

Management of cervical cancer in pregnancy

Orientação da grávida com patologia maligna do colo uterino

Cláudia Martins-Novais*, Ana Reynolds**
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Abstract

Cervical cancer is one of the most common malignancies diagnosed during pregnancy. Although challenging, this diagnosis does not necessarily mean interruption of pregnancy.

The objective is to review the management of invasive cervical cancer in pregnant women, by analyzing guidelines and systematic reviews published over the last couple of decades on staging, management, time and mode of delivery and prognosis.

The definition of management strategies aims to obtain a prognosis similar to that of non-pregnant women, taking into account the protection of the mother, the fetus and the newborn. Long term impact on women and descendants remains unclear.

Keywords: Cervical cancer; Malignancy; Pregnancy.

INTRODUÇÃO

O carcinoma do colo uterino (CCU) é uma das neoplasias malignas ginecológicas mais comuns mundialmente. Corresponde a 6% dos tumores malignos ginecológicos^{1,2}. Aproximadamente 0,05-0,1% das grávidas são complicadas por esta neoplasia e, por cada 1000 grávidas, são diagnosticados 1 a 2 novos casos^{2,3}. É um dos carcinomas mais diagnosticados na gravidez, a par da neoplasia da mama e do melanoma, seguindo-se as neoplasias hematológicas⁴. Estima-se que, anualmente, surjam 2500 a 5000 casos na Europa³. Apesar da incidência relativamente baixa na gravidez, esta tem vindo a aumentar nas últimas décadas, sobretudo nos países desenvolvidos, porque a maternidade tem vindo a ser adiada e a probabilidade de aparecimento de cancro aumenta com a idade²⁻⁵.

O perfil hormonal da grávida favorece a exposição da junção escamo-colunar à infeção pelo Vírus do Papiloma Humano (HPV) e ao pH vaginal, devido ao fenómeno de eversão. Ocorre metaplasia do epitélio colunar. Se o estímulo agressor persistir, pode verificar-se transformação neoplásica⁶⁻⁸. Contudo, apesar da relação

causal bem estabelecida entre infeção persistente por HPV de alto risco e CCU¹, a vacinação contra o HPV não está recomendada na grávida⁹⁻¹².

As grávidas apresentam uma probabilidade três vezes superior de diagnóstico de CCU em estágio precoce, comparativamente a mulheres em idade reprodutora, devido aos exames cervicais efetuados na avaliação de rotina pré-natal⁸. Em Portugal, tanto a Direção-Geral da Saúde (DGS) como a Sociedade Portuguesa de Ginecologia (SPG) defendem que o rastreio do cancro do colo do útero deve ser efetuado na gravidez, caso não tenha sido adequadamente realizado^{13,14}. Alguns autores consideram controversa a implementação generalizada de citologia cervical de rastreio durante a gravidez, porque os resultados podem ser insatisfatórios ou enganadores, recomendando esta prática apenas em países sem programas de rastreio organizados^{9,15}.

Se ao exame pélvico se detetar um achado suspeito ou se o teste de rastreio revelar um resultado anormal, a atuação varia consoante o tipo de alteração encontrada e deve basear-se nas recomendações do “Consenso sobre infeção por HPV e neoplasia intraepitelial do colo, vulva e vagina”, da SPG, publicado em 2014. A principal preocupação consiste em excluir invasão ou microinvasão. As restantes lesões apresentam um risco

*Mestrado Integrado em Medicina
**Professora Auxiliar Convidada

mínimo de progressão na gravidez e existe a probabilidade de reverterem espontaneamente após o parto. A curetagem endocervical está contraindicada na gravidez^{7,9,16-22}.

Segundo a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO), 70-80% dos casos de CCU na gravidez são diagnosticados em estágio I e até 20% em estágio II. Os restantes apresentam doença em estágio III ou IV⁸.

Como a maioria se encontra em estágio I, não apresenta sintomas no momento do diagnóstico. A avaliação do colo uterino deve ser cuidadosa e ter em conta as alterações fisiológicas que podem mimetizar lesões neoplásicas⁸. Frequentemente, apenas o resultado anormal da citologia de rastreio vai levantar a suspeita de malignidade⁵.

Após o diagnóstico de CCU, a grávida deve ser encaminhada para um centro especializado, onde será acompanhada por uma equipa multidisciplinar com profissionais de várias especialidades. Estes definirão a abordagem oncológica de modo individualizado, assegurando o melhor cuidado materno e minimizando potenciais riscos fetais, sem negligenciar a possibilidade de cura. A paciente deve ser informada acerca das opções de orientação disponíveis e dos potenciais riscos e benefícios maternos e fetais associados a cada uma delas, sendo sempre incluída na tomada de decisão. Esta é influenciada por questões éticas, culturais e religiosas. Se o desejar, o seu companheiro e família devem ser integrados no processo^{4,8,10,15,23,24}.

A orientação, apesar de não ser consensual, varia consoante o estágio da doença, a idade gestacional e a vontade da paciente em manter ou interromper a gravidez^{1,5,8,23,25,26}. Nos últimos anos, o tamanho da lesão, a presença de metástases e o tipo histológico do tumor passaram a incluir os fatores a ter em conta na orientação destes casos^{24,27}. Os tipos histológicos comumente identificados são o carcinoma epidermoide e o adenocarcinoma^{1,8}.

