

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

ZENÓBIO FERNANDES RODRIGUES DE OLIVEIRA

***COMPARAÇÃO DO DESEMPENHO ENTRE A
CITOPATOLOGIA-COLPOSCOPIA E OS ACHADOS
DA HISTOPATOLOGIA NAS LESÕES DO COLO
UTERINO***

RECIFE
2007

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO REITOR

Prof. Dr. Amaro Henrique Pessoa Lins

VICE-REITOR

Prof. Dr. Gilson Edmar Goncalves e Silva

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Dr. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

DIRETOR DO CENTRO DE CIENCIAS DA SAUDE

Prof. Dr. José Thadeu Pinheiro

HOSPITAL DAS CLÍNICAS

DIRETORA SUPERINTENDENTE

Prof. Dr. George da Silva Telles

DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA

CHEFE

Profa. Dra. Adriana Maria da Silva Telles

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA

MESTRADO EM PATOLOGIA

COORDENADOR

Prof. Dr. Roberto José Vieira de Mello

VICE-COORDENADORA

Profa. Dra. Silvia Regina Arruda de Moraes

ZENÓBIO FERNANDES RODRIGUES DE OLIVEIRA

**COMPARAÇÃO DO DESEMPENHO ENTRE A
CITOPATOLOGIA-COLPOSCOPIA E OS ACHADOS
DA HISTOPATOLOGIA NAS LESÕES DO COLO
UTERINO**

Dissertação que apresenta ao Programa de Pós-Graduação em Patologia, do Centro de Ciências da Saúde, UFPE, para obtenção do título de Mestre em Patologia, área de concentração: Patologia Geral

Orientadora: Professora Maria do Carmo Abreu e Lima

**RECIFE
2007**

Oliveira, Zenóbio Fernandes Rodrigues de
Comparação do desempenho entre a citopatologia-
colposcopia e os achados da histopatologia nas lesões do
colo uterino / Zenóbio Fernandes Rodrigues de Oliveira. -
Recife: O Autor, 2007.

67 folhas: il., gráf., tab., fotos.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de
Pernambuco. CCS. Patologia, 2007.

Inclui bibliografia e apêndices.

1. Câncer de colo de útero - Métodos propedêuticos.
2. Neoplasia intraepitelial cervical. I. Título.

618.14-006
616.994

CDU (2.ed.)
CDD (22.ed.)CCS2007 -162

UFPE



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA

AUTOR: ZENÓBIO FERNANDES RODRIGUES DE OLIVEIRA

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: PATOLOGIA GERAL

NOME DA TESE: COMPARAÇÃO DO DESEMPENHO ENTRE A CITOPATOLOGIA, COLPOSCOPIA E OS ACHADOS DA HISTOPATOLOGIA NAS LESÕES DO COLO UTERINO.

ORIENTADOR: MARIA DO CARMO ABREU E LIMA

TESE DEFENDIDA E APROVADA PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE MESTRE EM PATOLOGIA.

DATA: 09 de novembro de 2007.

BANCA EXAMINADORA:

PROF^o ROBERTO JOSÉ VIEIRA DE MELLO

PROF^o NICODEMOS TELES DE PONTES FILHO

PROF^o EDUARDO SERGIO SOARES SOUSA

Roberto José Vieira de Mello
Nicodemus Teles de Pontes Filho
Eduardo Sérgio Soares Sousa

*...à minha mãe **Helena** e ao meu filho **Joaquim Neto**, pelo amor, compreensão, apoio incondicional, sempre. Obrigado por estarem em todas as batalhas ao meu lado, sempre ajudando-me a ultrapassar os obstáculos.*

*... às minhas queridas irmãs **Záira, Denise** e a minha sobrinha **Daniela**, pelo carinho, por estarem sempre presentes em minha vida e no incentivo à concretização deste trabalho. **DEDICO.***

AGRADECIMENTOS

Á **Dra. Maria do Carmo Carvalho Abreu e Lima**, patologista e Professora do Departamento de Patologia – CCS/UFPE, orientadora desta dissertação, pela sua dedicação, colaboração e amizade depositadas na realização desta e ainda pelas fotomicrografias.

À diretoria do Instituto Cândida Vargas, na pessoa do **Dr Eduardo Sérgio Soares Souza**, pelo apoio, incentivo, confiança e oportunidade na realização deste trabalho naquele instituto.

Ao serviço de Arquivo Médico do ICV, pela atenção e colaboração.

À técnica de enfermagem **Eliane Cristina** pelo apoio e profissionalismo na coleta e organização das lâminas para a citologia.

Às mulheres que participaram deste estudo, sem as quais ele jamais se concretizaria, meu respeito e gratidão

Ao **Dr. Marcílio Imbassay Rodrigues**, diretor dos Laboratórios LUPPA da Paraíba, pelas imagens citológicas que ilustram nosso trabalho

À **Dra. Hermelinda de Fátima Palmeira**, colega da Patologia Cervical do Instituto Cândida Vargas, sou grato pelas imagens colposcópicas cedidas gentilmente por ela, enaltecendo a parte visual desta dissertação

*“A grandeza de uma profissão é, talvez,
antes de tudo unir os homens
Só há um luxo verdadeiro: o das relações
humanas.
A experiência mostra que amar não é
olhar um para o outro, mas olhar juntos na
mesma direção”.*

Exupéry, em O Pequeno Príncipe

*“Tenha ânimo forte
Não desista. Persista
Imite a corrente da água que escoar sem
cessar, apesar dos empecilhos da
marcha.
Agora, hoje, ou amanhã, sorria sempre.
Sorrindo, não há mágoa que possa
subsistir no seu coração.
Esforce-se.
Recorde que a vitória, para ser verdadeira,
precisa ter sido difícil.
Ama o mais que possa.
Com amor, será mais fácil vencer as
dificuldades.
Lutar, continuar sempre, é saber desfrutar
o verdadeiro valor da vida”.*

Lourival Lopes

RESUMO

Objetivo: Comparar os diferentes métodos de diagnóstico das neoplasias intra-epiteliais cervicais uterinas, no que diz respeito a citopatologia oncológica convencional pela técnica de Papanicolaou, como rastreio ou *screening* para aprofundarmos a nossa propedêutica, a seguir lançamos mão da colposcopia, verificando os seus achados menores e maiores, bem como biopsiando o local exato da lesão, comparando os achados encontrados nestes exames com a histopatologia. **Pacientes e Métodos:** Por um estudo de corte retrospectivo, transversal, analítico, não aleatório, tipo ensaio clínico de validade de teste diagnóstico, em que foi utilizada uma metodologia uni e bivariada de controle e análise de variáveis, constituído de 100 pacientes oriundas do ambulatório de Patologia Cervical-Uterina do Instituto Cândida Vargas, da Prefeitura Municipal de João Pessoa, compreendido entre agosto de 2006 a agosto de 2007. Foram comparados os achados da citopatologia e colposcopia com histopatologia. Os critérios de inclusão foram: pacientes com exame citológico prévio alterado (alterações atípicas de lesões intra-epiteliais cervicais) ; qualquer condição clínica suspeita para neoplasia da cérvix como sangramento pós-coito ou ao exame especular e mácula rubra extensa do colo; colposcopia com alterações colposcópicas menores e maiores e finalmente um diagnóstico histopatológico alterado (lesões histopatológicas de NICs) .Foram excluídas aquelas com diagnóstico de carcinoma invasor e as submetidas a histerectomias Foi utilizado o Índice *Kappa* para verificação da acurácia entre as variáveis independentes a citopatologia e a colposcopia. **Resultados:** A acurácia da citopatologia foi de 93,4%, com uma sensibilidade e especificidade de 96,2% e 69,3%, respectivamente; a concordância encontrada entre este e as biópsias colpodirigidas foi de 0,93 para uma concordância esperada de 0,51, dando um Índice *Kappa* 0,86, $Z(Kappa)$ 8,3 e um $p < 0,01$, significando uma concordância muito boa entre os dois exames. Em relação a colposcopia obtivemos uma acurácia de 89,13% com uma sensibilidade e especificidade de 88,7% e 78,7% respectivamente; a concordância observada entre esta e os resultados das biópsias colpodirigidas foi de 0,89 para uma concordância esperada de 0,51, dando um Índice *Kappa* de 0,78, $Z(Kappa)$ 7,5 e um $p < 0,01$ que corresponde uma boa acurácia entre os dois exames. Os resultados foram mais concordantes para as lesões mais graves, como nos casos de adenocarcinoma, carcinoma invasor e nas lesões de alto grau..O padrão ouro do diagnóstico ficou com a histopatologia. **Conclusão:** Houve concordância estatisticamente significativa entre a citopatologia e as biópsias colpodirigidas, sobretudo nas lesões de alto grau e nas formas invasoras da doença; índices semelhantes também foram encontrados entre a colposcopia e os achados histopatológicos. Conclui-se que os indicadores usados na acurácia do exame citopatológico e colposcópico são influenciados, por vários fatores que dizem respeito a época a realização do exame, a coleta e a leitura da citopatologia; em relação a colposcopia fatores como a época de realização do exame e a experiência do observador são decisivos na acurácia do exame.

Descritores: Acurácia citohistopatológica - Neoplasia intraepitelial cervical - Concordância citohistopatológica

SUMMARY

Objective: To compare the different methods of diagnosis of the cervix intra-epithelial neoplasm, in what it says respect the cytopathologic conventional oncotoc for the technique of Papanicolaou, like tracing or screening for to go deep our propedeutic, to follow we launch hand of the colposcopy, verifying their smaller and larger discoveries, as well as localiting the place of the lesion, comparing the discoveries found in these exams with the histopathologic. **Patients and Methods:** For a study of cut retrospective, transverse, analytical, no random, type clinical rehearsal of validity of test diagnosis, where a methodology was used united and control bivariated and analysis of variables, constituted of 100 patient deriving from of the clinic of Cervical-uterine Pathology of the Instituto Cândida Vargas, of the Municipal City hall of João Pessoa, understood between August from 2006 and August of 2007. The discoveries of the cytopathologic conventional oncotoc were compared with the discoveries of the colposcopic and histopathologic. The inclusion criteria were: patient with previous cytological exam altered (atypical alterations of lesions intra-epithelial cervix); any clinical condition suspects for neoplasm of the cervix as powder-coitus blanding or to the exam to speculate and extensive ruby-red stain of the lap; colposcopy with alterations smaller and larger colposcopy and finally a diagnosis altered histopathologic (lesions histopathologic of CIN). Those were excluded with diagnosis of carcinoma invader and submitted them to hysterectomies. The Index Kappa was used for verification of the accuracy among the independent variables the colpocytologic and the colposcopy. **Results:** The accuracy of the cytopathologic was of 93,4%, with a sensibility and specificity of 96,2% and 69,3%, respectively; the agreement found among this and the biopsies went from 0,93 to an expected agreement of 0,51, giving an Index Kappa 0,86, Z(Kappa) 8,3 and a $p < 0,01$, meaning a very good agreement among the two exams. In relation to colposcopy we obtained an accuracy of 89,13% respectively with a sensibility and specificity of 88,7% and 78,7%; the agreement observed between this and the results of the biopsies went from 0,89 to an expected agreement of 0,51, giving an Index Kappa 0,78, Z(Kappa) 7,5 and a $p < 0,01$ that it corresponds a good accuracy between the two exams. **Conclusion:** The results went more concordant for the most serious injuries, as in the cases of adenocarcinoma, carcinoma invader and in the injuries of high degrees. The pattern gold of the diagnosis was with the histopathologic. of the colpocytology, specially in the high degree injuries and in the invasive forms of the illness. The colposcopy and the colpocytologic agreed with the results of the histopathology, giving a accuracy good. The statistical results had a significant agreement comparing the discoveries minimal dispersion. The indicators used in the accuracy of the exam cytopathologic and colposcopy are influenced for several factors that it says respect the time the accomplishment of the exam, the collection and the reading of the cytopathologic; regarding colposcopy factors as the time of accomplishment of the exam and the observer's experience are decisive in the accuracy of the exam.

Key-words: Accuracy cytopathologic – Cervix neoplasm - Agreement cytohistopathologic

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

GRÁFICO 1 – Prevalência de lesões neoplásicas pela citopatologia	42
GRÁFICO 2 - Resultado da colposcopia.....	43
GRÁFICO 3 - Resultado da histopatologia	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição dos casos quanto a gestação (G) e parturição (P) (frequência e percentual).....	40
Tabela 2 - Distribuição das pacientes quanto ao estado clínico na consulta inicial (frequência e percentual).....	41
Tabela 3 - Distribuição das amostras quanto a adequabilidade do esfregaço citopatológico (frequência e percentual)	41
Tabela 4 – Concordância entre o diagnóstico citopatológico e a histopatologia...	45
Tabela 5 - Concordância entre a colposcopia e a histopatologia.....	45

LISTA DE FOTOS

Foto 1 - Instrumental utilizado na colheita citopatológica	33
Foto 2 – Colposcópio CEMAPO R utilizado na pesquisa	34
Foto 3 – Esfregação citológica de lesão intra-epitelial de alto grau NIC2	46
Foto 4 - Detalhe de lesão colposcópica de baixo e alto graus.....	46
Foto 5 – Corte histológico de cérvix com imagem de NIC 1 e coilocitose (HE 400x)	47
Foto 6 – Esfregação citológica de lesão de baixo grau NIC 1	47
Foto 7 – Corte histológico de lesão de alto grau. NIC 2	48
Foto 8 – Detalhe de lesão colposcópica de alto grau. NIC 2	48
Foto 9 – Esfregação citológica de lesão de alto grau. NIC 3	49
Foto 10 – Corte histológico de lesão de alto grau. NIC 3 (400 HE)	49

LISTA DE SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

AGC – Atypical glandular cells (Células glandulares atípicas)

ASC -US - Atypical squamous cells of undetermined significance (Atipia de células escamosas de significado indeterminado)

ASC-H - Atypical squamous cells suggesting high grade (Atipia de células escamosas sugerindo alto grau)

CDC - Centro de Diagnóstico do Câncer

CO - Colpocitologia Oncótica

DST - Doença Sexualmente Transmissível

HIV - Vírus da Imunodeficiência Humana

HPV - Papilomavírus Humano

HSIL - High grade squamous intraepithelial lesion (Lesão intraepitelial escamosa de alto grau)

ICV - Instituto Cândida Vargas

JEC - Junção escamo-colunar

LIE-AG - Lesão intra-epitelial de alto grau

LIE-BG - Lesão intra-epitelial de baixo grau

LSIL – Low grade squamous intraepithelial lesion (Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau)

NIC - Neoplasia intra-epitelial cervical

OMS - Organização Mundial da Saúde

OR - Odds ratio

SUS - Sistema Único de Saúde

WHO - World Health Organization

SUMÁRIO

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

LISTA DE TABELAS

LISTA DE FOTOS

LISTA SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

RESUMO

SUMMARY

1 INTRODUÇÃO	14
2 REVISÃO DA LITERATURA	16
2.1 Aspectos Anatômicos e Histofisiológicos do Colo Uterino	16
2.2 História Natural e Etiopatogenia das Lesões Cervicias Uterinas	19
2.3 Propedêutica Armada do Colo Uterino.....	21
2.3.1 Citopatologia oncológica.....	21
2.3.1.1 Terminologia e sistemas para relato de resultados em citopatologia cervical.....	23
2.3.1.2 Achados citopatológicos nas NICs	25
2.3.2 Colposcopia.....	26
2.3.3 Histopatologia.....	26
2.4. Avaliação dos Métodos Diagnósticos	27
3 OBJETIVOS.....	29
3.1 Objetivo Geral.....	29
3.2 Objetivos Específicos	29
4 MATERIAL E MÉTODO.....	30
4.1 Delineamento.....	30
4.2 Hipóteses	30
4.3 Participantes.....	30
4.4 Instrumentos.....	31
4.5 Procedimentos	35
4.6 Análise de Dados	36

4.7 Cálculo dos indicadores (RENSHAW, A. et. al., 1997).....	37
4.7.1 Sensibilidade	37
4.7.2 Especificidade.....	38
4.7.3 Valor preditivo positivo	38
4.7.4 Valor preditivo negativo	38
4.7.5 Razão da verossimilhança positivo	39
4.7.6 Razão da verossimilhança negativo	39
 5 RESULTADOS.....	 40
 6 DISCUSSÃO	 50
 7 CONCLUSÕES	 57
 REFERÊNCIAS.....	 58
 APÊNDICES	 63
APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E INFORMADO	64
APÊNDICE B - FORMULÁRIO PARA COLETA DE DADOS	65
APÊNDICE C - RESULTADO DE EXAMES.....	66
APÊNDICE D – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA DO CCS-UFPE.....	67

1 INTRODUÇÃO

O câncer de colo uterino é um grande problema de Saúde Pública no Brasil e no mundo. As mais altas taxas de incidência desta neoplasia maligna são observadas em países pouco desenvolvidos, indicando uma forte associação deste tipo de câncer com as condições de vida precária, com os baixos índices de desenvolvimento humano, com a ausência ou fragilidade das estratégias de educação comunitária (promoção e prevenção em saúde) e com a dificuldade de acesso a serviços públicos de saúde para o diagnóstico precoce e o tratamento das lesões precursoras. Esta situação torna políticas públicas de saúde indispensáveis e bem estruturadas (Câncer no Brasil: presente e futuro, 2004).

