensibilidade acrescida em comparação ao uso isolado de qualquer um dos dois exames. (41,42) Para além

disso, dada a baixa probabilidade de uma mulher com teste de HPV e citologia negativos vir a desenvolver lesão cervical de alto grau ou cancro nos 5 a 10 anos seguintes, é possível alargar o intervalo entre rastreios recorrendo ao uso combinado destes dois testes. (43,44)

Capítulo 2. Objetivos e Metodologia

2.1 Objetivos

O objetivo deste estudo foi o de avaliar a atual evidência científica sobre a atuação face a um diagnóstico histológico de neoplasia intraepitelial de alto grau em mulheres com idade igual ou inferior a 25 anos, a influência do tratamento no prognóstico da doença e qual o seu impacto na saúde reprodutiva dessas mulheres.

2.2 Metodologia

A presente monografia teve como base a pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) e Medscape (<http://www.medscape.com>).

As publicações foram selecionadas de acordo com a relevância do seu conteúdo, dando primazia a estudos mais recentes. Quanto à linguagem, foi imposta a limitação para as línguas portuguesa e inglesa. A pesquisa foi realizada desde setembro de 2017 até fevereiro de 2018. Foram usadas as seguintes palavras-chave: Cervix, Cervical, CIN2, CIN3, CIN II, CIN III, HSIL, treatment, management, young women.

Também foram utilizadas como fontes de pesquisa complementar as plataformas online: Centers for Disease Control and Prevention (<http://www.cdc.gov/>), World Health Organization (<http://www.who.int/en/>), Sociedade Portuguesa de Ginecologia (<http://www.spginecologia.pt/>) e Sociedade Americana de Colposcopia e Patologia Cervical (<http://www.asccp.org>).

Capítulo 3. Resultados

3.1 Opções terapêuticas

O processo de tratamento das CIN tem como finalidade interromper a progressão da doença para cancro invasivo, erradicando a ZT. (45) É hoje reconhecido que a detecção e tratamento atempados das lesões precursoras de CCU (CIN2+) são capazes de prevenir o desenvolvimento de doença invasiva e são o principal objetivo dos programas de rastreio, que já demonstraram cumprir o seu papel na redução da mortalidade atribuível ao CCU. (46)

A abordagem terapêutica das lesões CIN evoluiu ao longo do tempo, tornando-se progressivamente menos agressiva - até à década de 1950, histerectomia; 1980s surgiu a crioterapia em regime de ambulatório e a conização a laser; 1990 até aos tempos atuais, LLETZ. Nos últimos anos: seletivo em função do risco oncológico. Apesar de ter sido o método recomendado para o tratamento da maioria das CIN3 até 1970s, atualmente a histerectomia não é aceitável como tratamento de primeira linha das CIN2/3 e deve ser cuidadosamente considerado nos casos de doença recorrente ou persistente. (45,47)

Pretende-se que o tratamento seja efetivo na completa remoção da ZT, provocando o menor impacto possível na morbidade e potenciais efeitos adversos na saúde reprodutiva, nomeadamente na fertilidade e gravidez, particularmente nas mulheres jovens. (46)

Atualmente, existem três tipos de tratamento possíveis: o destrutivo, o excisional e o expectante. O primeiro tem um objetivo unicamente terapêutico, enquanto que o segundo, para além de promover a cura, mostra-se relevante para o próprio diagnóstico na medida em que permite o estudo histopatológico da ZT, permitindo excluir doença glandular e invasiva oculta e avaliar as margens cirúrgicas. (14,45,48) Por esse motivo, o tratamento excisional tornou-se, nos últimos anos, o tratamento de escolha. (11,46)

Na década de 90 ocorreram duas mudanças importantes na abordagem das CIN: tratamento expectante das CIN1 e tratamento excisional das lesões de alto grau CIN2 e CIN3 com recurso à LEEP. Contrariamente às transições anteriores, que acompanharam as alterações na terminologia das lesões escamosas, estas foram despoletadas por um melhor entendimento do comportamento biológico das lesões - carácter transitório da maioria das CIN1- e pelos avanços na tecnologia excisional com LEEP. (11)

Meta-análises sugerem que os métodos destrutivos e excisionais apresentam resultados equivalentes no que diz respeito à recorrência de neoplasia intraepitelial e cancro invasivo. São altamente eficazes, com taxas de sucesso que rondam os 90-95%, e as complicações imediatas associadas, como hemorragia e infecção, são pouco frequentes e raramente são graves. (7,45) Assim, considerando a alta eficácia de ambos os métodos, a decisão terapêutica deve basear-se nas características individuais, tipo de ZT, dimensão e tipo de anormalidade, idade e vontade da paciente. (3,45)

Em 2006, a ASCCP, conjuntamente com 28 sociedades profissionais, agências federais e organizações internacionais desenvolveram e atualizaram, por consenso, recomendações relativas ao tratamento das lesões cervicais pré-malignas. Desde essa data, foi recolhida uma quantidade considerável de informação sobre a abordagem clínica dessas condições em mulheres jovens e sobre o impacto do tratamento das lesões precursoras em futuras gestações. (49) Em 2012, foi elaborado o 3º consenso desta sociedade sobre a orientação das mulheres com testes de rastreio do colo do útero anómalos, assim como daquelas com diagnóstico já estabelecido de neoplasia cervical intraepitelial e adenocarcinoma *in situ* (AIS). (15) Neste consenso, destaca-se que para a faixa etária entre os 21 e os 24 anos:

- i. A colposcopia é obrigatória nos casos de citologia inicial ASC-H ou HSIL, sendo inaceitáveis os procedimentos excisionais. No caso de não se identificar CIN2+, é recomendada a repetição de citologia e colposcopia a cada 6 meses, durante um período de 2 anos. Se a citologia detetar repetidamente HSIL ao longo do seguimento de 2 anos, mesmo sem colposcopias reveladoras de CIN2+, está indicado o procedimento excisional. Para que se possa continuar a adotar uma atitude expectante, o estudo do colo deverá ser normal ou CIN1. Por outro lado, no caso de duas citologias negativas e não identificação de lesão de alto grau através da colposcopia, recomendam a orientação da doente para o programa de rastreio.
- ii. Perante um diagnóstico histológico de CIN2 ou CIN2/3 e colposcopia satisfatória, a vigilância é a abordagem preferida, embora seja aceitável o tratamento. No caso de se optar pela vigilância das lesões, essa deve basear-se na realização de citologia e colposcopia a cada 6 meses ao longo de 12 meses (BIII). Se durante o seguimento o aspeto do colo sofrer agravamento à colposcopia ou se citologia HSIL persistente ou colposcopia reveladora de lesão de alto grau persistente durante 1 ano, é recomendada a repetição da biópsia (BIII). Após duas citologias negativas é recomendada a realização de um co-teste 1 ano depois (BIII). Caso o co-teste se revele negativo, é recomendada a sua repetição após 3 anos (BIII). Se os resultados do co-teste ao 2º ou 5º anos forem anormais, é recomendada a realização de colposcopia (BIII).

- iii. Nos casos de lesões de CIN3 ou colposcopia inadequada, o tratamento constitui a abordagem preferencial, embora se possa optar pela vigilância.

O tratamento é, então, recomendado nos casos de colposcopia inadequada, CIN3 e persistência aos 24 meses de lesões CIN2 ou CIN2,3 (BII).

- iv. É recomendado o follow-up das mulheres submetidas a tratamento das CIN2, CIN3 ou CIN2,3 (BIII), com co-teste aos 12 e 24 meses (BII).
- Se ambos os co-testes se revelarem negativos, é recomendada a sua repetição após 3 anos (BII).
 - Se algum co-teste for anormal, a colposcopia com biópsia endocervical é recomendada (BII).
 - Se todos os testes forem negativos, é recomendada a orientação das pacientes para o rastreio de rotina, que deverá ser mantido durante, pelo menos, 20 anos, mesmo que isso implique a sua extensão para além dos 65 anos (CIII). A reconização ou histerectomia por positividade de um teste de HPV não são procedimentos aceitáveis (EII).
 - Nos casos de identificação de CIN2, CIN3 ou CIN2,3 nas margens da peça cirúrgica obtida por procedimento diagnóstico excisional ou obtida imediatamente após o procedimento, a abordagem preferencial consiste na reavaliação citológica com biópsia endocervical aos 4 e 6 meses (BII). (15)

Management of Young Women with Biopsy-confirmed Cervical Intraepithelial Neoplasia - Grade 2,3 (CIN2,3) in Special Circumstances

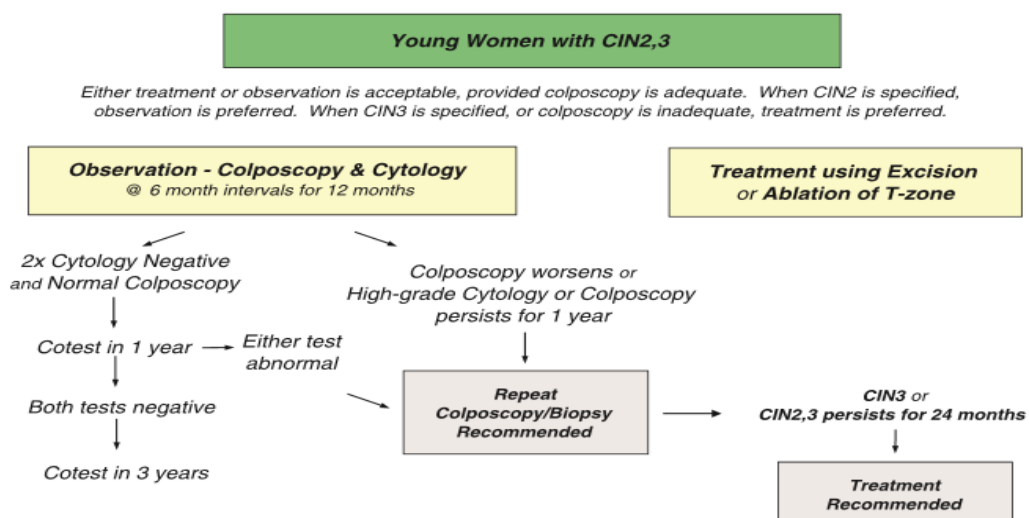


Figura 1: Recomendações de atuação face a um diagnóstico histológico de CIN2,3 em mulheres jovens. Retirada de (15)

O consenso da SPG de 2014 sobre a infecção pelo HPV e neoplasia intraepitelial do colo do útero, vulva e vagina recomenda para as mulheres com idade igual ou inferior a 25 anos:

