



## IMPACTO DOS FATORES DE RISCO PARA O CÂNCER DO COLO DO ÚTERO NO VOLUME EXCISADO DE MULHERES EM IDADE FÉRTIL COM LESÃO INTRAEPITELIAL DE ALTO GRAU

Jéssica Mariana Bonete <sup>a</sup>, Ana Marta Bonilha do Amaral Prado Auler <sup>a</sup>, Lenira Maria Queiroz Mauad <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Fundação Doutor Amaral Carvalho - Hospital Amaral Carvalho, Jaú, São Paulo, Brasil. CEP 17210-070.

### RESUMO

**Introdução:** O câncer do colo do útero é causado pela infecção persistente do papilomavirus humano (HPV), transmitido sexualmente. As lesões precursoras no tecido intraepitelial precedem por décadas o desenvolvimento de um câncer invasivo. Exames de rastreamento possibilitam a identificação e tratamento destas lesões precursoras sendo a excisão da zona de transformação (EZT) o principal método utilizado para o tratamento. Esta técnica é eficaz, porém quando empregada em mulheres em idade fértil sem prole constituída pode comprometer o sucesso de gestações futuras. **Objetivo:** avaliar o impacto de fatores de risco como a idade, o tempo entre sexarca (o início da vida sexual) e EZT e o número de parceiros no volume de colo uterino excisado. **Material e Métodos:** Neste trabalho realizamos um estudo retrospectivo com análise de dados de 107 mulheres em idade fértil que foram submetidas a tratamento de neoplasia intraepitelial cervical de alto grau (NIC 3) por EZT. **Resultados:** Mulheres acima de 30 anos apresentaram maior volume sendo que pior resultado foi do o grupo de faixa etária entre 31 e 35 anos apresentou média de volume de 4.86 cm<sup>3</sup> (p=0.016), diferença significativa comparando ao grupo de mulheres com menos de 25 anos. O período entre sexarca e a EZT acima de 15 anos apresentou forte relação com volumes de colo uterino excisado acima de 3 cm<sup>3</sup> (p=0.0002). O número de parceiros não apresentou nenhum impacto significativo no volume de colo uterino excisado. **Conclusão:** O rastreamento do colo do útero é um método preventivo efetivo que impactou positivamente o número de óbitos de mulheres por câncer cervical nas últimas décadas. Contudo, o super tratamento de lesões utilizando método de EZT é um motivo de preocupação, pois pode acarretar prejuízos obstétricos quando realizados em mulheres de idade fértil sem prole constituída. Portanto, fatores como idade, prole e risco de progressão devem ser analisados com cautela antes da utilização desta técnica.

**Palavras-chave:** neoplasia intraepitelial cervical, câncer cervical, colo uterino, rastreamento do colo uterino, Papanicolaou

### ABSTRACT

**Introduction:** Cervical cancer is caused by the persistent infection of the human papillomavirus (HPV), transmitted sexually. Precursor lesions in intraepithelial tissue precede the development of an invasive cancer by decades. Screening exams allow the identification and treatment of these precursor lesions, with the excision of the transformation zone (EZT) being the main method used for the treatment. This technique is effective, but when used in women of childbearing age without established offspring, it can compromise the success of future pregnancies. **Objective:** To assess the impact of risk factors such as age, time between sexarche (the beginning of sex life) and EZT, and the number of partners on excised cervix volume. **Material and Methods:** In this work we performed a retrospective study with data analysis of 107 women of childbearing age who underwent treatment for high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN 3) by EZT. **Results:** Women over 30 years old presented greater volume, the age group between 31 and 35 years old presented an average volume of 4.86 cm<sup>3</sup> (p=0.016), a significant difference compared to the group of women under 25 years old. The period longer than 15 years between sexarche and ETZ showed a strong relationship with volumes above 3 cm<sup>3</sup> (p=0.0002). The number of partners had no significant impact on the volume of excised cervix. **Conclusion:** Cervical screening is an effective preventive method that has positively impacted the number of deaths of women from cervical cancer in recent decades. However, overtreatment of lesions using the EZT method is a matter of concern, as it can cause obstetric losses when performed on women of childbearing age without constituted offspring. Therefore, factors such as age, offspring and risk of progression should be carefully analyzed before using this technique.

**Keywords:** cervical intraepithelial neoplasia, cervical cancer, cervix, cervical screening, Papanicolaou

\***Autor correspondente:** Jéssica Mariana Bonete, bióloga especialista em atenção ao câncer, Rua Alberto Augusto Teixeira 239, Jardim Doutor Luciano, Jaú, São Paulo, CEP 17212-310; jessica.bonete96@gmail.com.

