

PROTOCOLO DE CONDUTA EM GINECOLOGIA ONCOLÓGICA

UNIDADE DE GINECOLOGIA ONCOLÓGICA DO
HOSPITAL DE BASE DO DISTRITO FEDERAL



QUINTA EDIÇÃO

2010

ELABORAÇÃO DA 5ª EDIÇÃO

CHEFE DA UGON
Dr. Paulo Arlindo Polcheira

**COORDENADORA DO ESTÁGIO EM
GINECOLOGIA ONCOLÓGICA DA UGON**
Dra. Walquíria Quida Salles Pereira Primo

MÉDICOS DA UGON

Dr. Adalberto X. Ferro

Dr. Dimas de Paiva Gadelha

Dr. Evandro Oliveira Silva

Dr. Gilson Luiz Fidelis da Silva

Dr. Jânio Serafin

Dra. Margarida Helena S. Machado

Dr. Paulo Arlindo Polcheira

Dra. Walquíria Quida Salles Pereira Primo

APRESENTAÇÃO

A medicina não para de evoluir e os grandes e constantes desafios por ela enfrentados na busca de promover a saúde fortalecem e enobrecem esse vasto objetivo de prevenir, tratar e curar o ser humano.

Nesse contexto a Unidade de Ginecologia Oncológica (UGON) do Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF) otimiza este propósito realizando ações de combate ao Câncer Ginecológico, predominantemente aquelas pertinentes ao seu tratamento cirúrgico.

O presente Protocolo de Conduta objetiva revisar e atualizar os procedimentos de diagnóstico e tratamento do câncer ginecológico enfocando-os de maneira prática e objetiva a fim de desmistificar seu estigma. Para criá-lo e efetivá-lo a equipe que compõe a UGON disponibilizou trabalho, estudos, conhecimento, criatividade e compromisso institucional.

Atenta ao intuito de melhor assistir essa clientela a UGON almeja também que este Protocolo possa servir de referência aos estudiosos que atuam nessa área médica.

Há de se conceber que esta obra é fruto de um trabalho dinâmico e contínuo passível de críticas e sugestões. Para o progresso, evolução e atualização de uma próxima publicação estas serão bem vindas.

Unidade de Ginecologia Oncológica

ÍNDICE

APRESENTAÇÃO	3
VULVA	5
VAGINA	12
COLO DO ÚTERO	16
CORPO DO ÚTERO.....	31
CÂNCER DE OVÁRIO	37
CÂNCER DE TUBA UTERINA.....	46
CONTROLE DA DOR DO CÂNCER	50
REFERÊNCIAS.....	64

VULVA

A Neoplasia Intra-epitelial Vulvar (NIV) é a designação genérica de um espectro de alterações morfológicas que se acredita ter potencial precursor para o câncer invasivo da vulva e com características histológicas de displasia escamosa. São consideradas duas origens diferentes: uma ocorre em pacientes mais jovens, com fatores de risco semelhantes àqueles associados com a neoplasia intra-epitelial cervical (*Human Papillomavirus* - HPV, tabagismo e múltiplos parceiros sexuais) e outra de ocorrência em pacientes mais velhas, com história de prurido vulvar por muitos anos, ou seja, relacionada a um processo inflamatório crônico (líquen escleroso e/ou hiperplasia de células escamosas), podendo coexistir ou não com o HPV.

Não há publicação científica que atribua potencial pré-maligno da NIV I ou mostre que possa progredir para NIV III. Os estudos dão enfoque a NIV II e III como precursora do câncer vulvar. A NIV I pode constituir um processo viral ou reativo sem autêntico potencial neoplásico, como nos casos de candidíase, psoríase, micropapilomatose, dermatite seborréica etc.

A *International Society for the Study of Vulvar Disease* (ISSVD) em 1976, agrupou as expressões doença de Bowen, papulose bowenóide, eritoplasia de Queyrat e doença de Paget como carcinoma *in situ*. Após várias alterações em relação as definições, em 1987 preconizou-se a designação de neoplasia intra-epitelial vulvar do tipo epitelial (neoplasia intra-epitelial grau I, II e III) e não-epitelial (Doença de Paget e melanoma *in situ*), pela ISSVD e pela *International Society of Gynecological Pathologists* (ISGP). Atualmente depois de 2004, a NIV I passou a ser designada apenas como infecção por HPV ou condiloma acuminado e as NIV II e III apenas como NIV.

A NIV tem uma taxa de progressão para o câncer invasivo de vulva de 2 a 4% quando consideradas todas as idades. Contudo, essa taxa pode atingir 30% quando acomete pacientes mais velhas. O câncer de vulva representa 3 a 5% das neoplasias ginecológicas malignas, com relatos de até 8%, sendo isso atribuído ao aumento da expectativa de vida. Estimam-se para 2009 nos Estados Unidos, 3.580 casos novos de câncer de vulva e 900 óbitos. Não existe estimativa de câncer de vulva no Brasil.

I – VARIAÇÕES ANATÔMICAS:

As variações anatômicas da vulva são características particulares não patológicas que podem ser confundidas com algumas doenças vulvares.

- Micropapilomatose vulvar:
 - Papilas simétricas, múltiplas e bilaterais;

- Superfície regular;
- Vasos regulares;
- Acetobranqueamento ausente ou discreto.

Manchas de Fordyce:

- Glândulas sebáceas normais e amareladas;
- Mais visível na puberdade, gravidez e com tratamento hormonal.

II – LESÕES BENIGNAS.

- Líquen escleroso;
- Hiperplasia de células escamosas;
- Outras dermatoses:
 - Dermatite seborréica;
 - Psoríase;
 - Líquen simples crônico;
 - Líquen plano etc.

III – LESÕES PRÉ-MALIGNAS.

1 – Classificação pela ISSVD e ISGP, 2005:

a) Tipo escamoso:

- Neoplasia intra-epitelial vulvar tipo usual basalóide, condilomatosa e mista;
- Neoplasia intra-epitelial vulvar diferenciada;
- Neoplasia intra-epitelial vulvar não classificada.

b) Tipo não-escamoso:

- Doença de Paget;
- Melanoma *in situ*.

2 – Diagnóstico.

a) Anamnese;

b) Exame físico e ginecológico;

c) Vulvosopia:

- Observação macroscópica da vulva, corpo perineal, regiões perianal e anal;
- Observação colposcópica da vulva, corpo perineal, regiões perianal e anal;
- Aplicação do ácido acético a 5%, deixando atuar por 3 a 5 minutos;
- Mapear as alterações encontradas;
- Biopsiar as lesões suspeitas.

Passos da vulvoscopia e seus achados.

Vulvocopia	Achados normais	Achados anormais
Avaliação antes da aplicação do ácido acético a 3%-5%	Linha de Hart Hiperplasia das glândulas sebáceas	Líquen escleroso Líquen plano Hiperplasia de células escamosas
Avaliação após a aplicação do ácido acético a 3%-5%	Micropapilomatose Epitélio acetobranco inespecífico	Condiloma acuminado NIV Câncer invasivo

d) Biópsia:

- Antissepsia;
- Anestesia local: lidocaína: 1 ou 2%;
- Instrumentos:
 - Pinça de Keyes;
 - Pinça Gaylor-Medina;
 - Lâmina fria;
 - Cirurgia de alta-frequência.
- Gel hemostático ou sutura simples.

3 – Conduta.

a) HPV: Tratar apenas pacientes sintomáticas.

b) Condilomatose vulvar:

- Ácido tricloroacético (ATA) a 90%: uma vez por semana até 4 vezes;
- Podofilotoxina: gel ou solução diluída a 0,5%. Pode ser aplicado pela própria paciente. Seu uso está restrito às lesões verrucosas de pele (não deve ser usado em mucosa). Aplica-se duas vezes ao dia, por três dias, descansa-se 4 dias e pode ser repetido semanalmente até o desaparecimento das lesões num total de 4 semanas. Não deve ser usado em gestantes;
- Lesões extensas: exérese;
- Recidiva e persistência: imiquimod. Aplicação à noite e retirada na manhã seguinte com água e sabão, três vezes por semana, por 16 semanas.
- Podofilina e interferon: não são mais usados.

c) NIV:

- Pacientes jovens:
 - Imiquimod: 3 vezes por semana. Período máximo de uso 16 semanas;
 - Lesão remanescente após tratamento com imiquimod: exérese.
- Pacientes idosas importante descartar doença invasiva:
 - Lesão única: excisão da lesão com margem de segurança de 1cm;
 - Lesões multifocais: hemivulvectomia ou vulvectomia simples.

- d) Doença de Paget e Melanoma *in situ*:
- Excisão local ampla com biópsia de congelação;
 - Havendo margens comprometidas: excisão.

4 – Seguimento.

Ambulatorial de 3 em 3 meses no primeiro ano. A seguir semestral com:

- a) Exame clínico e ginecológico;
- b) Vulvoscopia;
- c) Colpocitologia oncótica;
- d) Colposcopia.

IV – CÂNCER INVASIVO.

1 – Estadiamento clínico-cirúrgico – FIGO (Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia), 2009:

Estádio 0: Carcinoma *in situ* – NIV.

Estádio I: Tumor confinado à vulva e/ou períneo com 2 cm ou de menor tamanho. Ausência de metástases linfonodal.

Estádio Ia: Invasão do estroma até 1 mm.

Estádio Ib: Invasão do estroma maior que 1 mm.

Estádio II: Tumor confinado à vulva e/ou períneo com mais de 2 cm de tamanho. Ausência de metástases em linfonodos.

Estádio III: Tumor de qualquer tamanho que invade uretra e/ou vagina e/ou ânus, ou presença de linfonodos regionais unilaterais metastáticos.

Estádio IIIa: metástase em 1 linfonodo ≥ 5 mm ou 1-2 linfonodos < 5 mm;

Estádio IIIb: metástase em 2 ou mais linfonodos ≥ 5 mm ou 3 ou mais linfonodos < 5 mm;

Estádio IIIc: linfonodos positivos com comprometimento extracapsular.

Estádio IVa: O tumor invade uretra superior, mucosa da bexiga, mucosa do reto; osso pélvico e/ou linfonodos regionais

Estádio IVb: Qualquer metástase à distância, incluindo os linfonodos pélvicos.

2 – Diagnóstico.

- a) Os mesmos procedimentos usados no diagnóstico das lesões precursoras.
- b) Exames para estadiamento:
 - Radiografia de tórax;
 - Urografia excretora;
 - Cistoscopia;
 - Retossigmoidoscopia.

3 – Conduta

a) Estádio Ia:

- Lesão única: Excisão ampla com 1 cm de margem de segurança;
- Lesões multifocais: Hemivulvectomy ou vulvectomy simples;
- Não é necessário a realização de linfadenectomia inguinal.

b) Estádio Ib e II:

- Localização lateral: Vulvectomy com 1 cm de margem e linfadenectomia inguinal ipsolateral com biópsia de congelação. Se houver linfonodos comprometidos realizar linfadenectomia femoral e contralateral;
- Localização central: Vulvectomy radical com linfadenectomia inguinal bilateral e biópsia de congelação. Se houver linfonodos inguinais comprometidos, realizar a linfadenectomia femoral e complementação com radioterapia pélvica.

c) Estádio III:

- Câncer localmente avançado: quimiorradioterapia visando tornar ressecável um tumor anteriormente inoperável.

d) Estádio IVa:

- Igual ao Estádio III. Possibilidade de exenteração pélvica.

e) Estádio IVb:

- Tratamento paliativo.

4 – Seguimento.

Ambulatorial de 3 em 3 meses no primeiro ano. A seguir semestral com:

- a) Exame clínico e ginecológico;
- b) Genitoscopia.

No primeiro controle após o tratamento e anualmente:

- a) Radiografia de tórax;
- b) Ultrassonografia pélvica e abdominal;
- c) Na suspeita de recorrência: tomografia computadorizada ou ressonância magnética.

5 – Recidivas.

Considerar a localização:

- a) Recidivas locais: nova excisão cirúrgica ou radioterapia.
- b) Recidivas regionais e distantes:
 - Na região inguinal associa-se uma nova cirurgia com RT;
 - Nos demais casos: QT.

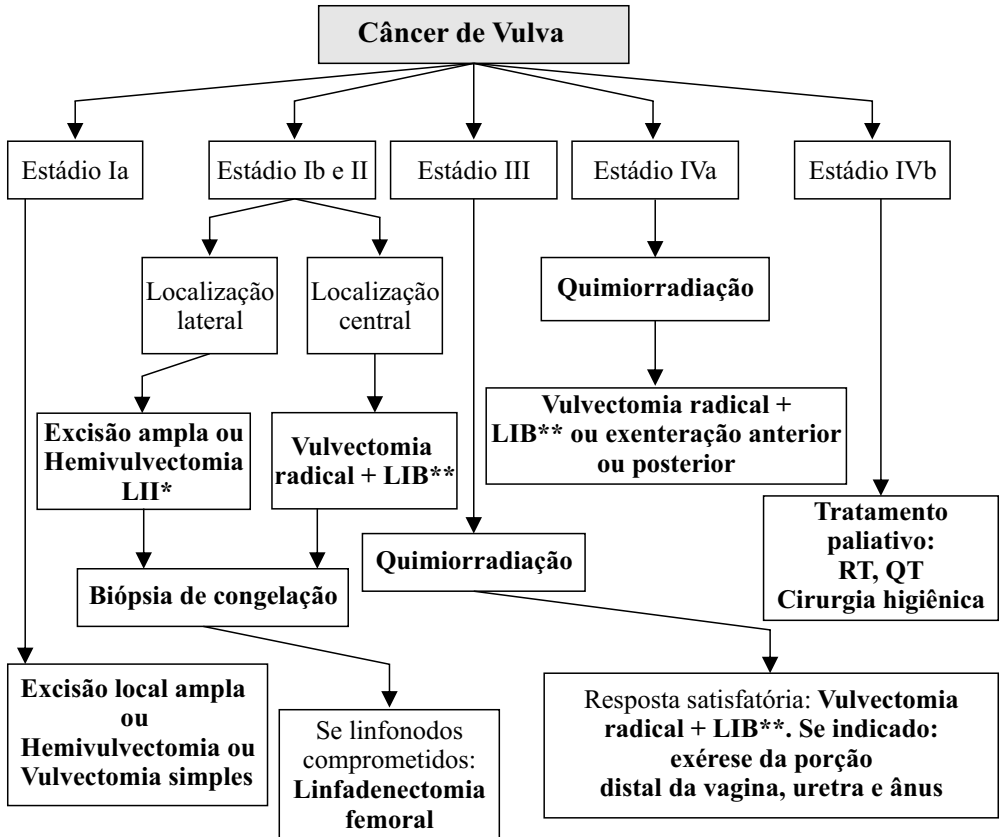
V – CASOS ESPECIAIS.

- a) Carcinoma verrucoso ou condiloma gigante ou Doença de Bösche-Lowenstein:
- Excisão ampla da lesão ou vulvectomy simples.
- b) Doença de Paget com adenocarcinoma subjacente:
- Vulvectomy radical com linfadenectomia inguinal bilateral.
- c) Carcinoma da glândula de Bartholin:
- Vulvectomy radical com linfadenectomia inguinal bilateral acrescida da disseção externa em torno da glândula.
- d) Carcinoma adenocístico da glândula de Bartholin:
- Excisão local ampla com margem de segurança e linfadenectomia inguinal ipsolateral.
- e) Sarcoma:
- Considerar o grau histológico:
- Baixo grau: Excisão local ampla;
 - Outros: Vulvectomy radical.
- f) Melanoma:
- Estadiamento melanoma:

NÍVEL DE CLARK	NÍVEL DE BRESLOW
I – Intra-epitelial = Melanoma in situ	< 0.75 mm
II – Dermopapilar	0.76 - 1.50 mm
III – Atinge a camada reticular sem invasão	1.51 - 2.25 mm
IV – Estende-se para a camada reticular da pele	2.20 - 3.0 mm
V – Invade o tecido celular subcutâneo	> 3 mm

- Tratamento:
 - Nível I ou II da classificação de Clark: Excisão local ampla;
 - Nível III em diante: Vulvectomy radical com linfadenectomia inguinal bilateral.

VI – ALGORITMO.



*LII: Linfadenectomia Inguinal Ipsolateral.

**LIB: Linfadenectomia Inguinal Bilateral.

VAGINA

A vagina raramente é sítio de neoplasia maligna e ocupa o quinto lugar em incidência no trato genital, após o colo, endométrio, ovário e vulva. Dentre as lesões precursoras, a neoplasia intra-epitelial vaginal (NIVA) corresponde a 0,4%. O carcinoma primário de vagina é um tumor raro e corresponde de 1 a 2% dos cânceres ginecológicos

Cerca de 70 a 80% das pacientes tem mais de 60 anos, com exceção dos tumores associados à exposição ao dietilestilbestrol (DES) intra-útero (adenocarcinoma de células claras), que aparecem entre os 17 e 21 anos. As lesões metastáticas são duas a três vezes mais frequentes que o carcinoma primário e são provenientes do colo, endométrio, ovário, vulva, reto, uretra, bexiga e do coriocarcinoma.