Este trabalho tem como objetivo rever a orientação da grávida com CCU, através da análise de *guidelines* e revisões sistemáticas que abordam aspetos como estadiamento, orientação, momento e via de parto e prognóstico.

METODOLOGIA

A pesquisa foi realizada na base de dados PubMed, utilizando a combinação: (("uterine cervical neo-

plasms"[MeSH Terms] NOT "neck"[MeSH Terms]) AND "pregnancy"[MeSH Terms]). Foram pesquisadas *guidelines* e revisões sistemáticas publicadas entre 1 de janeiro de 1997 e 30 de setembro de 2017, redigidas em inglês ou português.

Inicialmente, os critérios de exclusão consistiram na leitura do título e do resumo dos artigos. Posteriormente, procedeu-se à leitura integral dos artigos, selecionando-se aqueles que continham informações sobre estadiamento, orientação, momento e via de parto e prognóstico.

Adicionalmente, por representarem uma mais-valia para a revisão, foram incluídos mais 6 documentos, obtidos através de uma pesquisa no motor de busca Google: i) "Gynecologic Cancers in Pregnancy: Guidelines of a Second International Consensus Meeting"³; ii) "Global Guidance For Cervical Cancer Prevention and Control"¹⁰; iii) "Comprehensive Cervical Cancer Control: A guide to essential practice"⁹; iv) Normas da DGS^{13,28}; e v) Consensos Nacionais de 2016 sobre Cancro Ginecológico¹.

RESULTADOS

Os resultados da pesquisa encontram-se esquematizados na Figura 1. Foram analisados 19 trabalhos (13 *guidelines* e 6 revisões sistemáticas) que fazem referência à importância do estadiamento, orientação, momento e via de parto e prognóstico.

Considerando os efeitos da radiação ionizante, existe preocupação em definir os métodos de estadiamento da neoplasia do colo uterino na grávida, estando preconizadas a ecografia e a ressonância magnética (RM) sem contraste. Existe, também, a possibilidade de estadiamento cirúrgico^{3,4}.

A classificação do estágio do CCU faz-se segundo as normas da FIGO de 2009¹.

O diagnóstico de CCU durante a gravidez é um dilema clínico²⁴. No Quadro I estão sumariadas as orientações descritas por algumas *guidelines* internacionais publicadas nos últimos anos. Na Figura 2 apresenta-se a orientação proposta nos últimos Consensos Nacionais sobre Cancro Ginecológico.

Realça-se a maturidade fetal como um importante fator com influência na orientação²⁷, apesar de não ser consensual qual a idade gestacional que deve servir de *cut-off* para tomada de decisões.

Destaca-se, ainda, a quimioterapia neoadjuvante como nova modalidade terapêutica a oferecer nos CCU

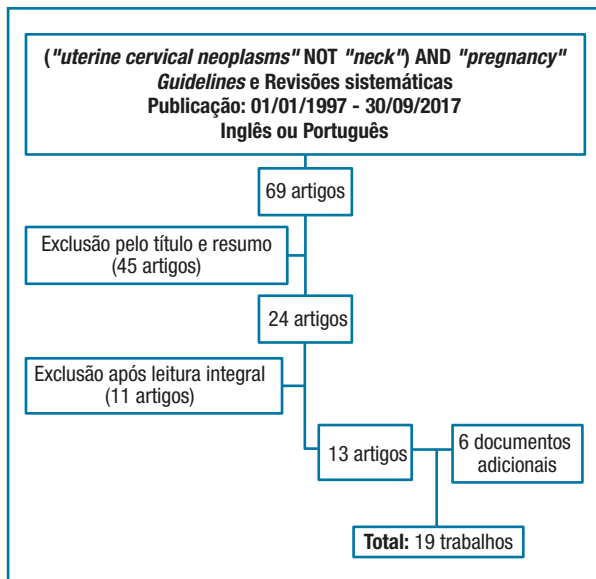


FIGURA 1. Representação esquemática da pesquisa realizada e resultados

localmente avançados ou de alto risco, permitindo a manutenção da gravidez. Contudo, verifica-se preocupação relativamente à exposição fetal a quimioterapia^{3,4}.

O momento e via de parto é outro ponto abordado. O parto deve ser a termo, de modo a evitar a morbidade associada à prematuridade^{3,4}. Caso seja necessário, pode-se proceder à aceleração da maturação fetal para agilizar o processo e iniciar o tratamento mais precocemente¹.

Atualmente, é recomendado o parto por cesariana em grávidas que apresentem CCU no momento do nascimento^{3,24}.

Alguns artigos relatam que a gravidez não parece influenciar negativamente o prognóstico e que o CCU raramente se associa a mortalidade materna^{24,27}. No entanto, não referem a duração do período de seguimento nem esclarecem o conceito de “mortalidade materna” em que se basearam para retirar tal conclusão.

DISCUSSÃO

De acordo com os trabalhos avaliados, passaremos à discussão dos seguintes pontos: estadiamento, orientação, momento e via de parto e prognóstico.