- i. A vigilância das CIN2 e CIN3, desde que a ZT seja de tipo 1 ou 2. Refere, contudo, que em casos seleccionados, pode ser adequada a excisão da ZT. (14)
- ii. Relativamente ao seguimento, estão recomendadas a citologia e colposcopia aos 6 e 12 meses.
 - No caso de ocorrer agravamento dos achados colposcópicos ou qualquer citologia HSIL, deve ser repetida a biópsia.
 - Caso contrário, recomenda a realização de co-teste 1 ano depois ou, na sua impossibilidade, citologia a cada 6 meses. Se todos os testes forem negativos, orientar de volta ao plano de rastreio. A excisão da ZT deve ser efetuada se a lesão de CIN2 ou CIN3 persistir ao fim dos 2 anos. (14)

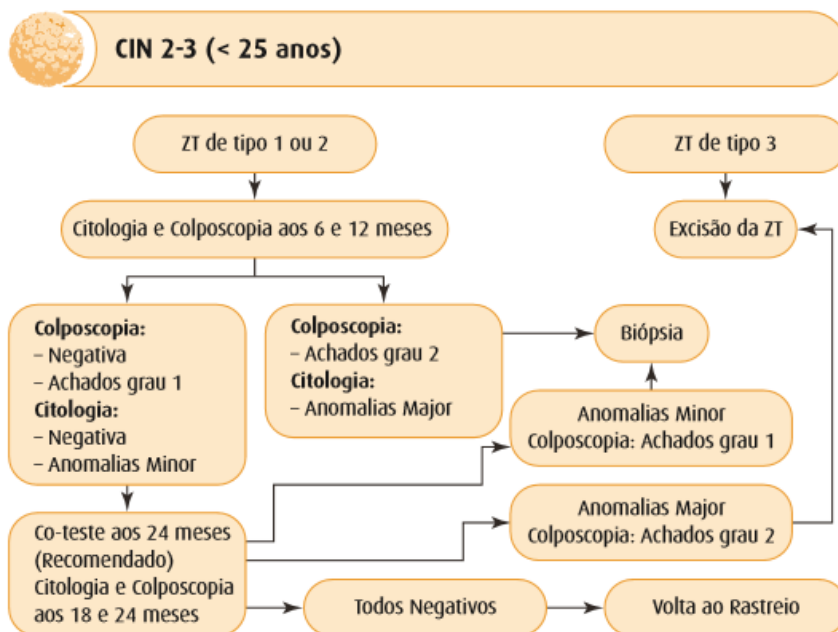


Figura 2: Recomendações de atuação face a um diagnóstico histológico de CIN2 e CIN3 em mulheres entre os 21 e 24 anos. Retirada de (14)

De forma a reduzir a taxa de recorrência e de prevenir o aparecimento de novas lesões, está recomendada a vacinação contra o HPV após o tratamento das CINs nas mulheres que não foram vacinadas. (14)

3.2 Influência do tratamento no prognóstico

3.2.1 Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico é o tratamento padrão preconizado para as CIN de alto grau em todo o mundo. (50) A sua finalidade terapêutica consiste na remoção completa da ZT através da excisão completa ou destruição da lesão. (47)

A Federação Internacional de Colposcopia e Patologia Cervical definiu três tipos distintos de ZT, de acordo com a localização, tamanho e visibilidade da mesma, que condicionam a atitude terapêutica: (i) tipo 1: ZT localizada no ectocérvix, totalmente visível (pequena ou grande); (ii) tipo 2: ZT com componente endocervical, totalmente visível (pequena ou grande); (iii) tipo 3: ZT com componente endocervical, não totalmente visível (pequena ou grande). (51)

Os métodos de tratamento cirúrgico podem ser destrutivos ou excisionais, dependendo da natureza e extensão da lesão. (52)

O objetivo do tratamento destrutivo é a destruição da CIN com recurso à vaporização por laser ou criocoagulação. (53) Enquanto que o tratamento excisional se aplica a qualquer tipo de ZT, o recurso ao tratamento destrutivo só pode ocorrer em determinadas circunstâncias. (45) Qualquer uma das técnicas destrutivas está contraindicada na presença de doença invasiva, nas lesões com envolvimento do canal endocervical e durante a gravidez, dado o baixo risco de progressão. (14) No entanto o tratamento destrutivo pode ser seguro e eficaz em determinadas situações: (i) colposcopia satisfatória e ZT de tipo 1; (ii) biópsia confirmativa de CIN, sendo imprescindível o diagnóstico histológico; (iii) inexistência de discrepância entre a citologia e/ou colposcopia e/ou biópsia; (iv) ausência de lesão glandular na biópsia; (v) existência de possibilidade de seguimento. (53)

Os métodos de tratamento excisional compreendem a excisão da ZT a “frio”, com ansa ou agulha diatérmica ou com LASER CO₂. (14) A excisão por bisturi, ansa, agulha ou laser deve ser classificada como excisão tipo 1, tipo 2 ou tipo 3, em função do tipo de ZT. (14) A excisão da ZT deve ser em peça única, em forma de cone ou cilindro, e deve incluir toda a lesão. (53) A fragmentação da peça pode prejudicar a avaliação histológica, sendo inadequada na suspeita de microinvasão e no estudo de lesões glandulares. (53)

Ensaios clínicos randomizados que compararam as diferentes modalidades de tratamento cirúrgico confirmam a eficácia semelhante dos métodos destrutivos e excisionais no tratamento das CIN. (52)

Um estudo retrospectivo que tinha como propósito estimar a incidência das CIN e avaliar os resultados do tratamento em adolescentes com evidência de alterações na citologia observou que as adolescentes com citologia anormal apresentam uma alta incidência de CIN2/3 e altas taxas de citologia anormal durante o seguimento após tratamento excisional com LEEP. Das 241 pacientes submetidas a LEEP, a maioria (80%) tinha um diagnóstico histológico da biópsia de CIN2/3. Durante o seguimento das mulheres submetidas a tratamento com LEEP das CIN2/3, 86 (45%) apresentaram citologia sem alterações e 106 (55%) citologia com alterações - 58 adolescentes (30%) citologia ASCUS, 26 (14%) citologia LSIL e 22 (11%) citologia HSIL. Das 31 adolescentes com diagnóstico de CIN2/3 que não receberam tratamento com LEEP, a alteração HSIL persistiu em 13% na citologia de seguimento. A análise uni e multivariada baseada nas pacientes não encontrou nenhuma associação entre fatores como a idade, etnia, paridade, tabagismo, contraceção e idade da coitarca e a persistência ou recorrência de alterações citológicas após o tratamento. Os autores verificaram que, apesar de submetidas a procedimento excisional para o tratamento das CIN2/3, a maioria das adolescentes apresentou citologia com alterações durante o seguimento de 12 meses, dado sugestivo de persistência da doença ou reinfeção pelo HPV. Embora a maioria das citologias de seguimento tenha sido relatada como ASCUS ou LSIL, em 11% das pacientes foi detetada citologia HSIL, percentagem idêntica à das adolescentes que não receberam tratamento das lesões CIN2/3. (54)

Num outro estudo de natureza retrospectiva desenvolvido por Moore *et. al*, de entre as 146 mulheres jovens submetidas a tratamento excisional com LEEP após a biópsia observou-se CIN2 em 53% e CIN3 em 31%, com uma prevalência total de CIN2+ em 84%. Durante o seguimento de 83 pacientes desse grupo, verificou-se regressão das lesões em 84%, persistência em 11% e progressão em 5%, não tendo sido detetados casos de doença invasiva. (55)

Vetrano *et al*. avaliaram a eficácia da vaporização LASER CO2 num grupo de 44 pacientes com uma média de idades de 19,5 anos diagnosticadas com neoplasia cervical intraepitelial de alto grau. Verificaram uma taxa de cura de 95%. Após três meses de seguimento, foram identificados dois casos (5%) de persistência de CIN de alto grau e o acompanhamento de cinco anos de todas as pacientes que receberam um segundo procedimento de LASER revelou achados citológicos e colposcópicos sem alterações. Foi observada regressão das anomalias citológicas em todas as pacientes um ano após o tratamento. Constataram que a média de idade da coitarca foi de 16 anos; a média de parceiros sexuais de 4; 52% eram fumadoras; 32% já tinham recebido tratamento anterior para lesões CIN e 74% para infeções genitais. O teste de HPV revelou-se positivo para HPV 16 em 91% dos casos e para HPV 16-18 nas restantes 9%. Não foram observadas complicações associadas ao procedimento cirúrgico. Os resultados obtidos sugerem a eficácia da

vaporização a laser no tratamento das CIN em mulheres jovens, quando acompanhadas a longo prazo por colposcopistas experientes. (56)

Em 1981, Benedet *et al.* apresentaram um estudo que incluiu 192 pacientes com diagnóstico de CIN de vários graus tratadas com recurso ao mesmo procedimento destrutivo durante um período de 8 meses. Constataram que 87% das mulheres submetidas a tratamento tinham idade igual ou inferior a 30 anos e que 134 pacientes (70%) tinham um diagnóstico de CIN3. Foi observada persistência da doença em 33 mulheres, detetada pela avaliação dos achados citológicos e colposcópicos. Em 146 pacientes (76%) as lesões foram erradicadas com um único ciclo de tratamento, taxa que aumentou para 82% após exclusão das 13 pacientes que abandonaram o seguimento. (57)

Nadim *et al.* num estudo retrospectivo com a finalidade de determinar a eventual existência de diferenças nos resultados histológicos da biópsia entre mulheres mais novas (com idade igual ou inferior a 25 anos) e mulheres mais velhas submetidas a excisão da ZT com LEEP para tratamento de lesões de alto grau, observaram que as pacientes mais jovens com biópsia positiva para lesões de alto grau (CIN2/3) têm uma maior probabilidade de que o resultado histológico da peça obtida após procedimento excisional seja avaliado como CIN1 ou ausência de displasia (16.3% vs 8.2%). A idade inferior a 25 anos mostrou ser um preditor independente de o resultado histológico da amostra obtida por tratamento excisional ser relatado como CIN1 ou ausência de displasia. Esta associação entre a idade e o resultado histológico da biópsia excisional mostrou ser independente do resultado do teste Papanicolau, paridade, tabagismo ou história de doenças sexualmente transmissíveis. Uma das limitações deste estudo prende-se com o fato de não ser conhecido o período de tempo decorrido entre o teste Papanicolau e a avaliação colposcópica inicial e, portanto, é possível que a resolução das lesões de alto grau identificada em alguns casos se deva a períodos de tempo mais prolongados. No entanto, quando existia indicação, todas as pacientes receberam tratamento excisional num prazo de 30 dias após a avaliação colposcópica.