Nos países desenvolvidos, a sobrevida média estimada em cinco anos varia de 59% a 69%. Nos países em desenvolvimento, como o Brasil, os casos são encontrados em estágios relativamente avançados e, conseqüentemente, a sobrevida média é estimada em 49% após cinco anos (Câncer no Brasil: presente e futuro, 2004).

Os elevados índices de incidência e mortalidade por câncer de colo no nosso país justificam a implementação das ações nacionais voltadas para a prevenção e o controle do câncer (promoção, prevenção, diagnóstico, tratamento, reabilitação e cuidados paliativos), com base nas diretrizes da Política Nacional de Atenção Oncológica. O número de casos novos desta neoplasia esperado no Brasil em 2006 era de 19.260 casos, com um risco estimado de 20 casos a cada 100 mil mulheres. Sem considerar os tumores de pele não-melanoma, o câncer de colo uterino é o mais incidente na região Norte (22/100.000); na região Sul (28/100.000), Centro-Oeste (21/100.000) e Nordeste (17/100.000) é o segundo mais incidente e na região Sudeste o terceiro (20/100.000). Na região nordestina eram estimados 4.410 casos novos da doença para o ano de 2006, sendo 160 deles na Paraíba (local da realização da pesquisa) e 970 no estado de Pernambuco (MINISTÉRIO DA SAÚDE: INCA, 2006). Esta neoplasia é superada apenas pelo carcinoma de pele não-melanoma e de mama (Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2006).

Com estas cifras alarmantes no obituário das mulheres brasileiras, segundo estimativas do Ministério da Saúde e o Instituto Nacional do Câncer (INCA) no ano de 2000 houveram 3.606 mortes, índices estes que poderiam ser evitados com um

eficaz programa de controle e erradicação desta nosologia, com ênfase a prevenção primária, pelo controle e tratamento das Doenças Sexualmente Transmissíveis (DSTs) como a papilomatose viral humana (HPV) e a prevenção secundária com um eficaz rastreio daquelas pacientes, pelo exame citopatológico, principalmente nas mulheres de alto risco na faixa etária entre 25 e 45 anos (Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2006 : incidência de câncer no Brasil).

Em 1997, foi lançado pelo Ministério da Saúde em cooperação com Instituto Nacional do Câncer, o projeto VIVA-MULHER, estudo-piloto de extrema importância no controle do câncer cérvico-uterino, associado ao SISCOLO (Sistema de Informações de Controle do Câncer do Colo Uterino), importante instrumento de avaliação e planejamento desta neoplasia. Este Programa, implantado inicialmente nas cidades de Belém e em todo estado do Sergipe, e, no ano seguinte foi estendido a todo o país, incluindo o estado da Paraíba. Desde então, a Coordenação Estadual do Programa vem implementando ações de prevenção secundária, com importante proposta de intensificação no decorrer de 2001 até os dias atuais (MINISTÉRIO DA SAÚDE/VIVA MULHER/PRÓ-ONCO, 1997)

Considerando a necessidade de incorporar novas tecnologias e conhecimentos clínicos, morfológicos e moleculares, com a atualização da Nomenclatura Brasileira para Laudos Cervicais e Condutas Preconizadas, o Instituto Nacional do Câncer, em parceria com os diversos segmentos da sociedade científica, vem promovendo desde 2001, encontros, oficinas, seminários, grupos de trabalho e grupo focal, ampliando o fórum de discussão e reunindo as contribuições da sociedade para o seu aperfeiçoamento, com o intuito de orientar as condutas preconizadas em mulheres com alterações no exame citopatológico cervical, arma de extrema relevância no controle e erradicação desta doença. Mesmo com todas estas medidas de controle do câncer cervical uterino, temos níveis alarmantes de mortalidade na população feminina, principalmente na faixa etária economicamente ativa (BRASIL: INCA - Nomenclatura Para Laudos Citopatológicos Para Profissionais de Saúde, 2006).

O fator mais relevante no controle desta patologia é a detecção da doença numa fase pré-clínica ou não-invasiva, através do diagnóstico das lesões intraepiteliais cervicais uterinas de baixo e alto grau, fase esta detectável pela citopatologia oncológica associada a colposcopia e a histopatologia, exames estes conclusivos para o diagnóstico morfológico das neoplasias do colo uterino.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Aspectos Anatômicos e Histofisiológicos do Colo Uterino

Anatomicamente, o colo uterino é a porção fibromuscular inferior do útero, tem forma cilíndrica ou cônica e mede 3 a 4 cm de comprimento e 2,5 cm de diâmetro. É sustentado pelos ligamentos cardinais e uterossacrais, que se estendem entre as porções laterais e posteriores do mesmo e as paredes da pelve óssea. A metade inferior do colo uterino, denominada de porção vaginal, se projeta na parede anterior da vagina e a metade superior permanece acima da vagina. A porção vaginal se abre na vagina através de um orifício denominado de orifício cervical externo. Este órgão varia de tamanho e formato dependendo da idade da mulher, paridade e estado hormonal. Em mulheres que já pariram, é volumoso e o orifício cervical externo apresenta-se como uma fenda larga, entreaberta e transversa. Em mulheres nulíparas, o orifício cervical externo assemelha-se a uma pequena abertura circular no centro da cérvix. A porção do mesmo que se encontra na parte externa do orifício cervical externo é denominado de ectocérvis. Esta é a porção que é facilmente visível ao exame especular. A porção proximal ao orifício cervical externo é denominada de endocérvis formando um canal, chamado endocervical, canal este que conecta a cavidade uterina à vagina (SELLORS, 2004).

O espaço ao redor do colo uterino na cavidade vaginal é denominado de fundo de saco vaginal. A parte do fundo de saco entre o colo uterino e as paredes vaginais laterais é denominada de fundo de saco lateral; as porções entre as paredes anterior e posterior da vagina e o colo são denominadas de fundo de saco anterior e posterior, respectivamente (SELLORS, 2004).

O estroma da cérvix é composto de tecido fibromuscular denso, através do qual passam os vasos sanguíneos, linfáticos e as redes nervosas formando um plexo neurovascular. A irrigação arterial é fornecida pelas artérias ilíacas internas através dos ramos cervicais e vaginais da artéria uterina. Estes ramos cervicais descem na parte lateral do colo uterino nas posições de 3 e 9 horas. As veias correm paralelas às artérias e drenam no plexo venoso hipogástrico. Os vasos linfáticos drenam nos nódulos ilíacos comuns, externos e internos, e nódulos obturador e

paramétricos. A inervação do órgão é derivada do plexo hipogástrico. A endocérvice tem terminações nervosas sensoriais extensas, sendo escassas na ectocérvice. Conseqüentemente, procedimentos como biópsia, cauterizações ou outro procedimento mais agressivo na cérvice são bem tolerados na maioria das mulheres sem anestesia local (SELLORS, 2004).

O colo uterino é recoberto pelo epitélio escamoso não-queratinizado e colunar na ecto e endocérvice, respectivamente. A ectocérvice é revestida externamente pelo epitélio escamoso estratificado não queratinizado. Este epitélio é renovado a cada 4-5 dias durante a vida reprodutiva. Sua maturação é acelerada na presença de estrogênios e inibida por progestágenos, essencialmente na porção média do epitélio. Na vida adulta, podemos identificar também grandes quantidades de glicogênio na presença de estrógenos. Este também é o caso de recém nascidas devido ao estímulo estrogênico materno. Na pós-menopausa, observamos que o epitélio involui para atrofia que resulta no afinamento de sua espessura total, exatamente devido ao decréscimo ou falta de estrogênios. Divide-se o epitélio ectocervical em três camadas: camadas basal, média e superficial. A camada basal é composta por uma ou duas fileiras de células elípticas com aproximadamente 10 μm de diâmetro, elas se apresentam com citoplasma escasso e o núcleo orientado de forma perpendicular a membrana basal; estas células estão dividindo-se ativamente. Acima desta camada, na zona média inferior podemos observar células da camada para-basal, que contém um pouco mais de citoplasma, sendo portanto maiores. A síntese de glicogênio ocorre nesta camada do epitélio (SELLORS, 2004).

Mais acima, encontraremos as células da camada intermediária, com volume maior e ricas em glicogênio. A partir deste nível, o tamanho nuclear é estável até a superfície. As células da camada superficial são planas, com diâmetro de aproximadamente 50 μm . O núcleo é pequeno e picnótico, seu citoplasma eosinofílico e rico em glicogênio. Queratinossomos neste nível são facilmente demonstrados com microscopia eletrônica (SELLORS, 2004).

A endocérvice é constituída por epitélio colunar mucíparo com uma única camada de células colunares muco-secretoras. Estas células possuem um núcleo redondo ou oval, uniforme, citoplasma granular rico em gotículas de mucina. Em um corte bi-dimensional a endocérvice exhibe o epitélio superficial sobre elementos tubulares. Normalmente o epitélio superficial é referido como mucosa e os elementos como glândulas. Foi demonstrado que as glândulas endocervicais são profundas e

tortuosas chegando até a superfície. O padrão complexo destas estruturas pode ser denominado de cripta glandular. É sabido que o epitélio endocervical tem origem em células subcolunares de reserva e que mitoses são observadas em condições normais neste epitélio (KEMP; FOOCHI, *et al.*, 2002).

A junção escamo-colunar (JEC) é o ponto em que o epitélio colunar encontra o escamoso estratificado. Este ponto não é fixo durante toda a vida da mulher. Antes da puberdade, a JEC está situada na porção interna do colo, sendo normalmente bem definida e sem alterações. Sob influência de hormônios há um aumento de volume do corpo e colo uterino. Pode-se observar, portanto, o epitélio endocervical na parte externa do colo, apresentando-se avermelhado e muito freqüentemente recebendo o termo clínico de “ulceração” (termo errado pois não há de fato presença de ulceração) ou ectrópio. Este padrão é totalmente fisiológico e não um processo patológico. Esta zona de eversão é então exposta a um pH mais baixo, o vaginal, o que causa uma série de modificações ou adaptações que culmina na substituição do epitélio colunar por outro mais resistente, o escamoso estratificado. Há dois mecanismos que sugerem estas modificações: o primeiro diz que haveria um crescimento indireto do epitélio escamoso estratificado adjacente a JEC. Lingüetas de epitélio escamoso cresceriam em direção ao epitélio colunar, expandindo-se por entre as células colunares e membrana basal. As células endocervicais seriam, então, gradualmente descartadas de forma fisiológica. O segundo processo, normalmente chamado de metaplasia escamosa (processo que na realidade não é metaplasia verdadeira, pois metaplasia é a substituição de um epitélio adulto ou maduro por outro, diferente, também adulto); portanto só deveríamos chamá-la de metaplasia quando o processo de substituição estivesse totalmente concluído; porém para uma melhor facilidade de entendimento a designação de metaplasia escamosa já está consagrada em nosso meio (KEMP; FOOCHI *et al.*, 2003).

2.2 História Natural e Etiopatogenia das Lesões Cervicais Uterinas

Na história natural das lesões precursoras da cérvix, participam vários fatores de risco a saber: multiplicidade de parceiros; início precoce de vida sexual ativa; as DSTs, com o papel preponderante da doença pela papilomatose viral humana (HPV), multiparidade, idade muito baixa de iniciação sexual, uso prolongado de anticoncepcionais hormonais, tabagismo; baixo nível sócio-econômico; pacientes imunodeprimidas como as portadoras do vírus HIV ou outra imunossupressão, aquelas em uso de imunossupressores; deficiência de micronutrientes na alimentação e uma dieta deficiente em vegetais e frutas (FERENCZY *et al.*,1977). Todos estes fatores contribuem, uns com a iniciação, outros com a promoção da carcinogênese anogenital.

Dos fatores descritos anteriormente se destacam o papel preponderante do HPV e o comportamento sexual das pacientes acometidas pelas lesões precursoras.

O HPV é um DNAvírus epiteliotrópico, cujo capsídeo viral encerra um genoma celular contendo cerca de 8000 pares de bases nitrogenadas. Originalmente, esses vírus eram classificados em conjunto com os poliomavírus formando um grupo taxonômico único chamado *Papovaviridae*.

Na atualidade, entretanto, diferenças no tamanho dos vírions (50 nm) e nos padrões de replicação, justificam a sua separação em dois grupos distintos. O sistema atual de tipagem do HPV é baseado em eventuais diferenças nas regiões de E6/E7 e L1 do genoma viral. Este vírus é sabidamente o grande iniciador da carcinogênese do trato genital inferior, dividindo-se do ponto de vista oncogênico em baixo risco as cepas 6 e 11, risco intermediário e de alto risco oncogênico as cepas 16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59 e 60, de grande interesse na carcinogênese genital. Este vírus apresenta em sua conformação genômica duas regiões: uma *late* (*genes tardios*) que codifica as proteínas do capsídeo viral e uma *early* (*genes precoces*) responsáveis pela transformação neoplásica das células acometidas. Entre estas duas regiões, existe uma região intermediária não codificante, controladora da replicação gênica do DNA viral.

Este vírus penetra nos tecidos pela camada basal do epitélio, integrando-se ao genoma destas células e comandando o crescimento celular. As oncoproteínas virais E6 e E7, presentes na região *early*, interagem com a proteína p53 e a pRb,

proteínas supressoras do crescimento da maioria dos cânceres humanos (KEMP; FOOCHI, 2003). A subregião E6 interage com a p53, inibindo a sua ação supressora, e a outra subregião E7 interage com a pRb, ambas inibindo o fator de crescimento transformador beta 2 (TGF-Beta 2). Ambas proteínas interagem com os queratinócitos presentes no epitélio, promovendo uma disruptura na regulação do ciclo celular normal, bloqueando a parada do ciclo celular e o início da apoptose das células infectadas e integradas ao genoma da cepa viral, levando a uma proliferação celular anormal e errática (CAMPISI *et al.*, 2007). A diferenciação do epitélio escamoso metaplásico imaturo em maduro são interrompidas como resultado da expressão destas oncoproteínas além da perda do controle do crescimento normal. Isto pode levar ao desenvolvimento de epitélio displásico anormal. Se o processo neoplásico segue ininterrupto, com o tempo as lesões precoces de baixo grau podem ocupar a espessura total do epitélio. Posteriormente, a doença pode atravessar a membrana basal e converter-se em neoplasia invasiva, estendendo-se aos órgãos adjacentes. A invasão atinge o sangue e vasos linfáticos e a doença se dissemina aos gânglios linfáticos e órgãos à distância.

Conclui-se que a célula infectada pelo HPV é um tecido de intensa instabilidade genômica, fator associado ao epitélio cervical uterino.

Clinicamente, podemos detectar esta virose no trato genital feminino, através da citopatologia oncológica, observando-se os achados sugestivos de coilocitose, binucleação e disqueratose; da colposcopia com as imagens sugestivas da infecção viral pelo epitélio acetobranco, pontilhado, mosaico e a histopatologia como padrão ouro do diagnóstico, confirmando a infecção viral. Outro exame de extrema importância que se pode lançar mão é a hibridização molecular, entre eles a captura híbrida, a reação em cadeia de polimerase (PCR), que constituem o meio de diagnóstico molecular da virose genital.

O segundo fator de risco que se reveste também de importância na gênese das neoplasias cervicais é o comportamento sexual das pacientes acometidas, incluindo-se a idade muito baixa do primeiro coito associado aos múltiplos parceiros sexuais. O primeiro fator parece ser o mais importante e significativo, pois está relacionado às alterações biológicas que ocorrem na cérvix após a puberdade. O colo uterino na adolescência, parece ser especialmente vulnerável ao desencadeamento da carcinogênese. A atividade mitótica aumentada, presente

durante o desenvolvimento fisiológico normal da cérvix durante a puberdade aumenta a suscetibilidade aos carcinogênicos (EDIBIRLI, 1990).

As adolescentes têm uma preponderância de células metaplásicas e colunares na ectocérvice, que são especialmente vulneráveis ao HPV, bem como a outros agentes de transmissão sexual, e assim susceptíveis a alteração neoplásica. Conclui-se que, os fatores de risco comportamentais e biológicos, como o HPV e o HIV, tendem a desempenhar um papel no crescente aumento das anormalidades citopatológicas na adolescente.

2.3 Propedêutica Armada do Colo Uterino

O tripé clássico na avaliação das lesões do colo uterino reside nos achados encontrados em três exames principais: a citopatologia esfoliativa, a colposcopia e finalmente a histopatologia.