Estadiamento

No estadiamento, procura-se evitar métodos de ima-

gem que impliquem exposição a radiação ionizante. Recorre-se, por isso, à ecografia abdominal e pélvica (incluindo a via transvaginal/transretal) e à RM^{3-5,8}. A DGS considera a RM o exame de eleição, pois permite avaliar o tamanho tumoral, o grau de invasão estromal, o envolvimento de paramétrios, vagina, bexiga, ureteres e reto, e a presença de adenomegalias, sem apresentar risco fetal²⁸. É preferível optar por RM sem contraste, porque o gadolínio atravessa a placenta e permanece no fluido amniótico por tempo indeterminado, logo apenas deve ser usado se imprescindível³.

Pode-se, ainda, proceder a estadiamento cirúrgico através de linfadenectomia pélvica e para-aórtica se tumor com mais de 4 centímetros ou com gânglios pélvicos positivos, preferencialmente por laparoscopia, que é exequível e segura entre as 13 e as 22 semanas de gestação^{3,4,27}. Depois deste período, é complicado obter um número mínimo satisfatório de gânglios linfáticos para avaliação, logo a decisão terapêutica não pode guiar-se pelo envolvimento ganglionar³.

A segurança da tomografia por emissão de positrões (PET) na gravidez ainda não foi determinada, pelo que a sua utilização não é recomendada^{3,4}.

Orientação

As recomendações relativas à melhor orientação e ao momento ideal para a implementar têm por base estudos de coorte prospetivos e retrospectivos e relatos limitados. Assim, trata-se de uma abordagem que poderá ser individualizada e, por isso, nem sempre baseada na evidência^{3,4,15,29}. As *guidelines* não definem, de modo consensual, a idade gestacional que deve servir de *cut-off* na tomada de decisões, notando-se, no entanto, uma maior atenção relativamente a essa questão nas normas de orientação mais recentes.

Tendo em conta o dilema clínico inerente a esta situação, a atitude deve ser ponderada e ajustada a cada caso^{8,24,29}. Primariamente, devem-se excluir anomalias fetais por ecografia e determinar com precisão a idade gestacional, já que a maturidade fetal é um fator essencial na decisão clínica^{3,27}.

Durante muito tempo, a abordagem oncológica na gravidez foi considerada incompatível com o desenvolvimento fetal adequado⁵. O diagnóstico de neoplasia maligna do colo uterino nos 1º ou 2º trimestres da gestação era sinónimo de interrupção da gravidez e início imediato do tratamento. Nos últimos anos, esta prática tem-se modificado, com uma aposta crescente na vigilância até à maturidade fetal, especialmente na doença em estágio precoce. Preserva-se a gravidez e

QUADRO I. SUMÁRIO DE GUIDELINES INTERNACIONAIS SOBRE A ORIENTAÇÃO DA GRÁVIDA COM CARCINOMA DO COLO UTERINO^{3,4,24-26}

Estádio	I		II				III			IV		
	IA		IB		IIA		IIB	IIIA	IIIB	IIVA	IIVB	
	IA1	IA2	IB1	IB2	IIA1	IIA2						
Guideline Practice Guidelines: Cervical Cancer (1998) [Society of Gynecologic Oncologists; Illinois, Estados Unidos da América]	Seguimento e adiar o tratamento até ao parto		<ul style="list-style-type: none"> Feto abaixo do limite da viabilidade: histerectomia radical e linfadenectomia pélvica e para-aórtica bilateral Feto acima do limite da viabilidade: parto por cesariana, seguido de histerectomia radical e linfadenectomia pélvica e para-aórtica bilateral 		<ul style="list-style-type: none"> Feto abaixo do limite da viabilidade: histerectomia radical e linfadenectomia pélvica com útero 		<ul style="list-style-type: none"> Feto abaixo do limite da viabilidade: radioterapia com útero grávido Feto acima do limite da viabilidade: parto por cesariana, seguido de radioterapia 		Radioterapia		<ul style="list-style-type: none"> Radioterapia (interrupção da gravidez) Continuação da gravidez até à maturidade fetal, com parto por cesariana e linfadenectomia pélvica e para-aórtica → iniciar radioterapia após involução uterina 	
FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers (2000) [International Federation of Gynecology and Obstetrics; Londres, Reino Unido]	Parto vaginal quando maturidade fetal atingida, reavaliação e tratamento 6 semanas após o parto		<ul style="list-style-type: none"> Feto abaixo do limite da viabilidade: histerectomia radical e linfadenectomia pélvica após o parto 		<ul style="list-style-type: none"> Interrupção da gravidez com histerectomia radical e linfadenectomia Continuação da gravidez até à maturidade fetal, com histerectomia radical e linfadenectomia após o parto por cesariana 		<ul style="list-style-type: none"> Interrupção da gravidez com histerectomia radical e linfadenectomia Continuação da gravidez até à maturidade fetal, com histerectomia radical e linfadenectomia após o parto por cesariana 		<ul style="list-style-type: none"> Interrupção da gravidez com histerectomia radical e linfadenectomia Continuação da gravidez até à maturidade fetal, com histerectomia radical e linfadenectomia após o parto por cesariana 		<ul style="list-style-type: none"> Interrupção da gravidez com histerectomia radical e linfadenectomia Continuação da gravidez até à maturidade fetal, com histerectomia radical e linfadenectomia após o parto por cesariana 	
ACOG practice bulletin - Diagnosis and Treatment of Cervical Carcinomas (2002) [American College of Obstetricians and Gynecologists; Washington, D.C., Estados Unidos da América]	Parto vaginal quando maturidade fetal atingida, reavaliação e tratamento 6 semanas após o parto		<ul style="list-style-type: none"> Feto abaixo do limite da viabilidade: histerectomia radical e linfadenectomia pélvica após o parto 		<ul style="list-style-type: none"> Interrupção da gravidez com histerectomia radical e linfadenectomia Continuação da gravidez até à maturidade fetal, com histerectomia radical e linfadenectomia após o parto por cesariana 		<ul style="list-style-type: none"> Interrupção da gravidez com histerectomia radical e linfadenectomia Continuação da gravidez até à maturidade fetal, com histerectomia radical e linfadenectomia após o parto por cesariana 		<ul style="list-style-type: none"> Interrupção da gravidez com histerectomia radical e linfadenectomia Continuação da gravidez até à maturidade fetal, com histerectomia radical e linfadenectomia após o parto por cesariana 		<ul style="list-style-type: none"> Interrupção da gravidez com histerectomia radical e linfadenectomia Continuação da gravidez até à maturidade fetal, com histerectomia radical e linfadenectomia após o parto por cesariana 	