<https://doi.org/10.51161/rem/3357>

Editora IME© 2021. Todos os direitos reservados.

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer do colo do útero é causado por uma infecção persistente do papilomavírus humano (HPV), cuja principal via de transmissão é o contato sexual. A presença persistente do vírus causa lesões no tecido intraepitelial cervical que tende a progredir após uma ou mais décadas para um câncer invasivo (WHO, 2019). Segundo a Agência Internacional de Pesquisa sobre Câncer (IARC) existem 12 subtipos virais com maior potencial carcinogênico para o colo uterino, sendo HPV 16 e 18 os mais frequentes (WHO, 2012). Atualmente a vacinação contra o HPV é o método de prevenção primário do câncer cervical, entretanto a imunização das adolescentes não exclui a necessidade de rastreamento em mulheres adultas.

O exame de Papanicolaou ou colpocitologia oncótica, continua sendo umas das principais ferramentas de rastreamento na prevenção secundária. A Organização Mundial da Saúde (OMS) determina que o rastreamento de mulheres sexualmente ativas seja iniciado aos 25 anos e interrompido aos 64 anos. A periodicidade deve ser trienal, após dois exames normais consecutivos realizados com intervalo de um ano (INCA, 2016). O exame de Papanicolaou avalia a morfologia das células coletadas do epitélio cervical para identificação das lesões precursoras. A classificação das alterações citológicas é determinada pelo sistema Bethesda (NAYAR; WILBUR; PINTO, 2018), sendo as lesões de baixo grau ou LSIL (Low-grade squamous intraepithelial lesion) sugestivas de infecção pelo HPV, estas lesões tendem a regredir espontaneamente. As lesões de alto grau ou HSIL (high-grade squamous intraepithelial lesion) são consideradas precursoras do câncer cervical e devem ser avaliadas e tratadas adequadamente para impedir a progressão. O rastreamento é realizado nas unidades de atenção básica à saúde e possibilita diagnóstico de alterações celulares e encaminhamento dessas mulheres para avaliações complementares como colposcopia e biópsia.

Na colposcopia o colo uterino é avaliado com auxílio de lentes de aumento e reagentes para identificação da zona de transformação (ZT), uma região localizada entre o epitélio cilíndrico e

escamoso na qual ocorre o processo de metaplasia (ZANINE, 2021). Nessa região são encontradas a maioria das lesões precursoras e carcinomas cervicais (BHATLA *et al.*, 2018).

A técnica de exérese da zona de transformação (EZT) é utilizado para o tratamento de lesões precursoras, consiste em um procedimento eletro cirúrgico que remove o tecido lesionado, um método considerado muito eficaz (FLANNELLY *et al.*, 1997). Entretanto, a utilização desta técnica no tratamento de mulheres muito jovens podem causar desfechos obstétricos negativos, uma vez a remoção de volumes maiores do colo (ectocervice) e do canal endocervical pode acarretar em disfunções na fertilidade e na gestação. Estudos demonstram que os tratamentos excisionais estão associados a aumento do risco de trabalho de parto prematuro (BRUINSMA; QUINN, 2011), abortos espontâneos no segundo trimestre e prejuízos obstétricos mais graves de acordo com aumento do volume do colo excisado (KYRGIUO *et al.*, 2014, 2016) sendo consequências desagradáveis para mulheres em idade fértil sem prole definida.

O início da vida sexual em idade precoce, a multiplicidade de parceiros sexuais, a multiparidade, o tabagismo e o uso de contraceptivos orais são considerados fatores de risco para o desenvolvimento de câncer cervical (APPLEBY *et al.*, 2006, 2009). Neste estudo foram avaliados os fatores: idade no momento do diagnóstico da lesão precursora, o intervalo entre a sexarca (início da vida sexual) e a realização de EZT e o número de parceiros sexuais, com intuito de identificar se estes fatores podem impactar no volume de colo uterino removido e possíveis prejuízos obstétricos futuros.

## 2 MATERIAL E MÉTODOS

Realizou-se um estudo retrospectivo de levantamento de dados, o grupo em estudo foram mulheres em idade fértil na faixa etária de 18 a 40 anos diagnosticadas com neoplasia intraepitelial grau 2 e 3 e submetidas a tratamento por exérese da zona de transformação (EZT), de julho de 2017 a dezembro de 2019 no Instituto de Prevenção de Câncer Ginecológico do Hospital Amaral Carvalho (HAC), Jahu, São

Paulo, Brasil. Todos os dados foram obtidos de uma planilha fornecida pela coordenação do setor, da qual não constava nenhum item de identificação das pacientes, mantendo-as em anonimato. Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa da Fundação Doutor Amaral Carvalho, número do parecer: 4.443.102 em 07 de dezembro de 2020.

