

**INSTITUTO NACIONAL DE ENSINO SUPERIOR E PESQUISA
CENTRO DE CAPACITAÇÃO EDUCACIONAL**

KATARINNA DE SOUZA AZEVEDO RACHID

**COMPARAÇÃO ENTRE COLPOCITOLOGIA ONCÓTICA
ALTERADA DO ENCAMINHAMENTO E COLPOCITOLOGIA
ONCÓTICA E HISTOPATOLOGIA DE UM SERVIÇO DE
REFERÊNCIA**

**RECIFE
2018**

KATARINNA DE SOUZA AZEVEDO RACHID

**COMPARAÇÃO ENTRE COLPOCITOLOGIA ONCÓTICA
ALTERADA DO ENCAMINHAMENTO E COLPOCITOLOGIA
ONCÓTICA E HISTOPATOLOGIA DE UM SERVIÇO DE
REFERÊNCIA**

Monografia apresentada ao Instituto Nacional de Ensino Superior e Pesquisa e Centro de Capacitação Educacional, como exigência do curso de Pós-Graduação Lato Sensu em Citologia Clínica.

Orientador: Prof. Dr. Gustavo Santiago Dimech

**RECIFE
2018**

*Às minhas filhas, Maria
Laura e Maria Luíza,
nascidas durante o
período desta pós-
graduação, que me
mostram todos os dias
o quanto posso ser
forte e melhor.*

AGRADECIMENTOS

A Deus, que me deu o dom da vida e me permite acordar todos os dias com saúde.

Aos meus pais, que sempre investiram tempo, dinheiro e todo o amor do mundo em mim, desde que souberam da minha existência.

A Maurício Rachid, meu marido, que me apoia em minhas decisões, com todo amor e carinho.

Às minhas filhas, Maria Laura e Maria Luíza, que me mostram todos os dias o sentido da minha existência.

Aos meus irmãos Luciana, Flavianne, Rogério, Rafael e Ilanna, por serem mais que irmãos. São parceiros de toda a vida.

A Dr. Stefan Welcowick, que plantou a semente da Colposcopia em mim, ainda durante a Residência Médica em Ginecologia e Obstetrícia.

À Dra. Mariléa, que me ensinou quase tudo o que eu sei sobre Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia, motivou-me a fazer esta pós-graduação e colaborou infinitamente na realização deste trabalho.

À Dra. Angelina, por me contagiar e todos que a rodeiam com sua paixão pela Patologia Cervical e Vulvar.

A todo o Corpo Clínico do serviço de Colposcopia do Hospital das Clínicas da UFPE durante a minha Especialização em Patologia do trato Genital inferior e Colposcopia (Dra Fabiana Sabino, Dr. Jefferson Valença, Dra Tânia Pires, Dra. Isabel Castro, Dra. Aldejane Gurgel), por não medirem esforços para ensinar tudo o que sabem.

RESUMO

O objetivo desta pesquisa foi comparar o resultado da colpocitologia oncológica (CO) alterada do encaminhamento com o resultado da CO coletada no serviço de referência e com o resultado do exame histopatológico. Este foi um estudo observacional analítico transversal, realizado no setor de Colposcopia e Patologia Cervical do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco. Foram selecionadas 104 mulheres atendidas de janeiro a setembro de 2013, encaminhadas ao HC com citologias oncóticas (CO) alteradas ou com lesões clínicas/colposcópicas importantes no colo do útero. Destas, 42 chegaram com CO mostrando LIEBG; 35 com CO mostrando LIEAG; 06 com CO mostrando ASC-H; 07 com CO mostrando ASC-US; 04 com CO mostrando CEI; 02 com CO negativas (mas com lesão clínica ou colposcópica); 06 sem CO, porém com lesão clínica importante. Como resultados, foi observado que a percentagem bruta de concordância entre os resultados dos exames citopatológico e o histopatológico foi de 53,01% (44/83), considerando apenas as CO de encaminhamento que mostravam LIEBG, LIEAG, CEI e Negativas. As concordâncias individuais de cada grupo foram 45,23% (19/42), 62,85% (22/35), 75% (3/4) e 0 (0/2) respectivamente. Estes resultados foram bem abaixo do que se encontrou em outros estudos. Podemos, então, associar este fato às baixas sensibilidade e reprodutibilidade do método em graus mais leves somados à deficiência na coleta, na fixação e no transporte das amostras nas unidades de assistência básica de saúde, nem sempre realizada por profissional bem treinado e experiente. Outro fator importante foi o tempo de intervalo entre os dois exames, que variou entre 1 e 13 meses, com média de 4.6 meses, demonstrando retardo na rede de referência. Os resultados da histologia dos fragmentos de biópsia mostraram a distribuição das lesões por idade dentro do esperado, concordando com a maioria dos estudos.