Também não foi possível definir com maior precisão se os resultados histológicos das biópsias eram indicativos de CIN2 ou CIN3, dado o uso inconsistente dessa nomenclatura em relatórios de patologistas individuais. Apesar de ter sido realizada uma análise estatística multivariada, não foram incluídas variáveis importantes como o número de parceiros sexuais e o uso de contraceção, reconhecidos fatores de risco para a displasia cervical. (58)

3.2.2 Tratamento expectante

As mulheres com menos de 25 anos são consideradas um grupo “especial” no que diz respeito ao tratamento das lesões cervicais de alto grau devido às maiores taxas de regressão que apresentam e à possibilidade de uma gravidez futura. Desta forma, reconhece-se a importância de otimizar a abordagem destas doentes e de evitar tratamentos agressivos, optando pela vigilância das lesões. (59)

De fato, o risco de sobre tratamento revela-se superior nas mulheres com idade inferior a 25 anos uma vez que a incidência de CIN2 nesse grupo etário é alta apesar da incidência de CCU ser baixa. (37,50)

Em 2007, Moore *et al.*, estudaram retrospectivamente 501 jovens com idade igual ou inferior a 21 anos, com o objetivo de avaliar os *outcomes* associados à displasia cervical entre adolescentes. Os resultados das biópsias realizadas após a detecção de alterações citológicas revelaram CIN1 ou lesão menos grave em 34% das pacientes, CIN2 em 24% e CIN3 em 11%.

No grupo de 355 pacientes em que se optou inicialmente pelo tratamento conservador, 44% tinham uma biópsia reveladora de CIN1, 11% de CIN2 e 3% de CIN3. Do grupo de 55 pacientes com CIN2 tratadas de forma conservadora, em oposição ao tratamento excisional com LEEP, observou-se, ao fim de 18 meses, regressão da condição em 65% das pacientes, persistência em 17% e progressão em 13%, não tendo sido identificados casos de doença invasiva, assim como no grupo anterior.

Nenhuma das variáveis incluídas na análise estatística univariada com o objetivo de avaliar a sua associação com a gravidade da doença, tais como a idade da coitarca, os hábitos tabágicos e o número de parceiros sexuais, foi considerada significativa enquanto fator prognóstico, embora um número de parceiros sexuais ≤ 4 tenha demonstrado ser um fator protetor. (55)

Fuchs *et al.* analisaram as taxas de regressão de lesões CIN2 em mulheres com idade inferior a 21 anos tratadas de forma conservadora. Das 93 mulheres estudadas, 57% receberam tratamento imediato e 43% foram acompanhadas através de avaliação colposcópica de 4-6 meses.

No grupo de mulheres submetidas a tratamento imediato foi confirmado um diagnóstico de CIN2+ em 75% das pacientes.

Durante o seguimento (mediana 378 dias), nas 36 mulheres que receberam tratamento expectante, foi documentada regressão em 14 (39%). Das 22 pacientes que não preencheram os critérios de regressão, em apenas 3 foi observado CIN2 ou lesão de grau mais grave, sendo que as restantes 19 apresentaram CIN1 ou alterações minor à citologia. Conforme se pode observar na figura 3, neste grupo, 50% das mulheres apresentaram regressão das lesões dentro de 2 anos de seguimento e mais de 75% no prazo de 3 anos.

Verificou-se que as adolescentes mais novas experienciaram taxas superiores de regressão (60%), em comparação com o grupo de jovens com idades compreendidas entre os 20-21 anos (29%). Essa observação, contudo, não mostrou ser estatisticamente significativa, associando-se a um risco relativo (RR) de 1.94. Outros fatores potencialmente associados à regressão, como o tipo de lesão e o número de parceiros sexuais, não foram considerados significativos. (60)

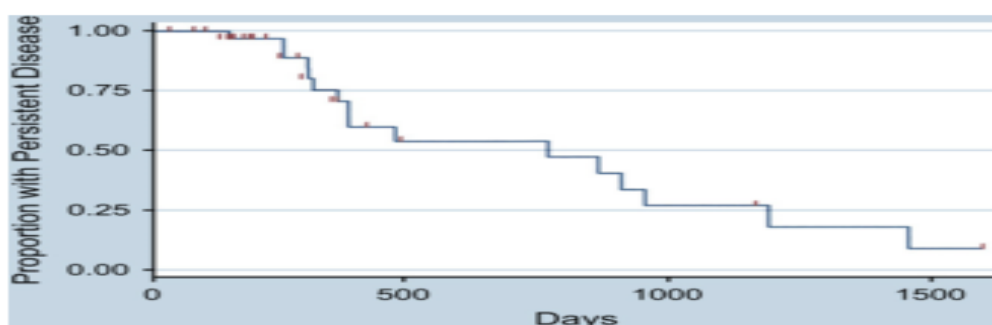


Figura 3: Evolução da regressão das lesões CIN2 nas adolescentes e mulheres jovens tratadas de forma conservadora (n=36). Retirado de (60)

Monteiro *et al.* estudaram retrospectivamente uma amostra de adolescentes sexualmente ativas com lesões cervicais e idades compreendidas entre os 11 e os 19 anos.

No grupo de 60 adolescentes do G2, submetidas a biópsia guiada por colposcopia, existiam 43 casos de CIN1 e 17 de CIN2. Como se pode observar na figura 4, no grupo de pacientes com diagnóstico inicial de CIN2, verificou-se, ao fim do 1º ano de seguimento, regressão em 53.3% das mulheres, persistência em 46.7%, e nenhum caso de progressão. Ao fim do 2º ano de seguimento observou-se que, das 14 pacientes com CIN2, 71.4% sofreram regressão, 28.6% persistência e não ocorreu nenhum caso de progressão. Destaca-se, neste estudo, a alta taxa de abandono do follow-up (33%), que constitui uma barreira importante à abordagem conservadora das CIN de alto grau. (61)

Biopsy	Follow-up time			
	Up to 12 months (n=55)		24 months (n=46)	
	n/total	% (CI95%)	n/total	% (CI95%)
CIN 1 (n=43)				
Regression	9/40	22.5 (10.8–38.4)	19/32	59.4 (40.6–76.3)
Persistence	30/40	75 (58.8–87.3)	12/32	37.5 (21.1–56.3)
Progression	1/40	2.5 (0.06–13.1)	1/32	3.1 (0.08–16.2)
CIN 2 (n=17)				
Regression	8/15	53.3 (26.6–78.7)	10/14	71.4 (41.9–91.6)
Persistence	7/15	46.7 (21.3–73.4)	4/14	28.6 (8.4–58.1)
Progression	0	–	0	–

Figura 4: Follow-up citopatológico do G2. Retirado de (61)

Moscicki *et al.*, com o objetivo de descrever a história natural das CIN2 e avaliar eventuais fatores biológicos e comportamentais associados à regressão e progressão da doença, estudaram prospectivamente um grupo de 95 mulheres com idades compreendidas entre os 13 e os 24 anos com um diagnóstico histológico de CIN2. Das 95 mulheres com diagnóstico de CIN2, foi observada regressão da lesão no período de 1 ano em 38%, em dois anos em 63% e em 3 anos em 68% (Figura 5). Das 42 mulheres com um teste de HPV 16/18 positivo, 31.6% mostraram regressão num ano, 44.1% em dois e em 55.1% em três. Por sua vez, de entre as mulheres com teste HPV 16/18 negativo, foi observada regressão num ano em 43.7%, em dois anos em 78% e em 3 anos em 78%.

O surgimento de novos tipos de HPV durante o período de observação revelou-se extremamente comum, com 84 mulheres (88.4%) a adquirir infeção por outros tipos de HPV. Adicionalmente às 15 mulheres cujas lesões progrediram ou persistiram, 17 (44.7%) foram consideradas como não tendo sofrido regressão uma vez que apresentaram CIN1 no fim do seguimento. Dessas 17, foi observada persistência da infeção pelo tipo de HPV detetado na avaliação inicial em 8 mulheres (47.1%) e em 9 verificou-se infeção por um outro tipo de HPV com resolução da infeção pelo tipo de HPV identificado inicialmente. Neste estudo prospetivo, a regressão das CIN2 foi frequente, com aproximadamente 70% das pacientes a regredirem num período de 3 anos.

A análise multivariada de fatores associados à progressão das CIN2 relacionou o antecedente de infeção prévia por *Neisseria gonorrhoeae*, a coitarca mais tardia e o uso de acetato de medroxiprogesterona durante alguns meses com a regressão das lesões. O uso de contraceção hormonal combinada e a persistência da infeção por HPV de qualquer tipo foram determinados como fatores relacionados com a não regressão.

Relativamente à progressão para CIN3, foi observada em 2% das mulheres ao fim de 1 ano, em 12% ao fim de dois e em 15% ao fim de três. Não foram relatados casos de progressão para doença invasiva durante o período de follow-up. Das 11 pacientes que sofreram progressão, 8 eram positivas para o HPV16, 1 para o HPV51 e 1 para os HPV 51,52 e 58 no momento da confirmação da CIN3. A análise univariada encontrou uma associação significativa entre a infeção pelo HPV e a progressão para CIN3. Outros fatores como menarca precoce, consumo semanal de bebidas alcoólicas, prática de sexo anal e antecedentes pessoais de condilomas também mostraram estar associados com a progressão. (62)

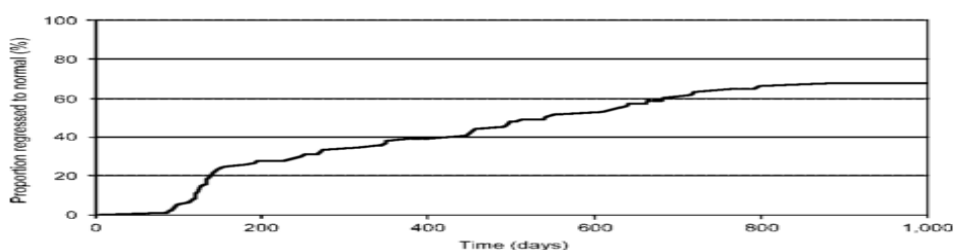


Figura 5: Evolução da regressão das lesões CIN2. Retirado de (62)

Discacciati *et al.*, avaliaram um grupo de 50 mulheres com uma média de idade de 26.5 anos e diagnóstico histológico de CIN2, nas quais foi adotada uma atitude expectante durante 12 meses. O follow-up incluiu citologia e colposcopia de 3-3 meses. Ao fim de 12 meses de seguimento, 8 doentes abandonaram o follow-up e verificou-se uma taxa de regressão de 74% (31/42), 24% de progressão para CIN3 (10/42) e um caso de persistência de CIN2, não tendo sido detetado nenhum caso de progressão para doença invasiva (Figura 6). De entre as 31 mulheres que experienciaram regressão das lesões, em 26 a regressão foi confirmada nos primeiros seis meses de *follow-up*. Não foi encontrada associação estatisticamente significativa entre a idade da mulher ao diagnóstico, idade da coitarca e intervalo de tempo desde a primeira relação sexual e a regressão/progressão das CIN2. Relativamente à extensão da lesão inicial, as mulheres cujas lesões eram restritas a um quadrante demonstraram maior propensão à regressão espontânea de CIN2 em três meses de acompanhamento, quando comparadas com o grupo de mulheres cujas lesões se estendiam para dois ou mais quadrantes, sugerindo a resolução completa das pequenas lesões após o procedimento diagnóstico. De acordo com os resultados deste estudo, das lesões CIN2 que sofreram regressão, a maioria (84%) regrediu durante os primeiros seis meses de follow-up. (63)