I – LESÕES PRECURSORAS.

1 – Classificação.

Neoplasia intra-epitelial vaginal (NIVA):

- a) Neoplasia intra-epitelial grau I (NIVA I);
- b) Neoplasia intra-epitelial grau II (NIVA II);
- c) Neoplasia intra-epitelial grau III (NIVA III).

2 – Diagnóstico.

- a) Anamnese;
- b) Exame clínico e ginecológico;
- c) Colpocitologia oncótica;
- d) Colposcopia;
- e) Biópsia.

3 – Conduta.

- a) NIVA I: Observação e controle rigoroso.
- b) NIVA II e NIVA III: Excisão local ampla com margem de segurança.
- c) Outras opções terapêuticas:
 - Ácido Tricloroacético (ATA) a 90%;
 - Microfragmentação;
 - Colpectomia parcial.

II – CÂNCER INVASIVO.

1 – Estadiamento – FIGO, Rio de Janeiro, 1988:

Estádio 0: Carcinoma *in situ*, carcinoma intra-epitelial.

Estádio I: Tumor restrito à parede vaginal.

Estádio II: Tumor invade o tecido subvaginal, porém sem apresentar extensão à parede pélvica.

Estádio III: Tumor estende-se até parede pélvica.

Estádio IV: Tumor estende-se além da pelve verdadeira e/ou envolve a mucosa da bexiga ou reto. O edema bolhoso não permite classificar como estágio IV.

Estádio IVa: Tumor estende-se além da parede pélvica e/ou envolve a mucosa da bexiga ou reto.

Estádio IVb: Tumor estende-se aos órgãos distantes (metástases).

2 – Diagnóstico.

a) Os mesmos procedimentos usados no diagnóstico das lesões precursoras.

b) Exames para estadiamento:

- Radiografia de tórax;
- Urografia excretora;
- Cistoscopia;
- Retossigmoidoscopia.

3 – Conduta.

A radioterapia é o tratamento de escolha.

a) Estádio I e II com lesões pequenas menores que 2cm:

- Lesão no terço superior da vagina:
 - Pacientes com útero: histerectomia tipo III;
 - Pacientes sem útero: colpectomia parcial, radioterapia;
- Lesão no terço inferior da vagina:
 - Vulvectomia radical, colpectomia parcial e linfadenectomia superficial, seguida de radioterapia complementar;
- Lesão no terço médio:
- Radioterapia.

- b) Estádios I e II com lesões maiores que 2 cm e Estádios III e IV:
- Radioterapia;
 - Possibilidade de quimioterapia paliativa;
 - Pacientes com comprometimento da mucosa da bexiga pode se indicar colpectomia com exenteração pélvica anterior.

4 – Seguimento.

Ambulatorial de 3 em 3 meses no primeiro ano. A seguir semestral com:

- a) Exame clínico e ginecológico;
- b) Citologia oncótica;
- c) Genitoscopia.

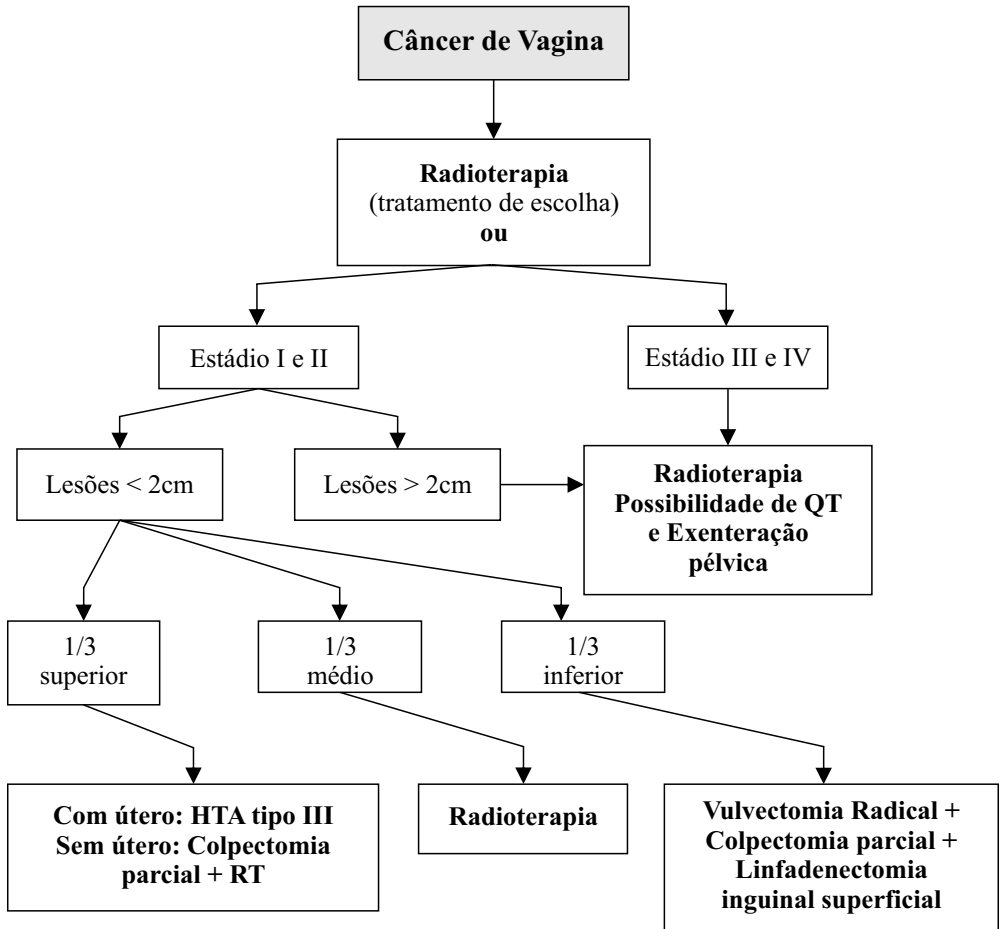
5 – Recidivas.

Quimioterapia e exenteração quando possível.

III – CASOS ESPECIAIS.

- a) Sarcoma Botrióide:
 - Ressecção ampla seguido de quimioterapia.
- b) Tumor do seio endodérmico:
 - Quimioterapia seguida de colpectomia parcial ou radioterapia.

IV – ALGORITMO.



COLO DO ÚTERO

A Neoplasia Intra-epitelial Cervical (NIC) é a patologia assintomática precursora do câncer do colo uterino. Evidências demonstram que o HPV participa em 99,7% na epidemiologia câncer de colo uterino. A infecção pelo HPV pode existir sob três formas: clínica (pouco freqüente no colo do útero), subclínica e latente.

No Brasil há elevado índice de incidência e mortalidade pelo câncer do colo do útero. De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA) o número de casos novos de câncer do colo do útero esperado para o Brasil no ano de 2010 será de 18.430, com um risco estimado de 18 casos a cada 100 mil mulheres. O câncer do colo do útero incide mais em mulheres de nível socioeconômico baixo, com início de vida sexual precoce, múltiplos parceiros sexuais, alterações imunológicas, carências nutricionais, múltiparas e fumantes.

I – ALTERAÇÕES NO RASTREAMENTO.

1 – Classificação citológica (Nomenclatura Brasileira):

Atípias celulares:

a) Células atípicas de significado indeterminado:

- Escamosas:
 - Possivelmente não neoplásicas (*ASC-US – Atypical Squamous Cells – Undetermined Significance*);
 - Não se pode afastar lesão intra-epitelial de alto grau – LIE-AG (*ASC-H – Atypical Squamous Cells – High*);
- Glandulares (*AGUS – Atypical Glandular Cells of Undetermined Significance*)
 - Possivelmente não neoplásicas;
 - Não se pode afastar lesão intra-epitelial de alto grau.
- De origem indefinida:
 - Possivelmente não neoplásicas;
 - Não se pode afastar lesão intra-epitelial de alto grau.

b) Em células escamosas:

- Lesão intra-epitelial de baixo grau - LIE-BG (compreendendo efeito citopático pelo HPV e neoplasia intra-epitelial cervical grau I);
- Lesão intra-epitelial de alto-grau (compreendendo neoplasias intra-epiteliais cervicais graus II e III);
- Lesão intra-epitelial de alto grau, não podendo excluir microinvasão;
- Carcinoma epidermóide invasor.

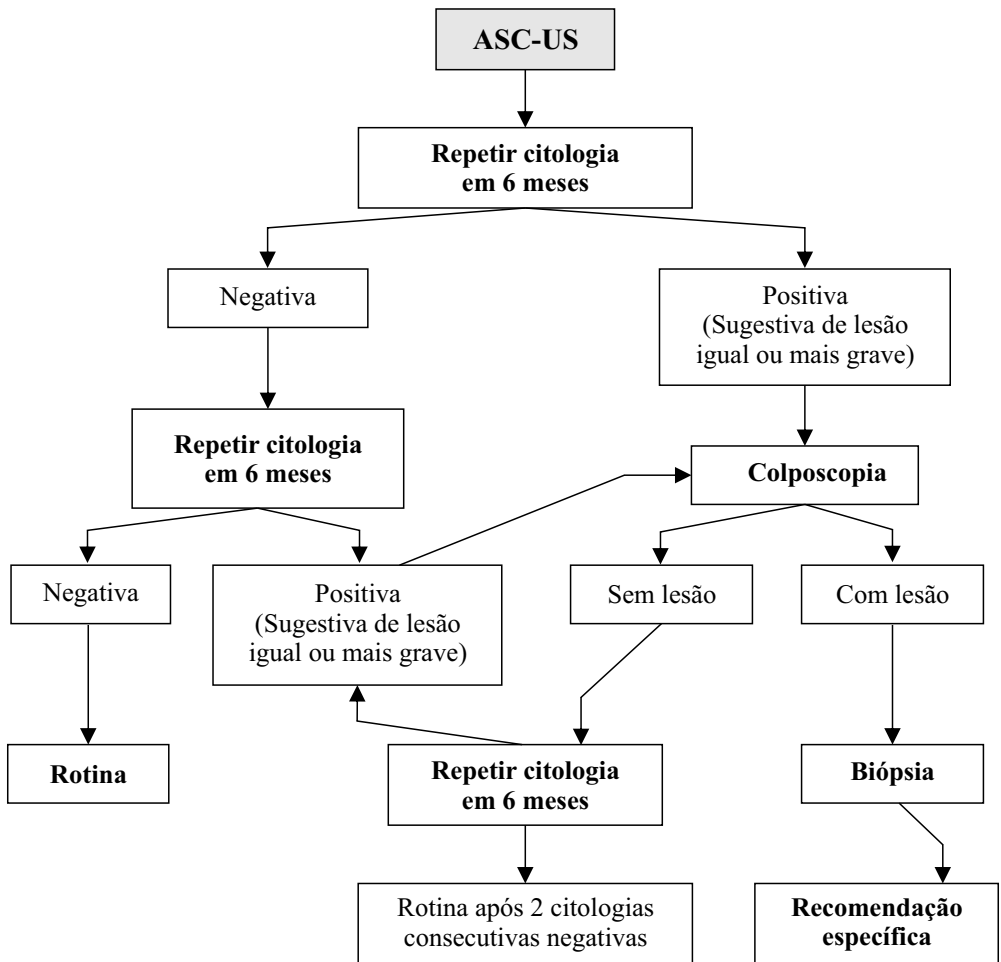
c) Em células glandulares:

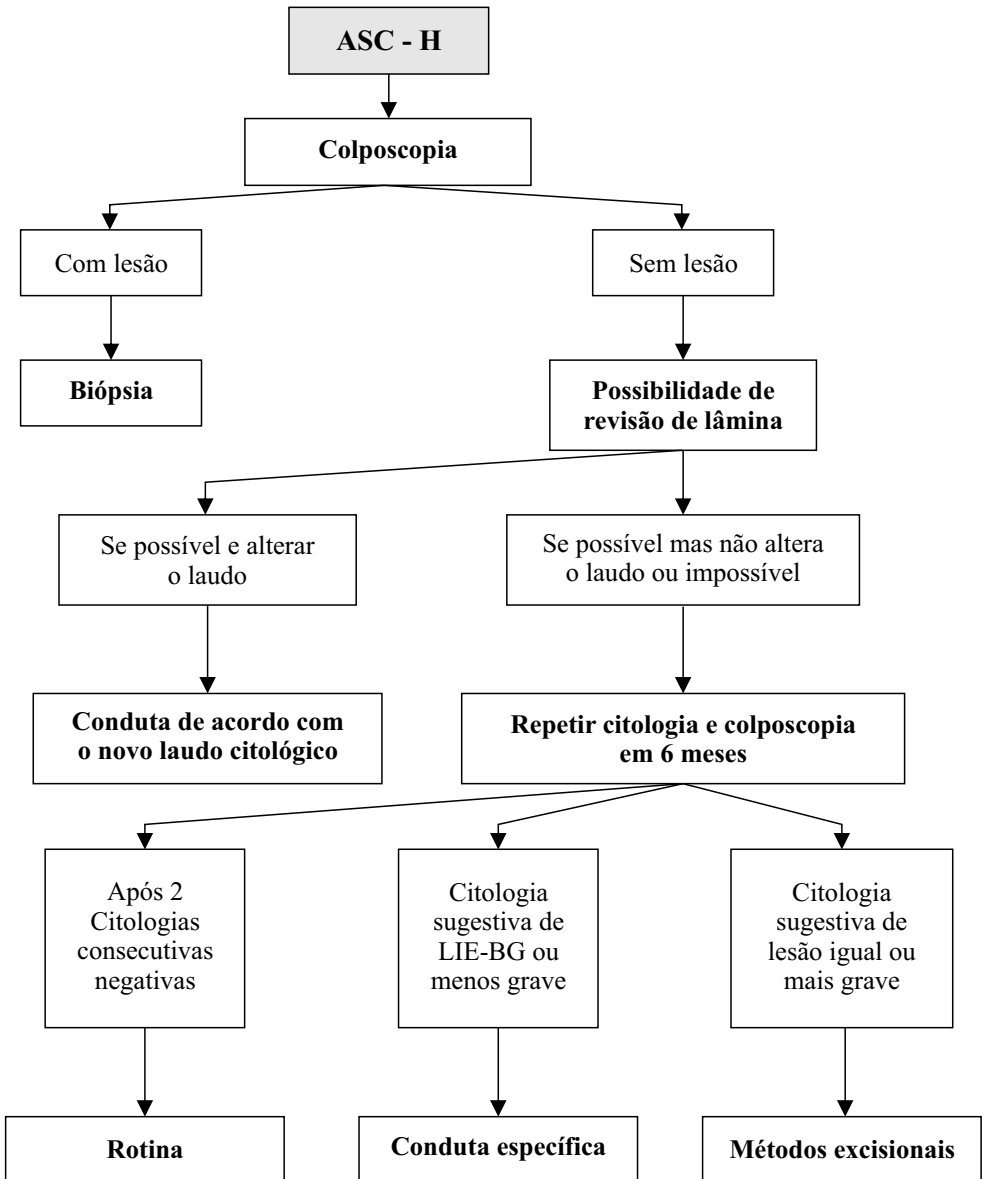
- Adenocarcinoma *in situ*;
- Adenocarcinoma invasor:
- Cervical,
- Endometrial,
- Sem outras especificações.