Palavras chave: Neoplasia intraepitelial cervical. Câncer do colo do útero. HPV. Colposcopia. Citologia oncótica.

ABSTRACT

The purpose of this research was to compare the results of altered oncologic colpocytology (CO) of the referral with the result of CO collected in the reference service and with the result of histopathological examination. This was a cross-sectional observational study carried out in the Colposcopy and Cervical Pathology sector of the Hospital das Clínicas of the Federal University of Pernambuco. A total of 104 women attended from January to September 2013 were referred to HC with altered oncology cytologies (OC) or with important clinical / colposcopic lesions in the cervix. Of these, 42 arrived with CO showing LIEBG; 35 with CO showing LIEAG; 06 with CO showing ASC-H; 07 with CO showing ASC-US; 04 with CO showing IEC; 02 with negative CO (but with clinical or colposcopic lesion); 06 without CO, but with an important clinical lesion. As results, it was observed that the gross percentage of concordance between cytopathological and histopathological results was 53.01% (44/83), considering only the referral CO showing LIEBG, LIEAG, IEC and Negative. The individual concordances for each group were 45.23% (19/42), 62.85% (22/35), 75% (3/4) and 0 (0/2) respectively. These results were well below what was found in other studies. We can therefore associate this fact with the low sensitivity and reproducibility of the method in lighter degrees added to the deficiency in the collection, fixation and transport of the samples in basic health care units, not always performed by a well trained and experienced professional. Another important factor was the time interval between the two exams, which ranged from 1 to 13 months, with an average of 4.6 months, demonstrating delay in the reference network. The histology results of the biopsy fragments showed the distribution of lesions by age within the expected, agreeing with most of the studies.

Keywords: Cervical intraepithelial neoplasia. Invasive cervical cancer. HPV. Colposcopy. Oncotic cytology.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Distribuição das pacientes segundo a faixa etária

Tabela 2 – Resultados da segunda citologia

Tabela 3 – Resultados da histologia

Tabela 4 – Pacientes encaminhadas com CO mostrando LIEBG (n=42)

Tabela 5 – Pacientes encaminhadas com CO mostrando LIEAG (n=35)

Tabela 6 – Pacientes encaminhadas com CO mostrando ASC-H (n=6)

Tabela 7 – Pacientes encaminhadas com CO mostrando ASC-US (n=7)

Tabela 8 – Pacientes encaminhadas com CO mostrando CEI (n=4)

Tabela 9 – Pacientes encaminhadas com CO negativa (n=2)

Tabela 10 – Pacientes encaminhadas sem CO (n=6)

SIGLAS E ABREVIATURAS

ACG	Atipia de células glandulares
ASCUS	<i>Atypical squamous cells of undertermined significance</i>
ASC-H	<i>Atypical squamous cells possible of high grade</i>
CEI	Carcinoma escamoso invasor
DNA	<i>Deoxiribonucleic acid</i>
HIV	<i>Human Immunodeficiency vírus</i>
HPV	<i>Human Papillomavirus</i>
INCA	Instituto Nacional do Câncer
JEC	Junção escamocolunar
LIEAG	Lesão intraepitelial escamosa de alto grau
LIEBG	Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau
NIC	Neoplasia intraepitelial cervical
SUS	Sistema único de saúde
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
VLP	<i>Virus like particles</i>