		3 months	6 months	9 months	12 months
Progression	n	1	2	3	10
	%	2.6	4.9	7.5	24.0
	(95% CI)	(0.1-13.5)	(0.6-16.5)	(1.6-20.4)	(12.1-39.5)
Regression	n	15	26	28	31
	%	38.5	63.4	70.0	74.0
	(95% CI)	(23.4-55.4)	(46.9-77.9)	(53.5-83.4)	(58.0-86.1)
Persistence	n	23	13	9	1
	%	59.0	31.7	22.5	2.0
	(IC 95%)	(42.1-74.4)	(18.1-48.1)	(10.8-38.5)	(0.1-12.6)
Total	n	39	41	40	42
Unknown ^a	n	11	9	10	8

Figura 6: Frequência cumulativa de CIN2 a cada 3 meses de follow-up. Retirado de (63)

Também McAllum *et al.*, com o objetivo de analisar as taxas de regressão das CIN2 após a adoção de uma conduta expectante em mulheres com idade inferior a 25 anos, estudaram retrospectivamente 433 mulheres com um diagnóstico histológico de CIN2 e 19 com um diagnóstico de CIN2/3. Destas, 39% tinham achados citológicos de baixo grau e 58% de alto grau. Foi oferecido tratamento imediato a 256 mulheres (57%) e 157 (35%) foram submetidas a uma abordagem conservadora (expectante). Das 157 pacientes que receberam uma abordagem expectante (mediana de 8 meses) verificou-se que 98 (62%) apresentaram regressão da lesão, em 59 (38%) foi relatada persistência da doença e não foi detetado nenhum caso de progressão para cancro invasivo (Figura 7). De entre as 59 mulheres que apresentaram persistência das lesões de alto grau, foram observados achados histológicos de CIN2 em 30 e de CIN3 em 28. Relativamente à paciente restante, observaram-se achados citológicos de alto grau, não tendo sido realizada avaliação histológica. Todas as mulheres

com diagnóstico histológico de CIN3 foram tratadas. Não foi encontrada associação entre os achados citológicos e os hábitos tabágicos e a probabilidade de regressão no grupo de

Histologic condition	Management group, n	
	Conservative (n = 157)	Immediate treatment (n = 256)
Normal	29 (18.5%)	6 (2.3%)
Human papillomavirus	11 (7.0%)	3 (1.2%)
Dysplasia	0	4 (1.6%)
CIN1	28 (17.8%)	43 (16.8%)
CIN2	30 (19.1%)	104 (40.6%)
CIN3	28 (17.8%)	63 (24.6%)
CIN2/3	0	4 (1.6%)
Adenocarcinoma in situ	0	2 (0.8%)
Microinvasive squamous cell carcinoma	0	1 (0.4%)
Other	0	2 (0.8%)
None ^a	31 (19.7%)	24 (9.4%)
Total	157 (100.0%)	256 (100.0%)

CIN, cervical intraepithelial neoplasia.

^a No histologic condition because smear and/or colposcopy findings were used to determine outcome (regression in 30 cases) in the conservative group or the treatment was ablation and no histologic condition was available.

mulheres que receberam abordagem conservadora. (64)

Figura 7: Resultados histológicos finais/Resultados histológicos ao tratamento das pacientes com CIN2 por grupos de tratamento. Retirado de (64)

Em 2015, Wilkinson *et al.* estudaram retrospectivamente 683 mulheres com o propósito de determinar a taxa de recorrência de anormalidades de alto grau entre mulheres jovens com história de regressão espontânea de lesões CIN2 em 2 anos, e comparar esses resultados com a taxa de lesões de alto grau em mulheres da mesma faixa etária com um diagnóstico inicial de CIN1, também tratadas de forma conservadora. 106 mulheres (16%) tinham história de regressão espontânea de CIN2, 299 (44%) tinham recebido tratamento das CIN2 e 278 (41%) abordagem conservadora de lesões CIN1. O tempo médio de seguimento desde o diagnóstico inicial foi, para todos os grupos, de 4.1 anos. Foi determinado que o risco de desenvolvimento de anormalidades de alto grau durante o período de seguimento para cada um dos grupos foi de 17% para o grupo com regressão espontânea das CIN2, 12% para as CIN1 e 4% para as CIN2 que receberam tratamento, sugerindo o comportamento semelhante das lesões CIN2 e das lesões de baixo grau. Foram consideradas anomalias de alto grau a evidência histológica de CIN2, CIN3 ou AIS, ou citologia HSIL ou ASC-H. Constataram que as pacientes do grupo que sofreu regressão espontânea das CIN2 eram mais novas no momento do diagnóstico e não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos no que diz respeito à etnia e nuliparidade. (65)

Na mesma linha, em 2016, Munro *et al.*, na Austrália, estudaram retrospectivamente mulheres com idades compreendidas entre os 18-24 anos com um diagnóstico de CIN2 confirmado por biópsia. Considerou-se que aquelas que não receberam tratamento nos 4 meses seguintes ao diagnóstico foram tratadas de forma conservadora.

Em 462 mulheres com diagnóstico histológico de CIN2 não foi realizado tratamento durante os 24 meses de follow-up. Destas, a maioria (n= 404) repetiu a citologia dentro de 6 meses após

o diagnóstico. O follow-up com citologia e estudo histopatológico relatou regressão da doença em 445 mulheres e não foram observados casos de progressão para cancro invasivo. A maioria das mulheres acompanhadas de forma conservadora apresentou regressão da doença nos 12 meses seguintes ao diagnóstico inicial de CIN2, com uma taxa de regressão de CIN2 ao fim de dois anos estimada em 59.5%. (66)

Loopik *et al.* avaliaram as taxas de regressão, persistência e progressão em mulheres com idade inferior a 25 anos e diagnóstico histológico de CIN2 tratadas de forma conservadora. Os autores compararam os achados colposcópicos, citológicos e histopatológicos dessas mulheres com os de mulheres que receberam tratamento imediato das lesões (dentro de 6 meses após o diagnóstico).

Das 319 mulheres analisadas, 108 (34%) foram submetidas a tratamento durante o período de 6 meses após o diagnóstico e as restantes 211 mulheres (66%) foram orientadas de forma conservadora. No grupo de pacientes que receberam tratamento conservador das CIN2 foi observada regressão da doença em 150 (71.1%), persistência em 26 (12.3%) e progressão em 35 (16.6%) durante um período mediano de seguimento de 15,1 meses (Figura 8). Não foram observados casos de progressão para doença invasiva. A regressão foi confirmada por avaliação histopatológica em 67.3% das pacientes, por citologia em 32% e por colposcopia nas restantes.

Constataram que as pacientes do grupo de observação eram significativamente mais jovens do que as do grupo de mulheres submetidas a tratamento imediato (21.5 ± 1.8 anos vs 22.4 ± 1.4). A avaliação da expressão imunohistoquímica da proteína p16 foi realizada em 71 (21.9%) dos 319 casos.

Relativamente aos índices de risco ajustados para fatores comportamentais ou biológicos (expressão da proteína p16 nos achados histológicos, hábitos tabágicos, uso de contraceção oral ou drogas imunossupressoras e extensão da lesão, apenas o tabagismo mostrou ter uma associação significativa com a progressão das lesões. (13)

Final histopathologic result ^a	Observation group		Total (n = 211) no. (%)	Immediate treatment group Total (n = 108) no. (%)
	No treatment (n = 144) no. (%)	Treatment ≥ 6 months (n = 67) no. (%)		
CIN1 or less	85 (59.0)	15 (22.4)	100 (47.4)	30 (27.8)
CIN2	11 (7.6)	17 (25.3)	28 (13.3)	43 (39.8)
CIN3 or worse	3 (2.1)	33 (49.3)	36 (17.1)	35 (32.4)
Unknown/not done	45 (31.2)	2 (3.0)	47 (22.3)	0 (0)

^aMost severe histologic result from treatment or last biopsy done. In some cases, there was no histopathologic result because Pap Smear result and/or colposcopy impression were used to determine outcome or the treatment was laser vaporization.

Figura 8: Resultados histopatológicos finais por categorias de tratamento. Retirado de (13)

Um estudo coorte retrospectivo, cuja realização só foi possível devido a um ensaio clínico antiético levado a cabo num hospital da Nova Zelândia entre 1965-1974, no qual foi omitido ou atrasado o tratamento curativo a mulheres com diagnóstico de CIN3, objetivou avaliar o potencial invasivo das lesões CIN3 através da estimativa do risco a longo-prazo de cancro invasivo do colo/vagina em 2 grupos de pacientes: o que recebeu tratamento adequado das lesões CIN3 e o que não recebeu qualquer tipo de tratamento com intenção curativa.

A idade mediana das mulheres no momento do diagnóstico era de 38 anos (21-74 anos). Durante o ensaio, todas as pacientes integraram um programa de follow-up com avaliações clínicas, citológicas e, por vezes, colposcópicas, embora, em algumas, a deteção de anormalidades persistentes não tenha sido considerada indicação para tratamento.

Num grupo de 143 mulheres submetidas apenas a procedimento diagnóstico com biópsia e que não receberam tratamento foi observada uma incidência cumulativa de cancro invasivo de 31% em 30 anos, em contraste com uma incidência cumulativa de apenas 0.7% no grupo de 593 pacientes cujo tratamento e seguimento foram considerados adequados. Neste último grupo, não foi observado nenhum caso de persistência das lesões CIN3 durante o período de 6-24 meses após o tratamento inicial. Os autores referem que os resultados obtidos podem subestimar o verdadeiro potencial invasivo das lesões CIN3 uma vez que uma única biópsia diagnóstica pode, em alguns casos, contribuir para a regressão das lesões.

De destacar que no período de tempo em que decorreu o ensaio clínico ainda não tinham sido implementados programas de rastreio organizado do CCU e, por isso, a tendência era de que as CIN 3 fossem diagnosticadas em mulheres com idade mais avançada, numa fase mais tardia da doença.