A coleta de dados foi organizada pela data de realização do procedimento. Foram analisados os seguintes fatores, idade ao realizar o tratamento, intervalo de tempo (em anos) entre a sexarca e o tratamento, o número de parceiros sexuais e o volume (em cm<sup>3</sup>) da peça cirúrgica fixado em formaldeído 10%.

Para análise do fator idade no momento do tratamento, as pacientes foram classificadas por faixas etárias: menor que 25, de 26 a 30, de 31 a 35 e de 36 a 40 anos. Quanto ao número de parceiros foram considerados: até 2, entre 3 e 9, 10 ou mais. O volume da peça cirúrgica removida foi mensurado após fixação em formol a 10%, utilizando o cálculo (Comprimento (cm) x Largura (cm) x Profundidade (cm)). Para associação com período de sexarca os volumes foram classificados em: menos que 3 cm<sup>3</sup>, 3 a 6 cm<sup>3</sup>, acima de 6 cm<sup>3</sup> (KHALID *et al.*, 2012).

Análises uni e bivariadas foram reali-

zadas, utilizando teste T de Student e Qui<sup>2</sup>, respectivamente. A regressão logística foi implementada para ambas as variáveis preditoras. Todas as análises inferenciais foram bi caudadas, considerando  $p < 0.05$ .

### 3 RESULTADOS

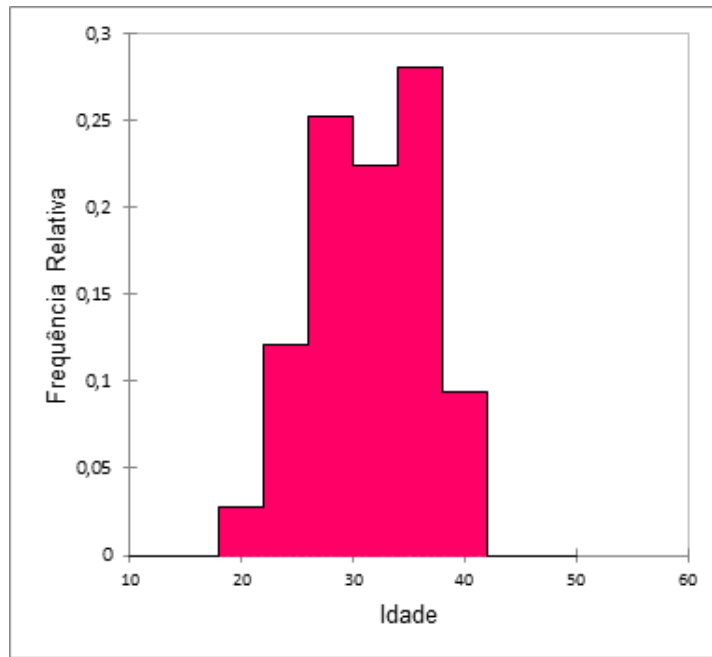
No período de julho de 2017 a dezembro de 2019 um total de 245 mulheres na faixa etária de 18 a 40 realizaram tratamento de NIC 2 por EZT no Instituto de prevenção – HAC. Dessas 138 mulheres foram excluídas devido à falta de informação sobre as medidas da peça cirúrgica. Um total de 107 pacientes foram incluídas nas análises, o diagnóstico histológico de NIC 3 foi confirmado na maioria dos casos, como mostra na tabela 1.

Referente a faixa etária 85% das pacientes que passaram por tratamento de no serviço de prevenção ginecológica tinham idade acima dos 25 anos, a média de idade foi de 31 anos (tabela 1). Na figura 1 é possível observar a frequência relativa das pacientes por faixa etária.

**Tabela 1.** Média de idade, número de parceiros sexuais e porcentagem de pacientes por tipo de lesão

Variável	Tipos de lesão			
	Média	Min	Max	Mediana
Idade na EZT	31	19	40	31
Idade de sexarca	15	12	20	15
Nº de parceiros sexuais	8	1	50	4
Tipo de lesão precursora	NIC 2	NIC 3	NIC 3 + Adenocarcinoma	
Nº pacientes (%)	5 (4,7%)	101 (94,4%)	1 (0,9%)	

**Figura 1.** Histograma representando frequência relativa das pacientes por faixa etária no momento do tratamento por EZT