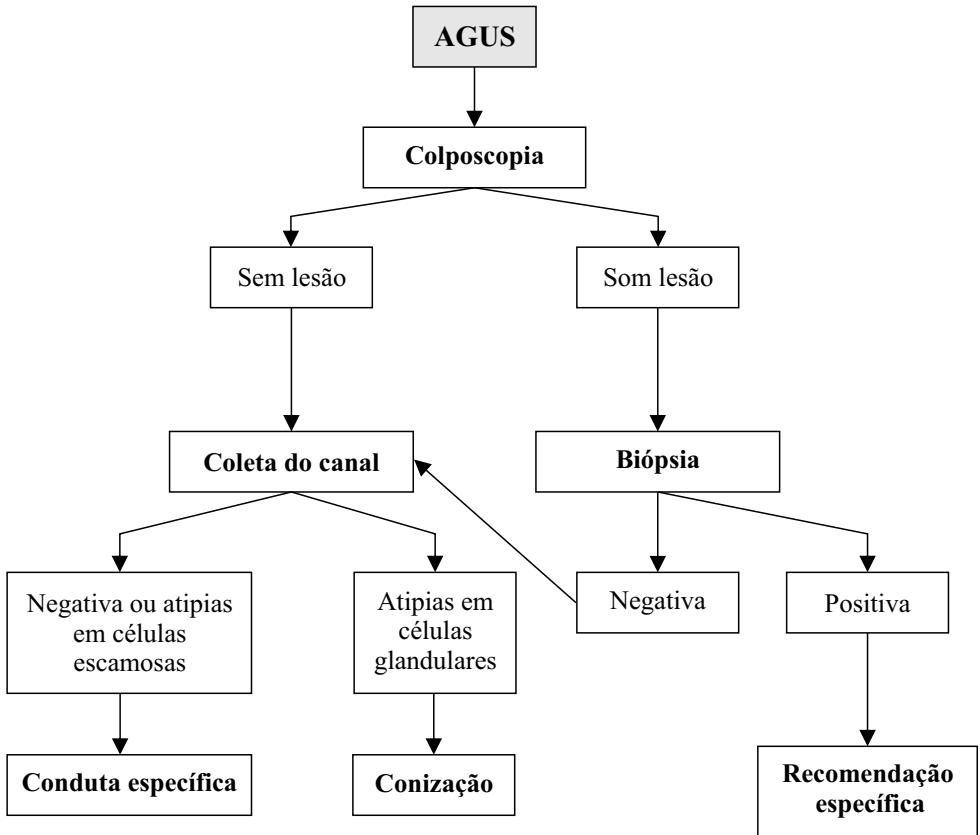
d) Outras neoplasias malignas:

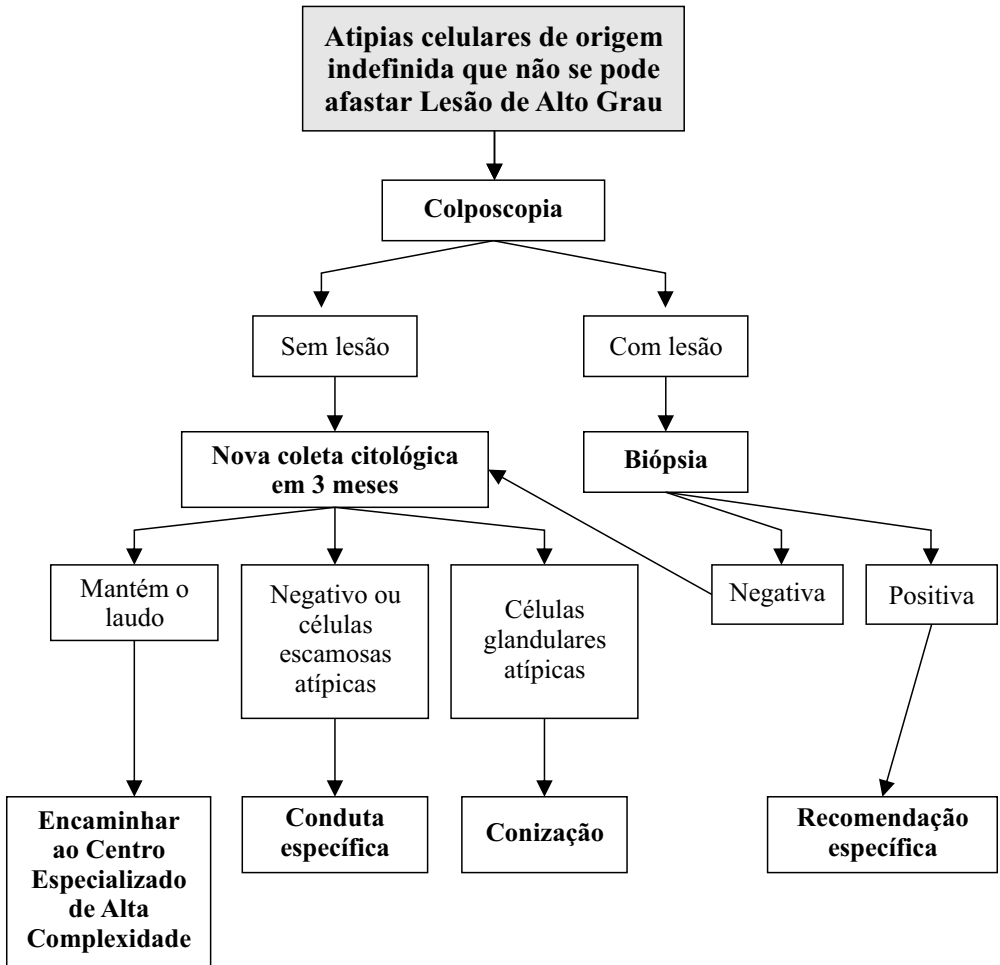
- Presença de células endometriais (na pós-menopausa ou acima de 40 anos, fora de período menstrual).

2 – Algoritmo de condutas (INCA – 2006).









II – ALTERAÇÕES NA COLPOSCOPIA.

1 – Terminologia colposcópica Barcelona 2002:

I - Achados colposcópicos normais:

- a) Epitélio escamoso original;
- b) Epitélio colunar;
- c) Zona de transformação (ZT):
 - Tipo 1: ZT é completamente ectocervical e visível. Pode ser pequena ou grande;
 - Tipo 2: ZT tem um componente endocervical, totalmente visível e componente ectocervical, pode ser pequeno ou grande;

- Tipo 3: ZT tem um componente endocervical que não é completamente visível e pode ter um componente ectocervical, que pode ser pequeno ou grande.

II – Achados colposcópicos anormais:

- a) Epitélio acetobranco;
- b) Pontilhado;
- c) Mosaico;
- d) Iodo negativo ou parcialmente positivo;
- e) Vasos atípicos.

III – Achados colposcópicos sugestivos de câncer invasor.

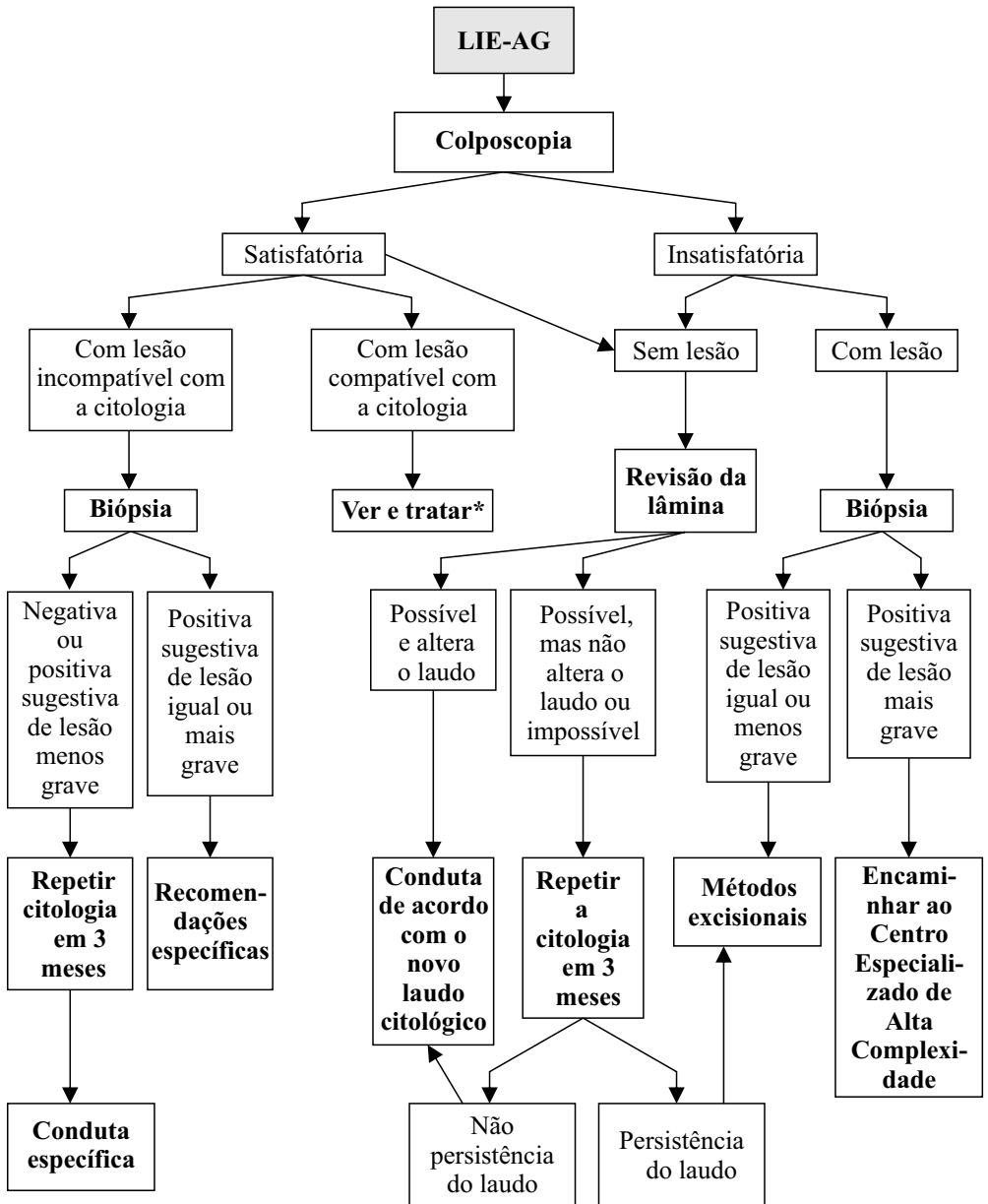
IV – Achados colposcópicos insatisfatórios:

- a) Junção escamocolunar não visível;
- b) Inflamação intensa ou atrofia intensa;
- c) Cérvix não visível.

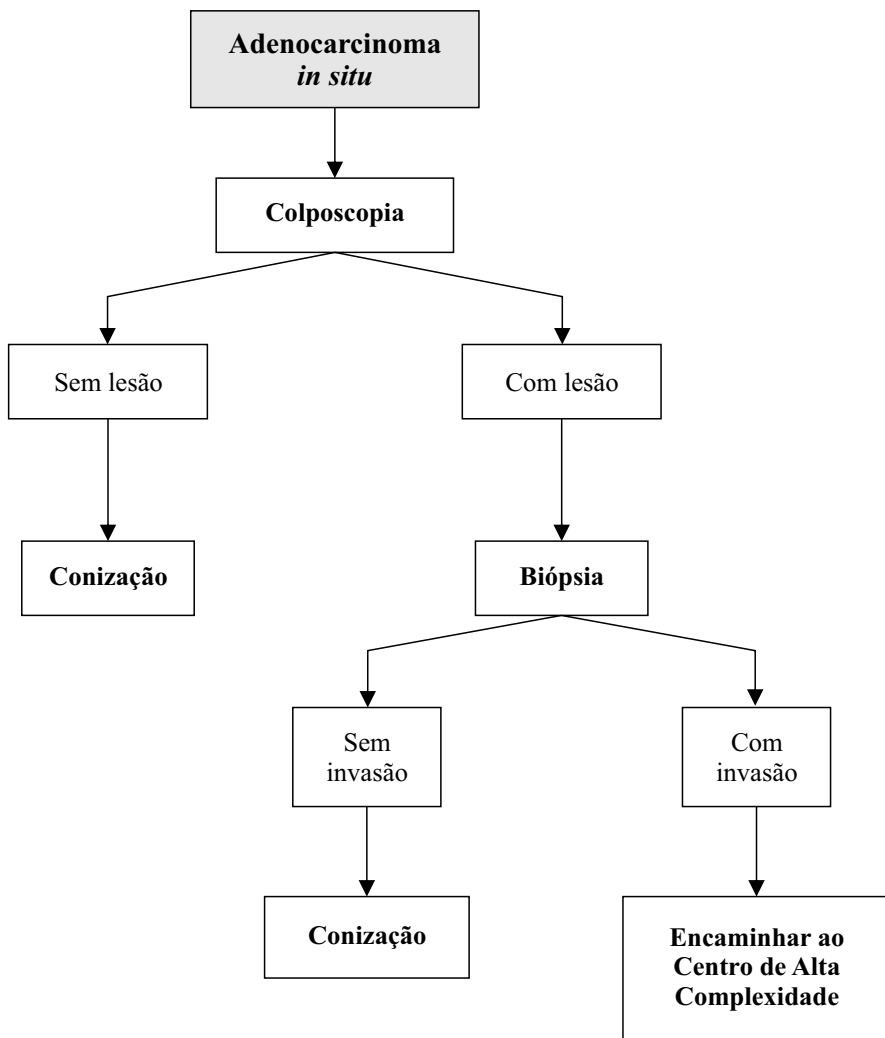
V – Outros achados colposcópicos:

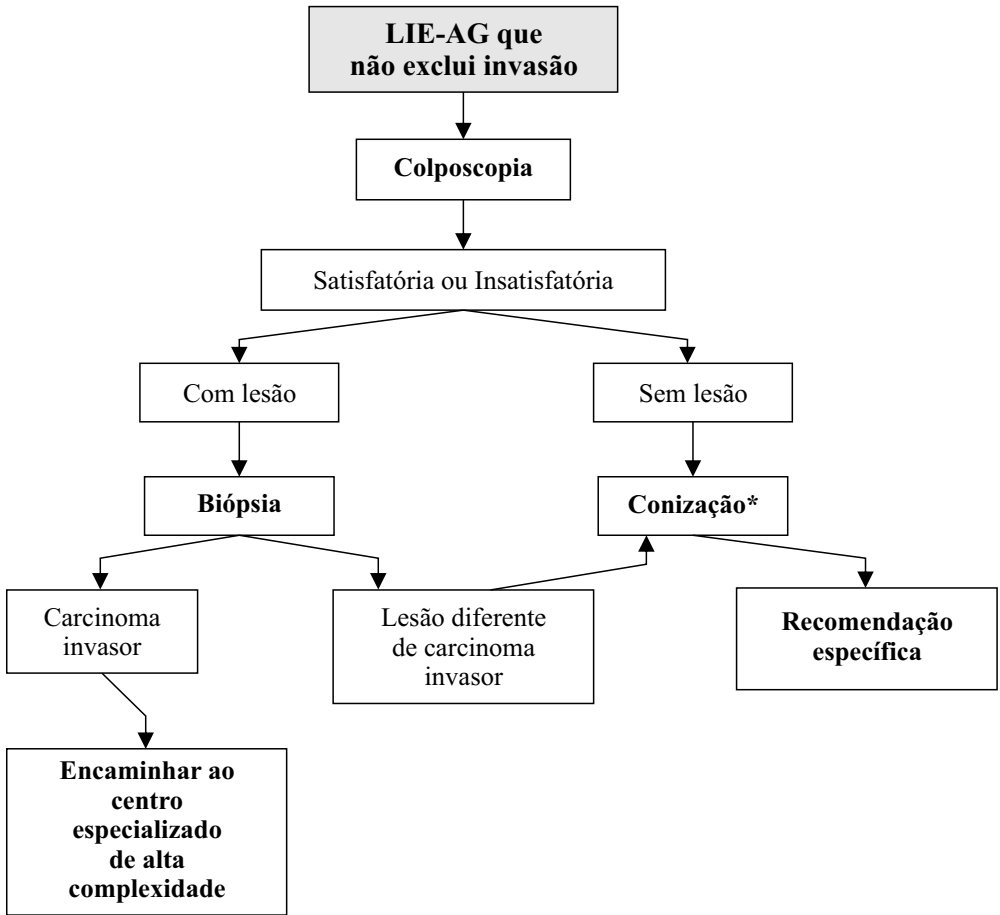
- a) Condiloma exofítico;
- b) Queratose;
- c) Inflamação;
- d) Atrofia;
- e) Úlcera;
- f) Outros.

2 – Algoritmo de condutas (INCA – 2006):



* Só se realize “VER e TRATAR” quando a colposcopia é satisfatória, a lesão é totalmente visível, seus limites não ultrapassam o colo do útero e há concordância citocoloscópica da LIE-AG.





*Exceto nos casos com indícios clínicos de sugestivos de invasão, os quais serão encaminhados ao Centro Especializado de Alta Complexidade.

III – LESÕES PRECURSORAS.

1 – Classificação histopatológica.

Neoplasia intra-epitelial cervical:

- a) Neoplasia intra-epitelial cervical grau I (NIC I);
- b) Neoplasia intra-epitelial cervical grau II (NIC II);
- c) Neoplasia intra-epitelial cervical grau III (NIC III);
- d) Adenocarcinoma *in situ*.

2 – Diagnóstico.

- a) Anamnese;
- b) Exame clínico e ginecológico;
- c) Colpocitologia;
- d) Colposcopia;
- e) Biópsia dirigida;
- f) Conização.

3 – Conduta.