Os resultados encontrados sugerem a considerável propensão das lesões CIN3 não tratadas evoluírem para doença invasiva, em oposição ao risco reduzido associado às lesões CIN3 tratadas. (38)

3.2.3 Outros tratamentos

Com o propósito de melhorar o tratamento das distintas formas de expressão da infecção pelo HPV, uma variedade de novas terapêuticas farmacológicas tem sido alvo de investigação. Esses desenvolvimentos exploram o conhecimento da biologia molecular da infecção e das CIN e o papel da estimulação da resposta imune na resolução da infecção viral e eliminação das lesões. (3)

Atualmente, é contra-indicado o tratamento das CIN com qualquer tipo de agente químico devido aos efeitos adversos e à limitada demonstração de eficácia terapêutica. (14,67,68)

Remissões parciais e totais foram alcançadas com a administração tópica, intralesional e sistêmica de IFN. Embora o IFN esteja aprovado para o tratamento de condilomas genitais, geralmente não é recomendado uma vez que as doses necessárias à produção de efeito clínico não são toleradas pelos pacientes, com efeitos colaterais sistêmicos significativos. (67,68)

O Imiquimod é um modificador da resposta imune, aprovado para o tratamento tópico dos condilomas genitais. (21) Atua através do recetor *Toll-like* (TLR7) que, por sua vez, estimula a imunidade inata, com importantes efeitos antitumorais, assim como desencadeia uma resposta imune adaptativa mediada por células Th1 nos tecidos linfoides secundários, pela ativação das células apresentadoras de antígenos. (21) Na base das suas propriedades antivirais e anti tumorais estão os vários efeitos derivados da estimulação da resposta imune inata e adquirida, que atuam em sinergia - o efeito agonista produzido pelo Imiquimod nos *Toll-like receptor 7* induz a expressão local de citocinas, especialmente INF- α , TNF e de interleucinas 1, 6 e 8 pelas células dendríticas. (21) Consequentemente, os níveis elevados de citocinas potenciam a capacidade das células *natural killer* sinalizarem as células malignas e aquelas infetadas pelo HPV. (69) Um estudo comparativo entre a terapêutica com Imiquimod e o tratamento cirúrgico das CIN observou taxas de recorrência ao fim de dois anos semelhantes em ambos os grupos, sendo que a eficácia terapêutica se encontra dependente de respostas imunes locais e sistêmicas. No entanto, os efeitos adversos como febre, fadiga, cefaleia, mialgia, vômitos e corrimento vaginal foram consideravelmente superiores no grupo de pacientes tratadas com Imiquimod. (70) A aplicação tópica de Imiquimod geralmente

provoca uma reação inflamatória local aguda e severa podendo, dessa forma, comprometer a tolerância ao tratamento. (21)

A terapia fotodinâmica é um procedimento minimamente invasivo que requer a administração tópica ou sistêmica de um fotosensibilizador, seguida de exposição à luz de um comprimento de onda apropriado, produzindo um efeito fototóxico através de uma reação fotodinâmica. (67) Apesar de limitados, alguns estudos sugerem a segurança e efetividade desta estratégia no tratamento das CIN. (71)

O podofilino e o seu derivado podofilotoxina são agentes com atividade anti mitótica, de aplicação tópica, que atuam induzindo necrose tecidual, capazes de destruir lesões causadas pelo HPV. (68) O seu uso é adequado em condições particulares no tratamento da condilomatose genital, não estando, contudo, aprovado para o tratamento das CIN. (14)

O Cidofovir é um fármaco antiviral dirigido à família DNA vírus, da qual o HPV é um membro, e atua através da inibição da DNA polimerase. (68) Relativamente ao mecanismo de ação, o Cidofovir é incorporado no DNA viral, inibindo preferencialmente a DNA polimerase do CMV, não apresentando essa seletividade contra o HPV, que utiliza a DNA polimerase do hospedeiro. (67) Este fármaco demonstrou reduzir a expressão dos genes E6 e E7 e as propriedades metastáticas das células tumorais positivas para HPV.(3) Contudo, o seu potencial mutagênico e oncogênico em animais tornou controverso o seu uso no tratamento de patologias benignas e pré-malignas. (67)

As vacinas terapêuticas estão a ser investigadas a partir das propriedades imunogênicas das proteínas dos genes E6 e E7 do HPV, elementos fundamentais no processo oncogênico. (3) Enquanto que as vacinas profiláticas contra o HPV atuam ao induzir a produção de anticorpos anti-L1, o principal alvo da abordagem vacinal terapêutica está no desenvolvimento de ações contra as oncoproteínas E6 e E7 dos vírus de alto risco, visto que essas proteínas são expressas constitutivamente nas células neoplásicas transformadas pelo HPV. (72)

Tendo em conta a segurança, os efeitos colaterais e custos associados, não existe ainda um tratamento farmacológico efetivo clinicamente aprovado para a infecção pelo HPV e lesões cervicais associadas. (67) No entanto, o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas e a otimização da sua combinação abrem um novo cenário no tratamento do CCU e das suas lesões precursoras, sendo que a imunoterapia constitui uma das estratégias mais promissoras. (72)

3.3 Complicações do tratamento

3.3.1 Complicações obstétricas e fertilidade

Vários estudos coorte retrospectivos e metanálises documentaram a associação entre o tratamento das CIN e vários desfechos obstétricos adversos como parto pré-termo (PPT) (<37 semanas de gestação), rutura prematura de membranas (RPM), baixo peso à nascença (BPN) e morbidade e mortalidade neonatal. (73-75)

O risco de PPT parece estar relacionado com o comprimento do cone excisado. (76) Um estudo de caso de mulheres submetidas a tratamento das CIN no Reino Unido verificou que a excisão de uma profundidade ≤ 9 mm não parece aumentar significativamente o risco de PPT comparativamente à população geral (9%), mas que esse risco aumenta linearmente com a profundidade de tecido removido: entre 10-14 mm o risco aumenta para 9.6%, entre 15-19 mm para 15.3% e ≥ 20 mm para 18%. No mesmo estudo, foi observado um padrão semelhante, com a duplicação do risco de PPT para volumes > 2.66 cm³. (77) Estas conclusões foram replicadas por outros estudos. (78-80)

Já Kitson *et al.* não encontraram associação entre o volume de colo excisado por LEEP e a idade gestacional no parto. (81) Mais do que o comprimento ou volume do cone excisado, a proporção de tecido removido parece ter um papel mais importante no aumento desse risco, dado que o comprimento do colo é variável entre as mulheres. A CKC remove um volume significativamente maior de tecido comparativamente à LEEP (82) e, desse modo, associa-se a um risco superior de PPT. Os métodos destrutivos, particularmente a ablação por laser, acompanham-se menos frequentemente de complicações. (73-75,83)

Segundo alguns estudos, não parece existir correlação entre o intervalo de tempo decorrido desde o tratamento à concepção e o risco de PPT. (77,78)

A doença, por si só, pode contribuir para o aumento do risco de PTT. (83,84) Bruinsma e Quinn demonstraram isso numa meta-análise em que incluíram controles com CIN não tratadas e controles externos saudáveis. No primeiro grupo foi observado um risco de PPT

que, apesar de reduzido, demonstrou ser significativamente superior ao do último. (75) Castanon *et al.* demonstraram ainda um risco de PPT de 9% em mulheres com CIN não tratadas, comparativamente a um risco de 6.7% na população geral. (85)

O possível impacto do tratamento na fertilidade é uma preocupação que acompanha muitas mulheres que necessitam de receber tratamento das CIN.

Num largo estudo retrospectivo desenvolvido por Spracklen *et al.* observou-se que as mulheres previamente tratadas levaram mais tempo a conceber (>12 meses) (16.4%) quando comparadas com mulheres com CIN não tratadas (8.6%) e com controles saudáveis (8.4%). (86) Um estudo coorte retrospectivo de grande dimensão realizado na Finlândia encontra evidências contraditórias ao verificar que as mulheres submetidas a tratamento apresentaram taxas superiores de gravidez antes e após o tratamento, quando comparadas com a população de referência. (87) Uma meta-análise de Kyrgiou *et al.* concluiu que o tratamento das CIN por técnicas destrutivas não tem impacto nas taxas de gravidez ou no tempo necessário à concepção, embora tenha incluído um reduzido número de estudos e não tenha sido capaz de explicar o impacto da profundidade da excisão e de tratamentos repetidos. (88)

A estenose cervical é uma complicação reconhecida do tratamento das CIN. Além disso, o tratamento envolve a remoção ou destruição das glândulas produtoras de muco cervical que, por sua vez, desempenham um papel importante ao facilitar a passagem do esperma através do canal cervical. Desta forma, tanto a estenose cervical, como a redução da produção de muco cervical, podem explicar a hipótese de o tratamento das lesões cervicais contribuir para o comprometimento da fertilidade. (89)

Também os mecanismos que se encontram na base da associação entre o PPT e os métodos de tratamento excisionais não são totalmente claros, mas pensa-se que envolvam alterações anatómicas, regeneração do colo e fatores imunológicos. (90)

3.3.2 Outras complicações

As complicações imediatas associadas à LEEP são raras. Podem ocorrer dor e desconforto abdominal leves. As evidências sugerem que as mulheres que recebem injeção combinada de anestésico local e de agentes vasoconstritores no colo apresentam menos dor e hemorragia associadas ao procedimento cirúrgico quando comparadas com as que recebem placebo. (91) A hemorragia excessiva com necessidade de sutura é uma complicação rara, e ocorre principalmente nas grandes lesões, com múltiplas passagens de ansa. (92) Quando ocorre, geralmente é controlada com fulguração, aplicação de solução de *Monse* ou nitrato de prata. (92)

Um estudo conduzido por Sutthichon *et. al* com a finalidade de avaliar a segurança do tratamento excisional com LEEP identificou a ocorrência de hemorragia intraoperatória e pós-operatória em 3,4% e 5,5% das pacientes, respetivamente. Destas mulheres, apenas 1.2% necessitaram de tratamento para controlo da hemorragia em regime de internamento. Foi detetada a ocorrência de infeção, definida neste estudo por corrimento vaginal purulento, cervicite, endometrite ou doença inflamatória pélvica em 4.3% dos casos. Observou-se que as mulheres cujo tamanho do fragmento de colo excisado foi igual ou superior a 20 mm apresentaram um risco superior de complicações peri-operatórias. (93) Estas reduzidas taxas de complicações peri-operatórias após LEEP são concordantes com as de outros estudos, sugerindo a segurança da LEEP no tratamento das CIN. (94)

A destruição da ZT com laser de CO2 também se associa a um risco reduzido de complicações intra e pós-operatórias, apresentando boa tolerância por parte das pacientes. Corrimento e dor pélvica após o procedimento são complicações raras e a ocorrência de hemorragia 3 a 4 dias após o tratamento é comum se a profundidade de colo destruído for superior a 3-4 mm. (57) De entre os métodos de tratamento destrutivos é considerado o método preferencial na medida em que é realizado sob controlo colposcópico e a profundidade é controlável e adaptada à lesão. (14)

Por sua vez, a excisão da ZT a frio com bisturi associa-se a um maior risco hemorrágico, de distorção anatómica e de estenose cervical do que as outras técnicas. (14,50) A hemorragia pode ser minimizada pela injeção pré-operatória de adrenalina e o seu controlo sem recurso a sutura reduz o risco de estenose cervical. (53) Além disso, é um

procedimento feito sob anestesia geral, apresentando uma relação custo-benefício inferior às restantes modalidades. (14,50) As técnicas excisionais do colo comportam um risco de infeção, sendo que a incidência de infeção após a excisão da ZT a frio é de 36%, enquanto que a LEEP apresenta uma incidência inferior, de 0.8-14.4%. (95,96)

Assim, as complicações graves associadas à excisão e destruição da ZT são raras, sendo a estenose do canal cervical e a não visualização da ZT as complicações mais usuais. (14)

Capítulo 4. Discussão

É atualmente reconhecido que a deteção e o tratamento das lesões cervicais de alto grau (CIN2+) são capazes de prevenir o desenvolvimento de cancro invasivo do colo do útero e são, por isso, o objetivo primordial dos programas de rastreio.