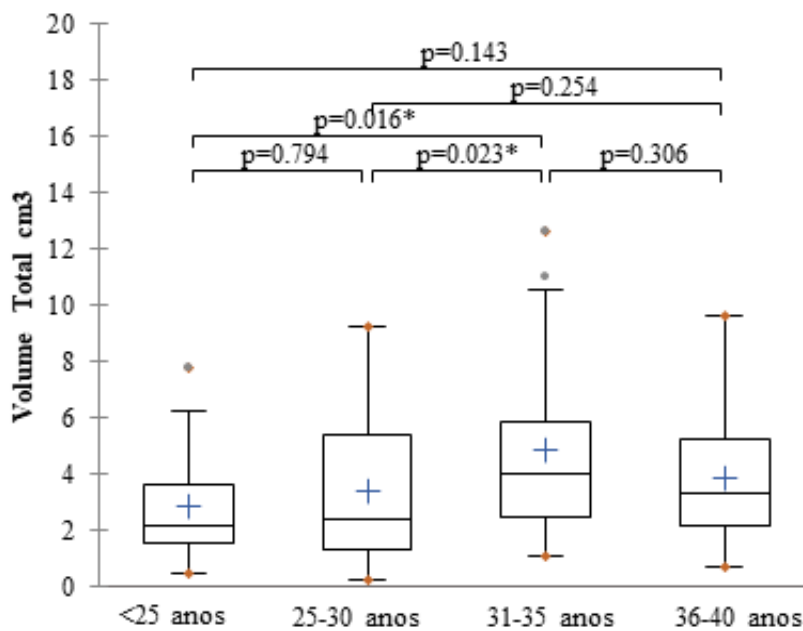


### 3. 1 Idade e volume de colo excisado

Foi observado que as pacientes com idade de 31 a 35 anos apresentaram volumes de colo uterino excisado significativamente maiores comparado aos grupos com menos de 25 e

de 25 a 30 anos,  $p= 0.016$  e  $p= 0.023$ , respectivamente. No entanto, em mulheres com mais de 36 anos não apresentaram diferença em relação às mulheres mais jovens como mostra no gráfico bloxplot (Figura 2).

**Figura 2.** Bloxplot mostra a diferença de volume de colo uterino excisado entre os grupos etários. É possível observar diferença significativa entre o grupo de mulheres de 31 a 35 com as que possuem menos de 30 anos.  $*p < 0.05$  nível de significância.



A média de volume geral da peça cirúrgica foi  $3.6 \text{ cm}^3$  (DP=  $2.73 \text{ cm}^3$ , mediana  $3.10 \text{ cm}^3$ ). Foi observado maior volume nas mulheres de 31 a 35 anos, com diferença estatisticamente significativa quando

às mulheres com menos de 25 anos ( $p= 0.016$ ), como mostrado na tabela 2.

**Tabela 2.** Volume (cm<sup>3</sup>) da peça cirúrgica comparado a idade no momento do tratamento. Valores de média, mínimo (Min), máximo (Max) e desvio padrão (DP) do volume da peça cirúrgica nas diferentes faixas etárias, \* $p < 0.05$  nível de significância.

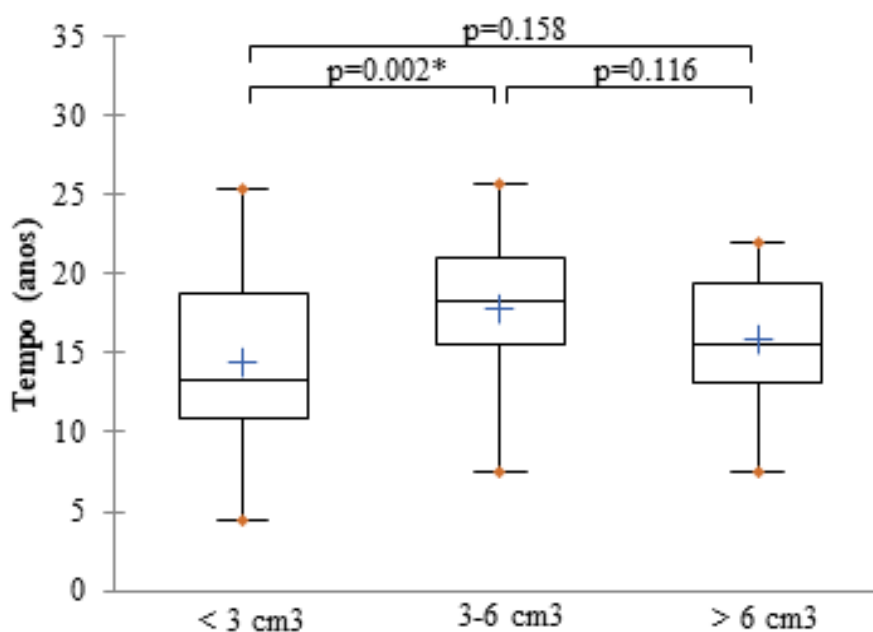
Idade	N°	Min	Max	Média	DP	$p$
< 25	16	0.50	7.80	2.83	2.00	
25-30	34	0.24	9.25	3.39	2.67	0.794
31-35	30	1.12	12.60	4.86	3.15	0.016*
36-40	27	0.68	9.60	3.87	2.34	0.143