- a) NIC I / Lesão intra-epitelial escamosa de baixo-grau:
 - Observação.
 - Tratar infecções associadas;
 - Lesões persistentes após 1 ano em pacientes acima de 30 anos, ressecção da lesão.
- b) NIC II e NIC III / Lesão intra-epitelial escamosa de alto-grau:
 - Conização clássica (com bisturi frio: preferência pela técnica de Scott) ou por cirurgia de alta-freqüência ou a LASER;
 - Em paciente jovem adolescente seguimento ou realização de ressecções econômicas;
 - Casos em que há divergências entre os métodos diagnósticos (citologia, colposcopia, biópsia) ou a lesão não é totalmente visível na colposcopia é indicada conização clássica (Scott);
 - Margens comprometidas na peça operatória: colpocitologia e colposcopia com 6 meses;
 - Persistência de NIC II/NIC III: Reconização ou histerectomia nas pacientes com prole constituída;
 - Lesão extensa que atinge o fórnice vaginal: Retirar segmento da vagina acometido juntamente com a conização (cirurgia de Maltez).
- c) Adenocarcinoma *in situ*:
 - Histerectomia;
 - Casos selecionados: nulípara com desejo de gestação, conização com acompanhamento rigoroso;
 - Margens comprometidas com desejo de gravidez, fazer reconização e acompanhamento rigoroso.

4 – Seguimento.

Ambulatorial de 3 em 3 meses no primeiro ano. A seguir semestral com:

- a) Exame clínico e ginecológico;
- b) Colpocitologia;
- c) Genitoscopia.

II – CÂNCER INVASIVO.

1 – Estadiamento clínico - FIGO 2009:

Estádio 0: Carcinoma intra-epitelial ou *in situ*.

Estádio I: Tumor confinado ao colo do útero. Não se considera extensão ao corpo uterino.

Estádio Ia: Tumor pré-clínico, diagnosticado somente pelo microscópio. A invasão do estroma é considerada até 5 mm de profundidade e até 7 mm de extensão. A profundidade da invasão é medida da base do epitélio superficial de revestimento ou da glândula onde se origina.

Estádio Ia1: Invasão estromal mínima. Não ultrapassa 3 mm de profundidade nem 7mm de extensão.

Estádio Ia2: Invasão do estroma entre 3 a 5 mm de profundidade. Extensão até 7mm. O comprometimento dos espaços pré-formados (vasculares e linfáticos) não alteram o estadiamento, mas devem ser especificamente registrados.

Estádio Ib: Tumor com lesões pré-clínicas maiores que as do Estádio Ia ou lesões clínicas confinada ao colo.

Estádio Ib1: Lesões clínicas até 4 cm de diâmetro.

Estádio Ib2: Lesões clínicas maiores que 4cm de diâmetro.

Estádio II: Tumor estende-se além do colo do útero, mas não atinge a parede pélvica, pode envolver a vagina, mas não atinge seu terço inferior.

Estádio IIa: Sem comprometimento parametrial.

Estádio II a1: Tumor igual ou menor que 4 cm na maior extensão e envolve menos que dois terços superiores da vagina.

Estádio II a 2: Tumor com mais de 4 cm na maior extensão e envolve menos que dois terços superiores da vagina.

Estádio IIb: Comprometimento parametrial evidente.

Estádio III: Tumor estende-se à parede pélvica. Ao toque não há espaço livre entre o tumor e a parede pélvica. Pode envolver o terço inferior da vagina. Todos os casos de uronefrose ou exclusão renal se incluem neste estágio.

Estádio IIIa: Sem extensão à parede pélvica.

Estádio IIIb: Extensão à parede pélvica e/ou uronefrose ou exclusão renal.

Estádio IV: Tumor estende-se além da pelve verdadeira ou envolve clinicamente a mucosa da bexiga e/ou reto. O edema bolhoso não permite classificar como estágio IV.

Estádio IVa: Há extensão aos órgãos adjacentes.

Estádio IVb: Metástases distantes.

2 – Diagnóstico.

- a) Os mesmos procedimentos usados no diagnóstico das lesões precursoras. Exame clínico, ginecológico e toque retal.
- b) Exames para estadiamento:
- Radiografia de tórax;
 - Urografia excretora;
 - Cistoscopia;
 - Retossigmoidoscopia;
 - Tomografia computadorizada e ressonância magnética, para estudo dos paramétrios, linfonodos pélvicos e para-aórticos, se disponíveis podem ser usados, embora não sejam padronizados para estadiamento;
 - A ressonância magnética pélvica com contraste nos tumores maiores que 4 cm, pode avaliar invasão subclínica parametrial e interface dos órgãos.

3 – Conduta.

Histerectomias – Piver, Rutledge e Smith; 1974:

Tipo I: histerectomia simples total, sem dissecação ou tunelização dos ureteres, com indicação nos casos de lesões *in situ*;

Tipo II: a artéria uterina é ligada medialmente ao ureter, preservando o suprimento sanguíneo de sua porção, metade do ligamento cardinal é removida, assim como o terço superior da vagina;

Tipo III: cirurgia de Wertheim Meigs, realiza-se a tunelização completa dos ureteres com parametrectomia total;

Tipo IV: a dissecação é mais ampla, com remoção de $\frac{3}{4}$ da vagina e ressecção dos vasos ilíacos internos, quando o tumor estende-se lateralmente;

Tipo V: histerectomia radical extensa, ou exenteração pélvica; nessa modalidade cirúrgica, removem-se segmentos de ureter, bexiga e reto envolvidos pelo tumor.

a) Estádio Ia1:

- Conização clássica com bisturi (Scott);
- Margem comprometida: complementar com histerectomia total abdominal ou vaginal;
- Não havendo desejo reprodutivo e ocorrendo patologias uterinas associadas: histerectomia tipo I;
- Quando houver comprometimento do espaço vascular linfático no estudo da peça de conização, fazer histerectomia tipo I com linfadenectomia pélvica seletiva.

b) Estádio Ia2:

- Histerectomia tipo II + linfadenectomia pélvica seletiva;
- Pacientes jovens: preservar ovários (deslocar acima da pelve).

c) Estádios Ib1 e IIa selecionados:

- Histerectomia tipo III;
- Geralmente não é indicada depois dos 65 anos e também nas muito obesas (há raras exceções);
- Paciente jovem: preservar ovários (deslocar acima da pelve);
- Há outras abordagens cirúrgicas indicadas em casos selecionados:
 - Linfadenectomia por videolaparoscopia + histerectomia vaginal radical (cirurgia de Schauta);
 - Cirurgia de Mitra (linfadenectomia extraperitoneal) + cirurgia de Schauta;
 - Videolaparoscopia como abordagem exclusiva na linfadenectomia e histerectomia radical;
 - Videolaparoscopia com linfadenectomia para exame histopatológico dos linfonodos. Se negativo complementa a cirurgia e se positivo faz-se a quimiorradioterapia somente;
 - Traquelectomia radical de Dargent (paciente jovem que deseja gestar).
- A média de linfonodos retirados por videolaparoscopia é similar à média retirada por via laparotômica.

d) Estádio Ib2 e IIa2:

- Quimiorradiação exclusiva ou;
- Histerectomia radical (Piver III ou Schauta com linfadenectomia pélvica) + quimiorradioterapia adjuvante ou;
- Quimioterapia neoadjuvante (três ciclos de platina 40mg/m²) seguida de histerectomia radical (Piver III ou Schauta com linfadenectomia pélvica), freqüentemente seguida por radioterapia adjuvante.

e) Estádio IIa não selecionados, IIb, III, IVa:

- Quimioterapia e radioterapia externa concomitantes, seguida de braquiterapia;
- A exenteração pélvica pode ser indicada em pacientes com doença central sem sinais de metástases extrapélvicas.

f) Estádio IVb:

- QT exclusiva;
- O tratamento RT pode ser utilizado nas metástases à distância, com finalidade antiálgica e controle local, como nas metástases ósseas.

4 – Seguimento.

No primeiro ano de 3 em 3 meses e após semestral com:

- a) Exame clínico e ginecológico;
- b) Colpocitologia;
- c) Colposcopia.

No primeiro controle após o tratamento e anualmente:

- a) Radiografia de tórax;
- b) Ultrassonografia pélvica e abdominal;
- c) Na suspeita de recorrência: tomografia computadorizada ou ressonância magnética.

5 – Recidivas.

- a) Pacientes tratadas primariamente por cirurgia: radioterapia;
- b) Pacientes tratadas primariamente por RT: o tratamento dependerá do sítio de recorrência e da extensão da mesma. Na recidiva central sem metástases pode ser proposta a exenteração pélvica (esclarecer a paciente);
- c) Recidiva que atinge a parede pélvica realizar o desvio urinário.

III – CASOS ESPECIAIS

a) Câncer do colo do útero e gravidez:

- EC Ia1 e Ia2:
 - Em qualquer época da gestação aguardar a maturidade fetal;
 - Parto cesariano;
 - Tratamento definitivo após o parto.
- EC Ib e IIa selecionados:
 - Na primeira metade da gestação tratar com útero cheio;
 - Na segunda metade da gestação aguardar a viabilidade fetal – Parto cesariano (miotomia corporal), seguido de cirurgia tipo III;
 - Opção: 4.000 cGy, aguardar a expulsão do feto e histerectomia tipo III após 40 dias.
- EC IIa não selecionados a IV:
 - Na primeira metade da gestação: 4000 cGy, aguardar a expulsão do feto e após 40 dias complementar a dose de irradiação;
 - Na segunda metade da gestação aguardar a maturidade fetal – Parto cesariano (miotomia corporal) e após 40 dias realizar RT.

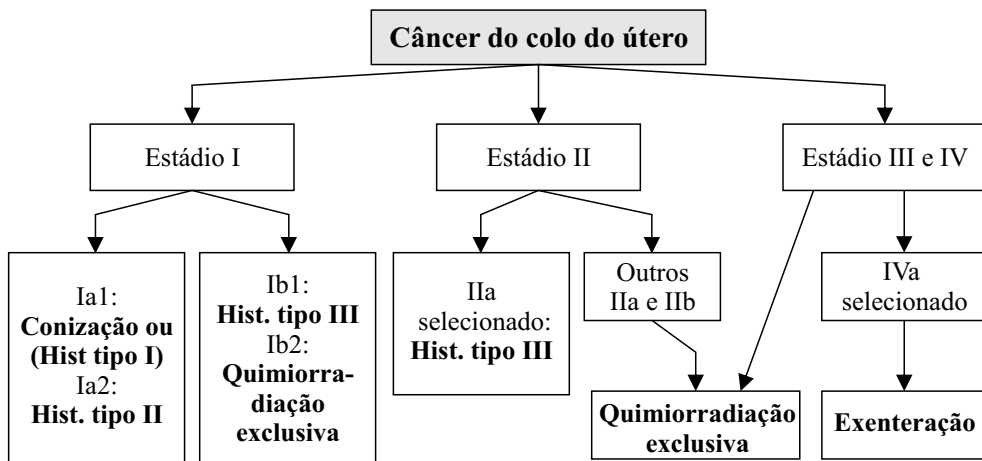
b) Câncer do colo do útero detectado após histerectomia simples:

- Radioterapia;
- c) Carcinoma do coto do útero:
- Realizar retirada do coto uterino com paramétrios, manguito vaginal e linfadenectomia;
 - A RT é menos adequada pela dificuldade na aplicação de sondas e pelo risco para o intestino (sigmóide pode aderir ao colo após a cirurgia).

d) Adenocarcinoma de colo:

- O estadiamento e o tratamento seguem os mesmos princípios do carcinoma escamoso.

V – ALGORITMO.



CORPO DO ÚTERO

O câncer do endométrio incide mais em mulheres brancas e após 50 anos, com pico de incidência aos 61 anos de idade. Em 2009 nos Estados Unidos ocorreram 42.160 casos novos e 7.780 óbitos. No Brasil, são esperados anualmente 5.685 casos novos de adenocarcinoma de endométrio, com uma taxa de 7,6 casos por 100.000 mulheres, variando de 2,0/100.000 na Região Norte a 9,9/100.000 na Região Sudeste. Dentre os fatores de risco, o mais importante é a exposição ao estrogênio (terapia de reposição hormonal, nulípara, anovulação crônica, tamoxifeno etc) sem o efeito da progesterona, que nesses casos é protetor. Em vista de ser diagnosticado mais frequentemente em estágio inicial, dá a impressão de ser pouco grave, o que não é verdade, pois a neoplasia tem morbidade e mortalidade considerável nos estádios mais avançados.

I – ALTERAÇÕES PRECURSORAS.

1 – Classificação

A classificação das hiperplasias do endométrio mais aceita é a de Silverberg (1988), reconhecida pela Sociedade Internacional de Patologia Ginecológica: hiperplasia simples com e sem atipia e hiperplasia complexa com e sem atipia. O pico de incidência da hiperplasia sem atipia está em torno dos 50 anos e com atipia 60 anos de idade. O risco de evolução para o câncer é:

- Hiperplasia sem atipia
 - Simples: 1%
 - Complexa: 3%
- Hiperplasia com atipia
 - Simples: 8%
 - Complexa: 29%

2 – Diagnóstico

- a) Anamnese;
- b) Exame clínico e ginecológico;
- c) Colpocitologia;
- d) Ultrassonografia transvaginal: o ponto de corte da espessura endometrial normal, universalmente aceito é menor ou igual a 4-5 mm para pacientes na pós-menopausa. Para as que fazem tratamento com o tamoxifeno, há autores que sugerem, o valor de corte da espessura do endométrio de 8 ou de 10mm.

e) Biópsia do endométrio: nos casos de alteração endometrial na ultrassonografia ou persistência da sintomatologia deve-se realizar a biópsia do endométrio, que pode ser efetuada por diversos métodos: a cureta de Novak ou outro instrumento similar; a aspiração manual intra-uterina (AMIU) através de uma seringa de vácuo, com menos complicações, quando comparado à curetagem; a histeroscopia diagnóstica que permite observar as características do endométrio avaliá-las e quando alteradas, biopsiá-las. Outro instrumento para obtenção de material para estudo do endométrio é a curetagem uterina que está indicada quando não se consegue fazer o diagnóstico com os outros métodos ou na ausência deles e a paciente persiste com sangramento uterino anormal.

3 – Tratamento

Hiperplasia simples ou complexa sem atipia:

- Menacme: acetato de medroxiprogesterona 10mg/dia a partir do 15º dia do ciclo por 3 ciclos, se persistir a alteração menstrual, aumentar a dose para 20mg. Acetato de megestrol 20 a 40 mg/dia. Acetato de noretindrona: 10mg/dia/14 dias/mês durante 6 meses ou contínuo ou acetato de ciproterona: 50 a 100mg/dia.
- Perimenopausa: acetato de medroxiprogesterona 20mg/dia a partir do 15º dia do ciclo por 3 ciclos, avaliar o endométrio, se persistir ou houver recorrência da hiperplasia, histerectomia;
- Pós-menopausa: acetato de medroxiprogesterona ou histerectomia.

Hiperplasia simples ou complexa com atipia:

- Na hiperplasia com atipia em pacientes jovens podem-se fazer altas doses de progesterona e a avaliação endometrial após 3 meses do tratamento inicial. Se o endométrio se encontrar com características benignas, convém induzir a ovulação e tentar a gravidez. Nas pacientes na peri e pós-menopausa o tratamento mais apropriado é a histerectomia total abdominal ou vaginal, exceto nas pacientes sem condições clínicas para cirurgia.

Outras condutas terapêuticas:

- DIU com levonorgestrel ou endoceptivo: libera 20mcg/24 horas, com duração prevista para 5 anos, pode ser usado na ausência de atipia;
- Endometrectomia histeroscópica: está indicada para a paciente com sangramento uterino anormal resistente ao tratamento clínico, que não deseja fazer histerectomia e na ausência de atipia endometrial.

Disaia & Creasman (2007) consideram a idade e o tipo histológico da hiperplasia os fatores mais importantes para conduzir o tratamento:

- Adolescente: ciclos artificiais de estrogênio e progesterona por 6 meses, reavaliar o endométrio após 3 meses do tratamento, na ausência da ovulação, acetato de medroxiprogesterona na segunda fase do ciclo menstrual, até se restituir à ovulação ou a paciente desejar engravidar;

- Idade reprodutiva: contraceptivo oral por 3 meses, avaliação endometrial, se houver reversão ao padrão benigno, indução da ovulação. Quando a paciente não quer engravidar, manter o contraceptivo oral;
- Perimenopausa: histerectomia na presença de atipia e medroxiprogesterona quando não há atipia, 20 mg/dia/10dias/6 meses;
- Pós-menopausa: histerectomia, exceto quando não há condições clínicas para cirurgia, podem-se indicar altas doses de progesterona, Depo-Provera 150 mg IM a cada 2 meses num total de 3 doses.

II – CÂNCER INVASIVO.

1 – Estadiamento clínico-cirúrgico – FIGO, 2009:

Estádio I: Tumor confinado ao corpo uterino, incluindo o istmo.

Estádio Ia: Sem invasão ou tumor invade o miométrio até a metade de sua espessura.

Estádio Ib: Tumor invade o miométrio além da metade de sua espessura, sem atingir a serosa.

Estádio II: Tumor invade o estroma do colo do útero, mas sem estender além do útero.

Estádio III: Tumor estende para fora do útero, mas não sai da pelve verdadeira.

Estádio IIIa: Tumor invade a serosa do útero e/ou anexos.