Os benefícios do rastreio do CCU, especialmente quando enquadrado num programa organizado e bem estruturado, assentam no diagnóstico e intervenções precoces, associados a um melhor prognóstico e à possibilidade de tratamentos menos radicais com uma melhor relação custo-benefício. Sem desvalorizar o seu papel indiscutível na prevenção do CCU, existem desvantagens inerentes à sua implementação, nomeadamente o excesso de intervenções terapêuticas em lesões sem gravidade, eventualmente desnecessárias.

A orientação de mulheres com idade inferior a 25 anos que apresentam anormalidades ao exame citológico é, atualmente, controversa e não há evidências que sugiram que a implementação do rastreio nessa faixa etária previna o CCU. (97-99) Um estudo conduzido pelo IARC concluiu que o rastreio nas mulheres com idades compreendidas entre os 20 e os 24 anos não tem um impacto significativo sobre as taxas de incidência do CCU. (29) Com efeito, as recomendações nos países da EU, incluindo Portugal, são, maioritariamente, para iniciar o rastreio regular aos 25 anos. (14)

Contudo, é importante ter em consideração que o pico de incidência das CIN de alto grau ocorre em mulheres com menos de 25 anos embora a elevada prevalência de infeções transitórias por HPV se acompanhe, frequentemente, da deteção de lesões cervicais regressivas, sendo o carcinoma de células escamosas uma raridade nesta faixa etária. (13,100) A observação de que, na mulher jovem, o risco de transformação maligna das CIN é muito reduzido e o reconhecimento de que as terapêuticas dirigidas a essas lesões podem ter consequências deletérias na saúde reprodutiva da mulher conduziram a grandes mudanças na prática clínica.

As evidências científicas atuais suportam a segurança da adoção de uma conduta expectante, baseada no seguimento regular, de adolescentes e jovens com menos de 25 anos

com um diagnóstico histológico de CIN2. A presente revisão da literatura mostrou altas taxas de regressão, de 60 a 75%, num período de 18 meses a 3 anos, em adolescentes e mulheres jovens tratadas de forma conservadora (Tabela 2). Não foram observados casos de progressão para doença invasiva em nenhum dos estudos. (13,55,60-62,66,100,101)

Estes resultados devem, no entanto, ser interpretados com cautela. A natureza retrospectiva da maioria dos estudos impõe limitações inerentes, tais como inconsistência na colheita dos dados e no registo das características das pacientes estudadas. Os possíveis erros de metodologia, como a falta de homogeneização dos grupos, a fraca documentação dos critérios utilizados para a escolha do tratamento, os curtos períodos de *follow-up* e o facto de nem todos os casos de regressão terem sido confirmados por avaliação histológica requerem uma análise crítica destes resultados. Além disso, as altas taxas de adesão ao seguimento verificadas em alguns estudos podem não se aplicar a outras populações de mulheres na mesma faixa etária e, portanto, a adoção de uma conduta expectante pode não ser viável em todas as situações.

Tabela 2 - Taxas de regressão após conduta expectante. Adaptado de (13,55,60-62,66,100,101)

Autor	Ano	Média de idades	Taxa de regressão
Fuchs <i>et al.</i>	2007	<21	75%
Moore <i>et al.</i>	2007	≤21	65%
Monteiro <i>et al.</i>	2010	15.3	71%
Moscicki <i>et al.</i>	2010	20.4	68%
Discacciati <i>et al.</i>	2011	26.5	74%
McAllum <i>et al.</i>	2011	21.9	62%
Munro <i>et al.</i>	2016	18-24	60%
Loopik <i>et. al.</i>	2016	<25	71%

Compreensivelmente, não existem estudos com o intuito de avaliar a segurança do tratamento conservador a curto-prazo em mulheres com lesões CIN3. Estudos recentes mostram que mais de 50% das lesões CIN2,3 em mulheres com idade compreendida entre os 20 e os 24 anos regressam espontaneamente, sem tratamento, até aos 25 anos. (32) De fato, ao adotarmos uma conduta expectante perante diagnósticos de CIN2 ou CIN2,3, conforme recomendado pelas *guidelines* atuais, existe a possibilidade de estarmos a tratar lesões CIN3 do mesmo modo. Estimativas apontam para uma taxa de progressão anual das CIN3 para cancro invasivo de 0.5-1% em mulheres com 20-24 anos, que aumenta, ao longo da vida, para 10% em mulheres com idade igual ou superior a 80 anos. (32)

Num “infeliz” ensaio clínico na Nova Zelândia observou-se uma incidência cumulativa de CCU de 31% em 30 anos no grupo de mulheres com um diagnóstico de CIN3 não submetidas a tratamento. (38)

Assim, segundo as orientações da ASCCP, não é aceitável a manutenção da conduta expectante na mulher jovem que apresente persistência de lesões CIN2-3 ao fim de 24 meses de observação, sendo recomendado o tratamento. Nos casos em que se opta pela vigilância, a realização de colposcopia a cada 6 meses confere uma margem adicional de segurança ao tratamento conservador, estando recomendada a repetição de biópsia nos casos em que há agravamento dos achados colposcópicos. A recomendação de tratar fica reservada para os casos de colposcopia insatisfatória, CIN3 e persistência aos 24 meses de CIN2,3. (15) O desfecho mais provável do seguimento na mulher jovem é, no entanto, a resolução das anormalidades citológicas e histológicas.

Dado que as lesões pré-malignas geralmente ocorrem em mulheres jovens em idade fértil, o potencial impacto das intervenções terapêuticas na fertilidade e nos desfechos obstétricos tem sido uma área de pesquisa ativa na última década.

As evidências patentes na literatura disponível não são consensuais quanto às complicações que podem advir nas gestações subsequentes ao tratamento das lesões precursoras do colo. Várias metanálises (73,74) e estudos retrospectivos (80,81) relataram que as mulheres submetidas a métodos de tratamento excisionais (CKC, LLETZ e conização por laser) apresentam um risco aumentado de PPT (<24 semanas de gestação), BPN (<2.500 g), RPM e mortalidade perinatal nas gestações subsequentes. Outros autores sugerem que é plausível que a própria CIN e outras variáveis, como o tabagismo e infecções, possam contribuir para o aumento desses riscos. (75,83-85)

Embora o impacto do tratamento cervical nos resultados obstétricos tenha sido objeto de vários estudos nos últimos anos, a evidência relativa ao impacto na fertilidade tem sido menos documentada e, a que existe, é controversa. Kalliala *et al.* (87) não encontraram associação entre o tratamento e um maior tempo necessário à concepção. Uma metanálise de 2014 sugere, também, a ausência de impacto adverso do tratamento na capacidade de conceber, apesar de relatar um aumento do risco de abortamento no segundo trimestre associado ao tratamento. (88) Um estudo coorte posterior (86) apresentou resultados contraditórios, verificando que as mulheres previamente submetidas a tratamento apresentaram um maior tempo necessário à concepção quando comparadas a mulheres não tratadas sem doença.

Uma consideração importante a ter em conta na análise de qualquer estudo que se proponha a avaliar a história natural das lesões CIN2 em mulheres não tratadas é o fato de as lesões de CIN2 constituírem um grupo heterogêneo, quer na sua caracterização quer no seu comportamento biológico. (4) É hoje reconhecido que o diagnóstico de CIN2 é o menos reprodutível de todos os diagnósticos histopatológicos, encontrando-se fortemente dependente da interpretação do observador. (102,103) Observou-se no estudo ALTS que somente 43% dos diagnósticos de CIN2 foram consensuais para um grupo de especialistas, o que sugere a existência de variabilidade diagnóstica inter e intra-observador na avaliação das

amostras e a possibilidade de, em alguns casos, haver um diagnóstico equívoco dessas lesões. (66,102) Discacciati *et al.*, referem que algumas lesões de CIN3 identificadas ao 12º mês de estudo podiam já estar presentes à admissão das pacientes e não terem sido detetadas através das avaliações citológicas e colposcópicas, sugerindo a natureza equívoca das lesões de CIN2. (104) Neste contexto, destaca-se a pertinência das propostas do projeto de uniformização de terminologia das lesões escamosas ano-genitais (LAST) de 2012 que objetivou refletir os conceitos atuais sobre o comportamento biológico da infecção pelo HPV, otimizar a utilização dos biomarcadores moleculares e melhorar a comunicação entre os diversos clínicos que tratam a neoplasia intraepitelial vulvar, vaginal, cervical, peniana e anal.

Apesar do projeto LAST (105), que propôs um sistema dicotômico para as lesões do trato genital inferior, ter sido considerado, não foi tido como suficientemente sólido para ser adotado pelo consenso da ASCCP de 2012. (15) A adoção desse sistema dicotômico coloca problemas no que concerne às orientações para o tratamento específico nas mulheres jovens na medida em que essa terminologia não faz distinção entre as lesões CIN2 e CIN3 e as linhas orientadoras diferem para essas duas categorias histológicas. (15,105)

Com base numa extensa revisão da literatura existente até à data, a classificação LAST usa o biomarcador p16 para a definição da gravidade das lesões nos casos equívocos das lesões escamosas do trato ano-genital. Ao possibilitar a quantificação do risco individual de progressão das lesões cervicais através do recurso a biomarcadores e permitindo a evicção de tratamentos desnecessários, que se associam a um risco de dano para as pacientes, esta nova terminologia oferece um contributo significativo para a otimização do tratamento. (105) No entanto, o papel dos métodos de imunohistoquímica (p16 e p16/Ki67) não foram tidos em consideração na elaboração do consenso de 2012 da ASCCP. (15)

Assim, com base na literatura consultada, relativamente à mulher jovem, a tomada de decisão entre o tratamento imediato ou a vigilância das CIN requer uma análise individualizada, baseada no julgamento clínico. É essencial procurar um balanço entre o risco de abandono do seguimento, cujo cumprimento se encontra na base de uma conduta tendencialmente conservadora, a eventual progressão das lesões e o risco de sobre tratamento e suas consequências. Uma postura expectante exige, no entanto, doentes informadas, que consintam essa abordagem e, igualmente importante, unidades de colposcopia qualificadas e sistemas de follow-up adequados que garantam o seguimento regular dessas mulheres.