SUMÁRIO

1-	Introdução _____	10
	1.1 - Patogenia do Câncer de Colo Uterino _____	13
	1.2 - Fatores de Risco _____	14
	1.3 - Rastreo da doença no Brasil _____	15
2-	Objetivos	
	2.1 – Objetivos Gerais _____	19
	2.2– Objetivos específicos _____	19
3-	Métodos	
	3.1 - Tipo de estudo _____	20
	3.2- Local do estudo _____	20
	3.3 - População alvo e período _____	21
	3.4 - Critérios de inclusão e exclusão _____	21
	3.5 - Método de coleta _____	21
	3.6 - Técnicas Laboratoriais _____	24
	3.6.1 - Citologia Oncótica _____	24
	3.6.2 - Colposcopia _____	25
	3.6.3 - Histopatologia _____	26
4-	Resultados _____	27
5-	Discussão _____	32
6-	Conclusão _____	34
	Referências _____	36

1 - INTRODUÇÃO

No Brasil, o controle do câncer do colo do útero teve seu ponto de partida em iniciativas pioneiras de profissionais que trouxeram para nosso meio a citologia e a colposcopia, a partir dos anos 1940.


Com aproximadamente 530 mil novos casos por ano no mundo, o câncer do colo do útero é o quarto tipo de câncer mais comum entre as mulheres e a quarta causa mais frequente de morte por câncer, conforme mostra a FIGURA 1, sendo responsável por 265 mil óbitos por ano, segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (Inca). Ainda segundo o Inca, as taxas de incidência estimada e de mortalidade no Brasil apresentam valores intermediários em relação aos países em desenvolvimento, porém são elevadas quando comparadas às de países desenvolvidos com programas de detecção precoce bem estruturados. Dados do Globocan (projeto com objetivo de fornecer estimativas atuais da incidência, mortalidade e prevalência dos principais tipos de câncer, a nível nacional, para 184 países do mundo) mostram que cerca de 85% dos casos de câncer do colo do útero ocorrem nos países menos desenvolvidos e a mortalidade por este câncer varia em até 18 vezes entre as diferentes regiões do mundo. (INCA Brasil, 2018)

Como também ilustrado na FIGURA 1, para o Brasil, estimam-se 16.370 casos novos de câncer do colo do útero para cada ano do biênio 2018-2019, com um risco estimado de 15,43 casos a cada 100 mil mulheres, ocupando a terceira posição. Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer do colo do útero é o primeiro mais incidente na Região Norte (25,62/100 mil). Nas Regiões Nordeste (20,47/100 mil) e Centro-Oeste (18,32/100 mil), ocupa a segunda posição mais frequente; enquanto, nas Regiões Sul (14,07/100 mil) e Sudeste (9,97/100 mil), ocupa a quarta posição. (INCA Brasil, 2018).

Entre 1972 e 1975, o Ministério da Saúde, por meio de sua recém-instituída Divisão Nacional de Câncer, desenvolveu e implementou o Programa Nacional de Controle do Câncer, que se destinava a enfrentar o câncer em geral, mas que deu destaque ao rastreamento do câncer de colo do útero. Esta

foi a primeira ação de âmbito nacional do Ministério da Saúde para a prevenção do câncer do colo do útero. (INCA Brasil, 2016)

FIGURA 1: Distribuição proporcional dos 10 tipos de câncer mais incidentes estimados para 2018 por sexo, exceto pele não melanoma (números arredondados para múltiplos de 10).