Estádio IIIb: Tumor invade vagina e/ou paramétrios.

Estádio IIIc: Metástases para linfonodos pélvicos e/ou para-aórticos.

Estádio IIIc1: Linfonodos pélvicos positivos.

Estádio IIIc2: Linfonodos para-aórticos positivos com ou sem linfonodos pélvicos positivos.

Estádio IV: Tumor se estende para fora da pelve verdadeira ou atinge a mucosa da bexiga e/ou do intestino.

Estádio IVa: Tumor invade a mucosa da bexiga e/ou do intestino.

Estádio IVb: Metástases à distância, incluindo os linfonodos intra-abdominais e inguinais.

2 – Diagnóstico.

a) Mesmos exames relacionados para hiperplasia endometrial;

b) Nos casos avançados e quando indicado: tomografia computadorizada, cintilografia óssea e ressonância magnética.

3 – Conduta.

Em todos os casos deve ser tentada a **cirurgia básica** que consiste na laparotomia iniciando pelo lavado peritoneal, com 70 a 100 ml de soro fisiológico, nas áreas de maior circulação de líquido peritoneal, ou coleta do líquido ascítico, para estudo citológico; histerectomia total com salpingo-ooforectomia bilateral, linfadenectomia pélvica e para-aórtica (infrarrenal); retirada de todas as áreas suspeitas e omentectomia infracólica.

a) Estádio Ia – G1 e G2 – endometrióide:

- Cirurgia básica;
- Doença limitada ao útero – Nenhuma terapêutica complementar.

b) Estádio Ia – G3; Ib – G1, G2, G3; II – G1, G2, G3, endometrióide e outros tipos histológicos:

- Cirurgia básica;
- Radioterapia pélvica complementar.

c) Estádio IIIa, IIIb e IIIc; G1, G2, G3; todos os tipos histológicos:

- Laparotomia;
- Se possível realizar a cirurgia básica;
- Quimioterapia;
- Radioterapia complementar pélvica e/ou abdominal;
- Progesterona em altas doses no caso de receptores positivos.

d) Estádio IVa e IVb – G1, G2, G3:

- Tratamento individualizado;
- Estádio IVa:
 - Considerar possibilidade de exenteração;
 - Radioterapia mais progesterona em altas doses e/ou quimioterapia;
- Estádio IVb:
 - Radioterapia paliativa;
 - Progesterona em altas doses e/ou quimioterapia.

4 – Seguimento.

Ambulatorial de 3 em 3 meses até um ano. A seguir exames semestrais indefinidamente com:

- a) Exame clínico geral e ginecológico;
- b) Colpocitologia oncológica;
- c) Ultrassonografia abdominal e pélvica.

5 – Recidivas.

Tratamento individualizado, sendo em princípio progesterona em altas doses.

a) Recidiva vaginal:

- Com radioterapia prévia: avaliar possibilidade de exenteração;
- Sem radioterapia prévia: irradiar.

b) Recidiva em outros locais:

- Progesterona em altas doses, quimioterapia e radioterapia dependente do local.

III – CASOS ESPECIAIS.

a) Contra-indicação cirúrgica em qualquer estágio:

- Radioterapia pélvica e/ou abdominal mais progesterona em altas doses, e/ou quimioterapia.

b) Adenocarcinoma endometrial diagnosticado em peça de histerectomia:

- Tumor G1, sem invasão ou com invasão inicial do miométrio;
- Considerado tratado.
- Tumor com extensão além da metade do miométrio, qualquer tumor G3 ou tumor invadindo o colo do útero:
 - Relaparotomia com lavado peritoneal, salpingo-ooforectomia bilateral, linfadenectomia seletiva pélvica e para-aórtica, omentectomia infra-cólica, restadiamento cirúrgico e radioterapia complementar.
- Todos os outros casos:
 - Radioterapia pélvica externa.

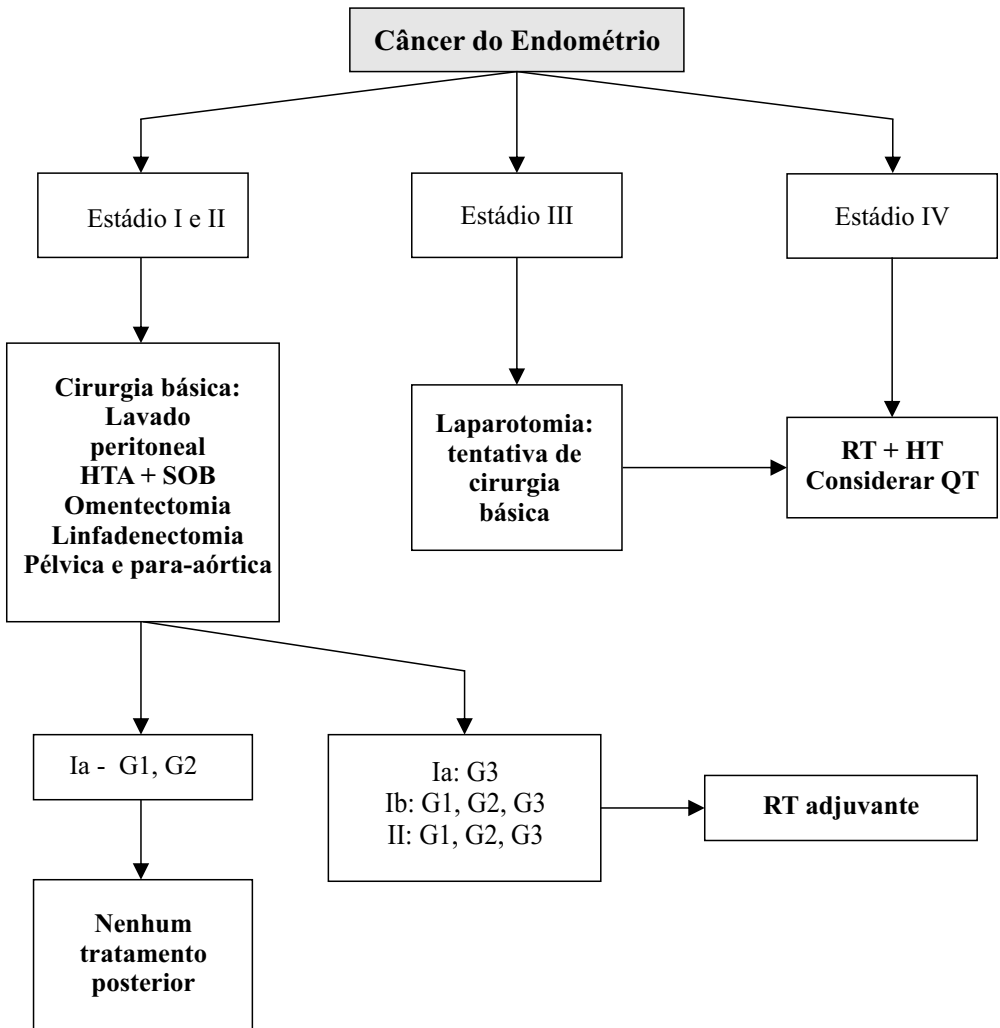
c) Tumor sincrônico do endométrio e do ovário:

- Abordagem é a mesma do adenocarcinoma endometrial e do carcinoma ovariano.

d) Sarcomas:

- O tratamento é cirúrgico com a histerectomia total e a salpingo-ooforectomia bilateral;
- Radioterapia e quimioterapia adjuvantes podem ser indicadas, embora os resultados sejam insatisfatórios;
- Tumor de baixo grau de malignidade com receptores hormonais permite tratamento com esses hormônios, embora não haja correlação da presença de receptores e comportamento clínico do tumor.

IV – ALGORITMO



CÂNCER DE OVÁRIO

O câncer de ovário é o sétimo colocado em incidência, no mundo, entre a população feminina. No entanto, sua incidência varia conforme o local, sendo mais elevada no noroeste da Europa e na América do Norte, e, mais baixa nos outros continentes. Estimou-se para 2009 nos Estados Unidos, 21.550 casos novos e 14.600 óbitos. É o tumor mais letal que acomete o sistema reprodutor feminino. A incidência é crescente com a idade, tendo pico entre os 75 e 79 anos nos Estados Unidos da América do Norte.

Os fatores de riscos mais considerados são: idade, cor, nuliparidade, infertilidade, antecedentes de câncer do endométrio e de mama e antecedente familiar de câncer ovariano. A presença de uma ou mais gestações a termo, o uso de contraceptivos orais e a amamentação são considerados redutores de risco.

Os tumores ovarianos são classificados de acordo com sua origem: 1. Do epitélio de revestimento (mesotélio modificado). A diferenciação destes tumores acompanha o potencial mulleriano do mesotélio e não- mulleriano: seroso, mucinoso, endometrióide, de células claras e transicional. 2. Derivados da célula germinativa do ovário. Pode mimetizar o desenvolvimento embrionário em suas diversas fases, sendo agrupado de acordo com sua morfologia (inclui o teratoma), serem formados dos tecidos extra-embrionários (inclui tumor do saco vitelino e coriocarcinoma) ou compostos de tecidos encontrados no embrião ou no feto. 3. Do estroma de sustentação e especializado (células produtoras de esteróides). Estes tumores são classificados conjuntamente com os tumores originados das células dos cordões sexuais (células da granulosa). São denominados tumores dos cordões sexuais-estroma. Quando o tumor é composto inteiramente de células típicas de produção esteróide (células luteinizadas, células de Leydig, células da cortical adrenal) são denominados de tumores de células esteroídicas.

I – LESÃO PRECURSORA.

A neoplasia intra-epitelial ovariana é uma entidade ainda não reconhecida e não aceita pela comunidade científica. Os estudos de citoarquitetura e de padrões genéticos de adenomas benignos de ovários retirados de membros de famílias de pacientes com tumor maligno e/ou com lesões de baixo potencial de malignidade, poderão num futuro muito próximo, trazer o reconhecimento desta entidade.

Um grupo de tumores epiteliais-estromais apresenta característica intermediária entre tumores benignos e malignos e tem comportamento biológico diferenciado. Não invade o estroma. Esses tumores são denominados borderline ou tumores de baixo potencial de malignidade.

II – CÂNCER INVASIVO.

1 – Classificação histológica das neoplasias do ovário – OMS.

I – Tumores epiteliais-estromais malignos e de baixo potencial de malignidade.

a) Tumores serosos:

1) Baixo potencial de malignidade;

2) Maligno:

- Adenocarcinoma, adenocarcinoma papilífero, cistoadenocarcinoma papilífero,
- Carcinoma papilífero superficial,
- Adenofibroma maligno, cistadenofibroma maligno.

b) Tumores mucinos, tipo endocervical, intestinal e mistos:

1) Baixo potencial de malignidade;

2) Maligno:

- Adenocarcinoma, adenocarcinoma papilífero, cistoadenocarcinoma papilífero,
- Adenofibroma maligno, cistadenofibroma maligno.

c) Tumores endometrióides:

1) Baixo potencial de malignidade;

2) Maligno:

- Adenocarcinoma, adenocarcinoma papilífero, cistoadenocarcinoma papilífero,
- Adenofibroma maligno. Cistadenofibroma maligno, cistadenofibroma papilífero maligno,
- Tumores estromais e mistos, epitelial-estromal;
 - Adeno-sarcoma,
 - Sarcoma estromal,
 - Tumor misto mesodérmico (mulleriano) maligno:
 - Homólogo,
 - Heterólogo.

d) Tumores de células claras:

1) Baixo potencial de malignidade;

2) Maligno:

- Adenocarcinoma, adenocarcinoma papilífero, cistoadenocarcinoma papilífero,
- Adenofibroma maligno. Cistadenofibroma maligno, cistadenofibroma papilífero maligno,
- Tumores estromais e mistos, epitelial-estromal;
 - Adenossarcoma,
 - Sarcoma estromal,
 - Tumor misto mesodérmico (mulleriano) maligno:
 - Homólogo,
 - Heterólogo.

- e) Tumores de Brenner:
- 1) Baixo potencial de malignidade;
 - 2) Maligno.
- f) Carcinoma de células transicionais.
- g) Tumores epiteliais mistos:
- 1) Baixo potencial de malignidade;
 - 2) Maligno.
- h) Carcinoma indiferenciado.
- i) Não classificável.
- II – Tumor de células germinativas.
- a) Disgerminoma:
- 1) Variante – com células sinciciotrofoblásticas.
- b) Tumor do saco vitelino (tumor do seio endodérmico):
- 1) Variantes:
 - Tumor vitelino polivesicular;
 - Hepatóide;
 - Glandular.
- c) Carcinoma embrionário.
- d) Poliembrioma.
- e) Coriocarcinoma.
- f) Teratomas:
- 1) Imaturo;
 - 2) Maduro:
 - Sólido;
 - Cístico (cisto dermóide);
 - 3) Monodérmico:
 - *Struma ovarii*;
 - Tumor carcinóide:
 - Insular,
 - Trabecular;
 - *Struma* carcinóide;
 - Tumor carcinóide mucinoso;

- Tumores neuroectodérmicos (especificar tipo);
- Tumores sebáceos;
- Outros.

g) Mistos (especificar tipos).

III – Tumores dos cordões sexuais-estroma.

a) Tumores das células da granulosa-estroma:

1) Tumor de células da granulosa:

- Adulto,
- Juvenil;

2) Tumor do grupo tecoma-fibroma:

- Tecoma:
 - Típico,
 - Luteinizado;
- Fibroma;
- Fibroma celular;
- Fibrossarcoma;
- Tumor estromal com mínimo componente de cordões sexuais;
- Tumor estromal esclerosante;
- Luteoma estroma;
- Não classificável;
- Outros.

b) Tumor de células de Leydig; androblastomas:

1) Bem diferenciado:

- Tumor de células de Sertoli (androblastoma tubular);
- Tumor de células de Sertoli-Leydig;
- Tumor de células de Leydig (veja também F 2)

2) Tumor de células de Sertoli-Leydig de diferenciação intermediária:

- Variante – com elementos heterólogos (especificar o tipo);

3) Tumor de células de Sertoli-Leydig pouco diferenciado (sarcomatóide):

- Variante – com elementos heterólogos (especificar o tipo);

4) Retiforme:

- Variante com elementos heterólogos (especificar o tipo);

c) Tumor de cordões sexuais com túbulos anulares.

d) Ginandroblastoma.

e) Não classificável.

f) Tumor de células esteroídicas (lipídicas):

- 1) Luteoma estromal;
- 2) Tumor de células de Leydig:
 - Tumor de células hilares;
 - Tumor de células de Leydig, tipo não-hilar.

g) Não classificável (sem outra especificação).

IV – Outros tumores.

a) Gonadoblastoma.

b) Tumor de células germinativas-cordões sexuais-estroma de tipo não gonadoblastoma.

c) Tumores da *rete ovarii*.

d) Tumores de origem incerta e miscelânea:

- 1) Carcinoma de células pequenas;
- 2) Tumor de provável origem wolffiana;
- 3) Carcinoma hepatóide;
- 4) Mixoma;
- 5) Outros.

e) Doença trofoblástica gestacional.

f) Tumores de partes moles não específicos do ovário.

g) Leucemias e linfomas.

h) Tumores não classificados.

i) Tumores secundários (metastáticos).

j) Pseudotumores.

2 – Estadiamento clínico-cirúrgico – FIGO, 1988, Rio de Janeiro:

Estádio I: Tumor limitado a um ou ambos os ovários.

Estádio Ia: Tumor limitado a um ovário, sem ascite, com a cápsula íntegra e sem tumor na superfície externa.

Estádio Ib: Tumor limitado aos dois ovários, sem ascite, com cápsula íntegra e sem tumor na superfície externa.

Estádio Ic: Tumor nos estádios Ia ou Ib, com cápsula rota ou com tumor na superfície ou com ascite contendo células malignas ou lavado peritoneal positivo.

Estádio II: Tumor envolvendo um ou ambos os ovários, com extensão pélvica.

Estádio IIa: Extensão ou metástases ao útero e/ou trompas.

Estádio IIb: Extensão para outros tecidos pélvicos.

Estádio IIc: Tumor nos Estádios IIa ou IIb com cápsula rota ou com tumor na superfície ou com ascite contendo células malignas ou lavado peritoneal positivo.

Estádio III: Tumor envolvendo um ou ambos os ovários com implantes peritoneais além da pelve verdadeira e/ou gânglios retroperitoneais ou inguinais positivos. A ocorrência de metástases na superfície hepática mantém este estadiamento. Considerar também os tumores limitados à pelve, mas com extensão ao intestino delgado ou omento.

Estádio IIIa: Tumor macroscopicamente limitado à pelve verdadeira com gânglios negativos, mas com disseminação peritoneal comprovada histologicamente.

Estádio IIIb: Tumor em um ou ambos os ovários apresentando implantes peritoneais menores que 2cm e gânglios negativos.

Estádio IIIc - Implantes peritoneais maiores que 2 cm e/ou linfonodos retroperitoneais ou inguinais positivos.