Conclusões

Dado o risco muito reduzido das lesões histológicas de CIN2 e CIN3 progredirem para cancro invasivo em adolescentes e mulheres adultas jovens, assim como a sua alta taxa de regressão espontânea, deve ser preferencialmente considerado o tratamento expectante dessas lesões, especialmente nos casos em que é exequível o seguimento e a lesão é completamente visível à colposcopia.

No entanto, há que ter em consideração as condições particulares da mulher quanto aos seus hábitos nutricionais e tabágicos, assim como atender a doenças que reduzam as suas defesas imunológicas.

Neste domínio, seria interessante um registo nacional das HSIL nas adolescentes e jovens mulheres, visto que a maioria dos estudos encontrados na literatura se baseia em casuísticas limitadas.

Referências Bibliográficas

1. HPV Information Centre. Human Papillomavirus and Related Diseases Report. ICO HPV Inf Cent. 2017;
2. Saúde D-G da. Doenças Oncológicas em Números - 2015. 2016;
3. Walker M, Kublin JG, Zunt JR. Treatment of Cervical Precancers: Back to Basics. *Obstet Gynecol.* 2009;42(1):115-25.
4. Moutinho J. Human papillomavirus e lesões intra-epiteliais do tracto genital inferior. In: *Manual de Ginecologia.* 2011. p. 215-24.
5. Juckett G, Hartman-Adams H. Human papillomavirus: Clinical manifestations and prevention. *Am Fam Physician.* 2010;82(10):1209-14.
6. Carter JR, Ding Z, Rose BR. HPV infection and cervical disease: A review. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol.* 2011;51(2):103-8.
7. Mitra A, Tzafetas M, Lyons D, Fotopoulou C, Paraskevaidis E, Kyrgiou M. Cervical intraepithelial neoplasia: screening and management. *Br J Hosp Med (Lond) [Internet].* 2016;77(8):C118-23. Available from: <http://www.magonlinelibrary.com/doi/10.12968/hmed.2016.77.8.C118><http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27487071>
8. Abdullah E, Idris A, Saparon A. Papr reduction using scs-slm technique in stfbc mimo-ofdm. *ARNP J Eng Appl Sci.* 2017;12(10):3218-21.
9. Sanjosé S, Díaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical HPV in women with normal cytology. *Lancet Infect [Internet].* 2007;7(7):453-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17597569>
10. Ault KA. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections in the

- female genital tract. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2006;2006(Figure 1):1-5.
11. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Luff RD, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: Background and Recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2012;136(10):1266-97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22742517><http://www.archivesofpathology.org/doi/abs/10.5858/arpa.LGT200570>
 12. McMahon T, Zijl PCM Van, Gilad AA. *NIH Public Access*. 2015;27(3):320-31.
 13. Loopik DL, Doucette S, Bekkers RLM, Bentley JR. Regression and Progression Predictors of CIN2 in Women Younger Than 25 Years. *J Low Genit Tract Dis* [Internet]. 2016;20(3):213-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27203702>
 14. SPG. Consenso sobre infecção por HPV e neoplasia intraepitelial do colo vulva e vagina. 2014;93. Available from: <http://www.spginecologia.pt/uploads/Livro-de-Consenso-prova-3-FINAL.pdf>
 15. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, et al. 2012 Updated Consensus Guidelines for the Management of Cervical Cancer Screening Test and Cancer Precursors. *Am Soc Colposc Cerv Pathol*. 2013;17(5):S1-27.
 16. zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer* [Internet]. 2002;2(5):342-50. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nrc798>
 17. Burd E. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2003;16(1):1-17. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673607614160>
 18. Woodman CBJ, Collins SI, Young LS. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. *Nat Rev Cancer* [Internet]. 2007;7(1):11-22. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nrc2050>
 19. Longworth MS, Laimins L a. Pathogenesis of Human Papillomaviruses in Differentiating Epithelia. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2004;68(2):362-72.
 20. Schiffman M, Doorbar J, Wentzensen N, de Sanjosé S, Fakhry C, Monk BJ, et al. Carcinogenic human papillomavirus infection. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2016;2:16086. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrdp201686>
 21. Walker M, Kublin JG, Zunt JR. *NIH Public Access*. 2009;42(1):115-25.
 22. Snijders PJF, Steenbergen RDM, Heideman AM, Meijer CJLM. HPV-mediated cervical

- carcinogenesis : concepts and clinical implications. *J Pathol*. 2006;152-64.
23. Introduction, The A, Agency I. Human papillomavirus and cervical cancer: where are we now? *Br J Obstet Gynaecol*. 2001;108(December):1204-13.
 24. Ostör AG. Natural history of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Critical Review. [Internet]. Vol. 12, *International journal of gynecological pathology*. 1993. p. 186-92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8463044>
 25. Long S, Leeman L. Treatment Options for High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions. *Obstet Gynecol Clin North Am* [Internet]. 2013;40(2):291-316. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ogc.2013.03.004>
 26. Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine*. 2006;24(SUPPL. 3):42-51.
 27. de Sanjosé S, Brotons M, Pavon MA. The natural history of human papillomavirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2017; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521693417301335>
 28. Moscicki AB. Impact of HPV infection in adolescent populations. *J Adolesc Heal*. 2005;37(6 SUPPL.):3-9.
 29. World Health Organization. *Comprehensive Cervical Cancer Control: a guide to essential practice*. 2nd ed. World Health Organization; 2014.
 30. Manuscript A. Specimens As a Cervical Cancer Screening Strategy. 2013;129(3):517-27.
 31. Screening C, Edition S, Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, et al. *European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Document*. 2010;448-58.
 32. Sasieni P, Castanon A, Parkin DM. How many cervical cancers are prevented by treatment of screen-detected disease in young women? *Int J Cancer*. 2009;124(2):461-4.
 33. World Health Organization: International Agency for Research on Cancer. *Cervix Cancer Screening* [Internet]. Press I, editor. Vol. 10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2005. 302 p. Available from: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/prev/handbook10/index.php>
 34. Huh WK, Ault KA, Chelmow D, Davey DD, Goulart RA, Garcia FAR, et al. Gynecologic Oncology Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening : Interim clinical guidance ☆. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2015;1-5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.12.022>
 35. Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJF, Arbyn M, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: Follow-up of four

- European randomised controlled trials. *Lancet* [Internet]. 2014;383(9916):524-32. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62218-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62218-7)
36. Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S, Kinney W, Gage JC, Castle PE. Human Papillomavirus Testing in the Prevention of Cervical Cancer. 2018;103(5).
 37. Peto J, Gilham C, Deacon J, Taylor C, Evans C, Binns W, et al. Cervical HPV infection and neoplasia in a large population-based prospective study : the Manchester cohort. 2004;942-53.
 38. Mccredie MRE, Sharples KJ, Paul C, Baranyai J, Medley G, Jones RW, et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3 : a retrospective cohort study. 1965;425-34.
 39. Hajifathalian K, Mcknight MD, Zacharias DG, Gonzalez-gonzalez LA. Co-testing for detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer compared with cytology alone : a meta-analysis of randomized controlled trials. 2018;36(1):46-55.
 40. Hanley J, Ph D, Ferenczy A, Ratnam S, Ph D, Coutlée F. new england journal. 2007;1579-88.
 41. Dijkstra MG, Niekerk D Van, Rijkaart DC, Kemenade FJ Van. Primary hrHPV DNA Testing in Cervical Cancer Screening : How to Manage Screen-Positive Women? A POBASCAM Trial Substudy. 2014;(9):55-64.
 42. Naucler P, Ryd W, Törnberg S, Strand A, Wadell G, Elfgren K, et al. Efficacy of HPV DNA Testing With Cytology Triage and / or Repeat HPV DNA Testing in Primary Cervical Cancer Screening. 2018;101(2).
 43. Sehgal A, Singh V. Human papillomavirus infection (HPV) & screening strategies for cervical cancer. 2009;(September):234-40.
 44. Dillner J, Rebolj M, Birembaut P. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening : joint.
 45. Sehna B, Cibula D, Slama J. Factors influencing decisions about surgical treatment of cervical precancerous lesions. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2014;14(4):441-51.
 46. Baboci L, Mistro A Del, Matteucci M, Insacco EA, Onnis G, Re F Da, et al. Long-Term Clinical Outcome after Treatment for High-Grade Cervical Lesions : A Retrospective Monoinstitutional Cohort ... Long-Term Clinical Outcome after Treatment for High-Grade Cervical Lesions : A Retrospective Monoinstitutional Cohort Study. 2016;(July 2015).
 47. Castle PE, Murokora D, Perez | Carlos, Alvarez M, Swee |, Quek C, et al. Treatment of cervical intraepithelial lesions. *Int J Gynecol Obs*. 2017;138:20-5.

48. Arbyn M, Herbert A, Schenck U, Nieminen P, Jordan J, McGoogan E, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: Recommendations for collecting samples for conventional and liquid-based cytology. Vol. 18, *Cytopathology*. 2007. 133-139 p.
49. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, et al. Recomendaciones Actualizadas para el Manejo de las Anormalidades Detectadas Durante el Cribaje del Carcinoma de Cervix y sus Precursores. *Obs Gynecol* [Internet]. 2013;121(4):829-46. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006250-201304000-00019%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23635684>
50. Petry KU. Management options for cervical intraepithelial neoplasia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2011;25(5):641-51. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521693411000745>
51. *Colposcopy and Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia : A Beginners ' Manual*.
52. Martin-Hirsch-Pierre PL, Paraskevaidis E, Bryant A, Dickinson HO. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *CochraneDatabase.of Syst*. 2013;(12).
53. Jordan J, Arbyn M, Schenck U, Baldauf J, Silva D Da, Anttila A, et al. European guidelines for clinical management of abnormal cervical cytology , Part 2. 2009;5-16.
54. Case AS, Rocconi RP, Jr JMS. Cervical Intraepithelial Neoplasia in Incidence and Treatment Outcomes. 2006;108(6):1369-74.
55. Moore K, Cofer A, Elliot L, Lanneau G, Walker J, Gold MA. Adolescent cervical dysplasia: histologic evaluation, treatment, and outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197(2):1-6.
56. Vetrano G, Ciolli P, Carboni S, Scardamaglia P, Aleandri V, Verrico M, et al. Laser vaporization in the management of CIN.
57. J.L. Benedet, K. G. Nickerson GWW. Laser Therapy for Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Am J Obstet Gynecol*. 1981;58(2):188-91.
58. Nadim B, Beckmann M. Do We Perform Too Many Procedures for Cervical Dysplasia in Young Women? *J Low Genit Tract Dis* [Internet]. 2013;17(4):385-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23609588>
59. Agramunt S, Checa MA, Gonzalez-Comadran M, Larrazabal F, Arbos A, Alameda F, et al. High-grade squamous intraepithelial lesion could be managed conservatively in women up to 25 years: results from a retrospective cohort study. *J Low Genit Tract Dis*. 2013;17(4):459-62.
60. Fuchs K, Weitzen S, Wu L, Phipps MG, Boardman LA. Management of Cervical