	Localização primária	Casos	%
Mulheres 	Mama Feminina	59.700	29,5%
	Cólon e Reto	18.980	9,4%
	Colo do Útero	16.370	8,1%
	Traqueia, Brônquio e Pulmão	12.530	6,2%
	Glândula Tireoide	8.040	4,0%
	Estômago	7.750	3,8%
	Corpo do Útero	6.600	3,3%
	Ovário	6.150	3,0%
	Sistema Nervoso Central	5.510	2,7%
	Leucemias	4.860	2,4%

Extraído de: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2018/casos-taxas-brasil.asp>

Em 1984, foi implantado o Programa de Atenção Integral à Saúde da Mulher (PAISM), que previa que os serviços básicos de saúde oferecessem às mulheres atividades de prevenção do câncer do colo do útero. A principal contribuição desse Programa foi introduzir e estimular a coleta de material para o exame citopatológico como procedimento de rotina na consulta ginecológica. (INCA Brasil, 2016)

Após a criação do SUS pela Constituição de 1988, o INCA passou a ser o órgão responsável pela formulação da política nacional de prevenção e controle do câncer. (INCA Brasil, 2016)

Em 1998, foi instituído o Programa Nacional de Combate ao Câncer de Colo do Útero, através da portaria 3040 de 21/07/1998 do Ministério da Saúde, cuja coordenação foi assumida pelo INCA no ano seguinte, quando também foi instituído o Sistema de Informação do Câncer do Colo do Útero (Siscolo) como componente estratégico no monitoramento e gerenciamento das ações, através da portaria 408 de 30 de agosto daquele ano. (INCA Brasil, 2016)

Em 2005 o Ministério da Saúde lançou a Política Nacional de Atenção Oncológica, que estabeleceu o controle dos cânceres do colo do útero e de mama como componente fundamental a ser previsto nos planos estaduais e municipais de saúde, através da portaria 2439 de 31 de dezembro. A importância da detecção precoce dessas neoplasias foi reafirmada no Pacto pela Saúde em 2006, por meio da inclusão de indicadores específicos na pactuação de metas com estados e municípios. (INCA Brasil, 2016)

Em 2010, o Ministério da Saúde, considerando a persistência da relevância epidemiológica do câncer do colo do útero no Brasil e sua magnitude social, instituiu um Grupo de Trabalho com a finalidade de avaliar o Programa Nacional de Controle de Câncer de Colo do Útero, através da portaria 310 de 10 de fevereiro. (INCA Brasil, 2016)

A priorização do controle do câncer do colo do útero foi reafirmada em março de 2011, com o lançamento, pelo governo federal, de ações para o fortalecimento da rede de prevenção, diagnóstico e tratamento do câncer. Em junho desse mesmo ano, através da portaria 1.473, o Ministério da Saúde instituiu os Comitês Gestores, Grupos Executivos, Grupos Transversais e os Comitês de Mobilização Social e de Especialistas, organizados por meio de Redes Temáticas de Atenção à Saúde; entre elas, a Rede de Prevenção e Qualificação do Diagnóstico e Tratamento do Câncer do Colo do Útero e Mama.

Em 2013, foi instituído o Sistema de Informação de Câncer (Siscan) no âmbito do SUS9. Trata-se de uma versão em plataforma *web* que integra o Siscoco e o Sistema de Informação do Câncer de Mama (Sismama). (INCA Brasil, 2016)

Em outras ações em 2013, o Ministério da Saúde redefiniu a Qualificação Nacional em Citopatologia na prevenção do câncer do colo do útero (QualiCito) no âmbito da Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas. A QualiCito consiste na definição de padrões de qualidade e na avaliação da qualidade do exame citopatológico do colo do útero por meio do acompanhamento, pelos gestores do SUS, do desempenho dos laboratórios públicos e privados prestadores de serviços para o SUS, conforme estabeleceu a portaria 3.388 de 30 de dezembro. (INCA Brasil, 2016)

Em 2014, o Ministério da Saúde, por meio do Programa Nacional de Imunizações (PNI), iniciou a campanha de vacinação de meninas adolescentes contra o papilomavírus humano (HPV). A vacina é a quadrivalente, oferecendo proteção contra os tipos 6, 11, 16 e 18 do HPV. Espera-se que a vacina traga relevante contribuição nas ações de prevenção do câncer do colo uterino.