Estádio IV: Tumor envolvendo um ou ambos os ovários com metástases à distância. Havendo derrame pleural, deve haver células malignas. Metástases parenquimatosas hepáticas correspondem ao estágio IV.

3 - Diagnóstico:

a) Anamnese;

b) Exame físico clínico e ginecológico;

c) Colpocitologia;

d) Ultrassonografia com doplerfluxometria;

e) Marcadores tumorais: CA-125, CEA, CA-19.9, AFP e β HCG (dependendo da suspeita da linhagem tumoral e de disponibilidade institucional);

f) Radiografia de tórax;

g) Urografia excretora;

h) Biópsia de congelação intra-operatória;

i) Enema opaco, colonoscopia e endoscopia digestiva quando necessário;

j) Opcionais: tomografia computadorizada e ressonância magnética.

4 – Conduta

Cirurgia.

A **cirurgia básica** consta da laparotomia iniciando pelo lavado peritoneal ou coleta do líquido ascítico para citologia; histerectomia total com salpingo-ooforectomia bilateral, linfadenectomia seletiva pélvica e para-aórtica e omentectomia infracólica.

Na maioria dos casos complementa-se o tratamento cirúrgico com poliquimioterapia com esquema contendo cisplatina ou seus derivados e/ou paclitaxel.

a) Estágio Ia com tumor bem diferenciado (G1) e tumores de baixo potencial de malignidade:

- Paciente jovem, prole incompleta: ooforectomia unilateral e após a complementação da prole, complementação da cirurgia. Os tumores serosos de baixo potencial de malignidade têm taxa de recorrência baixa;
- Prole completa: cirurgia básica.

b) Estádios Ia G2 e G3, Ib, Ic:

- Cirurgia básica complementada pela poliquimioterapia.

c) Estádios II a IV:

- Tentativa de cirurgia básica ou citorredução seguida de poliquimioterapia. No caso de doença residual volumosa e tumor não totalmente ressecável, tentar nova cirurgia citoredutora máxima e outro esquema de poliquimioterapia (segunda linha).

5 – Seguimento.

a) Ambulatorial de 3 em 3 meses até um ano. A seguir exames semestrais indefinidamente com:

- Exame clínico e ginecológico;
- Colpocitologia oncótica;
- Marcadores tumorais de acordo com a linhagem tumoral;
- Ultrassonografia transvaginal.

b) Na suspeita de recidiva os exames indicados são ultrassonografia, tomografia computadorizada ou ressonância magnética.

6 – Recidivas.

Laparotomia com tentativa citoredutora e/ou nova poliquimioterapia.

III – Casos Especiais.

1. Disgerminomas, tumor do seio endodérmico e teratoma imaturo EC Ia em pacientes jovens que desejam preservar capacidade reprodutiva: lavado peritoneal, salpingo-ooforectomia unilateral, omentectomia, linfadenectomia pélvica e para-aórtica. Não é necessária biópsia do ovário contralateral. Seguimento rigoroso. Quimioterapia adjuvante: administrar em pacientes com disgerminoma no estadio Ib-IV, teratoma imaturo no estágio Ia G2-IV e tumor de seio endodérmico, carcinoma embrionário e coriocarcinoma nos estádios I a IV. Recomenda-se bleomicina, cisplatina e etoposida (BEP).

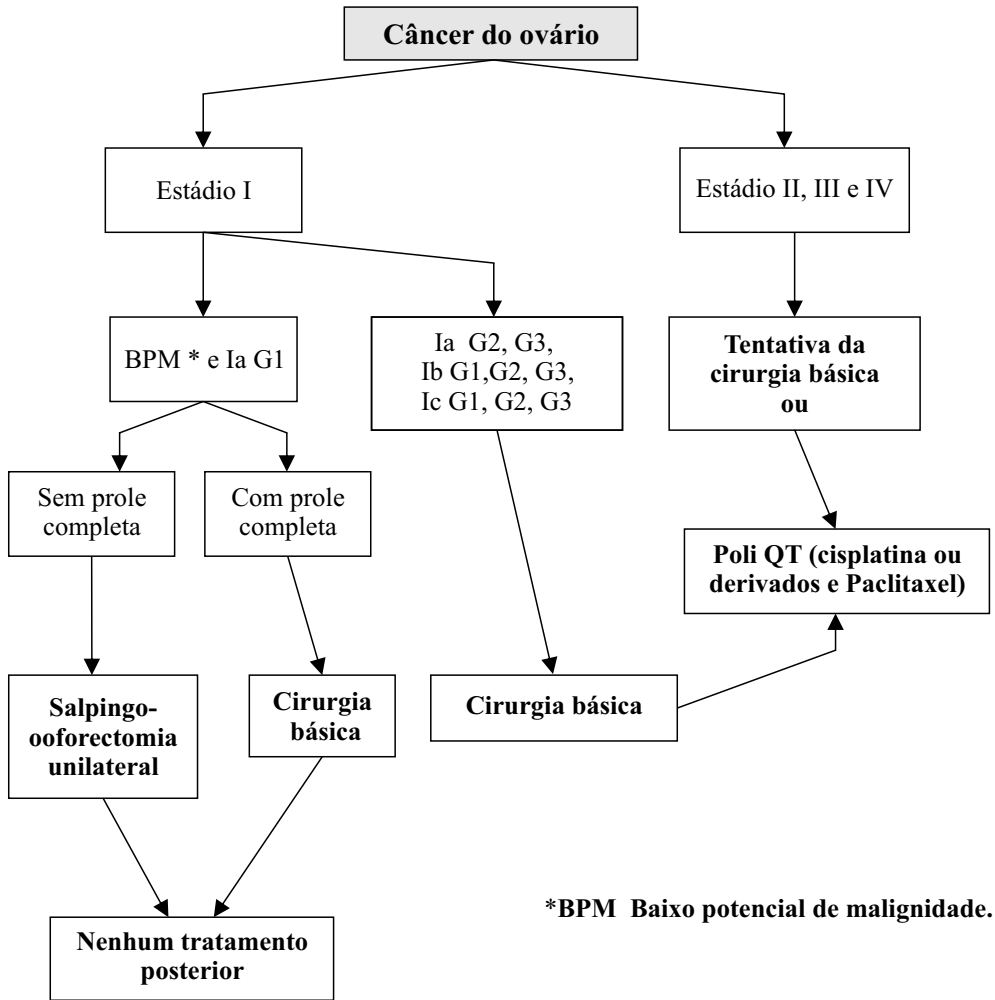
2. Outros tumores da linhagem germinativa e do cordão sexual:

- Histerectomia tipo I e salpingo-ooforectomia, seguido de quimioterapia.

3. Diagnóstico de carcinoma em peça de ooforectomia (achado histopatológico ou exame de congelação intra-operatório benigno e/ou sem condições de diagnóstico de certeza):

- Re-operação para estadiamento cirúrgico e complementação da cirurgia.

IV – ALGORITMO



CÂNCER DE TUBA UTERINA

A trompa de Falópio (tuba uterina) é o sítio menos comum de neoplasias malignas do trato genital feminino. Por isso, é pouco conhecido. O carcinoma mais freqüente da trompa de Falópio é o metastático. Mais de 50% das pacientes com câncer de ovário, 12% com câncer do corpo uterino e 4% com câncer do colo uterino dão metástases para as tubas uterinas e também o trato gastrointestinal. Existe o carcinoma *in situ* que já foi encontrado em peças de salpingectomia por aborto tubário e em segmentos retirados em esterilizações.

I – CÂNCER INVASIVO

1 – Estadiamento clínico-cirúrgico - FIGO, 1991:

Estádio I: Tumor limitado a tuba uterina.

Estádio Ia: Tumor limitado a uma tuba, com extensão a submucosa e/ou muscular, mas sem atingir a superfície serosa e sem ascite.

Estádio Ib: Tumor limitado a ambas as tubas, com extensão a submucosa e/ou muscular, mas sem atingir a superfície serosa e sem ascite.

Estádio Ic: Tumor no estágio Ia ou Ib com extensão a serosa tubária com ascite ou lavado peritoneal contendo células malignas.

Estádio II: Tumor envolvendo uma ou ambas as tubas uterinas com extensão pélvica.

Estádio IIa: Extensão ou metástase para o útero e/ou ovários.

Estádio IIb: Extensão para outras estruturas pélvicas.

Estádio IIc: Tumor no estágio IIa ou IIb com ascite ou lavada peritoneal contendo células malignas.

Estádio III: Tumor envolvendo uma ou ambas as tubas uterinas com metástases peritoneais fora da pelve e/ou linfonodos inguinais ou retroperitoneais positivos; tumor limitado a pelve verdadeira com extensão histologicamente comprovada aos intestinos ou ao omento; metástases na superfície hepática.

Estádio IIIa: Tumor macroscopicamente limitado à pelve verdadeira com linfonodos negativos, mas com metástases peritoneais microscópicas.

Estádio IIIb: Tumor metástases abdominais macroscópicas com diâmetro menor que 2 cm e linfonodos comprometidos.

Estádio IIIc: Tumor com metástases abdominais com diâmetro superior a 2 cm e/ou linfonodos retroperitoneais ou inguinais positivos.

Estádio IV: Tumor envolvendo uma ou ambas as tubas uterinas; se houver derrame pleural deve ser confirmada a citologia positiva para inclusão neste estágio; metástases no parênquima hepático.

2 – Diagnóstico.

- a) Quase nunca é feito no pré-operatório;
- b) Geralmente é diagnosticado no curso de uma laparotomia;
- c) Outras vezes é achado histopatológico em retiradas da tuba uterina ou segmento dela;
- d) Ultrassonografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética podem levar à suspeita caso demonstrem tumor anexial e identifiquem ovário aparentemente normal ao lado;
- e) Laparoscopia pode diagnosticar o tumor.
- f) Exame histopatológico de congelação intra-operatório.

3 – Conduta.

- Segue os parâmetros da cirurgia por neoplasia ovariana.
 - A cirurgia básica é a laparotomia, iniciando pelo lavado peritoneal ou coleta do líquido ascítico para citologia, histerectomia total com salpingo-ooforectomia bilateral, linfadenectomia pélvica e para-aórtica e omentectomia infracólica.
- a) Carcinoma *in situ* somente com envolvimento mucoso:
 - Salpingectomia é suficiente;
 - Como o diagnóstico é realizado (maioria das vezes) em segmento tubário resultante de cirurgia de esterilização é mais razoável complementar com re-estadiamento cirúrgico (lavado peritoneal) e histerectomia total mais salpingectomia bilateral;
 - Se a citologia for negativa o tratamento está completo;
 - Se a citologia for positiva, realizar quimioterapia.
 - b) Estádio I:
 - Cirurgia básica;
 - Se o tumor está limitado em invasão muscular e a citologia for negativa o tratamento está completo;
 - Se a citologia for positiva, realizar quimioterapia (possibilidade de Quimioterapia – QT de curta duração – individualizar ou protocolo).
 - c) Estádios II a IV:
 - Tentativa de realização da cirurgia básica mais citorredução possível:
 - Resíduo tumoral ou linfonodos positivos – Quimioterapia,

- Nenhum resíduo tumoral e linfonodos negativos – Quimioterapia de curta duração,
- Doença residual somente na pelve – Quimioterapia ou irradiação de todo abdômen.

4 – Seguimento.

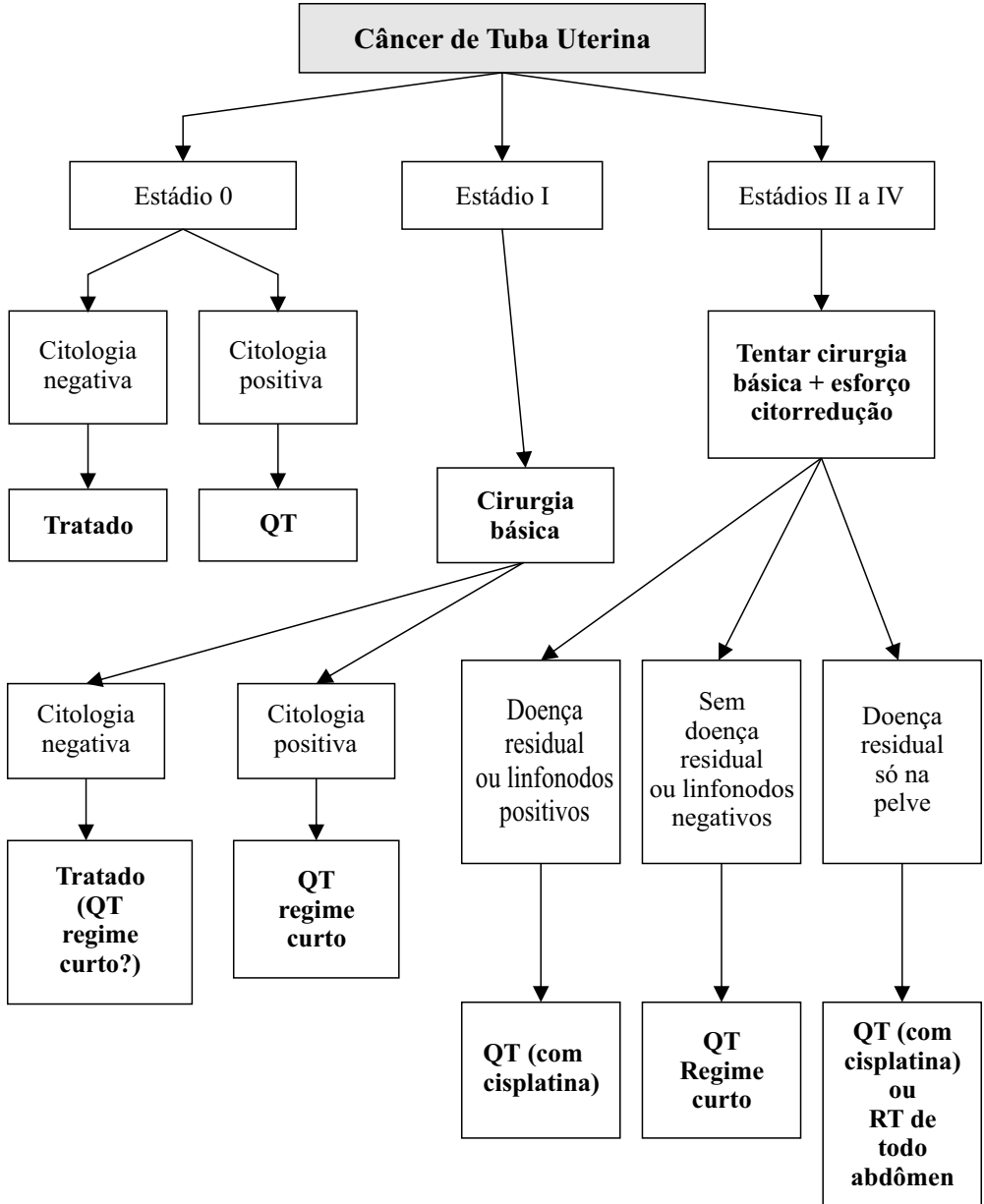
a) Ambulatorial de 3 em 3 meses até um ano. A seguir exames semestrais indefinidamente com:

- Exame clínico e ginecológico;
- Colpocitologia oncótica;
- Marcadores tumorais nos casos de terem sido positivos antes do tratamento;
- Ultrassonografia transvaginal e abdominal;
- Tomografia computadorizada, ressonância magnética e outros exames indicados no caso de suspeita de recidiva.

5 – Recidiva.

- Laparotomia com esforço de citorrredutora e/ou nova poliquimioterapia.

II – ALGORITMO.



CONTROLE DA DOR DO CÂNCER

De acordo com a International Association for the Study of Pain (IASP), a dor é uma sensação ou experiência emocional desagradável associada com o dano tecidual ou potencial, ou descrito nos termos de tal dano.

O câncer e/ou seu tratamento podem ativar nociceptores periféricos que provocam a dor nociceptiva somática e visceral ou, através da invasão direta ou da lesão do sistema nervoso central ou periférico, causar dor neuropática ou dor por desaferentação. Além disso, dores nociceptivas e neuropáticas podem ser modificadas pelo envolvimento do sistema nervoso simpático, causando a dor "mantida" pelo simpático. A importância da distinção do tipo de dor é fundamental para o estabelecimento da melhor estratégia de seu tratamento.

A dor nociceptiva é a mais comum. É resultado de danos teciduais, como nas situações inflamatórias, traumáticas, invasivas ou isquêmicas que atingem alto limiar de excitabilidade do nociceptor e causam dor. Na dor neuropática geralmente não há nenhum dano tecidual. O que ocorre é uma disfunção das vias que transmitem dor, por invasão tumoral ou pelo tratamento do câncer, levando a uma transmissão crônica dos sinais dolorosos. O diagnóstico é baseado na descrição verbal (ardor, formigamento, ou choque elétrico), no exame físico e na suspeita de lesão nervosa. Apresenta baixa resposta aos analgésicos não opioides e opioides, mas podem responder aos antidepressivos tricíclicos e anticonvulsivantes.