- Intraepithelial Neoplasia 2 in Adolescent and Young Women. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2007;20(5):269-74.
61. Monteiro DLM, Trajano AJB, Russomano FB. Original Study Prognosis of Intraepithelial Cervical Lesion during Adolescence in Up to Two Years of Follow-Up. *J Pediatr Adolesc Gynecol* [Internet]. 2010;23(4):230-6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpag.2010.01.002>
 62. Moscicki A-B, Ma Y, Wibbelsman C, Darragh TM, Powers A, Farhat S, et al. Rate of and Risks for Regression of Cervical Intraepithelial Neoplasia 2 in Adolescents and Young Women. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2010;116(6):1373-80. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006250-201012000-00021>
 63. Souza S De, Gabriela M, Discacciati MG, Andre C, Cristina M, Westin A, et al. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology Outcome of expectant management of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 in women followed for 12 months §. 2011;155:204-8.
 64. McAllum B, Sykes PHH, Sadler L, MacNab H, Simcock BJ, Mekhail AK. Is the treatment of CIN 2 always necessary in women under 25 years old? *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2011;205(5):431-2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yobg.2012.06.126>
 65. Wilkinson TM, Sykes PHH, Simcock B, Petrich S. Recurrence of high-grade cervical abnormalities following conservative management of cervical intraepithelial neoplasia grade 2. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2015;212(6):769.e1-769.e7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2015.01.010>
 66. Munro A, Powell RG, Cohen PA, Bowen S, Spils- K, Leary PO, et al. Spontaneous regression of CIN2 in women aged 18 - 24 years : a retrospective study of a state-wide population in Western Australia. 2016;95:291-8.
 67. Hampson L, Martin-Hirsch P, Hampson IN. An overview of early investigational drugs for the treatment of human papilloma virus infection and associated dysplasia. *Expert Opin Investig Drugs* [Internet]. 2015;24(12):1529-37. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/13543784.2015.1099628>
 68. Bernard HU. Established and potential strategies against papillomavirus infections. *J Antimicrob Chemother*. 2004;53(2):137-9.
 69. De Witte CJ, Van De Sande AJM, Van Beekhuizen HJ, Koenen MM, Kruse AJ, Gerestein CG. Imiquimod in cervical, vaginal and vulvar intraepithelial neoplasia: A review. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2015;139(2):377-84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.08.018>

70. Mace CR, Akbulut O, Kumar AA, Shapiro ND, Derda R, Patton MR, et al. NIH Public Access. 2014;134(22):1-10.
71. Tao XH, Guan Y, Shao D, Xue W, Ye FS, Wang M, et al. Efficacy and safety of photodynamic therapy for cervical intraepithelial neoplasia: A systemic review. *Photodiagnosis Photodyn Ther* [Internet]. 2014;11(2):104-12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pdpdt.2014.02.012>
72. Vici P, Pizzuti L, Mariani L, Zampa G, Santini D, Di Lauro L, et al. Targeting immune response with therapeutic vaccines in premalignant lesions and cervical cancer: hope or reality from clinical studies. *Expert Rev Vaccines*. 2016;15(10):1327-36.
73. Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskeva E. y without apparent neonatal morbidity. *Lancet*. 2006;367(9509):489-98.
74. Arbyn M, Kyrgiou M, Simoens C, Raifu AO, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, et al. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *Bmj* [Internet]. 2008;337(sep18 1):a1284-a1284. Available from: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.a1284>
75. Bruinsma FJ, Quinn MA. The risk of preterm birth following treatment for precancerous changes in the cervix: A systematic review and meta-analysis. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2011;118(9):1031-41.
76. Arbyn M, Kyrgiou M, Petry KU. Long term outcomes for women treated for cervical precancer Long term outcomes for women treated for cervical precancer. 2014;(January).
77. Castanon A, Landy R, Brocklehurst P. Risk of preterm delivery with increasing depth of excision for cervical intraepithelial neoplasia in England : nested case-control study. 2014;6223(November):1-11.
78. Khalid S, Dimitriou E, Conroy R, Paraskeva E, Kyrgiou M, Harrity C, et al. The thickness and volume of LLETZ specimens can predict the relative risk of pregnancy-related morbidity. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2012;119(6):685-91.
79. Kyrgiou M, Valasoulis G, Founta C, Athanasiou A, Bennett P, Paraskevadis E. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* Proportion of cervical excision for cervical intraepithelial neoplasia as a predictor of pregnancy outcomes. 2015;128:141-7.
80. Noehr B, Jensen A, Frederiksen K, Tabor A, Kjaer SK. Depth of Cervical Cone Removed by Loop Electrosurgical Excision Procedure and Subsequent Risk of Spontaneous Preterm Delivery. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2009;114(6):1232-8. Available from:

<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006250-200912000-00012>

81. Kitson SJ, Greig E, Michael E, Smith M. Predictive value of volume of cervical tissue removed during LLETZ on subsequent preterm delivery: A cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2015;180(1):51-5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.06.011>
82. Grimm C, Brammen L, Sliutz G, Weigert M, Sevelde P, Pils S, et al. Impact of conization type on the resected cone volume: Results of a retrospective multi-center study. *Arch Gynecol Obstet*. 2013;288(5):1081-6.
83. Kyrgiou M, Athanasiou A, Paraskevaidi M, Mitra A, Kalliala I, Martin-Hirsch P, et al. Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: systematic review and meta-analysis. *Bmj* [Internet]. 2016;i3633. Available from: <http://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.i3633>
84. Bruinsma F, Lumley J, Tan J, Quinn M. Precancerous changes in the cervix and risk of subsequent preterm birth. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2007;114(1):70-80.
85. Castanon A, Brocklehurst P, Peebles D, Singh N, Walker P, Patnick J, et al. Risk of preterm birth after treatment for cervical intraepithelial neoplasia among women attending colposcopy in England : retrospective-prospective. 2012;5174(August):1-11.
86. Spracklen CN, Harland KK, Stegmann BJ. Cervical surgery for cervical intraepithelial neoplasia and prolonged time to conception of a live birth : a case - control study. 2013;960-5.
87. Kalliala I, Anttila A, Dyba T, Hakulinen T, Halttunen M, Nieminen P. Pregnancy incidence and outcome among patients with cervical intraepithelial neoplasia: A retrospective cohort study. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2012;119(2):227-35.
88. Kyrgiou M, Mitra A, Arbyn M, Stasinou SM, Martin-Hirsch P, Bennett P, et al. Fertility and early pregnancy outcomes after treatment for cervical intraepithelial neoplasia: systematic review and meta-analysis. *Bmj* [Internet]. 2014;349(oct28 1):g6192-g6192. Available from: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.g6192>
89. Training C. Obstetric complications after treatment of cervical intraepithelial neoplasia. 2016;77(8).
90. Founta C, Arbyn M, Valasoulis G, Kyrgiou M, Tsili A, Martin-hirsch P, et al. Proportion of excision and cervical healing after large loop excision of the transformation zone for cervical intraepithelial neoplasia. 2010;1468-74.
91. Gajjar K, Ppl M, Bryant A, Gl O. Pain relief for women with cervical intraepithelial

- neoplasia undergoing colposcopy treatment (Review). 2016;(7).
92. Chapter 13 Treatment of cervical intraepithelial neoplasia by loop electrosurgical excision procedure (LEEP). :103-11.
 93. Sutthichon P, Kietpeerakool C. Perioperative complications of an outpatient loop electrosurgical excision procedure: A review of 857 consecutive cases. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2009;10(3):351-4.
 94. Pfaendler KS, Mwanahamuntu MH, Sahasrabuddhe V V, Mudenda V, Stringer JSA, Parham GP. Management of cryotherapy-ineligible women in a “screen and treat” cervical cancer prevention program targeting HIV-infected women in Zambia: Lessons from the field. *Gynecol Oncol.* 2008;110(3):402-7.
 95. Kietpeerakool C, Chumworathayi B, Thinkhamrop J, Ussahgij B, Lumbiganon P. Antibiotics for infection prevention after excision of the cervical transformation zone. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2017(1).
 96. Lima MIDM, Teixeira C. Conização com cirurgia de alta frequência na neoplasia intraepitelial cervical : quando usar a alça de canal ?
 97. Castanon A, Leung VMW, Landy R, Lim AWW, Sasieni P. Characteristics and screening history of women diagnosed with cervical cancer aged 20 - 29 years. *Br J Cancer* [Internet]. 2013;109(1):35-41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2013.322>
 98. Landy R, Birke H, Castanon A, Sasieni P. Benefits and harms of cervical screening from age 20 years compared with screening from age 25 years. 2014;110(7):1841-6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2014.65>
 99. Sasieni P, Castanon A, Cuzick J. Effectiveness of cervical screening with age: population based case-control study of prospectively recorded data. *Bmj* [Internet]. 2009;339(jul28 2):b2968-b2968. Available from: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.b2968>
 100. McAllum B, Sykes PHH, Sadler L, MacNab H, Simcock BJ, Mekhail AK. Is the treatment of CIN 2 always necessary in women under 25 years old? *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2011;205(5):478.e1-478.e7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2011.06.069>
 101. D. H, Z. V, A. P, A. R, G. V, P. T, et al. Cervical intraepithelial neoplasia in young women. *J Obstet Gynaecol (Lahore)* [Internet]. 2007;27(7):709-12. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L350>

135674%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1080/01443610701612615%5Cnhttp://sfxhosted.exlibrisgroup.com/dal?sid=EMBASE&issn=01443615&id=doi:10.1080%2F01443610701612615&atitle=Cervical+intrae

102. Castle PE, Stoler MH, Solomon D. The Relationship of Community Biopsy-Diagnosed Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 2 to the Quality Control Pathology-Reviewed Diagnoses An ALTS Report. 2017;(December):805-15.
103. Howatson SR, Lee FD, Lessells AM, McLaren KM, Moss SM, Simpson JG, et al. cervical biopsy specimens. 1989;231-8.
104. Discacciati MG, De Souza CAS, D’Otaviano MG, Ângelo-Andrade LAL, Westin MCA, Rabelo-Santos SH, et al. Outcome of expectant management of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 in women followed for 12 months. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2011;155(2):204-8.
105. Waxman AG, Chelmow D, Darragh TM, Lawson H, Moscicki A-B. Revised Terminology for Cervical Histopathology and Its Implications for Management of High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions of the Cervix BACKGROUND Harmonization Across Body Sites. Obs Gynecol. 2012;120(6):1465-71.