### 3.2 Período entre sexarca e EZT

A idade média de início da vida sexual foi de 15 anos (tabela 1). Foi observado que o período entre sexarca e EZT superior a 15 anos

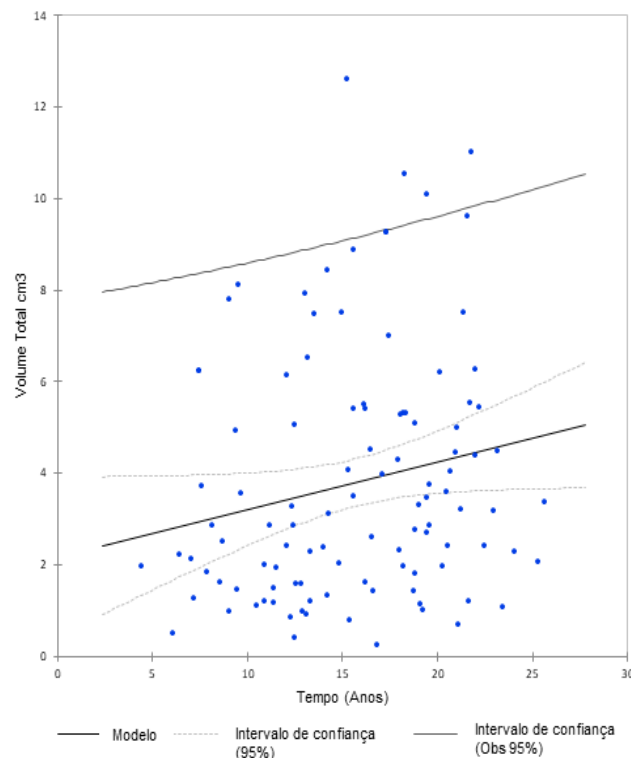
apresenta forte relação com volumes maiores que 3 cm<sup>3</sup>. Entretanto, este fator apresentou menor impacto em volumes maiores que 6 cm<sup>3</sup>, como mostra na figura 3.

**Figura 3.** Bloxplot mostra tempo de sexarca e volume (cm<sup>3</sup>) de colo excisado. O tempo entre sexarca e EZT superior a 15 anos apresentou impacto nos volumes entre 3 e 6 cm<sup>3</sup>, sendo significativo quando comparado a volumes menores que 3 cm<sup>3</sup>. \* $p < 0.05$  nível de significância.



Neste estudo identificou-se uma tendência de aumento no volume de colo excisado com o aumento de tempo entre sexarca e a realização do tratamento por exérese (Figura 4).

**Figura 4.** Modelo de regressão linear simples do volume total (cm<sup>3</sup>) pelo tempo em anos, mostra uma correlação positiva entre a variável volume e período entre a sexarca e EZT ( $R^2 = 0.035$ ,  $r = 0.187$ ,  $p=0.054$ ). Existe uma tendência entre aumento do volume com aumento de tempo entre sexarca e EZT. Entretanto, foi observado uma importante dispersão dentro do modelo.



### 3.3 Volume excisado e número de parceiros

Não observamos impacto significativo do número de parceiros sexuais no volume excisado. A média geral foi de 8 parceiros sexuais (tabela 1). Entre as mulheres que tiveram até 2 parceiros sexuais a média de volume de colo excisado foi de 3.86 cm<sup>3</sup>, mediana 3.50 cm<sup>3</sup> e DP 2.39. Para mulheres que tiveram entre 3 a 9 parceiros sexuais, a média de volume foi de 3.86 cm<sup>3</sup>, mediana 2.87 cm<sup>3</sup> e DP 2.73. Já nas mulheres que tiveram 10 ou mais parceiros sexuais a média de volume foi 2.53 cm<sup>3</sup>, mediana 2.3 cm<sup>3</sup> e DP 2.95. Não foi identificada diferença estatisticamente significativa entre os três grupos ( $p= 0.556$ , Kruskal Wallis).

## 4 DISCUSSÃO

Mulheres com menos de 25 anos, apesar da maior prevalência de infecção pelo HPV, desenvolvem lesões de baixo grau com tendência à regressão espontânea. Entretanto, em mulheres acima desta faixa etária a persis-

tência da infecção por subtipos oncogênicos pode ocasionar o desenvolvimento de lesões de alto grau (WHO, 2007). O tratamento excisional é uma forma de prevenir a progressão de lesões precursoras para um câncer cervical invasivo. No entanto, a principal preocupação ao submeter mulheres em idade fértil a este tratamento é a ocorrência de desfechos obstétricos desfavoráveis, principalmente para aquelas que não possuem prole constituída.