A dor do câncer é mista (nociceptiva e neuropática). As causas da dor do câncer, principalmente na fase avançada, estão relacionadas a múltiplas etiologias e várias fontes de dor caracterizando as síndromes dolorosas, que podem ser decorrentes do próprio câncer (46% a 92%), que são as mais comuns e classificadas pela *IASP Task Force* em: óssea, por compressão epidural da medula espinhal, cefaléia, por lesão nervosa e síndromes de dor visceral, e aquelas relacionadas ao tratamento (5% a 20%): pós-cirúrgicas (p.ex., dor fantasma, do coto da amputação), pós-irradiação (p.ex. plexopatias braquiais, proctite) e pós-quimioterapia (p.ex., polineuropatias, pseudoreumatismo por esteróides).

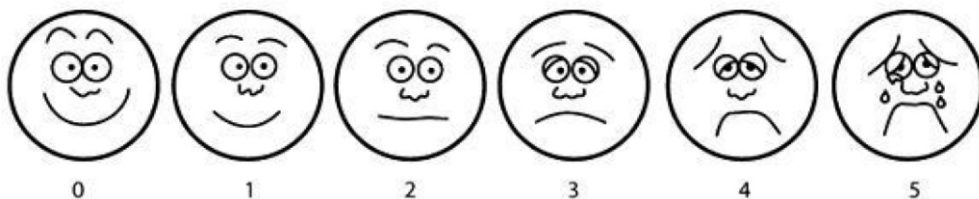
No processo de avaliação da dor, para que um resultado efetivo seja alcançado, alguns princípios devem ser observados:

1. Dispensar pelo menos duas horas para a consulta inicial, tendo em vista a ambiguidade de sentimentos presentes.
2. Acreditar na queixa do paciente - A dor é um sintoma subjetivo, não só por ser uma experiência inigualável, como pela presença de seus componentes emocional, social e espiritual.

3. A responsabilidade da avaliação da dor é essencialmente do médico. Deve ser realizada por equipe interdisciplinar, pois o paciente com câncer, principalmente em estágio avançado, são portadores de síndromes dolorosas complexas.
4. Conhecer a história clínica e realizar exame físico e de investigação detalhados para estabelecer a causa da dor. Observar as características quanto à localização, tipo (somática, visceral neuropática ou mista), intensidade, periodicidade, duração, ritmo, fatores desencadeantes e atenuantes. Avaliar a concomitância de outras patologias ou traumas físicos que possam desencadear ou exacerbar a dor. O exame físico deve ser minucioso, com ênfase para o sistema neurológico. Os exames de investigação laboratoriais e os de imagem, deverão ser realizados de acordo com a indicação.
5. Levantar os aspectos psicológicos e sociais para detectar quadros depressivos, conversivos e sociais, que muito contribuem para exacerbar o quadro doloroso.
6. Evitar a demora em iniciar o tratamento.

Na quantificação da dor, escalas de avaliação são utilizadas por serem fáceis e de rápida aplicação. Entre as diversas existentes, as mais conhecidas são:

Escala de expressões faciais

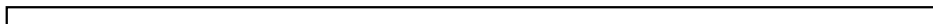


Classificação da dor: 0 – sem dor; 1 a 2 – dor leve; 3 – dor moderada; 4 – dor forte; 5 – dor insuportável

Escala de avaliação verbal

- a) sem dor b) dor leve c) dor moderada d) intensa e) insuportável

Escala visual analógica



Escala visual numérica

1-----2-----3-----4-----5-----6-----7-----8-----9-----10

Escalas de cores

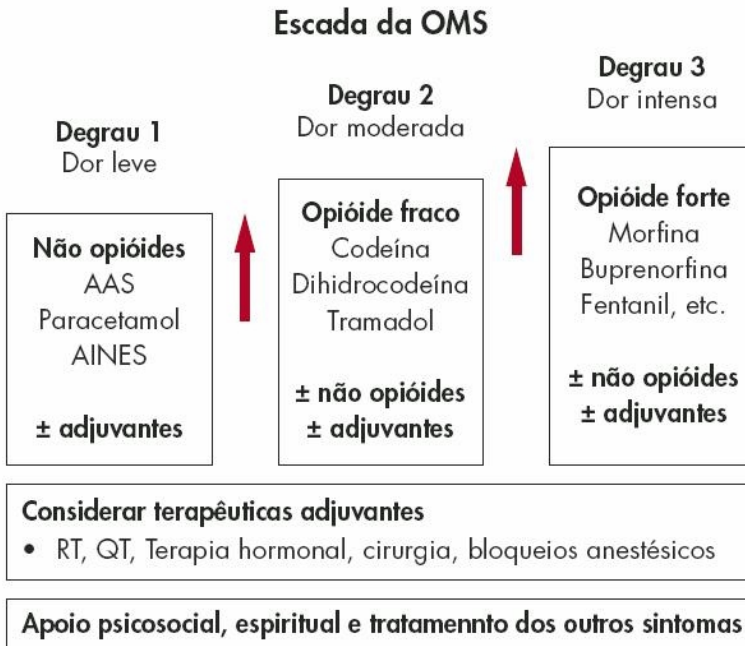


Na Unidade de Ginecologia Oncológica do Hospital de Base a escala utilizada é a analógica não visual, onde se estipula notas de zero a dez, sendo zero dor nenhuma e dez a dor máxima. Na interpretação dos dados, lançamos mão da classificação de dor da escala numérica, que considera dor nenhuma (zero), dor leve (1 a 4); dor moderada (5 a 7) e dor intensa (8 a 10).

A terapêutica mais efetiva para a dor do câncer é o tratamento do tumor, que pode ser clínico, cirúrgico, radioterapia, quimioterapia e/ou hormonioterapia. Na maioria dos casos indica-se tratamento combinado. Concomitante deve-se administrar analgésicos e medicamentos adjuvantes. Admite-se que as medidas adotadas para o tratamento do câncer controlam a dor em até três quartos dos doentes.

O guia principal para o tratamento com analgésicos é a escada analgésica da Organização Mundial de Saúde (OMS). É um método baseado na intensidade da dor e na resposta ao analgésico empregado de modo seqüencial e de acordo com a intensidade e tipo de dor. A sua utilização pode aliviar a dor em 80% a 90% dos casos.

Três tipos de analgésicos (não opioides, opioides fracos e opioides fortes) são utilizados em combinação com medicamentos adjuvantes (antidepressivos, anticonvulsivantes, corticosteróides, e outros) e/ou outras modalidades de tratamento (bloqueios anestésicos, programas de medicina física, acupuntura, hipnose, fisioterapia, apoio psicológico, entre outros).



Tratamento da dor segundo a escada analgésica

Iniciar o tratamento com analgésicos antiinflamatórios. Agem potencializando a ação dos opioides e reduzindo a dose necessária e os efeitos colaterais destes. Por serem usados por período prolongado, deve-se dar preferência àqueles com menos efeitos colaterais gastrintestinais. Os mais indicados são a dipirona e o paracetamol. Se a dor não for controlada acrescentamos um opioide fraco. Se a dor persistir, passamos para um opioide forte. Em todos os degraus medicamentos adjuvantes podem ser necessários.

- **1º degrau: dor leve (EVN até 4) – medicamentos não opioides ± adjuvantes**

Neste degrau os medicamentos utilizados os antiinflamatórios não esteróides associados ou não a medicamentos adjuvantes. Todos têm efeito teto, ou seja, o aumento de dose acima de determinado nível não produz um maior efeito analgésico, apenas maior toxicidade.

Devemos maximizar a dose do analgésico empregado até o limite superior ou toxicidade inaceitável.

- **2º degrau: dor moderada (EVN de 5 até 7) – medicamentos opioides fracos ± não opioides e ± adjuvantes**

A codeína e o tramadol são os opioides fracos mais utilizados O propoxifeno não é indicado na dor crônica de paciente com câncer por causa do metabólito ativo norpropoxifeno (tóxico).

Exemplo: Tramadol de liberação normal – 25 mg de 6/6h (solução oral-10 gotas ou duas doses do dispositivo dosador). Após o controle da dor, podemos passar para tramadol de liberação prolongada – 50 mg de 12/12h.

Dose de resgate (SOS) iniciar com 25 a 50 mg de tramadol normal. Repetir em uma hora e avaliar. Se a dose de resgate for utilizada 2 a 3 x dia, aumentar a dose em 25% a 50% cada 48h

A dose do opioide fraco deve ser ajustada gradualmente até o limite superior da dose clínica e/ou aparecimento de sinais de toxicidade. Se, após o ajuste da dose, não ocorrer resposta analgésica significativa (nota zero da escala de dor), mudar para o degrau 3.

Obs.: Dose máxima diária de tramadol é de 400 mg oral e 600 mg ev.

- **3º degrau: dor forte (EVN de 8 até 10) – medicamentos opioides fortes ± não opioides e ± adjuvantes**

Neste degrau, a morfina é a droga de escolha devido a boa eficácia, baixo custo e disponibilidade em todo o mundo. A dose analgésica varia de 5 mg até mais de 200mg a cada 4 horas. Na maioria dos casos, a dor é controlada com doses de 10mg a 30mg de 4/4 horas.

Paciente que não recebeu opioide: iniciar com morfina de liberação normal (de ação rápida) nas doses de 5 a 10 mg por via oral de 4 em 4 h.

Se o paciente apresenta dificuldade de adesão a múltiplas tomadas, devemos iniciar com morfina de liberação lenta na dose de um comprimido de morfina retard de 10 mg a cada 12 horas. O controle da dor pode ocorrer em 48 a 72 h.

Paciente em uso de opioide fraco: Considerar a dose equianalgésica do opioide previamente utilizado para a titulação da morfina de ação rápida. Exemplo: 400mg de tramadol/dia corresponde a 80mg de morfina/dia. Observar a resposta analgésica em 24 a 48 horas. Se continuar a sentir dor, recomenda-se aumentar a dose em 5 a 10 mg a cada 4 horas de forma escalonada (5mg, 10mg, 15mg, 20mg, 25mg, 30mg e assim por diante de 4/4h) até que se encontre a dose analgésica. Após o controle da dor, passamos para a morfina de liberação lenta, cuja dose deverá corresponder à metade da dose total de morfina de liberação normal, dividida em duas tomadas (ex. 120mg de morfina normal = a 60mg de morfina de liberação lenta, a cada 12 horas). Se nas primeiras 12 horas referir dor, administrar doses de resgate correspondente a 1/6 da dose total de morfina de liberação normal.

Mesmo que se utilize tabela de conversão, é recomendada redução de 30% na dose equianalgésica prevista. Nos casos de titulação inferior, doses de resgate podem ser prescritas para dor aguda. A dose de resgate pode ser administrada até de 1 em 1 hora se houver necessidade, e o opioide de resgate deverá sempre ser o de ação rápida (morfina normal). Serve como parâmetro para aumento da dose regular. O total das doses de resgate de um dia é somado à dose diária do opioide que está sendo utilizada. Divide-se a nova dose pelas doses regulares e administra-se de 4/4 horas. Reavaliar em 24 a 72 horas. Nesse período de avaliação, se sentir dor, continuar a fazer uso das doses de resgate até o ajuste da dose. Após encontrar a dose analgésica, passamos para a morfina de liberação lenta, cuja dose deverá corresponder à metade da dose total de morfina de liberação normal, dividida em duas tomadas.

A dor neuropática não responde aos opioides. Os antidepressivos e anticonvulsivantes são os mais indicados para esse tipo de dor.

Na prescrição de analgésicos, as seguintes recomendações feitas pela OMS devem ser seguidas:

1. Administração oral sempre que possível, por ser menos invasiva, de baixo custo, boa tolerabilidade e permitir autonomia para o autocuidado. No entanto, a escolha da via de administração depende não só das condições clínica, social e econômica do paciente, como das condições do serviço onde está sendo atendido e do regime de tratamento (domiciliar, ambulatorial ou internação).
2. Administração regular nas 24 horas – respeitar o horário assegura que a próxima dose seja fornecida antes que o efeito da anterior tenha passado. Não fazer medicação SOS. Doses de resgate podem ser administradas nestes intervalos.
3. Seguir, sempre que possível, as três etapas seqüenciais da escada analgésica.
4. Individualizar o tratamento – a dosagem e escolha do analgésico devem ser definidas de acordo com a característica da dor. Conhecer os analgésicos nas suas posologias, associações e medicamentos adjuvantes, como também seus efeitos colaterais para melhor preveni-los ou tratá-los.
5. Prescrever fármacos adjuvantes que potencializem o opioide ou controlem seus efeitos colaterais.
6. Avaliar regularmente tanto a evolução da doença quanto o esquema terapêutico até o controle da dor. É o principal requisito para a mudança de degrau e para a associação com medicamentos adjuvantes (coanalgésicos).

Conversão entre opioides

Durante o tratamento o surgimento de situações como, alívio inadequado do dor com aumento da dose, efeitos colaterais intoleráveis, perda da via de administração e custo, determinam a conversão ou rotação de opioide.

Em todas as conversões entre opioides existe incerteza, pois a maioria das tabelas de conversão não é baseada em estudos randomizados. Também, a conversão no sentido inverso não corresponde às doses adaptadas. Devem servir apenas para orientação de aproximação de doses. Durante a conversão, além de regras matemáticas, a avaliação da dor, intensidade dos efeitos colaterais, co-morbidades e analgésicos adjuvantes, devem ser analisados para que se obtenham melhores resultados. Além do mais, o ajuste deve ser individualizado levando-se em consideração a idade, função renal, efeitos colaterais e síndromes dolorosas.

FACTORES DE CONVERSÃO DE OPIÓIDES		
Fármacos		
De....	Para...	Regra
Codeína oral	Morfina oral	dividir por 10
Tramadol oral	Morfina oral	dividir por 5
Tramadol parentérico	Morfina parentérica	dividir por 10
Tramadol oral	Buprenorfina TD	dividir por 5
Morfina oral	Morfina subcutânea	dividir por 2
Morfina oral	Morfina endovenosa	dividir por 3
Morfina oral	Fentanil TD	dividir por 3
		(dose de fentanil inferior)
Dose de resgate de morfina oral em doentes a fazer fentanil TD		dividir dose de fentanil (µg/h) por 2

TD: transdérmico

A maioria dos autores usa a morfina como opioide de primeira linha e a metadona como segunda opção. Apesar de a morfina ser equipotente à metadona, a conversão de 1:1 provoca superdose de metadona. Assim, quando a dose de morfina oral for menor que 100mg a relação para metadona oral é de 3:1; para dose maior que 100mg a relação é de até 20:1.

Redução e cessação da terapêutica opioide

A dor é um antagonista fisiológico dos efeitos depressivos dos opioides sobre o sistema nervoso central. Se surgirem sinais de toxicidade (sedação, mioclonias, alucinações ou delírio) reforçar a hidratação e se a dor estiver controlada, reduzir a dose em 30-50% cada dois dias ou mudar a via de administração. Nos casos de prurido, se a dor não estiver controlada, mudar para outro opioide. Reduzir 30% na dose equianalgésica.

Em pacientes após o uso de morfina por mais de 15 dias, com dor controlada e que apresentam episódios de dor aguda, deve-se diminuir a cada 2 ou 3 dias a dose total diária em 25% e dividir a dose restante em 4 a 6 tomadas. Quando a dose total diária chegar a 30mg/dia, a morfina poderá ser suspensa. A redução escalonada evita síndrome de abstinência.

Em casos de bradipnéia sem cianose, sonolência e miose suspender a morfina até a frequência respiratória (FR) ser superior a 10/min. e retomar com 2/3 da dose anterior.

A administração de naloxona só se justifica em casos de hipoventilação grave (FR inferior a 8/min. acompanhada de cianose). Administrar 0,2 a 0,4 mg de naloxona IV e controlar a frequência cardíaca e respiração. Em caso de uso de drogas de longa vida plasmática (metadona) pode-se administrar naloxona a cada 2 ou 3 horas.

Tolerância e Dependência

A tolerância ocorre em decorrência do uso repetido e prolongado de opioides, com conseqüente redução gradual da eficácia analgésica. Maior dose de opioide é necessária para o mesmo efeito. Devemos estar atentos, pois o aumento da dose necessária para o alívio da dor pode ser causado pela progressão da doença e aumento do estímulo doloroso.

A dependência física e adição também podem ocorrer com a exposição crônica aos opioides. A dependência física está associada ao surgimento de sintomas de abstinência com suspensão ou diminuição brusca de opioide ou após administração de um antagonista (dor no corpo, tremor, febre, rinorréia, cólica abdominal, insônia, taquicardia, midríase e câimbra). Geralmente ocorre 24 horas após a suspensão do medicamento, sendo os sintomas mais intensos após 72 horas.