1.1 - PATOGENIA DO CÂNCER DE COLO UTERINO

A patologia associada ao HPV é por definição uma doença infecciosa. Entretanto, ao longo das últimas décadas, ela adquiriu importância no campo da oncologia, já que se descobriu a íntima relação de alguns subtipos do HPV (Papiloma vírus Humano) com o desenvolvimento do câncer de colo de útero.

O HPV é um vírus de DNA da família *Papillomaviridae* e seu genoma consiste de uma molécula de dupla fita circular, com aproximadamente 8000 pares de bases. Existem mais de 90 tipos que são classificados em HPV de alto e baixo risco, de acordo com a frequência em que aparecem associados a processos cancerígenos. Os vários tipos de Papilomavírus Humano identificados são divididos em grupos de acordo com seu potencial oncogênico (capacidade de desenvolver câncer). O grupo considerado de baixo risco inclui os tipos 6, 11, 26, 42, 44, 54, 70 e 73 que provocam o aparecimento de verrugas comuns, condiloma acuminado, na região anogenital. O grupo de alto risco inclui os tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 55, 56, 58, 59, 66 e 68 e estão relacionados com o desenvolvimento do carcinoma cervical (BIBBO & SILVA FILHO, 1998; zur HAUSEN *et al.*, 2000; ICTV dB, 2003; VARGAS, 2003).

A relação causal entre câncer cervical e infecção pelo Papilomavírus Humano – HPV, já foi bem estabelecida (MUÑOZ *et al.*, 2003). Estudos reportam que o DNA do HPV é detectado na maioria das amostras histológicas de cânceres invasores (97.9 a 99.7%) e nenhum outro fator de risco para câncer cervical tem magnitude comparável (BOSCH *et al.*, 2002).

A doença está associada à infecção persistente por estes subtipos oncogênicos do vírus HPV (especialmente o HPV-16 e o HPV-18),

responsáveis por cerca de 70% dos cânceres cervicais. A infecção pelo vírus é muito comum e estima-se que cerca de 80% das mulheres sexualmente ativas irão adquiri-la ao longo de suas vidas, mas apenas 5% irão desenvolver alguma doença (lesões do colo do útero, condilomas e outras menos frequentes). Embora a prevalência do vírus na comunidade seja alta a maioria das mulheres infectadas será bem sucedida na eliminação do vírus sem desenvolver câncer (NOBBENHUIS *et al.*, 1999). Segundo dados do Inca, aproximadamente 291 milhões de mulheres no mundo são portadoras do HPV, sendo que 32% estão infectadas pelos subtipos 16, 18 ou ambos. Comparando esses números com a incidência anual de aproximadamente 500 mil casos de câncer de colo do útero, conclui-se que o câncer é um desfecho raro, mesmo na presença da infecção pelo HPV.

1.2 - FATORES DE RISCO

Fatores referentes ao vírus, como seu genótipo e a presença de mais de um tipo oncogênico, e ao hospedeiro, tais como: imunossupressão, tabagismo, outras infecções sexualmente transmissíveis, deficiências nutricionais e uso de anticoncepcional hormonal tem sido relacionados com a persistência da infecção, o que representa o fator central de progressão (RODRIGUEZ *et al.*, 2010).

Vários estudos relatam que o início precoce da atividade sexual, número de parceiros sexuais masculinos e a promiscuidade desses parceiros, durante a vida, contribui para um aumento no risco de desenvolver câncer de colo uterino (LAPIN *et al.*, 2000; ANSCHAU, 2002; MUÑOZ *et al.*, 2002; VARGAS, 2003).

A parição ou multiparição também é um fator de risco para o desenvolvimento do câncer cervical e esse fator de risco dobra nas mulheres que tiveram quatro filhos ou mais, quando comparado com o risco das que tiveram um ou nenhum (SCHIFFMAN & BRINTON, 1995; MUÑOZ *et al.*, 2002).