2.3.1 Citopatologia oncológica

A citopatologia oncológica cérvico-uterina ou citologia esfoliativa pela técnica de Papanicolaou, se constitui no primeiro exame a ser utilizado na avaliação e prevenção das lesões do colo uterino. Este se reveste de extrema importância como o *screening* desta doença, devendo ser empregado em todas as mulheres com vida sexual ativa, desde a adolescência até o climatério. Este é um procedimento simples, eficaz, objetivo e de baixo custo realizado no período pós-menstrual, com uma técnica de coleta dupla ou seja com a espátula de Ayre na ectocérvice e escovinha endocervical (*cytobrush*), fazendo esfregaços homogêneos em lâminas histológicas e fixadas em solução de álcool absoluto e polietilenoglicol (agente que forma uma película protetora das células) e a seguir coradas pela técnica de Papanicolaou. A eficácia deste exame está sujeita a múltiplos fatores, a saber: a técnica de colheita e o instrumental usado para a mesma; qualidade da fixação e

coloração dos esfregaços; formação profissional e educação continuada dos profissionais que realizam a leitura das lâminas.

Apenas recentemente a idéia de rastreamento para detecção precoce do câncer ganhou ampla aceitação, particularmente com o desenvolvimento das técnicas de citologia esfoliativa iniciadas pelo trabalho pioneiro do Dr. George Papanicolaou (BIBBO, 1997) que, em 1928, relatou que células malignas do cérvix poderiam ser identificadas em esfregaços vaginais. No final da década de 40 as observações de Papanicolaou foram confirmadas por outros cientistas e um ginecologista canadense, Ayre, sugeriu que fossem tomadas amostras diretamente do cérvix com um tipo de espátula ao invés de obtê-las da vagina com uma pipeta como descrito originalmente por Papanicolaou (CIBAS&DUCATMAN, 1996).

Embora o esfregaço de Papanicolaou nunca tenha sido submetido a um estudo controlado, várias evidências o ligavam à prevenção do câncer cervical. Inicialmente, um estudo desenvolvido em British Columbia demonstrou que o emprego da técnica permitiu um decréscimo de 72 % na incidência em British Columbia e de 70% no Kentucky. Segundo: foi encontrada uma correlação entre a cobertura populacional e o decréscimo na mortalidade por câncer cervical. Atualmente, poucos duvidam da importância do exame de Papanicolaou na redução da incidência de câncer cervical. (CIBAS& DUCATMAN, 1996).

Em um estudo de Capurro *et al.* (2002) realizado no Chile, de 1110 cânceres ginecológicos, o de colo uterino foi o mais freqüente, representando 68,19% dos tumores sendo seguido à distância pelo câncer de ovário com 16,35% . Em muitos países da América Latina e Caribe as taxas de mortalidade por câncer cervical se mantiveram inalteradas nos últimos 30 anos (FLISSER *et al.*, 2002).

Tanto o diagnóstico quanto o tratamento dos diferentes tipos de câncer apresentaram expressivos avanços nos últimos 20 anos. No entanto, o diagnóstico precoce e a maior perspectiva de cura ainda representam uma barreira a ser vencida, com esforço envolvendo autoridades governamentais, mídia, população e profissionais de saúde. Campanhas educacionais, visando esclarecer a população da necessidade da detecção precoce da doença, bem como a sensibilização da classe médica para que cada consulta, ainda que direcionada a outra queixa, seja uma oportunidade de prevenção do câncer, constituem meios de aliviar a dura realidade do diagnóstico tardio (Câncer de colo uterino, 2002).

Os editores da *Revista Femina* José Focchi e Edmund Baracat constataram, em 2001, que, para o controle e a prevenção da neoplasia do colo uterino no Brasil, ainda falta estrutura física e são escassos os recursos humanos na rede pública de saúde. Há falta de padronização tanto dos laudos quanto da conduta normativa, bem como dificuldades na complementação diagnóstica com colposcopia e biópsia. Há, portanto, um longo caminho a ser percorrido, pois os índices de aparecimento da doença são inversamente proporcionais aos cuidados preventivos de assistência médica (CÂNCER DE COLO UTERINO, 2002).

2.3.1.1 Terminologia e sistemas para relato de resultados em citopatologia cervical

Papanicolaou desenvolveu um sistema de classificação originalmente pensado para avaliar o grau de risco de uma paciente desenvolver câncer. Neste sistema a Classe I caracterizava a ausência de células anormais; Classe II, a presença de células atípicas sem evidência de malignidade; Classe III, citologia sugestiva, mas não conclusiva para malignidade; Classe IV, citologia fortemente sugestiva de malignidade; Classe V, citologia conclusiva de malignidade (CIBAS & DUCATMAN, 1996). Essa classificação foi usada extensivamente no passado para reportar os achados em citologia cervical, e era baseada no grau de certeza a respeito da presença de células malignas no esfregaço. Tal sistema precedeu o correto entendimento da neoplasia cervical e podia ser facilmente comparado com a terminologia histopatológica (AMA, 1989).

O conceito de lesões precursoras da neoplasia do colo uterino remonta ao fim do século XIX, quando áreas de alterações epiteliais atípicas não invasivas foram identificadas em amostras teciduais adjacentes às neoplasias invasivas (WILLIAM, 1888). O termo carcinoma *in situ* (CIS) foi introduzido em 1932 para indicar as lesões em que as células carcinomatosas indiferenciadas ocupavam a espessura total do epitélio, sem ruptura da membrana basal (BRODERS, 1932). O termo displasia foi introduzido no final dos anos 50 para designar a atipia epitelial cervical intermediária entre o epitélio normal e o carcinoma *in situ* (CIS) descrito por Reagan *et al*, 1953. A displasia recebeu uma categorização adicional em três

grupos: leve, moderada e grave – dependendo do grau de comprometimento da espessura epitelial por células atípicas. Posteriormente, durante muitos anos, as lesões pré-neoplásicas cervicais passaram a ser indicadas segundo as categorias de displasia e CIS, e ainda são amplamente usadas em muitos países em desenvolvimento. Um sistema de classificação dividido em classes distintas para displasia e CIS se tornou cada vez mais arbitrário, baseado nos achados de vários estudos de seguimento com as mulheres portadoras de tais lesões. Observou-se que alguns casos de displasia regrediam, alguns persistiam e outros progrediam a CIS. Uma correlação direta com a progressão e o grau histológico dessas lesões foi verificada. Essas observações levaram ao conceito de um único processo patológico contínuo pelo qual o epitélio normal evolui passando a expressar lesões precursoras epiteliais e posteriormente a neoplasia invasiva. Com base nas observações anteriores, o termo neoplasia intraepitelial cervical (NIC) foi introduzido em 1968 para indicar uma gama de atipia celular limitada ao epitélio. A NIC foi dividida em graus 1, 2 e 3 (RICHART et al., 1968). A NIC 1 correspondia à displasia leve, a NIC 2 à displasia moderada e a NIC 3 à displasia grave e CIS.

Nos anos 80, as alterações anatomopatológicas tais como a atipia coilocitótica ou condilomatosa associada à infecção do Papilomavírus humano (HPV) foram cada vez mais identificadas. Coilócitos são células atípicas com uma cavitação ou auréola perinuclear no citoplasma que indica alterações citopáticas devidas à infecção pelo HPV. Tais observações levaram ao desenvolvimento de um sistema histológico simplificado de dois graus. Assim, em 1990, foi proposta uma terminologia histopatológica baseada em dois graus da doença: NIC de baixo grau que compreendia anomalias compatíveis com atipia coilocitótica e NIC I; NIC de alto grau que compreendia a NIC 2 e 3. As lesões de alto grau foram consideradas como precursoras da neoplasia invasiva (RICHART, 1990).

Em 1988, o Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos realizou um simpósio para propor um novo esquema de registro dos resultados da citologia cervical (RELATÓRIO DO SIMPÓSIO DE NIC, 1989; SOLOMON, 1989; KURMAN *et al.*, 1991). As recomendações deste simpósio e a revisão posterior em um segundo simpósio realizados em 1991 ficaram conhecidas como Sistema Bethesda (TBS). A principal característica do TBS foi a criação do termo lesão intraepitelial escamosa (SIL ou LIE) e um esquema de dois graus que compreendia lesões de baixo grau (LSIL ou LIE-BG) e alto grau (HSIL ou LIE-AG). A classificação de TBS combina

alterações condilomatosas (HPV) planas e NIC de baixo grau (NIC 1) em LSIL, enquanto a HSIL, compreende NIC de alto grau. O termo lesão foi usado para enfatizar que qualquer uma das alterações morfológicas em que se baseia um diagnóstico não identifica necessariamente um processo neoplásico. Embora elaborado para a notificação citológica, o TBS é também usado para informar sobre achados histopatológicos (SELLORS; SANKARANARA *et al.*, 2003).

Em 2001, no esforço de melhorar a comunicação entre citopatologistas e ginecologistas, o Sistema de Bethesda (TBS) sofre nova modificação, as células escamosas atípicas (ASC) são subdivididas em duas categorias: células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US) e células escamosas atípicas-não podendo excluir lesão de alto grau (ASC-H). Esta alteração foi realizada por dois motivos: devido a pobre reprodutibilidade do ASC e pela diferente taxa de NIC associada a ASC e ASC-H. Mulheres com ASC tem 5 a 17% de chance de ter NIC 2 ou 3 confirmada pela biópsia, enquanto aquelas com ASC-H possuem 24 a 95%. Entretanto, o risco de câncer invasivo em mulheres com ASC é baixo (0,1 A 0,2%). Mulheres imunodeprimidas com ASC tem risco aumentado de terem NIC 2 ou 3. Inversamente, mulheres pós-menopausadas com ASC parecem ter menor risco de NIC 2 ou 3 do que pré-menopausadas (PARRELADA; ABG-SP, 2003).

2.3.1.2 Achados citopatológicos nas NICs

Na lesão intraepitelial de baixo grau, LIE-BG ou L-SIL, os critérios citopatológicos utilizados na distinção entre lesões HPVs induzidas e lesões intraepiteliais de baixo grau não são reprodutíveis além de ambas as lesões terem o mesmo comportamento biológico, devendo, portanto serem classificadas no mesmo grupo biológico. As células superficiais mostram um pleomorfismo núcleo-citoplasmático caracterizado por um aumento nuclear equivalente a três vezes a área do núcleo das células superficiais normais; estes são hiper cromáticos e com uma cromatina finamente granulosa (SELLORS *et al.*, 2003).

Na lesão intraepitelial de alto grau, LIE-AG ou H-SIL, o pleomorfismo núcleo-citoplasmático descrito nas L-SIL compreendem 2/3 do epitélio ou todas as camadas do epitélio malpighiano ou escamoso, apresentando redução da

maturação, com perda de volume citoplasmático e aumento do volume nuclear. Os núcleos são hipercromáticos, com cromatina grosseira e distribuição irregular (SELLORS *et al.*, 2003).

2.3.2 Colposcopia

A Colposcopia é um meio de diagnosticar as lesões numa fase pré-clínica da doença, sendo um exame propedêutico de extrema importância na detecção, localização topográfica da lesão e orientação exata para a biópsia. É indicado em todos os casos em que o citológico expresse alterações como NICs 1, 2 ou 3; ASCUS e AGC ou haja sangramento pós-coito ou pós-exame especular, ou ainda na presença de qualquer fator de risco para neoplasia da cérvix. Este procedimento é realizado a nível ambulatorial com um aparelho de alta resolução com oculares de vários aumentos; usa-se o filtro verde com a finalidade de visualizar os vasos típicos e atípicos do colo sem nenhum preparo prévio e o filtro branco para visualizar a ecto e endocérvice num colo previamente preparado com o ácido acético. Este exame é realizado entre o oitavo e décimo quarto dia do ciclo menstrual, fase esta onde ocorre abertura máxima do orifício da cérvix e um muco cervical filante que facilita a visualização das imagens. Após limpeza das secreções cérvico-vaginais com o emprego do soro fisiológico aplica-se a seguir o ácido acético a 3% com a finalidade de reagir com as proteínas intracitoplasmáticas ricas nas células atípicas e finalmente o teste de Schiller com a solução de lugol. Assim, nas áreas acetoreativas ou iodo negativa será realizada biópsia (SELLORS *et al.*, 2003).

2.3.3 Histopatologia

Constitui o exame definitivo, através da análise microscópica dos espécimes oriundos da cérvix pelas peças de biópsias, cirurgias a frio ou de alta frequência.

As neoplasias invasivas do colo uterino são em geral precedidas por uma longa fase pré-clínica da doença. Microscopicamente, isto se caracteriza como uma

gama de eventos que progridem da atipia celular a graus variados de displasia ou neoplasia intraepitelial cervical (NIC) antes da progressão ao carcinoma invasivo. Um bom conhecimento da etiologia, fisiopatologia e história natural da NIC proporcionam uma base sólida tanto para o exame visual como para o diagnóstico colposcópico e a compreensão dos princípios do tratamento dessas lesões.

Histopatologicamente, na L-SIL ou lesões de baixo grau, as alterações caracterizadas por diferenciação anormal, distúrbios da polaridade e estratificação celulares atingem as camadas basais do epitélio cervical, bem como a cariólise e a relação núcleo-citoplasmática alterada sendo em geral na proporção de 3:1. Já nas lesões de alto grau, classificadas como H-SIL, NICs 2 e 3, estas alterações são encontradas nos 2/3 das camadas do epitélio ou mesmo em toda a espessura epitelial, deixando íntegra, apenas a membrana basal. Estas alterações podem regredir, estacionar ou progredir para formas invasoras da doença, dependendo do grau de atipia e dos fatores de risco descritos anteriormente. Daí, a extrema importância de detectarmos as lesões nesta fase pré-clínica da doença (SELLORS *et al.*, 2003).

2.4 Avaliação dos Métodos Diagnósticos

A concordância entre a avaliação citopatológica e os achados histopatológicos assim como as imagens colposcópicas e os resultados das biópsias colpodirigidas estimularam novas pesquisas para melhorar cada vez mais a acurácia destes dois exames propedêuticos.

Numnum e colaboradores (2005), fazem um estudo prospectivo avaliando o “*see and treat*” (“ver e tratar”), em 51 mulheres com H-SIL ao ex. citopatológico. Todas são submetidas a uma avaliação colposcópica segundo os critérios de Reid para afastar invasão. Apenas 16% das pacientes confirmaram L-SIL ou mesmo foram consideradas supertratadas; nenhuma apresentou câncer invasor. Os critérios de Reid ou índice de Reid é uma forma menos subjetiva de usar a colposcopia na diferenciação entre as atipias de baixo e alto grau, na qual são graduados quatro sinais colposcópicos (margem, cor, atipia vascular e captação do iodo), de acordo com três grupos objetivos. Somando os valores atribuídos por todos os sinais, Reid

propõe um índice colposcópico. Este índice, por ser expresso numericamente, reduz a subjetividade da interpretação do laudo colposcópico, além de permitir o seguimento da evolução das lesões e a eficácia de um tratamento instituído com maior objetividade.

Schlecht e colaboradores (2003), acompanharam 2204 mulheres com citologia e PCR-HPV a cada 4-6 meses, durante 8 anos e identificaram prevalência semelhante do HPV oncogênico e de não-oncogênico. Durante esse período, 118 pacientes apresentaram L-SIL; 24, H-SIL e 173, ASCUS. O tempo de progressão é menor e o de regressão maior, quando da persistência com HPV oncogênico. Os autores adotam a conduta de encaminhar apenas as pacientes com H-SIL para colposcopia, evitando biópsias desnecessárias, que interferem na história natural da doença.

A citopatologia cervical tem sido o método universalmente preconizado para o rastreamento das lesões precursoras do câncer do colo uterino. De acordo com um estudo de metanálise realizado por Fahey e colaboradores (1995), foi observado uma sensibilidade de 51% nos exames citopatológicos (número de pessoas verdadeiramente doentes pelas taxas do exame) e uma especificidade de 98% (número de pessoas verdadeiramente saudáveis) pelas taxas do exame .

Diante de tantos esforços empreendidos em nível nacional, estadual e municipal na prevenção das neoplasias cervicais uterinas, sabe-se que os ambulatórios especializados são insuficientes para a cobertura de toda população, num país com limites continentais como o Brasil, ainda temos níveis alarmantes do diagnóstico tardio desta doença. A partir daí foi elaborado o presente trabalho com o intuito de verificar a acurácia da citopatologia e colposcopia diante dos resultados das biópsias colpodirigidas objetivando com isto aumentar a eficácia destes métodos propedêuticos no nosso serviço, pois trabalhamos com uma população de risco: as pacientes referenciadas para o ambulatório de patologia cervical uterina do Instituto Cândida Vargas.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

- Comparar o desempenho da citopatologia oncótica pela técnica de Papanicolaou e a colposcopia como métodos propedêuticos no carcinoma da cérvix com os achados encontrados na histopatologia.