Neste estudo, foi analisado o impacto da idade, do tempo entre a sexarca e o tratamento por EZT e do número de parceiros sexuais no volume de colo uterino excisado no tratamento de lesões intraepiteliais de alto grau (HSIL). Estes fatores de risco para o câncer cervical são corroborados por estudos anteriores (APPLEBY *et al.*, 2006, 2009).

O grupo de mulheres incluídas neste estudo apresentaram idade média da sexarca de 15 anos, o que é considerado um início de vida sexual bastante precoce. Identificou-se uma forte relação entre os maiores volumes de colo excisado com período entre a sexarca e o tratamento por EZT superior a 15 anos. Este fato pode

ser relacionado ao maior tempo de exposição do colo uterino à infecção pelo HPV e a história natural da doença. Um estudo de meta-análise mostrou que mulheres com início de vida sexual precoce entre 15 e 19 anos possuem um risco acumulativo de 43% de adquirir uma infecção por qualquer subtipo de HPV após cinco anos, enquanto mulheres de 30 a 44 anos têm menos de 25% de chance de infecção (BOSCH *et al.*, 2008). Além disso, a sexarca antes dos 18 anos aumenta o risco de câncer cervical invasivo (GONZÁLEZ; GREEN, 2007; MATOS *et al.*, 2005).

O início da vida sexual precoce é um fator de risco que apresentou um importante impacto no tamanho da lesão, avaliado indiretamente pelo volume de colo excisado. Embora a peça cirúrgica sofra retração após fixação em formaldeído podendo alterar o tamanho e o volume da peça a fresco. Estudos retrospectivos também utilizaram dados de medidas fornecidas por laudo histopatológico após fixação em formaldeído (CHEVREAU *et al.*, 2017; KHALID *et al.*, 2012). Para obtenção de medidas e volume reais as dimensões do espécime deveriam ser mensuradas no momento do procedimento antes da fixação em formaldeído ou por técnica de deslocamento de fluido em tubo graduado (DEMARQUET *et al.*, 2019).

Foram observados volumes de colo excisado maiores em mulheres com mais de 30 anos sendo a maior média de volume equivalente a 4.86 cm<sup>3</sup> nas mulheres entre de 31 a 35 anos. Estes dados podem ser relacionados a uma menor preocupação em relação ao tamanho da alça utilizado procedimento de exérese, uma vez que a maioria das mulheres dessa faixa no caso deste estudo já possuía prole constituída. Vários estudos mostraram que os tratamentos excisionais aumentam o risco de trabalho parto prematuro, ruptura prematura de membrana (MAINA *et al.*, 2019) e baixo peso ao nascer (ARBYN *et al.*, 2008). A profundidade da excisão maior que 12 mm e o volume de colo maior que 6 cm<sup>3</sup> também foi associada com aumento de ocorrência de eventos obstétricos (KHALID *et al.*, 2012). Entretanto, tivemos dificuldade de encontrar outros estudos que correlacionasse à ocorrência de eventos obstétricos com volume de colo excisado.

Os dados anteriormente discutidos, corroboram com as Diretrizes Brasileiras e Europeias (IARC, 2007; INCA, 2016) que orientam o início do rastreamento após os 25 anos, uma vez que os riscos e prejuízos obstétricos podem ser muito piores ao tratar mulheres desta faixa etária (GONZÁLEZ; GREEN, 2007). O início de rastreamento em idade mais tardia pode evitar tratamentos excessivo e prejuízos obstétricos neste grupo.

Neste modelo de estudo, o número de parceiros sexuais não apresentou impacto no tamanho da lesão. Em contrapartida, estudo demonstrou que ter mais de 5 parceiros sexuais durante a vida está associado a um maior risco de infecção por HPV em mulheres mais jovens, além de uma correlação com desenvolvimento de lesão intraepitelial de alto grau (HSIL) em mulheres mais velhas. (REMSCHMIDT *et al.*, 2013)

Nossos dados sugerem que os principais fatores de risco preestabelecidos para o câncer do colo do útero, não são preditores do tamanho das lesões e consequentemente não tem relação com risco de remoção de grandes volumes de colo no tratamento das lesões precursoras.