Uma longa fase de doença pré-invasora denominada de neoplasia intraepitelial cervical – NIC, escalonada em três graus histológicos

progressivos: NIC 1, NIC 2 e NIC 3, precede o desenvolvimento do câncer do colo do útero.

1.3 - RASTREIO DA DOENÇA NO BRASIL

A prevenção pode ser feita de duas formas: por meio da vacina contra o HPV, recomendada pelo Ministério da Saúde (MS), e pela forma tradicional, que consiste na detecção precoce. Esta consiste no rastreamento do câncer inicial e de suas lesões precursoras, prática que reduziu substancialmente a incidência do câncer de colo do útero em vários países desenvolvidos.

Decisões de como rastrear, quem rastrear e quando rastrear o câncer do colo do útero e suas lesões precursoras em populações assintomáticas são complexas e requerem uma análise balanceada e cuidadosa das suas vantagens e desvantagens, como também dos custos decorrentes dessas ações. Nesse balanço, também deve ser considerada a ansiedade causada na mulher ou os possíveis reflexos da abordagem terapêutica no futuro obstétrico com um teste alterado. Não existem repostas corretas ou precisas para essas questões. O padrão predominante do rastreamento no Brasil é oportunístico, ou seja, as mulheres têm realizado o exame de Papanicolaou quando procuram os serviços de saúde por outras razões. Conseqüentemente, 20% a 25% dos exames têm sido realizados fora do grupo etário recomendado e aproximadamente metade deles com intervalo de um ano ou menos, quando o recomendado são três anos. Assim, há um contingente de mulheres superrastreadas e outro contingente sem qualquer exame de rastreamento (INCA, 2013).

Apesar do exame de Papanicolaou ser o método mais difundido mundialmente para rastreamento da neoplasia intra-epitelial cervical (NIC), já se provou que ele tem várias limitações e as principais são devido à amostra celular insuficiente, preparação inadequada dos esfregaços, leitura inadequada das lâminas, ausência de controle de qualidade dos laboratórios de citopatologia, interpretação inadequada dos achados citológicos e seguimento inadequado das mulheres com esfregaços alterados (KOSS.GL, 1997).

Em relação à avaliação da amostra, é considerada insatisfatória aquela cuja leitura esteja prejudicada pelas razões expostas abaixo, algumas de natureza técnica e outras de amostragem celular, podendo ser assim classificada (SHIRATA, N.K. et al., 1998 e INCA, 2012).

1. Material acelular ou hipocelular (<10% do esfregaço).
2. Leitura prejudicada (>75% do esfregaço) por presença de sangue, piócitos, artefatos de dessecação, contaminantes externos ou intensa superposição celular.

Designa amostra satisfatória a que apresente células em quantidade representativa, bem distribuídas, fixadas e coradas, de tal modo que sua observação permita uma conclusão diagnóstica.

Podem estar presentes células representativas dos epitélios do colo do útero:

- Células escamosas.
- Células glandulares (não inclui o epitélio endometrial).
- Células metaplásicas.

Embora a indicação dos epitélios representados na amostra seja informação obrigatória nos laudo citopatológicos, seu significado deixa de pertencer à esfera de responsabilidade dos profissionais que realizam a leitura do exame. As células glandulares podem ter origem em outros órgãos que não o colo do útero, o que nem sempre é identificável no exame citopatológico.

A presença de células metaplásicas ou células endocervicais, representativas da junção escamocolunar (JEC), tem sido considerada como indicador da qualidade da coleta, pelo fato de essa coleta buscar obter elementos celulares representativos do local onde se situa a quase totalidade dos cânceres do colo do útero. Uma metanálise de estudos que abordaram a eficácia de diversos dispositivos de coleta mostrou que o uso da espátula de Ayre e da escova de canal aumenta em cerca de três vezes a chance de obtenção de células endocervicais (MARTIN-HIRSCH, P. *et al.*, 2000). Estudo realizado no Brasil, entre 1992 e 1996, mostrou que a detecção de NIC foi cerca de dez vezes maior no grupo em que as células da JEC estavam representadas (SHIRATA, N.K. et al., 1998).