3.2 Objetivos Específicos

- Comparar os achados citopatológicos de lesões intraepiteliais cervicais (L-SIL, H-SIL, ASCUS e AGC) com os achados encontrados na histopatologia.
- Comparar os achados colposcópicos anormais com os resultados encontrados nas biópsias colpodirigidas.

4 MATERIAL E MÉTODO

4.1 Delineamento

Trata-se de um estudo de corte transversal, retrospectivo, analítico, não aleatório, tipo ensaio clínico de validade de teste diagnóstico em que foi utilizada uma metodologia uni e bivariada de controle e análise de variáveis. As variáveis antecedentes (independentes) são os resultados dos exames: citopatologia oncótica pela técnica de Papanicolaou e a colposcopia. Sendo a variável conseqüente ou critério (dependente) o resultado do exame histopatológico.

4.2 Hipóteses

1. As pacientes com o citopatológico alterado (presença de atipias citopatológicas sugestivas de lesões intra-epiteliais de baixo e alto graus, ASCUS, AGC), será confirmado na histopatologia.

2. As pacientes com achados colposcópicos anormais (alterações menores e maiores) concordará com os resultados da histopatologia.

4.3 Participantes

O material utilizado foram de laudos de pacientes atendidas nos ambulatórios da rede pública da grande João Pessoa e do interior do Estado e encaminhados ao serviço de referência do estudo que foi o Instituto Cândida Vargas, no período compreendido entre dezembro de 2006 a agosto de 2007. Foram avaliadas cem pacientes do sexo feminino, com resultados citopatológicos e colposcopia alterados, comparados com os achados histopatológicos.

Critérios de Inclusão: Exame citopatológico alterado e colposcopia com quaisquer alterações maiores ou menores.

Critérios de Exclusão: foram excluídas laudos de pacientes compatíveis com carcinoma invasor, aqueles de mulheres histerectomizadas e/ou ausência de colo uterino.

4.4 Instrumentos

Após a coleta citopatológica realizada pelo autor do trabalho das cem pacientes incluídas, o material foi enviado ao laboratório do Centro do Diagnóstico do Câncer (CDC) para análise microscópica por apenas um citopatologista daquele serviço. Os diagnósticos foram aferidos com base no Sistema Bethesda (TBS). A categorização dessa variável foi a seguinte:

- **Negativo para células neoplásicas** – ausência de células com alterações núcleo-citoplasmáticas sugestivas de processo neoplásico;
- **ASCUS, NIC 1 ou HPV (L-SIL ou LIE-BG)** – presença de lesões intra-epiteliais de significado indeterminados ou mal definidas, de baixo grau de malignidade ou associadas ao HPV;
- **NIC 2, NIC 3 (H-SIL ou LIE-AG), atipias de células glandulares (AGC), carcinoma escamoso invasor e adenocarcinoma** – presença de lesões intra-epiteliais de alto grau de malignidade ou invasivas.

Outra variável da amostra citopatológica foi relacionado a adequabilidade do esfregaço. Quanto a atual nomenclatura para definir a adequabilidade da amostra, estabelece-se o sistema binário:satisfatório e insatisfatório. Portanto, o termo anteriormente utilizado “satisfatório mas limitado” foi abolido. Fatores pré-analíticos e analíticos são analisados. Os primeiros dizem respeito a fatores prévios à análise pelo citopatologista, tais como: a identificação correta da paciente na lâmina em sua parte fosca, e no recipiente (vidro/caixinha), identificação correta da paciente no pedido do médico, devendo constar obrigatoriamente a idade, data da última menstruação, data da coleta, suspeita clínica, achados colposcópicos, eventuais resultados de citológico e histopatológicos anteriores e outros dados clínicos que

facilitem um diagnóstico citopatológico adequado. Os fatores analíticos são quando a lâmina já está com o citopatologista para análise, devendo os esfregaços serem finos, fixados logo após a colheita, deve conter células endocervicais ou da JEC; o número exigido é de dois “clusters” com cinco células cada um. Por outro lado um esfregaço é considerado insatisfatório quando o material é acelular ou hipocelular (<10% do esfregaço); a leitura fica prejudicada quando temos mais de setenta e cinco por cento da lâmina ocupada por sangue, piócitos, artefatos de dessecação, contaminantes e intensa superposição celular (BRASIL: INCA - Nomenclatura Para Laudos Citopatológicos Para Profissionais de Saúde, 2006).

O exame citopatológico do esfregaço do colo de útero foi realizado obedecendo-se ao método de Papanicolaou, cujos passos sequenciais estão descritos a seguir, segundo ordem de execução:

1. Após fixação, transferir as lâminas diretamente para:
 - álcool etílico a 80%
 - álcool etílico a 70%
 - álcool etílico a 50%
2. Lavar em água destilada;
3. Corar com hematoxilina de Harris por seis minutos;
4. Lavar em água destilada;
5. Mergulhar em lavagem branda de solução aquosa de ácido clorídrico a 0,25%;
6. Lavar em água aproximadamente por seis minutos;
7. Lavar em água destilada;
8. Mergulhar sucessivamente em:
 - álcool etílico a 50%
 - álcool etílico a 70%
 - álcool etílico a 80%
9. Corar com Orange G 6 por 1,5 min;
10. Lavar em duas mudanças de álcool 95%;
11. Corar com E A 36 ou E A 50 por 1,5 min;
12. Lavar com três mudanças de álcool a 95%;
13. Desidratar e clarear com uma mistura de álcool e xilol em partes iguais;
14. Mergulhar a lâmina em xilol, empregar o etelan e montar a lamínula



Foto 1 - Instrumental utilizado na colheita citopatológica

O Diagnóstico Colposcópico foi realizado pelo autor do trabalho das noventa e duas pacientes e obedeceu a Classificação Internacional de Barcelona, de 2002, com as seguintes variáveis:

- Normal;
- Alterações menores (epitélio acetobranco tênue, mosaico fino, pontilhado fino, leucoplasia tênue);
- Alterações maiores (epitélio acetobranco acentuado, mosaico acentuado, pontilhado acentuado, leucoplasia densa, vasos atípicos, erosão);
- Suspeita de câncer;
- Insatisfatória (JEC não visualizada, atrofia ou inflamação intensas).

O colposcopio utilizado foi da marca CEMAPO com quatro aumentos, com a utilização do soro fisiológico para limpeza das secreções cérvico-vaginais; a seguir o uso do ácido acético a 3% e finalmente a solução de lugol modificado para a realização do teste de Schiller.



Foto 2 – Colposcópio CEMAPO R utilizado na pesquisa

O Diagnóstico Histopatológico foi realizado por apenas um patologista do CDC e obedeceu a classificação da Organização Mundial de Saúde - OMS, com as seguintes variáveis:

- Sem neoplasia;
- Alterações histológicas compatíveis com infecção pelo HPV - L-SIL – representado por neoplasia intra-epitelial caracterizada pela indiferenciação exclusiva dessas células limitadas ao terço inferior da cervix uterina ou, ainda, pela presença de coilocitose, fenômeno patognomônico da presença do HPV;
- H-SIL, carcinoma epidermóide invasivo, adenocarcinoma e outras neoplasias - considerados como a presença de comprometimento de dois terços das camadas do epitélio da cervix uterina, da sua totalidade sem invasão da membrana basal e de invasão estromal, respectivamente.

Os materiais das biópsias cirúrgicas foram processados no Serviço de Anatomia Patológica do CDC, após fixação em formalina a 10%.

Procedeu-se ao exame macroscópico, ao qual se seguiram as etapas clássicas do processamento histológico: desidratação, impregnação em parafina, microtomia, coloração pela hematoxilina-eosina. Os diagnósticos histopatológicos foram realizados pelos patologistas do referido serviço (CDC).

Além disso, as participantes responderam a um questionário bio-demográfico, caracterizado como uma variável de caracterização amostral, com os seguintes itens:

- **idade** – número de anos completos transcorridos entre a data do nascimento, informada no prontuário, e a data da pesquisa.
- escolaridade
- menarca – informada como tendo ocorrido a primeira menstruação.
- início das relações sexuais
- número de gestações
- número de partos normais e cirúrgicos
- número de parceiros sexuais
- tabagismo
- antecedentes de infecções sexuais transmissíveis
- uso de contraceptivos hormonais

4.5 Procedimentos

Utilizou-se de um procedimento padrão, em que o pesquisador entrevistou o mínimo possível nas respostas dadas pelas participantes, minimizando, assim, a possibilidade de viés de resposta. Os questionários foram aplicados de forma individual. Num primeiro momento, foram passados para as participantes os esclarecimentos sobre o anonimato e sigilo. Foi garantido o caráter voluntário da participação, bem como o respeito às diretrizes éticas que regem a pesquisa com seres humanos de acordo com a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), que regulamenta a pesquisa envolvendo seres humanos. Esta pesquisa foi autorizada pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde (CEP-CCS), da Universidade Federal de Pernambuco, conforme processo n. 260/06, CAAE – 2121.0.000.172-06, registro no SISNEP FR – 111134. Todas as participantes manifestaram seu consentimento por escrito, após receberem amplo esclarecimento sobre os objetivos e as finalidades deste estudo (APÊNDICE A).

Os procedimentos que foram usados nesta pesquisa como a colpocitologia oncótica, a colposcopia e as biópsias são protocolos usados rotineiramente nos ambulatórios de patologia cervical. São técnicas de exames de fácil aplicação, sem efeitos colaterais ou indesejáveis para as mulheres.

Na primeira consulta, as mulheres que se enquadraram aos critérios de inclusão responderam a uma série de perguntas (APÊNDICE B) e foram submetidas a exame clínico cuidadoso, com inspeção dos órgãos genitais externos e região perineal. A seguir foi colhido material para citopatologia oncótica do ecto e endocérvice com a espátula de Ayre e escovinha endocervical, respectivamente.

Após trinta dias da coleta, a paciente retornou com o resultado da citologia e foi submetida a colposcopia. As áreas suspeitas foram biopsiadas com pinça de Gaylor-Medina ou através de alças diatérmicas conectadas a bisturi de alta frequência. Se as lesões fossem extensas e o exame colposcópico insatisfatório ou se houver suspeita de invasão foi indicada conização a bisturi frio.

Todo material obtido das biópsias foi encaminhado ao Setor de Anatomia Patológica do Centro de Diagnóstico do Câncer, para avaliação e diagnóstico. A coloração das lâminas foi realizada pelo método convencional de hematoxilina-eosina (HE). Todos os casos revistos foram analisados pela Dr^a. Maria do Carmo Abreu e Lima, patologista e orientadora deste estudo.

4.6 Análise dos Dados

Foram realizadas estatísticas descritivas, do tipo: frequência e percentual. Utilizou-se o coeficiente *Kappa* que é um teste estatístico de concordância inter e intra-observadores (ou integridade), amplamente utilizado, que corrige por concordância o acaso. O coeficiente varia de +1 a -1. O índice +1 significa que os dois observadores concordam perfeitamente, classificando a todos exatamente da mesma forma, concordando perfeitamente as duas variáveis citopatologia x histopatologia e a colposcopia x histopatologia; o índice 0 (zero) significa que não existe nenhuma relação entre as classificações dos dois observadores, acima da concordância de acasos que seriam esperadas; o índice -1 significa que os dois observadores classificaram exatamente o oposto, se um observador diz SIM, o outro

sempre diz NÃO. Um índice > 0,80 é considerado excelente, entre 0,60 e 0,80 é considerado bom, valores entre 0,40 e 0,60 são considerados regulares e finalmente sendo < 0,40 é considerado ruim.

Avaliou-se o grau de concordância entre os exames citopatológico-histopatológico e colposcópico-histopatológico, calculando-se os indicadores: sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo, as taxas de falsos positivos e de falsos negativos, a acurácia, a razão de verossimilhança do citopatológico e da colposcopia frente as biópsias colpodirigidas. Foram selecionadas apenas noventa e duas mulheres neste estudo, pois das cem pacientes originais, oito delas não retornaram com o resultado da citopatologia inicial..

4.7 Cálculo dos indicadores (RENSHAW, A. *et al.*, 1997)

4.7.1 Sensibilidade

É a capacidade que um teste apresenta de detectar os indivíduos verdadeiramente doentes. Calcula-se pela seguinte fórmula:

$$\text{Sensibilidade (\%)} = \frac{\text{verdadeiros positivos (VP)}}{\text{verdadeiros positivos (VP)} + \text{falsos negativos}} \times 100$$

No presente estudo, foi definido como teste verdadeiro positivo a presença dos diagnósticos de: células escamosas atípicas (Ascus); lesões intra-epiteliais escamosas de baixo grau (LSIL), as quais incluem os diagnósticos de alterações celulares consistentes com infecção pelo papiloma vírus humano (HPV) e displasia leve ou neoplasia intra-epitelial cervical de grau I; lesões intra-epiteliais cervicais de alto grau (HSIL), que incluem os diagnósticos de displasia moderada ou neoplasia intra-epitelial cervical de grau II e displasia grave ou neoplasia intra-epitelial cervical de grau III ou carcinoma *in situ*; carcinoma invasor e adenocarcinoma confirmados pela histopatologia.

Os exames citopatológicos onde não foram diagnosticados lesão cervical, porém com laudo histopatológico de anormalidades no epitélio cervical, foram considerados falsos negativos.

4.7.2 Especificidade

É a capacidade que o teste apresenta de detectar os indivíduos verdadeiramente sadios. Este indicador é calculado através da fórmula :

$$\text{Especificidade (\%)} = \frac{\text{verdadeiros negativos (VN)}}{\text{falsos positivos (FP) + verdadeiros negativos (VN)} \times 100}$$

Para o cálculo da especificidade, considerou-se verdadeiro negativo a ausência de qualquer alteração epitelial, confirmada pela histopatologia.

4.7.3 Valor preditivo positivo

É a probabilidade do resultado positivo do teste, relaciona-se com a doença presente. É calculado a partir da fórmula:

$$\text{Valor preditivo positivo (\%)} = \frac{\text{verdadeiros positivos (VP)}}{\text{verdadeiros positivos (VP) + falsos positivos (FP)} \times 100}$$

4.7.4 Valor preditivo negativo

É a probabilidade do resultado negativo do teste. Calcula-se pela seguinte fórmula:

$$\text{Valor preditivo negativo (\%)} = \frac{\text{verdadeiros negativos (VN)}}{\text{falsos negativos(FN) + verdadeiros negativos(VN)} \times 100}$$

Para o cálculo das taxas de falsos positivos e de falsos negativos utilizaram-se as equações apresentadas por Renshaw , que define :

$$\text{Taxa de falso positivo (\%)} = \frac{\text{falsos positivos (FP)}}{\text{falsos positivos (FP) + verdadeiros negativos(VN)} \times 100}$$

$$\text{Taxa de falso negativo (\%)} = \frac{\text{falsos negativos (FN)}}{\text{falsos negativos(FN) + verdadeiros positivos(VP)} \times 100}$$

4.7.5 Razão da verossimilhança positiva

Ela expressa quantas vezes é mais provável encontrar um resultado positivo em pessoas doentes quando comparado com pessoas saudáveis, calcula-se pela seguinte fórmula:

$$\text{Razão da verossimilhança positivo} = \frac{\text{sensibilidade}}{(1 - \text{especificidade})}$$

4.7.6 Razão da verossimilhança negativo

Ela expressa quantas vezes é mais provável encontrar um resultado negativo em pessoas doentes quando comparado a pessoas saudáveis, calcula-se pela seguinte fórmula:

$$\text{Razão da verossimilhança negativo} = \frac{(1 - \text{sensibilidade})}{\text{especificidade}}$$

5 RESULTADOS

5.1 Dados Biodemográficos

A idade média das pacientes variou de 16 a 60 anos, com uma média de 33,4 anos, com um desvio padrão de 11,15 anos. Trinta e um pacientes eram secundíparas (34%); dezenove primigestas (20,6%); dezessete tercíparas (18,4%); as nuligestas totalizaram 11 pacientes (11,9%); nove pacientes tiveram quatro gestações (9,8%) e cinco mulheres pariram cinco vezes (5,5%) (Tabela 1).

Tabela 1 - Distribuição dos casos quanto a gestação (G) e parturição (P) (frequência e percentual)

Paridade	Frequência	Percentual
G2P2	31	34
G3P3	17	18,4
G1P0	19	20,6
G0P0	11	11,9
G4P4	9	9,7
G5P5	5	5,4
Total	92	100,0

Trinta e sete pacientes (40,25 %) utilizavam anticoncepcional hormonal por mais de cinco anos e a idade média do primeiro coito foi 17,3 anos (desvio padrão 2,61).