Nós não avaliamos a detecção de DNA do HPV por técnicas moleculares, mas esta metodologia está sendo amplamente utilizada em outros países como rastreamento. Entretanto, ainda não temos esta técnica no Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil. Algumas recomendações foram elaboradas para complementar as Diretrizes Brasileiras, sugerindo a utilização do teste de reação em cadeia da polimerase (PCR) para diagnóstico do DNA-HPV em mulheres acima de 30 anos em situações definidas (ZEFERINO *et al.*, 2018). Dentre os principais benefícios da utilização do teste de DNA-HPV no rastreamento seria possibilidade de identificar as mulheres com alto potencial para o desenvolvimento de lesões antes que elas aconteçam de fato. Atualmente o American Cancer Society (ACS) atualizou suas diretrizes sugerindo o adiamento do início do rastreamento do câncer de colo de útero de 21 para 25 anos, utilizando a pesquisa de HPV como o método inicial, que anteriormente consistia em rastreamento a cada três anos utilizando apenas o colposcópico, e a pesquisa do HPV combinado

com o Papanicolaou (co-test) a cada cinco anos como o método de triagem para mulheres entre 30 e 65 anos (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2019). Outro ponto positivo é a possibilidade de reduzir o número de atendimentos sem prejudicar a qualidade do rastreamento destas mulheres, uma vez que a recomendação de periodicidade para teste de DNA-HPV seria a cada cinco anos.

Neste estudo obtivemos dificuldade no levantamento de dados das pacientes utilizando como base de dados planilhas preexistentes fornecidas pelo serviço de Prevenção de Câncer Ginecológico, visto que nos deparamos com informações incompletas nos dados anatomo-patológicos. Por este fato, nosso estudo pode ter sido prejudicado devido tamanho amostral relativamente pequeno e a falta de dados. Apesar disso, demonstramos que a realidade do nosso programa de rastreamento enquadra-se nas atuais recomendações seguidas mundialmente.

## 5 CONCLUSÃO

O rastreamento do colo do útero é um método preventivo efetivo que impactou positivamente o número de óbitos de mulheres por câncer cervical nas últimas décadas. Contudo, o super tratamento de lesões utilizando método de EZT é um motivo de preocupação, pois pode acarretar prejuízos obstétricos quando realizados em mulheres de idade fértil sem prole constituída. Portanto, fatores como idade, prole e risco de progressão devem ser analisados com cautela antes da utilização desta técnica.

As mulheres na faixa etária entre 31 a 35 anos apresentaram os piores resultados quanto ao volume de colo excisado no tratamento de HSIL, assim como o grupo que apresentava período maior que 15 anos entre sexarca e tratamento da lesão. Já os números de parceiros sexuais não apresentaram impacto significativo neste estudo.

Devido à dificuldade na obtenção dos dados pesquisados nas planilhas do programa de prevenção, reforça-se a necessidade de uma anamnese completa com um preenchimento adequado das informações colhidas durante a consulta e tratamentos para realização de estu-

dos futuros.

## CONFLITO DE INTERESSE

Não há conflito de interesse na pesquisa

## REFERÊNCIAS

AMERICAN CANCER SOCIETY. Cervical Cancer Early Detection , Diagnosis , and Staging Can Cervical Cancer Be Found Early ? Disponível em: <[APPLEBY, P. et al. Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: Collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies. \*\*International Journal of Cancer\*\*, v. 118, n. 6, p. 1481–1495, 15 mar. 2006. DOI: \[doi.org/10.1002/ijc.21493\]\(https://doi.org/10.1002/ijc.21493\).](https://www.cancer.org/cancer/cervical-cancer/detection-diagnosis-staging/cervical-cancer-screening-guidelines.html#:~:text=Cervical cancer testing (screening) should,test alone every 3 years.></a>, 2019. Acesso em: 10 jan. 2021.</p>
</div>
<div data-bbox=)

APPLEBY, P. et al. Cervical Carcinoma and Sexual Behavior: Collaborative Reanalysis of Individual Data on 15,461 Women with Cervical Carcinoma and 29,164 Women without Cervical Carcinoma from 21 Epidemiological Studies. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**, v. 18, n. 4, p. 1060–1069, abr. 2009. DOI: [doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-08-1186](https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-08-1186).

ARBYN, M. et al. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: Meta-analysis. **Bmj**, v. 337, n. 7673, p. 798–803, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.a1284>.

BERRINGTON DE GONZÁLEZ, A.; GREEN, J. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: Collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. **International**



**Journal of Cancer**, v. 120, n. 4, p. 885–891, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.22357>.

BHATLA, N. et al. Cancer of the cervix uteri. **International Journal of Gynecology and Obstetrics**, v. 143, p. 22–36, 2018. DOI: [10.1002/ijgo.12611](https://doi.org/10.1002/ijgo.12611).

BOSCH, F. X. et al. Epidemiology and Natural History of Human Papillomavirus Infections and Type-Specific Implications in Cervical Neoplasia. **Vaccine**, v. 26, n. SUPPL. 10, 2008. DOI: [10.1016/j.vaccine.2008.05.064](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.05.064).