continua na página seguinte

QUADRO I. CONTINUAÇÃO

Estádio	I				II				III		IV	
	IA		IB		IIA		IIB		IIIA	IIIB	IVA	IVB
	IA1	IA2	IB1	IB2	IIA1	IIA2	IIB					
Guideline Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice - Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (2013) [European Society for Medical Oncology; Lugano, Suíça]	<p>1º Trimestre</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interrupção da gravidez + tratamento <i>standard</i> • Continuação da gravidez com seguimento até ao 2º trimestre <p>2º Trimestre</p> <p>Seguimento e adiar o tratamento até ao parto</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interrupção da gravidez + tratamento <i>standard</i> • Linfadenectomia – Gânglios negativos: seguimento ou quimioterapia neoadjuvante na gravidez → histerectomia ou conização larga após o parto – Gânglios positivos: quimioterapia neoadjuvante na gravidez com histerectomia radical no parto ou quimioterapia após o parto <p>3º Trimestre</p> <p>Adiar o tratamento até ao parto</p>											
	<ul style="list-style-type: none"> • Interrupção da gravidez + tratamento <i>standard</i> • Continuação da gravidez com quimioterapia neoadjuvante (cirurgia e/ou quimiorradioterapia mediante estágio e grau de envolvimento ganglionar após o parto) 											
												<i>continua na página seguinte</i>

QUADRO I. CONTINUAÇÃO

Estádio	I		II		III		IV	
	IA	IA2	IB	IB2	IIA	IIA2	IIIB	IIIB2
	IA1	IA2	IB1	IB2	IIA1	IIA2	IIIB	IIIB2
<p>Guideline Gynecologic Cancers in Pregnancy: Guidelines of a Second International Consensus Meeting (2014) [European Society of Gynaecological Oncology; Genebra, Suíça]</p>	<p>Antes das 22-25 semanas de gestação Seguimento</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interrupção da gravidez + tratamento <i>standard</i> • Linfadectomia pélvica <ul style="list-style-type: none"> – Gânglios negativos: traquelectomia simples/conização larga ou adiar tratamento até ao parto (quando maturidade fetal atingida) (se progressão → quimioterapia neoadjuvante ou interrupção da gravidez) – Gânglios positivos: interrupção da gravidez + tratamento <i>standard</i> 		<p>Estádio IB1 <2cm: Interrupção da gravidez + tratamento <i>standard</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Linfadectomia pélvica <ul style="list-style-type: none"> – Gânglios negativos: traquelectomia simples/conização larga ou adiar tratamento até ao parto (quando maturidade fetal atingida) (se progressão → quimioterapia neoadjuvante ou interrupção da gravidez) – Gânglios positivos: interrupção da gravidez + tratamento <i>standard</i> <p>Estádio IB1 >2cm: Interrupção da gravidez + tratamento <i>standard</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Linfadectomia pélvica (+/- para-aórtica) • Gânglios negativos: quimioterapia neoadjuvante até à maturidade fetal (se progressão → interrupção da gravidez) • Gânglios positivos: interrupção da gravidez + tratamento <i>standard</i> 		<p>Interrupção da gravidez + tratamento <i>standard</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Linfadectomia pélvica (+/- para-aórtica) • Gânglios negativos: quimioterapia neoadjuvante até à maturidade fetal • Gânglios positivos: interrupção da gravidez + tratamento <i>standard</i> 		<p>Interrupção da gravidez + tratamento <i>standard</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Linfadectomia pélvica (+/- para-aórtica) • Gânglios negativos: quimioterapia neoadjuvante até à maturidade fetal • Gânglios positivos: interrupção da gravidez + tratamento <i>standard</i> 	