O tabagismo, outro dado biodemográfico pesquisado, 70 pacientes nunca fumaram (76,1%); onze fumavam atualmente (12%) cerca de vinte cigarros/dia e outras dez ex-fumantes gerando um percentual de 11% para esta última categoria.

Com relação ao estado clínico das pacientes no momento da primeira consulta, 62 pacientes compareceram com citopatológico alterado (67,4%), dezenove pacientes estavam com colo suspeito (20,7 %) e o restante com colo normal ao exame clínico inicial (Tabela 2).

Tabela 2 - Distribuição das pacientes quanto ao estado clínico na consulta inicial (frequência e percentual)

	Frequência	Percentual
Exame citológico alterado	62	67,4
Colo suspeito	19	20,7
Exame citológico alterado e Colo suspeito	5	5,4
Normal	4	4,3
Outros	2	2,2
Total	92	100,0

5.2 Exame citopatológico

Quanto a adequabilidade da amostra citopatológica, observou-se que 85 exames foram satisfatórios (81,5%) e 07 (18,5%) insatisfatórios (Tabela 3)

Tabela 3 - Distribuição das amostras quanto a adequabilidade do esfregaço citopatológico (frequência e percentual)

Qualidade do esfregaço	Frequência	Percentual
Amostra Satisfatória	85	81,5
Amostra insatisfatória (ausência de cel.endocervicais)	7	18,5
Total	92	100,0

Os resultados da citopatologia, num total de noventa e duas amostras, apresentaram sessenta e cinco deles alterados (70,7%) distribuídos entre ASCUS, L-SIL, H-SIL e as formas invasoras; os normais corresponderam a vinte e sete exames (29,3%).

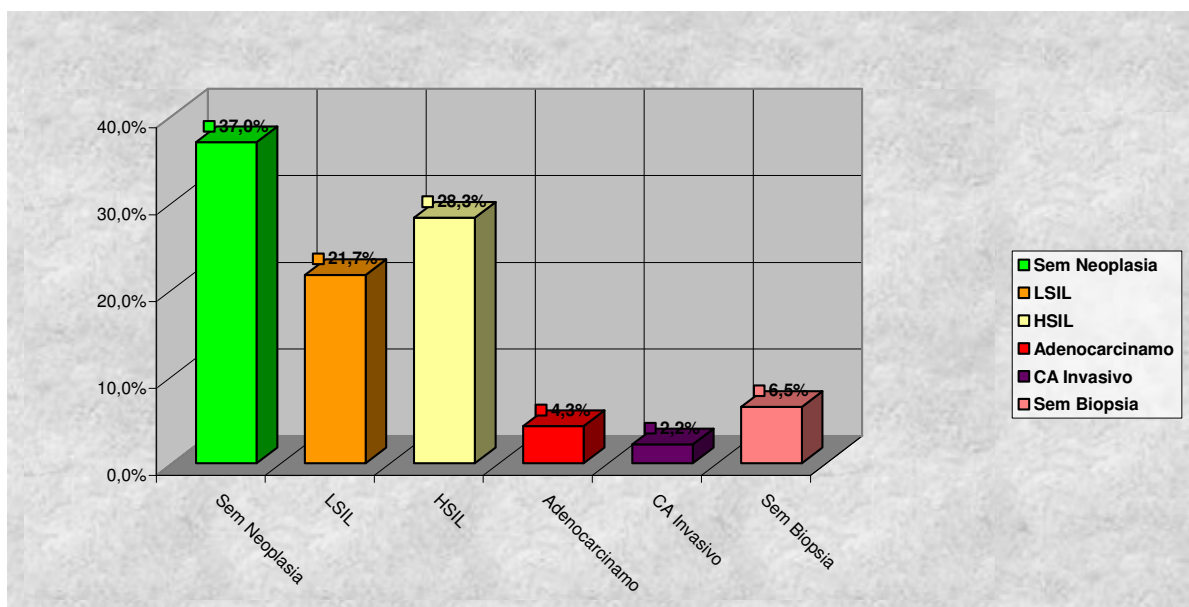


Gráfico 1 – Prevalência de lesões neoplásicas pela citopatologia

5.3 Exame Colposcópico

Com relação ao diagnóstico colposcópico, obtivemos trinta e quatro exames normais (36,9%) e cinquenta e oito alterados distribuídos entre alterações colposcópicas menores, maiores e suspeita de invasão (63,1%) . Entretanto, tivemos dois casos de exames insatisfatórios, por tratar-se de carcinoma endofítico, em pacientes menopausadas com atrofia genital intensa, confirmados posteriormente como carcinoma invasor na histopatologia.

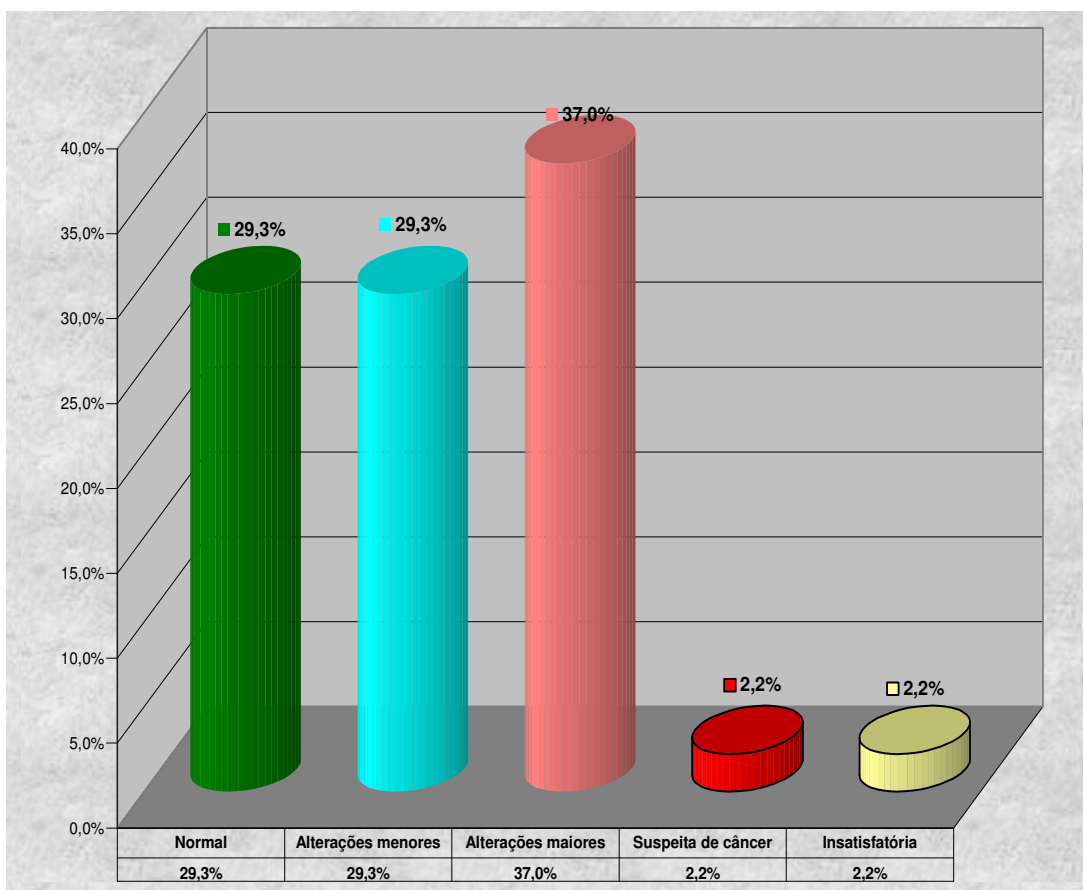


Gráfico 2 – Resultados da colposcopia

5.4 Exame Histopatológico

No exame histopatológico, encontramos trinta e quatro amostras livres de neoplasia (37,0%) e cinquenta e oito com alguma alteração no epitélio cervical (63%). Destes últimos, vinte casos foram considerados L-SIL (21,7%), vinte e seis H-SIL (28,3%), quatro com adenocarcinoma (4,3%), dois carcinoma invasor (2,2%). Seis pacientes não foram submetidas a biópsia (6,5%).

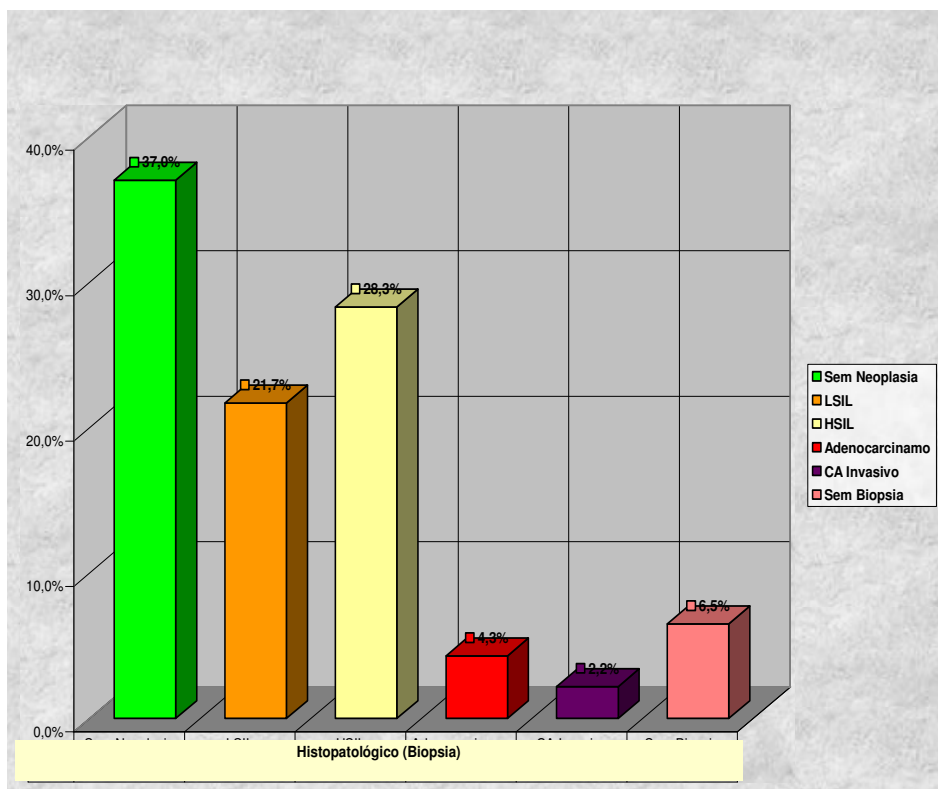


Gráfico 3 – Resultados da histopatologia

Os vinte e seis casos de H-SIL que foram submetidas a cirurgia de alta frequência (CAF) para exérese da zona de transformação atípica, foram confirmados em vinte e quatro amostras e nas outras duas restantes confirmou-se L-SIL apenas.

Quatro pacientes foram submetidas a cone cirúrgico a bisturi frio, justamente as portadoras de adenocarcinoma, as quais foram encaminhadas a unidade terciária (Hospital de Câncer Napoleão Laureano) para seguimento.

A tabela 4 apresenta a concordância entre os diagnósticos citopatológico-histopatológico, onde obtivemos uma maior acurácia da citopatologia frente as biópsias colpodirigidas sobretudo nas lesões de alto graus e nas formas invasoras da doença, categorias estas que apresentaram maior concordância entre os dois exames. Diante destes resultados obtivemos uma sensibilidade de 96,2%; uma especificidade de 69,3%; um valor preditivo positivo e negativo 77,6% e 94,4 respectivamente; razão de verossimilhança+ e - 16,57% e 0,08% e finalmente as taxas de falsos- positivos de 30,6% e de falsos-negativos de 3,7%.

Tabela 4 - Concordância entre o diagnóstico citopatológico e a histopatologia

Citopatológico	Diagnóstico Histopatológico					Total
	Sem Neop.	LSIL	HSIL	CA Invas.	Sem Biop.	
Normal/Inflamatório	19	-	2	-	6	27
ASCUS	8	-	-	-	-	8
LSIL	7	20	8	-	-	35
HSIL	-	-	16	-	-	16
CA Invasor	-	-	-	6	-	6
Total	34	20	26	6	6	92

Concordância observada 0,93 Concordância esperada 0,51 = muito boa
 Índice Kappa=0,86; Z(Kappa)=8,3 e um $p < 0,01$ RV + 16,57 RV – 0,08

A concordância entre a colposcopia e as biópsias colpodirigidas estão representadas na tabela 5, com uma sensibilidade de 88,7%, especificidade de 78,7%, valor preditivo positivo de 84,61%, valor preditivo negativo de 84,09%, razão de verossimilhança + 9,00 e – 0,13 e as taxas de falsos-positivos de 21,27% e de falsos-negativos de 11,29% respectivamente. Vejamos a tabela 5:

Tabela 5 - Concordância entre a colposcopia e a histopatologia

Colposcopia	Diagnóstico Histopatológico				Total
	Sem Neop.	LSIL	HSIL	CA Invas.	
Normal	27	7-	-	-	34
Alterações menores	10	6	-	-	16
Alterações maiores	-	6	30	-	36
Suspeita de câncer	-	-	-	4	4
Insatisfatória	-	-	-	2	2
Total	37	19	30	6	92

Concordância observada 0,89 Concordância esperada 0,50=boa acurácia
 Índice Kappa 0,78; Z(Kappa)=7,5 e um $p < 0,001$
 RV + 9,00 RV – 0,13

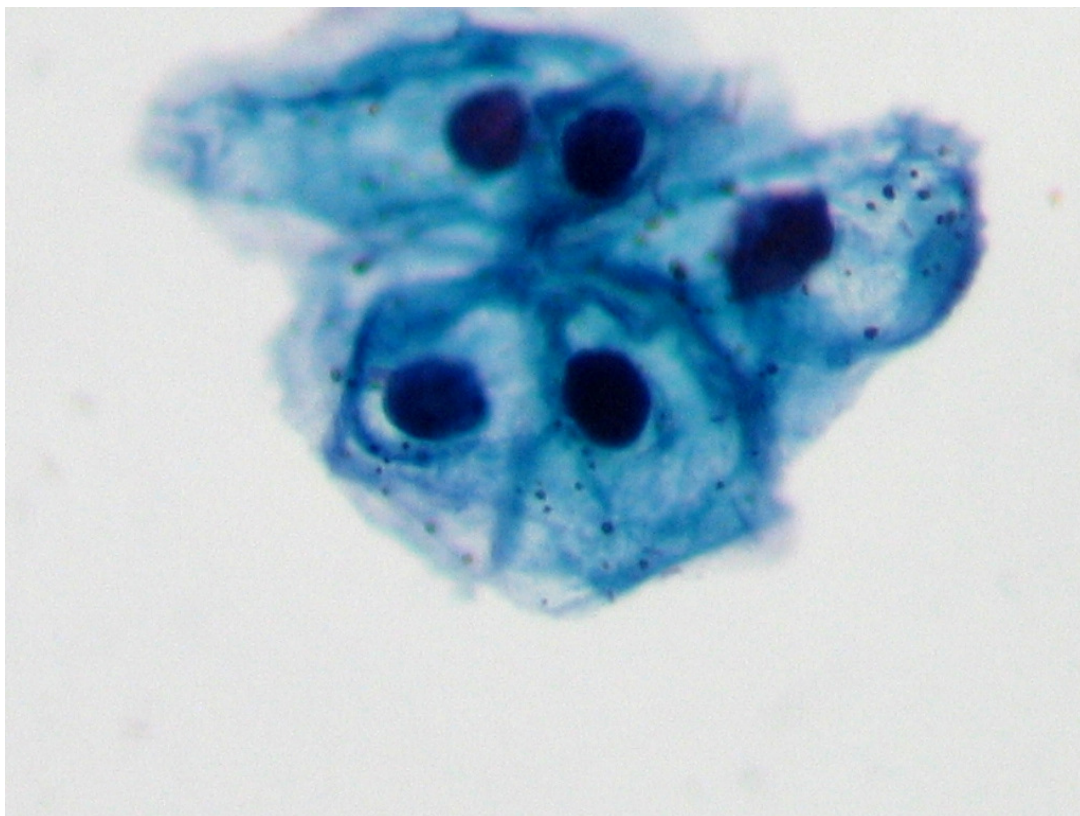


Foto 3 – Esfregaço citológico de lesão intra-epitelial de alto grau. NIC2.