BRUINSMA, F. J.; QUINN, M. A. The risk of preterm birth following treatment for pre-cancerous changes in the cervix: A systematic review and meta-analysis. **BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 118, n. 9, p. 1031–1041, 2011. DOI: [10.1111/j.1471-0528.2011.02944.x](https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2011.02944.x).

CHEVREAU, J. et al. Impact of Age at Conization on Obstetrical Outcome: A Case-Control Study. **Journal of Lower Genital Tract Disease**, v. 21, n. 2, p. 97–101, 2017. DOI: [10.1097/LGT.0000000000000293](https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000293).

DEMARQUET, E. et al. Risk Factors of Post-Large Loop Excision of the Transformation Zone Recurrent High-Grade Cervical Intraepithelial Lesion: A Prospective Cohort Study. **Journal of Lower Genital Tract Disease**, v. 23, n. 1, p. 18–23, 2019. DOI: [10.1097/LGT.0000000000000423](https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000423).

FLANNELLY, G. et al. A study of treatment failures following large loop excision of the transformation zone for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. **BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 104, n. 6, p. 718–722, 1997. DOI: [10.1111/j.1471-0528.1997.tb11983.x](https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1997.tb11983.x).

IARC. **European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: Recommendations for collecting samples for conventional and liquid-based cytology European Communities**, v.18, 2007.

INCA. **Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero**. p. 114, 2016.

KHALID, S. et al. The thickness and volume of LLETZ specimens can predict the relative risk of pregnancy-related morbidity. **BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 119, n. 6, p. 685–691, 2012. DOI: [10.1111/j.1471-0528.2011.03252.x](https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2011.03252.x)

KYRGIU, M. et al. Fertility and early pregnancy outcomes after treatment for cervical intraepithelial neoplasia: Systematic review and meta-analysis. **BMJ (Online)**, v. 349, n. October, p. 1–17, 2014. DOI: [10.1136/bmj.g6192](https://doi.org/10.1136/bmj.g6192).

KYRGIU, M. et al. Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: Systematic review and meta-analysis. **BMJ (Online)**, v. 354, 2016. DOI: [10.1136/bmj.i3633](https://doi.org/10.1136/bmj.i3633).

MAINA, G. et al. Obstetric outcomes in patients who have undergone excisional treatment for high-grade cervical squamous intra-epithelial neoplasia. **European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology**, v. 236, p. 210–213, 2019. DOI: [10.1016/j.ejogrb.2019.02.025](https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.02.025).

MATOS, A. et al. The influence of smoking and other cofactors on the time to onset to cervical cancer in a southern European population. **European Journal of Cancer Prevention**, v. 14, n. 5, p. 485–491, 2005. DOI: [10.1097/01.cej.0000174780.44260.32](https://doi.org/10.1097/01.cej.0000174780.44260.32).

PRENDIVILLE, W.; SANKARANARAYANAN, R. Colposcopy and Treatment of Cervical Precancer. France: **International Agency for Research on Cancer**, v. 45, 2017.

REMSCHMIDT, C. et al. Risk factors for cervical human papillomavirus infection and high-grade intraepithelial lesion in women aged 20 to 31 years in Germany. **International Journal of Gynecological Cancer**, v. 23, n. 3, p. 519–526, 1 mar. 2013. DOI: [10.1097/IGC.0b013e318285a4b2](https://doi.org/10.1097/IGC.0b013e318285a4b2).

RITU NAYAR; DAVID C. W.; PINTO, L. M. C. A. P. **Sistema Bethesda Para Relato de Citologia Cervical: De inições, Critérios e Notas Explicativas**. 3. ed. São Paulo: Livromed Paulista, 2018.

WORLD HEALTH ORGANISATION. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. France: **International Agency for Research on Cancer**, 2007. v. 90

WORLD HEALTH ORGANIZATION (ED.). **A review of human carcinogens. Part B: Biological agents / IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans**. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2012. v. 100B

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer**. Disponível em: <[https://www.who.int/en/newsroom/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/en/newsroom/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer)>. Acesso em: 23 jun. 2020.

ZANINE, R. M. **Doenças do Trato Genital Inferior e Colposcopia Um Enfoque na Terapêutica**. 1. Edição ed. Rio de Janeiro: Thieme Revinter Publicações, 2021.

ZEFERINO, L. C. et al. Guidelines for HPV-DNA Testing for Cervical Cancer Screening in Brazil  
Recomendações para o uso de testes de DNA-HPV no rastreamento do câncer do colo útero no Brasil. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 40, p. 360–368, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0038-1657754>.