A redução de 15 a 20% da dose de opioide por dia evita os sintomas de abstinência. A dependência psíquica ou vício é o uso compulsivo da droga, sem finalidade de aliviar a dor. Raramente ocorre vício se não há história prévia.

Quando os métodos convencionais falham, partir para abordagens invasivas: analgesia regional: injeções de anestésicos em pontos gatilhos, anestésicos por via venosa, opioides espinhais; bloqueios analgésicos regionais (bloqueio do plexo celíaco, do plexo hipogástrico, do gânglio estrelado, e outros); intervenção neurocirúrgica funcional: simpatectomia, rizotomias, hipofisectomia, descompressão nervosa, estimulação elétrica do SNC.

Manter interação com outras áreas como fisioterapia, psicologia, acupuntura, religião e, principalmente a educação dos cuidadores.

FÁRMACOS UTILIZADOS

Analgésicos antiinflamatórios não esteróides (AINE)

Grupo de fármacos que possui efeito analgésico, antiinflamatório e antipirético podendo ser associados aos opioides e às drogas adjuvantes durante toda a escada analgésica da OMS, não produzindo tolerância ou dependência física ou psicossocial e nem depressão respiratória. Eficazes em casos de dor de baixa e média intensidade, especialmente de etiologia inflamatória traumática ou neoplásica. São metabolizados no fígado e excretados pelos rins e fezes. Pouco eficazes na dor neuropática, exceto nas cefaléias e na síndrome complexa de dor regional. O mecanismo de ação primário é a inibição da ciclooxigenase (COX), impedindo a formação de prostaglandinas e prostracilinas envolvidas na sensibilização das unidades neuronais centrais e periféricas para o estímulo doloroso. São classificados em convencionais e os

inibidores seletivos da COX-2. Têm uso limitado pelos efeitos adversos gastrintestinais, cardiovasculares e renais. Uma nova classe de AINE são os liberadores de óxido nítrico (NO-AINE) que acredita-se ter um perfil mais seguro em relação aos efeitos adversos quando comparados aos convencionais e aos inibidores seletivos da COX-2.

Opíoides

A base do tratamento da dor do câncer é o uso de opíoides. Substâncias derivadas do ópio, e que produzem analgesia por imitar a ação dos opíoides endógenos sobre os receptores específicos μ (μ), delta (δ) e kapa (κ), localizados no corno dorsal da medula, no gânglio da raiz dorsal e nas terminações periféricas. Apresentam ações farmacodinâmicas relacionados com analgesia, sedação e depressão respiratória. Seu efeito farmacológico depende de receptor específico ao qual se liga, e sua atividade neste pode ser classificada em agonista, agonista parcial e agonista-antagonista. O mecanismo de ação analgésica decorre da sua ligação à proteína G acoplada ao receptor, com conseqüente inibição da adenilciclase, ativação dos canais de potássio e inibição dos canais de cálcio dependentes de voltagem, levando a diminuição de atividade neuronal.

Quanto à potência podem ser: fracos (codeína e tramadol) e fortes (morfina, metadona, oxicodona, buprenorfina e fentanil). A denominação de opioide fraco e opioide forte se dá porque doses muito altas de opioide fraco conseguem analgesia pouco eficaz para dores intensas e doses baixas de opioide forte levam analgesia eficaz em dores intensas. Durante o tratamento, a associação com antiinflamatório e drogas adjuvantes como antidepressivos ou anticonvulsivantes, mantém o paciente com evolução lenta da doença básica e melhora a qualidade de vida.

Codeína (agonista): Para atuar como analgésico necessita de desmetilação para sua conversão em morfina e norcodeína (metabólitos ativos). É o opioide de escolha para a dor de fraca a moderada intensidade que não é controlada com AINE. Sua potência analgésica é 1/10 da morfina. Não deve ser administrada por via venosa, pois pode causar apnéia e hipotensão arterial intensa por liberação de histamina.

Cloridrato de Tramadol (agonista): Tem potência analgésica semelhante à da codeína. Na prática clínica é indicado em pacientes com dor leve e moderada não aliviadas com acetaminofeno e que não toleram AINE. A equipotência analgésica de 100mg de tramadol corresponde a 10mg de morfina oral. O efeito adverso mais freqüente é o vômito, causa menos constipação, depressão respiratória e dependência do que outros opíoides em doses analgésicas equivalentes. Em doses tóxicas pode causar convulsão. Deve ser usado com cautela em pacientes com insuficiência hepática, renal e no idoso devido aumento da meia vida de eliminação nestes casos.

Morfina: Dentre os opioides fortes, a morfina é considerada pela OMS droga padrão para tratamento da dor do câncer de moderada e forte intensidade, devido boa eficácia, baixo custo e disponibilidade em todo o mundo. É utilizada como referência para conversão entre opioides. Altera a reação emocional à dor, efeito relacionado com o sistema límbico.

A morfina e a maioria dos agonistas exercem efeitos através de receptores opioides μ , com ações farmacodinâmicas que incluem analgesia, sedação, sonolência, inconsciência, euforia, alteração de humor, depressão respiratória, náuseas, vômitos, retenção urinária, prurido, supressão da resposta vegetativa e endócrina ao estresse, obstipação intestinal, tolerância e dependência física.

É um opioide hidrofílico de baixa ligação plasmática com a albumina e dificuldade na passagem através da barreira hematoencefálica, mas é rápida a absorção após injeção IM ou SC. Sua distribuição ocorre em tecido não gorduroso, principalmente músculo-esquelético.

Apresenta metabolismo principalmente hepático, sendo a morfina 3-glicuronídeo (sem efeito analgésico e responsável por vários efeitos colaterais) e a morfina 6-glicuronídeo (ação analgésica significante) seus metabólitos mais importantes. A excreção é renal na sua maioria e 7 a 10% por via biliar.

Não há dose máxima diária limite para morfina, dependendo apenas da quantidade total da tolerância individual aos efeitos colaterais. Tem uma ampla variação de dosagens, diferente dos analgésicos agonistas fracos. A duração de ação é em média 4 a 5 horas em pacientes hígidos. Sua meia vida gira em torno de 135 minutos. A dose usual de morfina oral de liberação imediata é de 10 a 60 mg (0,3 mg/kg) a cada 4 a 6 horas, a de liberação controlada é de 30 a 60 mg (0,6 mg/kg). Por via venosa deve ser de 2 a 5 mg (0,1 mg/kg) e 5 a 10 mg por via subcutânea.

Metadona: Indicada nos casos de dores fortes, dor somática e neuropática (por atuar nos receptores NMDA), na síndrome da retirada de opioides, nos casos de reação anafilactóide com morfina e está sendo usada com maior frequência na dor resistente a outros opioides ou no caso de efeitos adversos incontroláveis. Apresenta meia vida de eliminação prolongada, que pode variar de 8 a 80 horas, com variação interindividual, e níveis plasmáticos estabilizados após 7 a 14 dias de uso, o que exige um monitoramento freqüente e aumento de dose de modo lento. A dose deve ser iniciada com 5mg com intervalo de 6-12horas, aumentando gradativamente. Em pacientes idosos e debilitados pode levar ao risco de acumulação.

Oxicodona: opioide sintético derivado da tebaína. Sem efeito teto. Somente disponível no Brasil a de ação prolongada (sistema bifásico de ação controlada), que apresenta início de ação e tempo para atingir a concentração plasmática máxima semelhante à de liberação imediata. Assemelha-se à morfina em eficácia e tolerabilidade, podendo ser usada como sua alternativa.

Fentanil transdérmico: Opioide sintético de ação semelhante à morfina, pertence ao grupo das fenilpiperidinas e é 75 a 100 vezes mais potente que a morfina. É altamente lipofílico, atingindo rapidamente o SNC, com início de ação rápido e curta duração quando comparado à morfina. Em pacientes com dor por câncer, que requerem analgesia contínua com opioides, em pacientes com dificuldade à deglutição e naqueles em uso de altas doses diárias de morfina e com difícil controle de sintomas colaterais, a via a mais utilizada é a via transdérmica sob a forma de um adesivo que proporciona liberação constante e regular do opioide ao longo de 72 h. Deve ser prescrito em dose equipotente ao total de morfina oral usada em 72 horas. Têm efeito lento, devendo ser esperadas 12 horas para o efeito inicial. Não tem efeito teto. Tem boa aceitação pelo paciente, porém o seu custo limita o seu uso.

Meperidina: Não deve ser utilizado em pacientes com dor aguda e crônica por causar dependência física e psíquica e devido seus efeitos adversos principalmente sobre o SNC (tremores, contraturas, agitação e convulsão) decorrentes do seu metabólito tóxico, normeperidina.

Naloxona: Opioide antagonista com alta afinidade pelos receptores μ . Reverte a analgesia e a depressão respiratória provocada pelos opioides após dose de 1 a 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Por apresentar duração de ação curta (30 a 45 min), doses suplementares são necessárias.

A prescrição correta de opioides exige o conhecimento das seguintes recomendações:

1. Utilizar analgésico opioides agonistas puros do receptor μ como primeira opção terapêutica.
2. Em qualquer degrau da escada, devemos iniciar o analgésico com a menor dose necessária para o controle da dor. Doses apropriadas e tituladas progressivas levam a menor incidência de efeitos colaterais como a depressão respiratória.
3. Iniciar com opioides de liberação normal até o controle da dor. Então, passar para opioides de liberação lenta.
4. Não associar medicamento da mesma classe terapêutica. Também evitar a associação de analgésicos narcóticos com antidepressivo tipo inibidores da monoaminoxidase (MAO), pelo risco de potencialização dos efeitos depressivos sobre o SNC causados pelos narcóticos.

5. Administrar um tipo de opioide de cada vez (exceto os transdérmicos por levar até 12 horas para iniciar o efeito).
6. Prescrever fármacos adjuvantes que potencializem o opioide ou controlem seus efeitos colaterais.
7. Prevenir efeitos colaterais precocemente. Constipação, vômitos e náuseas são comuns com o uso de opioides. Deve fazer parte da prescrição uma dieta laxativa e o uso de laxantes, bem como a prescrição de antieméticos. *Delirium* responde com 0,1 a 1mg de haloperidol 2 a 3x ao dia. Mioclonia pode ser tratada com clonazepam 0,25 a 0,5mg 3x ao dia. No aparecimento de alergia deve-se mudar o analgésico para metadona ou fentanil.
8. Utilizar vias alternativas de administração (subcutânea, intravenosa, transdérmica e retal) nos casos de impedimento da via oral. Evitar a via intramuscular por ser dolorosa.
9. Administrar dose dupla no período noturno para que o nível plasmático da droga se mantenha em um nível eficaz. Exceção para a morfina de liberação prolongada ou medicamentos de ação mais prolongada, como a metadona e a buprenorfina.
10. Utilizar tabela equianalgésica para substituir um opioide por outro.
11. Não deixar de prescrever opioides por medo de desencadarem dependência ou vício. Não suspender abruptamente o opioide, pois pode desencadear síndrome de abstinência.
12. Explicar que náuseas, sonolência e confusão mental são transitórios e tendem a desaparecer em 3 a 5 dias. No entanto, se o paciente estiver intensamente sedado ou muito confuso, a dose deve ser diminuída e reajustada lentamente. A presença de mioclônus deve ser interpretada como fator de neurotoxicidade e necessita de ajuste da dose ou de rodízio de opioides e hidratação.
13. Considerar métodos alternativos de controle da dor como auxiliares ou até principais em determinadas situações, como na metástase óssea que pode ser parcial ou completamente resolvida pela radioterapia paliativa.
14. Elaborar guia de terapêutica para o paciente e cuidadores.
15. Controlar os resultados do tratamento. A troca de informações pelos membros da equipe interdisciplinar garantirá a continuidade do tratamento.

Adjuvantes

São medicamentos que atuam melhorando o rendimento do tratamento analgésico, o desempenho afetivo motivacional, o apetite e o sono. São analgésicas em algumas situações dolorosas, como as neuropatias diabéticas, pós-herpética, dor fantasma e neurite pós operatória. Podem ser empregados em todos os degraus da escada analgésica, principalmente nos pacientes com dor neuropática. As mais utilizadas são:

Antidepressivos tricíclicos: Bloqueiam os receptores NMDA e canais de cálcio. Tem indicação na dor neuropática. O efeito analgésico tende a ser independente do efeito antidepressivo, e a dose para analgesia é menor do que a necessária para o efeito antidepressivo.

Anticonvulsivantes: São imprescindíveis no tratamento da dor neuropática e alguns casos de dor crônica de difícil controle como as advindas da neuropatia diabética, neuralgia do Trigêmio, neuralgia pós herpética, neuropatias decorrentes do câncer, dor fantasma, neurite actínica. São mais usados na clínica de cuidados paliativos. Podem ser associados aos antidepressivos tricíclicos no tratamento da dor neuropática.

Neurolépticos: Tem ação sobre a afetividade e agem no sistema de modulação da dor, alterando sua percepção. Muito usados por terem efeito antiemético importante e útil na associação com opioides

Corticóides: Alívio da dor causada pela compressão de raiz nervosa, por distensão visceral, aumento da pressão intracraniana e por infiltração de tecidos moles.

Bifosfonatos: agem inibindo a reabsorção óssea pelos osteoclastos e são indicados na diminuição de fraturas patológicas, osteopenia, redução de metástases ósseas e hipercalcemia.

Outros adjuvantes: benzodiazepínicos ou miorelaxantes (espasmo muscular), inibidores do canal de cálcio (tenesmos), ketamina (dores que respondem fracamente aos opioides), anestésicos locais e psicoestimulantes.

Modelo de Prescrição para paciente com dor crônica (câncer)

- Dieta laxante;
- Hidratação: aumentar a ingesta de líquidos durante o uso de opioide;
- Antiinflamatório não esteróide (Não associar antiinflamatórios);
- Analgésicos não opioide ou opioide a depender do grau da dor. Dobrar a dose noturna;
- Medicamentos adjuvantes (antidepressivos, anticonvulsivante, miorelaxantes, corticóides, etc) a depender de cada caso;

- Bloqueador da bomba de sódio (omeprazol em dose diária de 20mg);
- Antiemético (bloqueadores da bomba de sódio);
- Laxativos (são prioritários durante o uso de opiodes);
- Medicamentos específicos para patologias associadas, (p. ex., diabetes, hipertensão);
- Fazer observações cabíveis a cada caso (ex., solicitar avaliações de profissionais de outras áreas, recomendar mudança de decúbito, entre outras).

REFERÊNCIAS

1. Amant F, Moerman P, Neven P, et al. Endometrial cancer. *Lancet*. 366(9484):491-505; 2005.
2. Ansink A, Stegeman M, van der VK, Collingwood M. Surgical interventions for early squamous cell carcinoma of the vulva (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2008.
3. Athavale R, Naik R, Godfrey KA, et al. Vulvar intraepithelial neoplasia-the need for auditable measures of management. *Eur J Obstet Gynecol*. 137(1):97-102; 2008.
4. Benedet JL, Pecorelli S. FIGO - Staging Classifications and Clinical Practice Guidelines for Gynaecologic Cancers; 2006. p.44.
5. Berek JS, Hacker NF. *Gynecologic Oncology*. 5ª edição. Lippincott Williams & Williams: Philadelphia; 2010. p.233-266.
6. de Hullu JA, van der Zee AG. Surgery and radiotherapy in vulvar cancer. *Oncol Hematol*. 60(1): 38-58; 2006.
7. DiSaia PJ, Creasman WT. *Clinical Gynecology Oncology*. 7th ed., Missouri: Mosby; 2007. p. 812.
8. Instituto Nacional do Câncer – INCA – Estimativa 2010. Incidência de câncer no Brasil. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2010/>. Acessado em 10 de maio 2010.
9. Morice P, Dubernard G, Rey A, et al. Results of interval debulking surgery compared with primary debulking surgery in advanced stage ovarian cancer. *J Am Coll Surg*. 197(6):955-63; 2003.
10. National Comprehensive Cancer Network – NCCN -. Disponível em: www.nccn.org. Acessado em 10 de maio 2010.
11. Sideri M, Jones RW, Wilkinson EJ, et al. Squamous vulvar intraepithelial neoplasia: 2004 modified terminology. *Am J Surg*. 50(11):807-10; 2005.
12. Teixeira MJ, Filho JLB, Marquez JO, Yeng LT. *Dor: Contexto Interdisciplinar*. Paraná: Editora Maio; 2003.
13. Teixeira MJ, Figueiró JAB. *Dor: Epidemiologia, fisiologia, avaliação, Síndromes dolorosas e tratamento*. São Paulo: Grupo Editorial Moreira Jr; 2001.
14. Teixeira MJ, Figueiró JAB. *Dor: Avaliação do doente com dor, Síndrome dolorosa miofascial, dor neuropática e psicogênica*. São Paulo: Grupo Editorial Moreira Jr; 2001.
15. van Seters M, van Beurden M, ten Kate FJ, et al. Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with topical imiquimod. *N Engl J Med*. 3;359(1):93-4; 2008