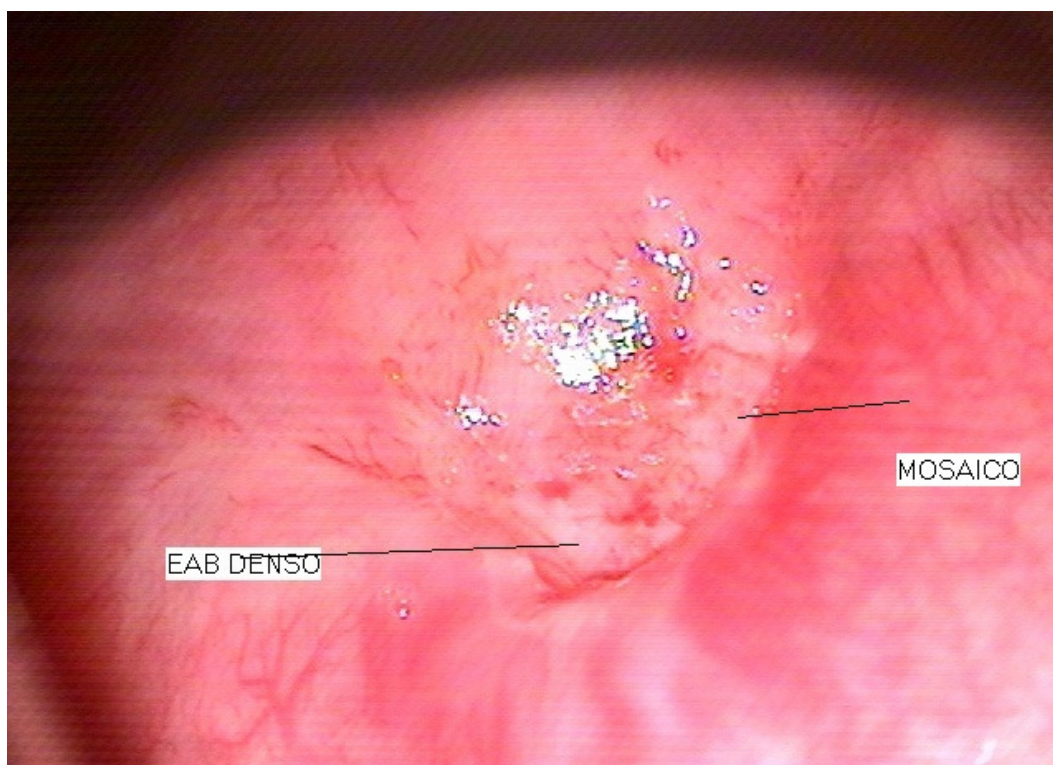


Foto 4 – Detalhe de lesão colposcópica de baixo e alto graus.

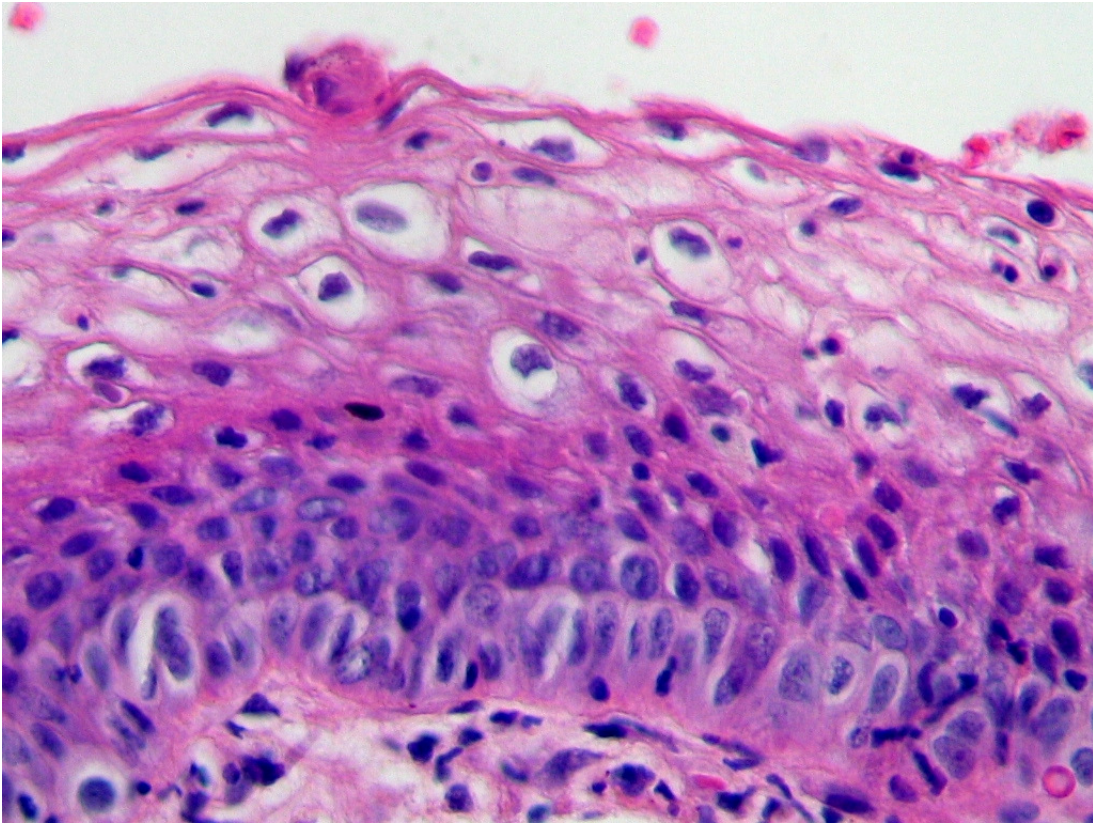


Foto 5 – Corte histológico da cérvix com imagem de NIC 1 e Coilocitose (HE 400x).

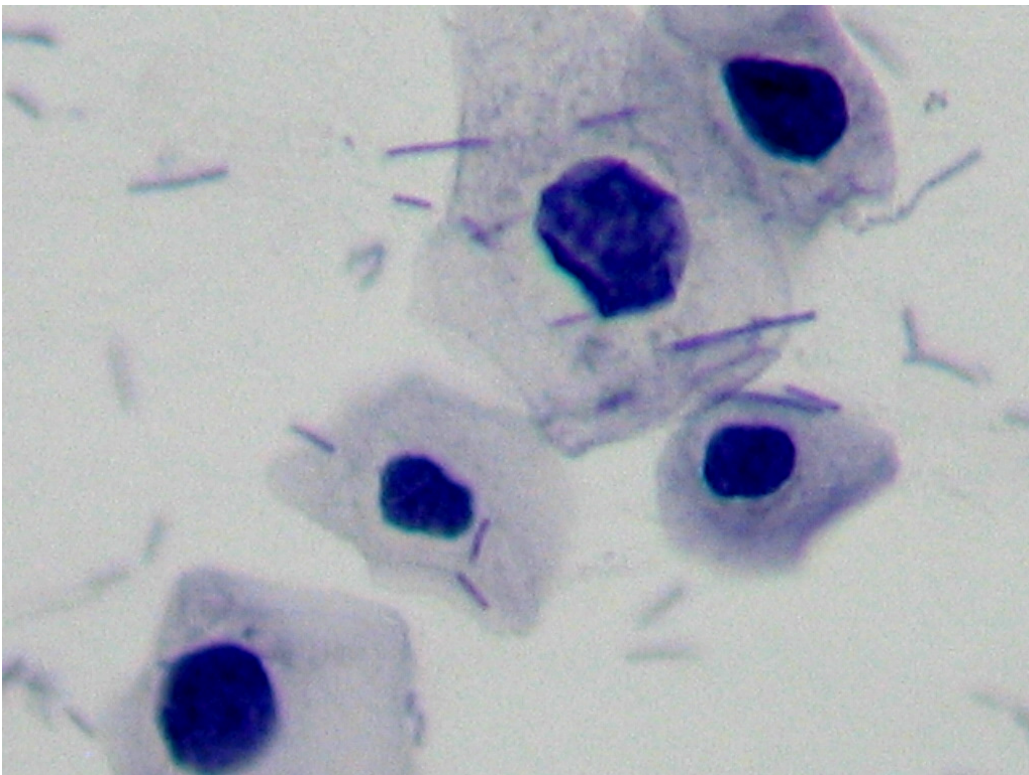


Foto 6 – Esfregaço citológico de lesão de baixo grau – NIC1

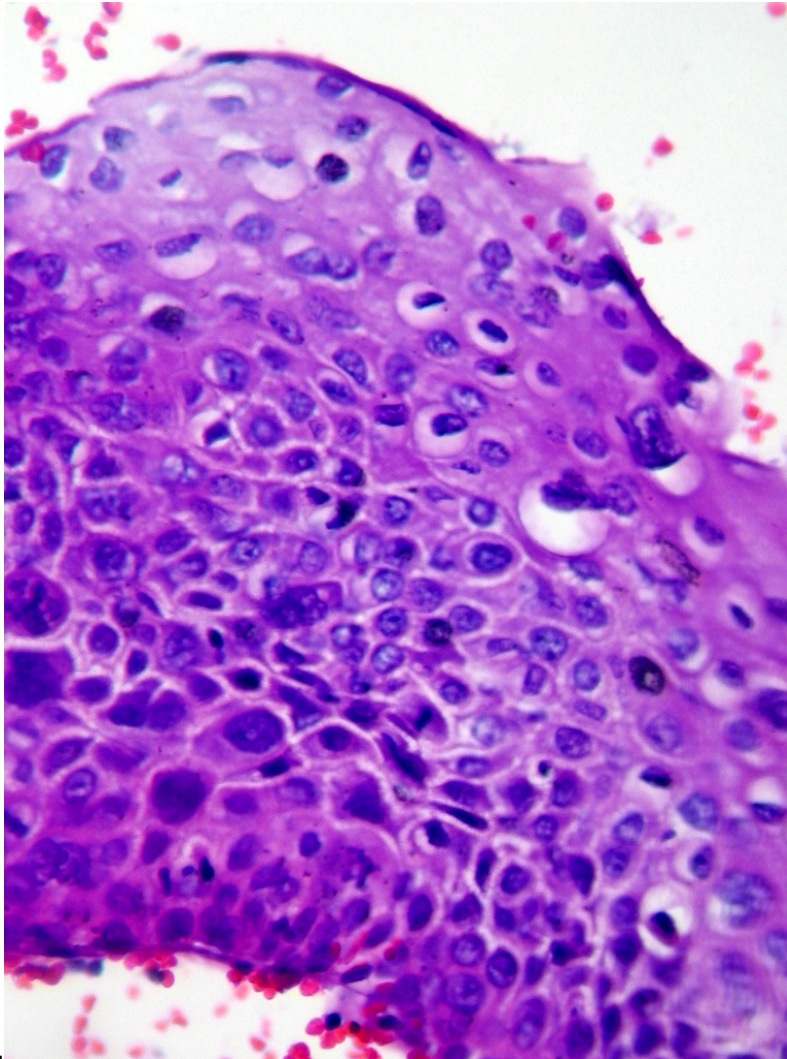


Foto 7 – Corte histológico de lesão de alto grau. NIC2.

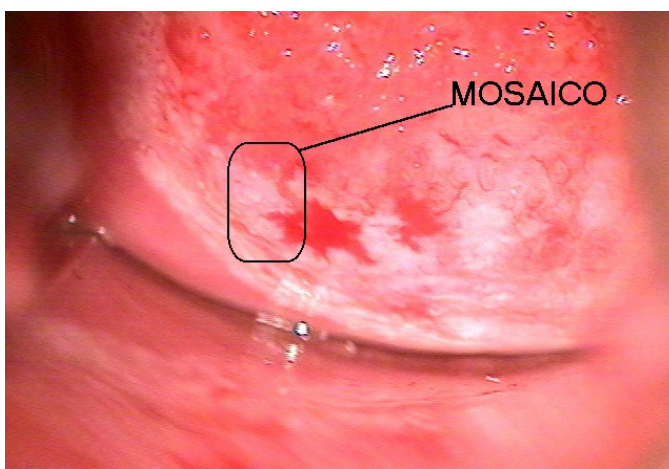


Foto 8 – Detalhe de lesão de alto grau. NIC2.

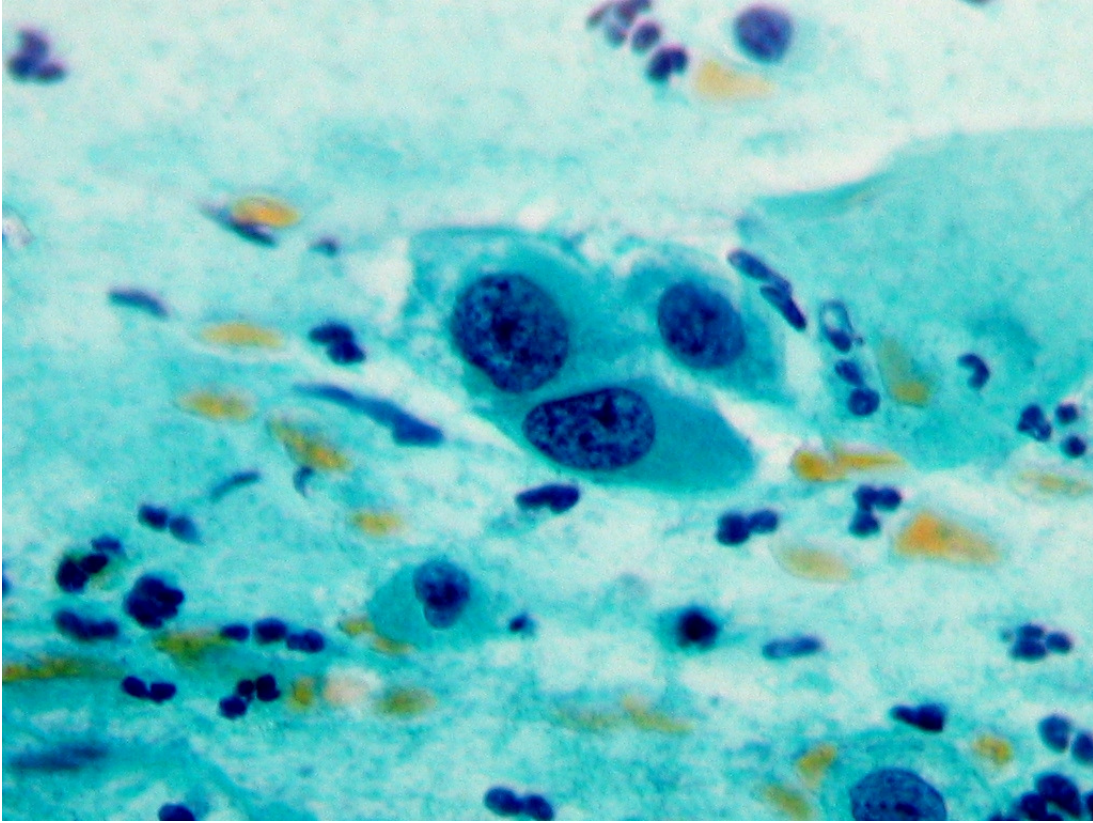


Foto 9 – Esfregaço citológico de lesão de alto grau. NIC3.

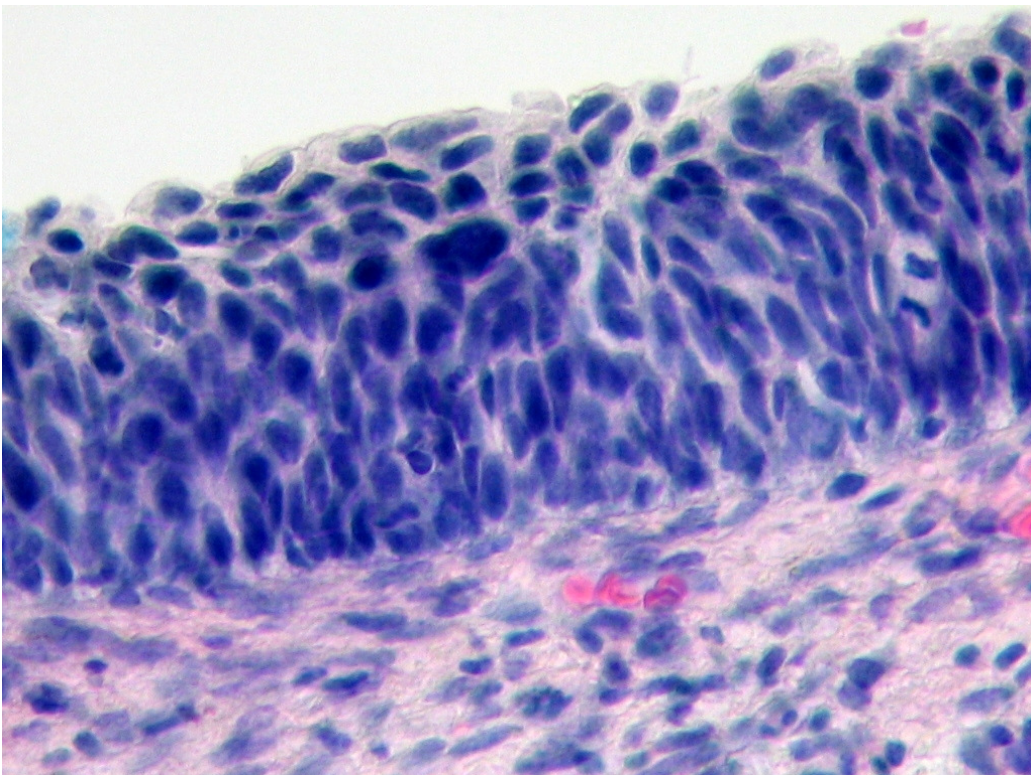


Foto 10 – Corte histológico de lesão de alto grau. NIC3 (400 HE).