continua na página seguinte

QUADRO I. CONTINUAÇÃO

Estádio Guideline	I		II				III		IV					
	IA		IB		IIA		IIIB		IVB					
	IA1	IA2	IB1	IB2	IIA1	IIA2	IIIB	IIIA	IIIB	IIIV				
(continuação)	<p>Após as 22-25 semanas de gestação</p> <table border="1"> <tr> <td>Seguimento</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • Adiar o tratamento até à maturidade fetal (se progressão → antecipar o parto ou quimioterapia neoadjuvante) • Quimioterapia neoadjuvante </td> <td> <p>Estádio IB1 <2cm:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adiar o tratamento até à maturidade fetal (se progressão → antecipar o parto ou quimioterapia neoadjuvante) • Quimioterapia neoadjuvante <p>Estádio IB1 >2cm:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Quimioterapia neoadjuvante até à maturidade fetal </td> <td> <p>Quimioterapia neoadjuvante até à maturidade fetal</p> </td> </tr> </table>										Seguimento	<ul style="list-style-type: none"> • Adiar o tratamento até à maturidade fetal (se progressão → antecipar o parto ou quimioterapia neoadjuvante) • Quimioterapia neoadjuvante 	<p>Estádio IB1 <2cm:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adiar o tratamento até à maturidade fetal (se progressão → antecipar o parto ou quimioterapia neoadjuvante) • Quimioterapia neoadjuvante <p>Estádio IB1 >2cm:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Quimioterapia neoadjuvante até à maturidade fetal 	<p>Quimioterapia neoadjuvante até à maturidade fetal</p>
Seguimento	<ul style="list-style-type: none"> • Adiar o tratamento até à maturidade fetal (se progressão → antecipar o parto ou quimioterapia neoadjuvante) • Quimioterapia neoadjuvante 	<p>Estádio IB1 <2cm:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adiar o tratamento até à maturidade fetal (se progressão → antecipar o parto ou quimioterapia neoadjuvante) • Quimioterapia neoadjuvante <p>Estádio IB1 >2cm:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Quimioterapia neoadjuvante até à maturidade fetal 	<p>Quimioterapia neoadjuvante até à maturidade fetal</p>											

cm - centímetros

Nota: O tratamento standard corresponde àquele que é aplicado na paciente não-grávida.

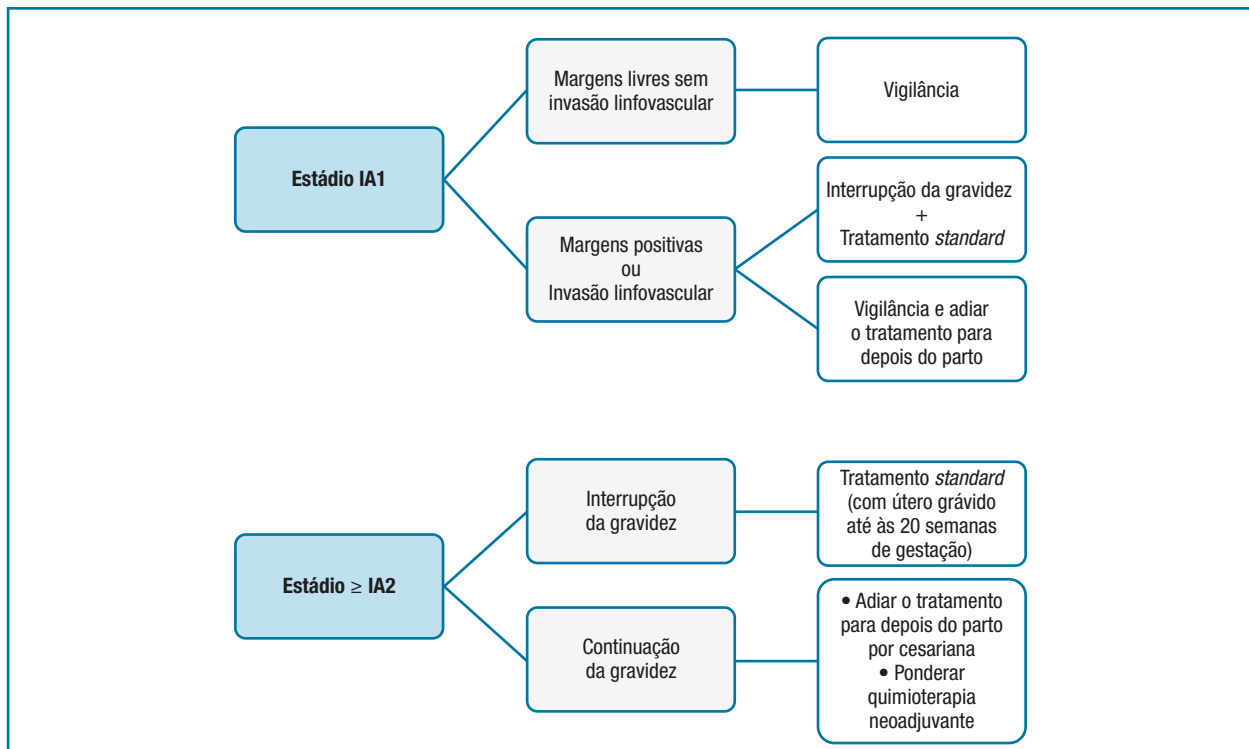


FIGURA 2. Síntese da orientação da grávida com carcinoma do colo uterino proposta nos Consensos Nacionais sobre Cancro Ginecológico, em 2016¹

adia-se o início do tratamento para depois do parto. Nestes casos, a literatura reforça que a gravidez não altera o prognóstico e que adiar o tratamento não influencia negativamente a taxa de sobrevivência materna²⁷.

Quando se decide terminar a gravidez, aplica-se o tratamento *standard* da não-grávida, de acordo com o estágio da doença. Pode-se optar por tratamento cirúrgico ou por radioterapia, com ou sem quimioterapia^{5,9}.