6 DISCUSSÃO

Dos fatores de risco das neoplasias uterinas, o tabagismo, único fator não sexual fortemente correlacionado com a displasia cervical, teve frequência menor que a referida nas estatísticas americanas (US PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE, 2003). Isto pode refletir variações nos fatores de risco nas diferentes regiões geográficas, devido à mudança de hábitos locais, o que recomenda novos estudos. Dos antecedentes sexuais, como a idade média do primeiro coito, ou coitarca foi de 17 anos na maioria das pacientes estudadas, é preocupante por indicar que estiveram expostas precocemente aos fatores de risco para a neoplasia cervical.

A sensibilidade da citopatologia no nosso estudo foi muito alta (96,2%), com um Índice *Kappa* 0,86, *Z(Kappa)* 8,3 e um $p < 0,01$, índices considerados excelentes na acurácia de um exame.

Isto significa que as pacientes com resultados positivos, praticamente todas as pessoas doentes seriam detectadas, pois o teste foi muito sensível, mas muitas pessoas seriam diagnosticadas falsamente como doentes. A taxa de falsos positivos foi baixa (5,56%). Isto levaria algumas pacientes com diagnósticos suspeitos a prosseguirem em outros exames, mais invasivos, acarretando custos desnecessários, além do potencial caráter iatrogênico que esta ação poderia assumir para muitas pacientes.

No universo de noventa e duas pacientes do nosso trabalho, tivemos uma concordância de 93,4% entre a citopatologia e a histopatologia; a colposcopia apresentou uma concordância com as biópsias de 89,13%.

Estes níveis estão acima do encontrado na literatura internacional, os estudos de Heatlley e colaboradores (1998) e de Parham e colaboradores (1991) encontraram níveis de concordância entre a citopatologia e as biópsias colpo-dirigidas de 49% e 55% respectivamente, e, concluíram ser a análise da histologia o método mais preciso para a estimativa do grau de lesão intra-epitelial.

A sensibilidade da colposcopia foi de 88,7%, com um Índice *Kappa* 0,78, *Z(Kappa)* 7,5 e um $p < 0,01$. Estes valores nos mostra que o método identificou alterações com eficiência e muita propriedade diagnóstica, entretanto estes níveis estão um pouco acima dos padrões internacionais. Nos estudos de Parham e

colaboradores (1991) e Maziah e colaboradores (1991), a especificidade foi de 75,5%. Isto significa que a colposcopia acertou mais do que errou nos diagnósticos. Este valor é difícil de ser questionado, uma vez que as alterações classificadas pela colposcopia, não tem uma relação direta com a histopatologia como tem a citologia. Quando associou os resultados da citologia e da colposcopia, a sensibilidade aumentou para 96,2%. Reafirma-se mais uma vez que o papel da colposcopia quando associado a citologia, têm uma excelente sensibilidade e especificidade no diagnóstico das lesões precoces da cérvix uterina.

Segundo Obweseger & Brack (2001), a concordância em seus estudos foi de 91% para as lesões de alto grau. No nosso trabalho, tivemos 63,3% dos casos correlacionados com os resultados normais/inflamatórios, 16,6% para as lesões de baixo grau, 48,4% para as lesões de alto grau e 100% para as formas invasoras da doença. Confirma-se então que a acurácia maior da colpocitologia reside nas lesões de alto grau e nas formas invasoras das neoplasias do colo uterino.

Quanto aos casos insatisfatórios da amostra citopatológica, os resultados mostraram que não há grandes diferenças na qualidade do esfregaço citológico, classificado de acordo com o Sistema Bethesda (TBS). Ao analisarmos os casos insatisfatórios, percebemos que a quase totalidade da limitação do exame, foi a ausência de células endocervicais, elementos representativos da zona de transformação do epitélio do colo uterino, correspondendo a sete casos (18,5%).

Com relação a especificidade da citopatologia tivemos percentuais de 69,3%, portanto níveis altos de acurácia do exame. Este indicativo epidemiológico significa o número real de pessoas sadias em relação as taxas da colpocitologia e os casos falsos negativos (JONES *et al.* 1996).

A taxa de falsos negativos foi mínima (3,7%), e ocorreu devido a classificação de casos L-SIL e ASCUS como negativos, podendo ser atribuída a três tipos de erros: de amostragem, no rastreamento e na interpretação do esfregaço (RENSHAW, 1997). Mais da metade de todos os resultados falsos negativos é atribuída à amostragem inadequada (GILL, 1997). Um erro de amostragem ocorre quando as células de uma lesão não estão presentes no esfregaço cérvicovaginal. Como não houve revisão citológica dos casos falsos negativos, não há como saber que tipo de erro ocorreu. Por outro lado, a subjetividade da interpretação dos casos de L-SIL na histopatologia, vem sendo feita uma clara distinção entre artefatos de natureza reacional/irritativa e L-SIL.

Quanto aos resultados falsos positivos (30,6%), apesar de ser esperado que eles sejam quase que exclusivamente devidos ao erro de interpretação do esfregaço, alguns autores já relataram que, ao reexaminarem suas lâminas, presumiram que havia erro na amostragem da biópsia, pois a revisão dos esfregaços confirmou a presença de lesão cervical, indicando que a biópsia não foi representativa da lesão (JONES, 1996). A falta da acurácia na biópsia cervical ocorre principalmente para detectar lesões de graus mais leves (DIBONITO, 1993).

A sensibilidade da colposcopia encontrada em nosso trabalho foi de 88,7%, estando um pouco abaixo do observado na literatura internacional (96%), segundo Tuon & Bittencourt (2002). Este valor de correlação em nosso estudo poderá ter ocorrido pela discrepância das lesões classificadas como alteração colposcópica menor. Há uma tendência dos colposcopistas em diagnosticá-las como negativas, e isso pode ter implicações muito sérias no tratamento destas pacientes. Este erro no diagnóstico das lesões de baixo grau continua cada vez mais sério à medida que estas se tornam o tipo histológico mais frequentemente encontrado nas populações atuais (RONCO *et al.*, 2007). Nestes casos deveremos lançar mão de testes biomoleculares para a tipagem do HPV, o que aumenta a eficácia da investigação cervical-uterina. Estes testes caracterizam-se por identificar e detectar o subtipo de HPV em alto e baixo risco. Sendo as lesões de baixo grau, as de maior dificuldade diagnóstica e terapêutica, a identificação do subtipo do HPV seria importante nestes casos (ANDERSON *et al.*, 2007). Portanto, cada vez mais os testes biomoleculares estão na rotina dos ginecologistas e patologistas para aumentar a eficácia destes exames.

Mesmo durante a colposcopia a falha da biópsia em detectar a lesão pode ocorrer devido à localização das lesões em áreas de difícil amostragem, tal como no interior do canal cervical, ou mesmo naquelas mulheres menopausadas, com a JEC de difícil visualização.

Olarte e colaboradores (1995), avaliaram 559 pacientes submetidas a primeira colposcopia, para os quais 441 biópsias foram analisadas. A sensibilidade da colposcopia frente às biópsias é de 94% e a especificidade de 46%.

Ciotti e colaboradores (2004), avaliaram 224 pacientes com ASCUS e H-SIL ao teste de Papanicolaou, com nova citologia, colposcopia, biópsia e PCR-HPV. Referem que a colposcopia significativa está associada a H-SIL e HPV-teste, com especificidade de 92%.

Portanto deve-se levar em consideração a qualidade do exame histopatológico, pois a comparação do exame citopatológico com a biópsia cervical continua sendo um importante elemento de avaliação de qualidade em muitos laboratórios, onde a histologia é considerado o teste padrão para a correlação citohistopatológica (TRITZ, 1995).

Além disso, o ponto de corte estabelecido para delimitar os resultados positivos daqueles negativos terá grande influência na sensibilidade e especificidade do exame citopatológico e colposcópico. Os níveis de sensibilidade e especificidade variam quando são eliminados os resultados de ASCUS e LSIL e considerados somente os de HSIL, carcinoma invasor e adenocarcinoma como pontos de corte para delimitar os resultados positivos.

Alguns autores consideram resultados positivos os diagnósticos de HSIL, carcinoma invasor e adenocarcinoma, e justificam a eliminação dos diagnósticos de LSIL e ASCUS pelo fato destas lesões, geralmente, não serem confirmadas histopatologicamente, sugerindo-se, na maioria das vezes, somente o seguimento citopatológico, pois estas lesões podem regredir espontaneamente num período de seis a dezoito meses, conforme alguns autores descritos anteriormente..

Ao diminuir ainda mais o ponto de corte, considerando-se os diagnósticos de carcinoma invasor e adenocarcinoma como critério para delimitar resultados positivos, a sensibilidade diminui para 50% e a especificidade aumenta consideravelmente para mais de 90%. Isto significa que o teste seria considerado muito específico, mas muitas pessoas com a doença não seriam detectadas utilizando-se este ponto de corte, ou seja, a taxa de falsos negativos seria maior. Porém o teste, neste caso, conseguiria excluir praticamente todas as mulheres que realmente não tinham a doença. A taxa de falsos positivos seria mínima.

Como foi apresentado, o fato de variar o ponto de corte para o rastreamento das lesões cervicais faz mudar os níveis de sensibilidade e especificidade do teste. Isto mostra como é difícil contrabalançar estes dois indicadores e que ambos, raramente, serão de 100 %, o que seria considerar perfeito o exame citopatológico. Entretanto, como o propósito do teste é detectar precocemente as lesões pré-neoplásicas e as neoplasias malignas do colo uterino, utilizando, deste modo, como critério para teste positivo, a presença de qualquer alteração no epitélio cervical, a sensibilidade encontrada foi excelente.. Um exame altamente sensível deve ser o

teste de escolha num programa de rastreamento do câncer cervical na população feminina, em que se desejam detectar todos os casos positivos de lesões cervicais.

Os valores preditivos do teste foram calculados a partir dos resultados presentes nas tabelas 4 e 5, onde os casos positivos foram definidos como quaisquer tipo de alteração epitelial. No entanto, estes valores referem-se somente à população estudada ($n=92$), ou seja, as pacientes atendidas no Instituto Cândida Vargas, o exame citopatológico havia sido confirmado histopatologicamente, segundo o critério estabelecido.

A sensibilidade e a especificidade do teste são propriedades exclusivas do teste diagnóstico e não variam consideravelmente, a não ser por mudanças na técnica ou por erros na sua aplicação (PEREIRA, 1995), ao passo que os valores preditivos dependem, além destes indicadores, da prevalência da doença na população que está sendo testada, ou seja, do número de casos positivos existentes na população total definida em um determinado ponto do tempo.

Segundo Fletcher e colaboradores (1991): “resultados positivos, mesmo de um teste muito específico aplicado em populações de baixa prevalência da doença poderão ser, em grande parte, falsos positivos. O mesmo acontece em populações com alta prevalência da doença, em que resultados negativos de um teste, mesmo considerado de alta sensibilidade, poderão ser falsos negativos quando aplicados em uma população com grandes chances de ter a doença”.

A população estudada não é representativa da população de João Pessoa e região, por constituir uma amostra dos serviços do local do estudo (ICV), para onde são encaminhados os casos mais graves da doença. Desta forma, a prevalência da doença é alta e não corresponde à verdadeira prevalência da doença na população à qual o teste deverá ser aplicado na prática. A prevalência de resultados positivos obtida pela aplicação do teste em uma determinada população, principalmente numa população selecionada como a do presente estudo, não é sinônimo de prevalência da doença na região onde foi feito o estudo (PEREIRA, 1995).

Esse resultado não invalida o uso do valor preditivo como indicador de qualidade do exame citopatológico, porém ele deve ser analisado dentro do contexto da população estudada, tendo-se em vista a prevalência da doença na mesma.

No grupo das pacientes estudadas, para as quais o risco de câncer cervical foi aumentado pela ação conjunta do início precoce do intercuro sexual e do aumento do número de parceiros sexuais, o tabagismo, único fator não sexual

fortemente correlacionado com a displasia cervical, teve frequência menor que a referida nas estatísticas americanas (US PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE, 2003). Isto pode refletir variações nos fatores de risco nas diferentes regiões geográficas, devido à mudança de hábitos locais, o que recomenda novos estudos (SIERRA-TORRES; TYRING, 2003).

Em relação aos métodos de prevenção do câncer do colo uterino no Brasil, há a necessidade de uma conduta mais objetiva. Uma opção barata e simples, apesar de ainda não haver critérios rígidos, a inspeção visual com ácido acético sem magnificação, como método alternativo associado ao índice de Reid, que tem demonstrado sensibilidade semelhante à citologia.

Em 2003, a PAHO fez uma análise da situação do câncer cervical na América Latina e no Caribe. Mostrou que 74.855 mulheres da América Latina morreram de câncer cervical entre 1996 e 2001, onde 50.032 mortes ocorreram em mulheres na faixa etária extremamente produtiva, entre 25 e 64 anos de idade, consequência de recursos humanos inadequados e mal treinados, programas de controle do câncer não integrados e descoordenados, ausência de planos e políticas nacionais de saúde, fracos sistemas de informações e equipamentos insuficientes.

A introdução da vacina profilática contra o HPV deverá desencadear um grande impacto na redução do câncer cervical (MUÑOZ, 2002), mas este progresso só será efetivo entre 10 a 15 anos. Até lá, sugere-se a inspeção visual com ácido acético a 5% sem magnificação, associada à análise dos fatores de risco como métodos de triagem, por serem simples, baratos e poderem ser realizados por técnicos capacitados.

Não há dúvida que, pelo emprego de tripé clássico (citologia, colposcopia e histopatologia) e com investimento no SUS e na capacitação dos profissionais, haveria uma redução dos altos índices de falsos negativos da citologia oncológica. No entanto, pela grande expansão territorial do Brasil, vem mostrando no decorrer desses anos, que não é fácil implantar um programa deste num país onde existem diferenças econômicas marcantes, sem solução a curto prazo.

No Brasil, dada a diversidade de condições, esse processo de diagnóstico e tratamento é extremamente dificultado. Na Região Norte, cortada por rios, o deslocamento da população, duas, três ou mais vezes, é inviável. No Nordeste brasileiro, os recursos sócioeconômicos são escassos e o nível de escolaridade é baixo, o que reduz o poder de compreensão da população. A avaliação através de

um método simples de triagem e que encaminhe para conduta definitiva, minimizaria estas idas e vindas.

A realização do exame citopatológico tem sido reconhecida mundialmente como uma estratégia segura e eficiente para a detecção precoce do câncer de colo na população feminina e tem modificado efetivamente as taxas de incidência e mortalidade por este câncer, principalmente quando associados a colposcopia e a histopatologia no diagnóstico morfológico das lesões cervicais.

Os indicadores usados na acurácia do exame citopatológico são influenciados, como foi visto, por vários fatores que dizem respeito tanto ao procedimento citopatológico quanto ao histopatológico. O controle de qualidade destes dois procedimentos, como também a avaliação de qualidade nos laboratórios através da correlação citohistopatológica, são essenciais para garantir a sensibilidade e a especificidade do exame de Papanicolaou.

No entanto, para garantir o êxito na detecção precoce e no tratamento das lesões cervicais, outros fatores são importantes, além da necessária acuidade diagnóstica do exame citopatológico, como a cobertura do teste entre a população feminina; a proporção de mulheres rastreadas em cada faixa etária, principalmente a de maior risco do ponto de vista epidemiológico; a periodicidade adequada na realização do exame citopatológico; a eficiência do diagnóstico e um adequado seguimento terapêutico das mulheres para eliminar as lesões cervicais.

Acima de tudo, o sucesso no rastreamento e controle do câncer de colo uterino dependerá da reorganização da assistência integral às mulheres nos serviços de saúde; da capacitação dos profissionais de saúde; do aumento dos recursos humanos e insumos financeiros destinados a esta área e da implementação efetiva de políticas públicas que resgatem os princípios da universalidade, hierarquia e integralidade presentes no Programa de Atenção Integral à Saúde da Mulher.

7 CONCLUSÕES

Houve concordância estatisticamente significativa ao comparar os resultados dos exames citopatológicos anormais com os achados histopatológicos, com uma dispersão mínima, cuja acurácia maior foi atribuída às lesões de alto grau e as formas invasoras da doença.

A prevalência dos diagnósticos de ASCUS ou seja oito casos das amostras (8,7%), encontrados na colpocitologia, foram confirmadas em apenas três casos de L-SIL nas biópsias destas pacientes. Assegura-se mais uma vez pela literatura internacional, a correspondência em apenas 5 a 17% dos casos destas atipias, caracterizadas por alguma alteração no epitélio cervical.

A colposcopia foi menos concordante com a histopatologia do que a citopatologia, entretanto tivemos níveis semelhantes de concordância como a citopatologia, sobretudo nas lesões de alto grau e nas formas invasoras da doença, assegurando-se mais uma vez que a associação dos dois exames são de extrema importância no rastreio e acompanhamento diagnóstico das pacientes com lesões pré-malignas e invasoras da cérvix uterina.

REFERÊNCIAS

ANDERSON, C. E. , *et al* – Human pappiloma virus squamosus carcinoma of the head and neck:a study of cases in south east Scotland – **J Clin Pathol**;60(4):439-41,2007 Apr.

BICALHO, S. M.; ALEIXO, J. L. M. – **Programa “Viva-mulher”, programa de controle do câncer cervical uterino e de mama**, Ministério da Saúde, Rio de Janeiro, 1997.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer INCA. **Estimativas de incidência e mortalidade por câncer no Brasil**, 2001.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional do Câncer. **Nomenclatura para laudos cervicais e condutas preconizadas: Recomendações para profissionais de saúde - 2. ed.** – Rio de Janeiro: INCA, 2006.

CAMPISI, G. *et al.*, Human papillomavirus: its identity and controversial role in oral oncogenesis, premalignant and malignant lesions (review)- Department of Oral Sciences, University of Palermo, Palermo, Italy, *Int J Oncol*;30(4):813-23, 2007 Apr.

CÂNCER no BRASIL: presente e futuro. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v.50, n.01, 2004.

CÂNCER do colo uterino. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 4, 2002

CAPURRO , I. V. ; ROJO, J. A E. *et al.* Programa de Deteccion y Control de Cancer de Cuello Uterino en Serviço de Salud Araucania Sur. **Revista Chilena de Obstetricia y Ginecologia, Santiago**, v 67, n 2, 2002.

CIBAS, E. S. ; DUCATMAN, B. S.; **Cytology : Diagnostic Principles and Clinical Correlates**. W. B. Saunders Company, 1996.

CIOTTI, M. , *et al.*, Human Papillomavirus (HPV) testing in the management of women with abnormal Pap smears. Experience of a colposcopy referral clinic. **Eur. J Gynecol Oncol**, v.25, n.5, p.577-584, 2004.

Declaração de Helsinque III sobre os princípios éticos para pesquisa em seres humanos - [Acessado – 05/2006] Disponível : <www.ibemol.com.br /> declarações Helsinque.

DIBONITO, L.; Cervical cytopathology; an evaluation of its accuracy based on cytohistologic comparison. **Cancer**, v.72,p. 3002-6, 1993. [Medline].

DORES, G B.; Correlação entre métodos morfológicos e biomoleculares no diagnóstico das lesões induzidas pelo HPV. **ABG – Capítulo São Paulo**. Disponível < http://www.cervicolp.com.br/artigos_de_atualizacao>Acessado em 20/07/2006.

FAHEY, M. T.; IRWIG, L; MACASKILL,P. – Meta-analysis of Pap teste accuracy – **Am. J. Epidemiol.**, v 14, n. 1, p 680-9, 1995.

FERENCZY, A. Cervical intraepithelial neoplasia. In: **Pathology of the female genital tract**. A. Blaustein (Ed.) Springer, New York, Heidelberg, 1977.

FLETCHER, R. H. *et al.* **Epidemiologia clínica**. Porto Alegre: Artes Médicas, 1991.

FLISSER, A . ; GARCIA-MALO, F. ; LOSANGELES, M. ; DONCEL, S. *et al.*, **Implementation and Evaluation of a National External Quality Control Program for Cervical Cytology in Mexico**, Cidade do México, v 44, n 5 , 2002.

FOCCHI, J; RIBALTA, J C L. ; Câncer de Colo Uterino : importância, epidemiologia e fatores de risco. **Tratado de Ginecologia**. 3. ed. São Paulo: Roca, 2002.

FONSECA, J. S.;MARTINS, G. A ; **Curso de Estatística** – 5. ed. – São Paulo : Atlas, 1994.

GILL, G. W. Pap smear risk management by process control. **Cancer Cytopath.**, v 81 (4): 198-211, 1997.

HEATLEY, M. K.& BURY,J.P.. The correlation between the grade of dyscaryosis on cervical smear, grade of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) on punch biopsy and the final histological diagnosis on cone biopsies of the cervix. **Cytopathology** 1998; 9:93-9. [Medline].

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER ; Ministério da Saúde. **Estimativa 2006 : incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro (Brasil) : INCA ; 2005.

JONES, B. A. & NOVIS, D.A. Cervical biopsy-cytologic correlation: a college of American pathologists Q-Probes study of 22439 correlations in 348 laboratories. **Arch. Pathol. Lab. Méd.**, v120 (6): 523-31, 1996.

KEMP, C G M., FOCCHI, G .; SAKANO, CELLIA.; MARTINS, N V .; **Citopatologia da neoplasia intraepitelial cervical** - São Paulo – Disponível < http://www.cervicolp.com.br/artigos_de_atualizacao. > Acessado 29/06/2006.

KURMAN R J; NORRIS, H J; WILKINSON E : Tumors of The Cervix, Vagina and Vulva. **Atlas of Tumor Pathology**, AFIP, 1992.

MAZIAH, A M *et al.*, Comparative study of cytologic and colposcopic findings in preclinical cervical cancer. **Malays J Pathol** 1991; 13:105-8 [Medline].

NETO, A R *et al.* ; Avaliação dos Métodos Empregados no Programa Nacional de Combate ao Câncer do Colo Uterino do Ministério da Saúde. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia** – v. 23, n. 4, p. 209-216, 2001.

NUMNUM, T. M. *et al.*, A prospective evaluation of “see and treat” woman with high-grade intraepithelial neoplasia Pap smear results: is this an appropriate strategy? **J Lower Genital Tract Dis**, v. 9. p. 2-5, 2005.

OBWEGESER, J. & BRACK, S. – Does Liquid-Based technology really improve detection of cervical neoplasia? **Acta Cytol.**, 45:709-1, 2001.

OLART, G., *et al.*, detection precoc del Cancer de Cuello Uterino poscopia- Informe de 559 casos. **Rev. Colomb. Obstet. Ginecol.** V. , n. 3, p. 201-204, 2005.

PAHO. Pan American Health Organization. **Visual inspection of the uterine cervix acetic acid (VIA): a critical review selected articles.** Washington, D.C.: PAHO, 2003. 82 p.

PARELLADA, C. I.; **Atualização 2001 do Sistema Bethesda – Significado Clínico : ASCUS e AGUS.**

PARHAM D. M. *et al.*, The cytological prediction of cervical intraepithelial neoplasia in colposcopically directed biopsies. **Cytopathology** 1991; 2:285-90 [Medline]

PARRA FILHO, DOMINGOS. **Apresentação de trabalhos científicos:** monografia, TCC, teses e dissertações / Domingos Parra Filho e João Almeida Santos. 3ª edição. – São Paulo : Futura, 2000

PEREIRA, M. G. ; Aferição dos eventos, **In : Epidemiologia: teoria e prática.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1995, cap. 17.

PINHO, A. A.; MATTOS, M.C.F.I. – Validade da citologia cervicovaginal na detecção de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas de colo uterino, **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, vol. 38 nº3, Rio de Janeiro JULHO 2002.

PITOLLI, E. T. *et al.*, Revisão de esfregaços cervicais negativos em pacientes com lesões intra-epiteliais de alto grau – **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, v. 39, n.3, Rio de Janeiro, jul/set 2003.

REAGAN, J.W., SEIDERMANN, I. L., & SARACUSA, Y. (1953) The cellular morphology of carcinoma in situ and dysplasia or atypical hyperplasia of the uterine cervix. **Cancer**, 6, 224-235.

REINIS, M., *et al.*, Immunization with MHC classI-negative but not-positive HPV16-associated tumour cells inhibits growth of MHC class I- negative tumours – Institute of Molecular Genetics, Academy of Sciences of the Czech Republic, Prague, Czech Republic - **Int J Oncol**;30(4):1011-7, 2007 Apr.

RENSHAW, A A ; Analyses of error in calculating the false-negative rate in the interpretation of cervicovaginal smears. **Cancer Cytopathol.**, (v 81 5): 264-71, 1997.

RICHART, R M. Natural History of cervical intraepithelial neoplasia. **Clin Obstet Gynecol**, v. 10, p.748-784, 1968.

ROBBINS, S. L.; COTRAN, R. S.; - **Patologia - Bases Patológicas das Doenças** [tradução Maria da Conceição Zacarias...et al.]. – 7.ed., Rio de Janeiro : Elsever, p. 1119-1127, 2005.

RONCO, G., *et al* – HPV triage for low grade (L-SIL) cytology is appropriate for women over 35 in mass cervical cancer screening using liquid based cytology. **Eur J Cancer**, v43(3):476-80, 2007 Feb.

RONNET, B. M.; MANOS, M.M.; RANSEY, J.E. *et al.*; Atypical glandular cells of undetermined significance (AGUS): cytopathologic features, histopathologic results, and human papillomavirus DNA detection. **Hum. Pathol.** 1999; 30(7):816-25.

SANTOS, A L F *et al.*, Desempenho do exame colpocitológico com revisão por diferentes observadores e da captura híbrida II no diagnóstico da neoplasia intra-epitelial cervical graus 2 e 3 in **Revista da Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v 19, n 4, p 1029-1037, jul-ago, 2003.

SCHLECHT, N. F. *et al.*, Human Papillomavirus infection and time to progression and regression of cervical intraepithelial neoplasia. **J Natl Cancer Inst**, v.95, n.17, p.1336-1334, 2003.

SELLORS, J.W.; SANKARANARAYANAN, R.; - **International Agency for Research on Cancer (IARC)**, USA, 2003.

SIERRA-TORRES, C.H.;TYRING, S.K.; AU, W. W. Risk contribution of sexual behavior and cigarette smoking to cervical neoplasia. **Int J Gynecol Cancer**, v.13, n. 5, p.617-625, 2003.

THE REVISED BETHESDA system for reporting cervical/ vaginal cytology diagnoses: report of the 1991 Bethesda workshop. **Acta Cytol.** 36 : 273-6, 1992

TRITZ, D.M. *et al.*; Etiologies for non-correlating cervical cytologies and biopsies. **Am. J. Clin. Pathol.**, v103 (5): 594-7, 1995.

TUON, F. F. B. *et al* Avaliação da Sensibilidade e Especificidade dos Exames Citopatológico e Colposcópico em Relação ao exame Histológico na Identificação de Lesões Intra-Epiteliais Cervicais- **Revista da Assoc. Méd. Bras.** V 48, n 02, São Paulo Apr./JUNE 2002.

US PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE (USPSTF). Screeningcervical cancer: recommendations and e. **Am J Nursing**, v. 103, p. 101-109, 2003.

ZEFERINO, L.C.;COTTA, A. *et. al.* **Lesão intra-epitelial escamosa de alto grau da cérvix uterina.** UNICAMP-CAISM-SP.2002.

APÊNDICES

APÊNDICE A
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E INFORMADO

Eu Sr(a) _____, atendida no Instituto Cândida Vargas fui convidada a participar de uma pesquisa com o exame preventivo do câncer do colo uterino. Essa pesquisa tem como objetivo comparar os métodos de diagnósticos nas lesões pré-malignas de colo uterino, que podem ajudar a melhorar a prevenção desse câncer e auxiliar no diagnóstico de uma doença precursora. Sei que responderei a um questionário sobre informações pessoais, mas meu nome e meu endereço não serão divulgados, constarão somente no meu prontuário, pois a ficha da pesquisa terá apenas números de séries. Essa ficha ficará de posse dos responsáveis pela pesquisa: Dr. Zenóbio Fernandes R. Oliveira e Dra. Maria do Carmo Abreu e Lima.

Sei que serei submetida também à colposcopia, na qual o médico vai olhar o colo do meu útero com lente de aumento, e caso seja encontrada alguma anormalidade, essa será biopsiada, ou seja, retirado um pedaço muito pequeno para saber com certeza que eu tenho. Essa biópsia é feita no ambulatório e é simples, ainda que pode causar um pequeno sangramento, que logo pára. Sei que poderão ser feitos exames para identificação de algum agente infeccioso. Não serei submetida a exames desnecessários, pois tudo será como normalmente se faz em casos como o meu. O tratamento será realizado de acordo com necessidade do meu caso e não será alterado por conta da pesquisa.

Fui esclarecida quanto ao meu direito de não participar da pesquisa ou de sair em qualquer momento, sem danos ao meu atendimento. Caso deseje, poderei ser atendida por outro médico e a não aceitação em participar não implicará em perda de quaisquer direito rotineiramente oferecidos pelo Setor.

João Pessoa, ____/____/2007.

TESTEMUNHAS 1 _____
 2 _____

Rubrica do Paciente

Pesquisador

APÊNDICE B
FORMULÁRIO PARA COLETA DE DADOS

Número: _____

Data: ____/____/____

1. Idade _____ anos

3. Motivo da consulta

(1) Exame citológico alterado

(4) Colo suspeito

(2) Teste HIV positivo

(5) outro

(3) DNA HPV positivo

2. Escolaridade concluída

(1) 1º Grau até 4ª série

(4) Superior/Universidade

(2) 1º Grau até 8ª série

(5) Nenhum

(3) 2º Grau/científico/normal

4. Tabagismo

(1) Nunca

(2) Ex-fumante: por qto tempo: _____ há qto tempo: _____ qtos cigarros/dia: _____

(3) Fumante atual: há qto tempo: _____ qtos cigarros /dia: _____

5. Paridade: (número total de partos)

6. Idade 1º coito: anos

7. Nº parceiros sexuais:

8. História DST: () NÃO () SIM – Qual? _____

9. Uso de anticoncepcional hormonal:

() Nunca () Sim – Qual? _____ Qto tempo? _____

Obs.:

APÊNDICE C

RESULTADO DE EXAMES

Número: _____

Data: ____/____/____

1. Idade _____ anos

10. Exame citológico

10.1. Qualidade do esfregaço: () amostra satisfatória

() amostra satisfatória mas limitada.

() amostra insatisfatória

10.2 Exame Citológico

(1) Normal

(2) Inflamatório

(3) ASCUS

(4) HPV isolado

(5) NIC 1

(6) NIC 2

(7) NIC 3

(8) Carcinoma

(9) AGUS

(10) AdenoCA

11. Exame colposcópico

(1) Normal

(2) Alterações Menores

(3) Alterações Maiores

(4) Insatisfatório

12. Ex Histológico (biopsia)

(1) sem neoplasia

(2) HPV

(3) NIC 1

(4) NIC 2

(5) NIC 3

(6) carcinoma epidermóide

(7) adenocarcinoma

(8) outros

13. Ex Histológico (CAF)

(1) sem neoplasia

(2) HPV

(3) NIC 1

(4) NIC 2

(5) NIC 3

(6) carcinoma epidermóide

(7) adenocarcinoma

(8) outros

14. Ex Histológico (conização)

(1) sem neoplasia

(2) HPV

(3) NIC 1

(4) NIC 2

(5) NIC 3

(6) carcinoma epidermóide

(7) adenocarcinoma

(8) outros

15. Diagnóstico Final

(1) sem neoplasia

(2) HPV

(3) NIC 1

(4) NIC 2

(5) NIC 3

(6) carcinoma epidermóide

(7) adenocarcinoma

(8) outros

APÊNDICE D
APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA DO CCS-UFPE



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
Comitê de Ética em Pesquisa

Of. N.º 270/2006-CEP/CCS

Recife, 14 de dezembro de 2006

Registro do SISNEP FR – 111134

CAAE – 2121.0.000.172-06

Registro CEP/CCS/UFPE Nº 260/06

Título: **“Comparação do desempenho entre a colpocitologia, colposcopia e a histopatologia nas lesões do colo uterino”**

Pesquisador Responsável: Zenóbio Fernandes Rodrigues Oliveira

Senhor Pesquisador:

Informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CEP/CCS/UFPE) registrou e analisou, de acordo com a Resolução N.º 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, o protocolo de pesquisa em epígrafe, aprovando-o e liberando-o para início da coleta de dados em 06 de dezembro de 2006, com a seguinte recomendação: **Readequar o cronograma.**

Ressaltamos que o pesquisador responsável deverá apresentar relatório ao final da pesquisa (30/09/2007).

Atenciosamente,


Prof. Geraldo Bosco Lindoso Couto
Coordenador do CEP/CCS / UFPE

Ao
Mestrando Zenóbio Fernandes Rodrigues Oliveira
Pós-Graduação em Patologia – CCS / UFPE