Caso se deseje manter a gravidez, a maioria dos tratamentos vai ter lugar após o parto⁹.

Quando um tumor é detetado numa gestação de termo, procede-se ao parto e a tratamento imediato⁸.

Existe a preocupação de não praticar abordagens invasivas no estágio IA1, valorizando a vigilância apertada durante a gravidez e, eventualmente, a conização, com reavaliação 6 semanas após o parto. Mesmo em estádios superiores, se a idade gestacional o permitir, a atitude expectante é uma opção, não invalidando a necessidade de reconsiderar a abordagem caso se registre progressão^{8,23}.

Para estádios precoces, as taxas de cura do trata-

mento cirúrgico radical ou do tratamento com radioterapia são idênticas. A histerectomia radical com linfadenectomia associa-se a elevada sobrevivência e a baixa morbidade²⁴. Contrariamente à radioterapia, preserva a função ovárica e evita a fibrose associada à radiação^{24,30}. Em pacientes que optem por adiar o tratamento, sobretudo quando o diagnóstico ocorre no 2º trimestre, esta técnica cirúrgica pode ser realizada aquando do parto por cesariana^{4,8,30}.

Tumores histologicamente mais agressivos, diagnosticados nos 1º ou 2º trimestres, representam emergências oncológicas, pelo que se recomenda a interrupção da gravidez²⁷.

A radioterapia implica interrupção da gravidez, pois associa-se a graves consequências fetais^{4,5}. Se aplicada na pélvis durante o 1º trimestre provoca abortamento espontâneo e no 2º trimestre associa-se a morte fetal dentro de um mês, podendo ser necessário o esvaziamento uterino^{3,25}. Comporta duas fases: radiação de feixe externo e braquiterapia²⁵. Se forem detetados tumores em estágio precoce ou se o diagnóstico ocorrer numa fase avançada da gestação, em que é possível aguardar pela maturidade fetal, é preferível adiar a sua

introdução até ao parto⁵. Pode-se proceder a técnicas de preservação de fertilidade⁸.

A quimioterapia neoadjuvante é a mais recente opção a oferecer nos CCU localmente avançados ou de alto risco. O objetivo é estabilizar o tumor, reduzir o seu tamanho e impedir a sua disseminação (o que facilita o tratamento cirúrgico no pós-parto), simultaneamente permitindo a manutenção da gravidez até à maturidade fetal. Parece mesmo garantir um prognóstico materno mais favorável do que uma atitude meramente expectante^{3-5,29}. Baseia-se em regimes com cisplatina (75 mg/m²) ou carboplatina, podendo associar-se a paclitaxel (175 mg/m²). A terapêutica combinada potencia a resposta tumoral. Está recomendada a administração do esquema a cada 3 semanas^{3,4}. As taxas de resposta local são comparáveis a doentes não-grávidas⁴. A farmacocinética, apesar de alterada na gravidez, não parece afetar o desfecho³.

Não é recomendado administrar quimioterapia durante o 1º trimestre da gestação, pois aumenta o risco de abortamento e de malformações congénitas. Se não puder ser adiada, é aconselhável interromper a gravidez^{4,5,29}. A partir do 2º trimestre, alguns agentes quimioterápicos revelam-se relativamente seguros e não parecem apresentar risco acrescido de consequências negativas fetais, relativamente à população em geral. Ainda assim, é importante monitorizar cuidadosamente o feto devido ao risco de restrição do crescimento intrauterino, rutura prematura de membranas ou parto pré-termo, e avaliar o recém-nascido a curto e longo prazos para pesquisar complicações hematológicas, imunológicas, cardíacas e neurológicas^{3,4}. Esta terapêutica deve ser cessada às 33 semanas de gestação, porque, a partir da 34ª semana, o parto pode ocorrer espontaneamente e recomenda-se um intervalo de 3 semanas entre o último ciclo de quimioterapia e o nascimento, para prevenir complicações hemorrágicas e infecciosas por mielossupressão materna e fetal^{3-5,29}.

Momento e via de parto

O momento do parto vai depender da urgência em iniciar o tratamento²⁷. Sempre que possível, o parto deve ser a termo, exceto se a condição clínica materna ou fetal se agravar ou se houver necessidade de iniciar radioterapia. Tenta-se, assim, evitar a prematuridade e as suas complicações, que serão tanto menores quanto maior for a idade gestacional ao nascimento³⁻⁵.

Adiar o tratamento permite atingir a maturidade fetal, o que contribui para desfechos mais favoráveis, sem aparentemente comprometer a taxa de recorrên-

cia na grávida²⁴. De forma a tornar a introdução terapêutica mais célere, é possível proceder à aceleração da maturação fetal¹.

A cesariana é a via de parto preferida nas grávidas com CCU, porque evita os riscos específicos associados ao parto vaginal, nomeadamente a hemorragia materna, a disseminação linfovascular, a obstrução à passagem do feto no canal de parto e a metastização do local da episiotomia. Permite, ainda, efetuar procedimentos cirúrgicos terapêuticos^{2,3,8,24}. Após o parto, pode-se instituir o tratamento *standard*^{27,31}.

Se a paciente não fez estadiamento cirúrgico durante a gravidez, recomenda-se a linfadenectomia pélvica e, eventualmente, para-aórtica, durante a cesariana²⁷.

Prognóstico

Quando se trata o CCU durante a gravidez, almeja-se que as pacientes apresentem um prognóstico comparável ao de mulheres não-grávidas, procurando garantir a melhor orientação materna possível e, quando mantida a gravidez, sem comprometer o bem-estar fetal³.

Alguns artigos apontam taxas de sobrevivência que rondam os 85-95% e reportam que esta patologia raramente se associa a mortalidade materna^{8,24}. Contudo, a duração do período de seguimento não é referida e o conceito de “mortalidade materna” também não é explícito. Segundo o Instituto Nacional de Estatística, “mortalidade materna” apenas compreenderia a gravidez e o período de 42 dias após o seu término e seria devida a uma causa diretamente “relacionada com ou agravada pela gravidez”.

As características patológicas, a evolução da doença, as complicações do tratamento e as taxas de sobrevivência e recorrência são comparáveis em grávidas e não-grávidas, logo, o prognóstico não parece ser alterado pela gravidez. O trimestre em que ocorre o diagnóstico também não parece influenciar a sobrevivência^{4,5,8}.

Adiar o tratamento até ao parto não se tem revelado deletério⁸. Ainda assim, não está demonstrado que o estágio da doença, determinado no momento do diagnóstico, se mantenha inalterado ao longo da gestação e no pós-parto. Assim, faria sentido estudar a evolução de casos prévios e verificar se houve progressão da doença, visto que esta informação influenciaria a conduta médica relativamente à melhor orientação.

As células tumorais não atravessam a placenta. Con-

tudo, o feto poderá ser afetado pelos métodos de avaliação e tratamento ou por extensão tumoral direta⁹ O prognóstico fetal vai depender do tipo e momento em que é iniciado o tratamento, da exposição a citotóxicos e da idade gestacional ao nascimento. Estes fatores vão afetar a morbimortalidade neonatal. Todavia, mesmo nascendo pré-termo, o recurso a esteroides pré-natais e a surfactantes artificiais tem melhorado o desfecho neonatal⁸.

As recomendações relativas à orientação da grávida com CCU baseiam-se na experiência clínica, em casos reportados e em estudos observacionais, constituindo uma limitação difícil de contornar, visto que ensaios clínicos randomizados neste contexto levantariam importantes questões éticas, difíceis de ultrapassar. Seria importante realizar um estudo observacional multinacional, que reunisse todo o conhecimento acerca desta problemática, para delinear estratégias de investigação e atitude clínicas.

Seria interessante vigiar as mulheres diagnosticadas com CCU durante a gravidez por períodos longos, para esclarecer o impacto da opção em adiar o tratamento até ao parto.

Com a introdução da quimioterapia na gravidez, seria importante que a descendência fosse vigiada para despistar eventuais consequências do tratamento a longo prazo.

CONCLUSÕES

Dada a complexidade deste diagnóstico, é fundamental conhecer a metodologia do estadiamento, as orientações disponíveis e as atitudes relativas ao momento e à via de parto.

O estadiamento faz-se com ecografia e RM sem gadolínio.

A atitude expectante e terapêuticas inovadoras, como quimioterapia neoadjuvante, possibilitam ponderar manter a gravidez até à maturidade fetal, reservando-se os tratamentos *standard* para o pós-parto.

Atualmente, a ideia de que o CCU significa interrupção da gravidez não é consensual, sobretudo quando a viabilidade fetal ainda não está garantida.

O prognóstico da doença detetada durante a gravidez parece ser comparável ao da mulher em idade reprodutora.

Evidencia-se a crescente preocupação em alcançar os melhores desfechos materno, fetal e neonatal, apostando em abordagens seguras. Todavia, as consequên-

cias a médio e longo prazos na mulher e descendência permanecem por determinar.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cancro do Colo do Útero. In: Cancro Ginecológico - Consensos Nacionais 2016. 2016:1-17.
2. Iavazzo C, Karachalios C, Iavazzo P, Gkegkes I. The implantation of cervical neoplasia at postpartum episiotomy scar: the clinical evidence. *Ir J Med Sci.* 2015;184(1):113-118.
3. Amant F, Halaska M, Fumagalli M, Dahl Steffensen K, Lok C, Van Calsteren K, Han S, Mir O, Fruscio R, Uzan C, Maxwell C, Dekrem J, Strauven G, Mhallem Gziri M, Kesic V, Berveiller P, van den Heuvel F, Ottevanger P, Vergote I, Lishner M, Morice P, Nulman I, ESGO task force 'Cancer in Pregnancy'. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines of a second international consensus meeting. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(3):394-403.
4. Peccatori F, Azim H, Jr., Orecchia R, Hoekstra H, Pavlidis N, Kesic V, Pentheroudakis G, ESMO Guidelines Working Group. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24(Suppl 6):vi160-70.
5. Amant F, Brepoels L, Halaska M, Gziri M, Calsteren K. Gynaecologic cancer complicating pregnancy: an overview. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2010;24(1):61-79.
6. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Cervical carcinoma and reproductive factors: collaborative reanalysis of individual data on 16,563 women with cervical carcinoma and 33,542 women without cervical carcinoma from 25 epidemiological studies. *Int J Cancer.* 2006;119(5):1108-1124.
7. Dresang L. Colposcopy: an evidence-based update. *J Am Board Fam Pract.* 2005;18(5):383-392.
8. Gonçalves C, Duarte G, Costa J, Marcolin A, Bianchi M, Dias D, Lima L. Diagnosis and treatment of cervical cancer during pregnancy. *Sao Paulo Med J.* 2009;127(6):359-365.
9. World Health Organization. Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice (2nd Edition). 2014.
10. International Federation of Gynecology and Obstetrics. Global Guidance For Cervical Cancer Prevention and Control. 2009.
11. Lu B, Kumar A, Castellsagué X, Giuliano A. Efficacy and safety of prophylactic vaccines against cervical HPV infection and diseases among women: a systematic review & meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2011;11:13.
12. Macartney K, Chiu C, Georgousakis M, Brotherton J. Safety of human papillomavirus vaccines: a review. *Drug Saf.* 2013;36(6):393-412.
13. Direção-Geral da Saúde. Exames laboratoriais na Gravidez de Baixo Risco - Norma nº 037/2011 de 30/09/2011. 2011.
14. Prevenção Primária e Secundária. In: Consenso sobre infeção por HPV e neoplasia intraepitelial do colo, vulva e vagina (2014). Sociedade Portuguesa de Ginecologia - Secção Portuguesa de Colposcopia e Patologia Cervico-vulvovaginal. 2014:13-22.
15. Flannelly G. The management of women with abnormal cervical cytology in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2010;24(1):51-60.
16. Cox S, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, American College of Obstetricians and Gynecologists. Guidelines for Papanicolaou test screening and follow-up. *J Midwife-*

ry Womens Health. 2012;57(1):86-89.

17. Partridge E, Abu-Rustum N, Campos S, Fahey P, Farmer M, Garcia R, Giuliano A, Jones H, 3rd, Lele S, Lieberman R, Massad S, Morgan M, Reynolds R, Rhodes H, Singh D, Smith-McCune K, Teng N, Trimble C, Valea F, Wilczynski S. Cervical cancer screening. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010;8(12):1358-1386.

18. Wright T, Jr., Massad L, Dunton C, Spitzer M, Wilkinson E, Solomon D. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197(4):346-355.

19. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 99: management of abnormal cervical cytology and histology. *Obstet Gynecol*. 2008;112(6):1419-1444.

20. Wright T, Jr., Massad L, Dunton C, Spitzer M, Wilkinson E, Solomon D. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197(4):340-345.

21. Danhof N, Kamphuis E, Limpens J, van Lonkhuijzen L, Pajkrt E, Mol B. The risk of preterm birth of treated versus untreated cervical intraepithelial neoplasia (CIN): a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015;188:24-33.

22. Colo do Útero. In: Consenso sobre infecção por HPV e neoplasia intraepitelial do colo, vulva e vagina (2014). Sociedade Portuguesa de Ginecologia - Secção Portuguesa de Colposcopia e Patologia Cervico-vulvovaginal. 2014:23-62.

23. Resbeut M, Fondrinier E, Fervers B, Haie-Meder C, Bataillard A, Lhommé C, Asselain B, Basuyau J, Brémond A, Castaigne D, Dubois J, Houvenaeghel G, Lartigau E, Leblanc E, Sastre-Garaud X, Ternier F, Guastalla J, Chauvergne J. Carcinoma of the cervix. *Br J Cancer*. 2001;84(Suppl 2):24-30.

24. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin. Diagnosis and treatment of cervical carcinomas. Number 35, May 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet*. 2002;78(1):79-91.

25. Practice guidelines: cervical cancer. Society of Gynecologic Oncologists Medical Practice Ethics Committee. *Oncology (Williston Park)*. 1998;12(1):134-138.

26. Benedet J, Bender H, Jones H, 3rd, Ngan H, Pecorelli S. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet*. 2000;70(2):209-262.

27. Morice P, Narducci F, Mathevet P, Marret H, Darai E, Querleu D. French recommendations on the management of invasive cervical cancer during pregnancy. *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19(9):1638-1641.

28. Direção-Geral da Saúde. Diagnóstico e Estadiamento do Cancro Invasivo do Colo do Útero - Norma nº 018/2012 de 21/12/2012. 2012.

29. Zagouri F, Sergentanis T, Chrysikos D, Bartsch R. Platinum derivatives during pregnancy in cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2013;121(2 Pt 1):337-343.

30. Greer B, Koh W, Abu-Rustum N, Apte S, Campos S, Chan J, Cho K, Copeland L, Crispens M, Dupont N, Eifel P, Gaffney D, Huh W, Kapp D, Lurain J, 3rd, Martin L, Morgan M, Morgan R, Jr., Mutch D, Remmenga S, Reynolds R, Small W, Jr., Teng N, Valea F. Cervical cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010;8(12):1388-416.

31. Ebina Y, Yaegashi N, Katabuchi H, Nagase S, Udagawa Y, Hachisuga T, Saito T, Mikami M, Aoki Y, Yoshikawa H. Japan Society of Gynecologic Oncology guidelines 2011 for the treatment of uterine cervical cancer. *Int J Clin Oncol*. 2015;20(2):240-8.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Ana Cláudia Martins Novais

E-mail: anacmnovais@gmail.com

RECEBIDO EM: 02/05/2018

ACEITE PARA PUBLICAÇÃO: 25/06/2018