A presença exclusiva de células escamosas deve ser avaliada pelo médico assistente. É muito importante que os profissionais de saúde atentem para a representatividade da JEC nos esfregaços cervicovaginais, sob pena de não propiciar à mulher todos os benefícios da prevenção do câncer do colo do útero.

O antecedente de ter realizado o exame citopatológico ou teste de Papanicolaou parece ser um fator protetor para o câncer cervical em mulheres pertencentes a qualquer grupo de idade ou grupo de risco, porque permite diagnosticar precocemente as lesões pré-invasivas (RIVOIRE *et al.*, 2001). Assim, o objetivo do presente estudo foi avaliar os testes citopatológicos, colposcópicos e histológicos na detecção de lesões intra-epiteliais escamosas e câncer cervical, destacando o exame citopatológico como método de rastreamento do câncer do colo do útero.

O Quadro 1 mostra as recomendações do Ministério da Saúde a partir do resultado da colpocitologia oncológica, que devem ser protocolo de condutas nos serviços de atenção primária.

QUADRO 1 - Resumo de recomendações para conduta inicial frente aos resultados alterados de exames citopatológicos nas unidades de atenção básica.

Diagnóstico citopatológico		Faixa etária	Conduta inicial
Células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS)	Possivelmente não neoplásicas (ASC-US)	< 25 anos	Repetir em 3 anos
		Entre 25 e 29 anos	Repetir a citologia em 12 meses
		≥ 30 anos	Repetir a citologia em 6 meses
	Não se podendo afastar lesão de alto grau (ASC-H)		Encaminhar para colposcopia
Células glandulares atípicas de significado indeterminado (AGC)	Possivelmente não neoplásicas ou não se podendo afastar lesão de alto grau		Encaminhar para colposcopia
Células atípicas de origem indefinida (AOI)	Possivelmente não neoplásicas ou não se podendo afastar lesão de alto grau		Encaminhar para colposcopia
Lesão de Baixo Grau (LSIL)		< 25 anos	Repetir em 3 anos
		≥ 25 anos	Repetir a citologia em 6 meses
Lesão de Alto Grau (HSIL)			Encaminhar para colposcopia
Lesão intraepitelial de alto grau não podendo excluir microinvasão			Encaminhar para colposcopia
Carcinoma escamoso invasor			Encaminhar para colposcopia
Adenocarcinoma <i>in situ</i> (AIS) ou invasor			Encaminhar para colposcopia

Fonte: (INCA, 2016)

2 – OBJETIVOS

2.1 – OBJETIVO GERAL

Verificar a concordância entre a citologia oncótica de encaminhamento e a citologia de confirmação no ambulatório de referência de PTGIC, bem como comparar com a histopatologia da lesão eventualmente biopsiada.

2.2 – OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar as variáveis envolvidas no desenvolvimento de lesões precursoras do câncer de colo de útero e do próprio câncer de colo de útero, os fatores de risco e o tempo de evolução das lesões.

Avaliar indiretamente a qualidade do material coletado e avaliado nos serviços primários, e também dos executantes destas ações.

Comparar os resultados obtidos no setor de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia do Hospital das Clínicas da UFPE com os resultados de outros serviços do Brasil, também classificados como serviços de referência.

3 – MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 - TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo observacional, analítico, transversal.

3.2 - LOCAL DO ESTUDO

O estudo foi realizado no setor de Colposcopia e Patologia Cervical do Serviço de Ginecologia do Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

O Setor de Colposcopia e Patologia Cervical, como unidade de saúde de média complexidade, tem como enfoque principal atender à demanda de pacientes que são referenciadas do ambulatório de ginecologia do próprio hospital, da rede de assistência básica e de outros serviços, com resultado do exame citológico de rastreio mostrando anormalidades de células epiteliais, atendendo também pacientes encaminhadas com sinais clínicos de doença neoplásica invasora do colo do útero.

As pacientes, agendadas como “colposcopia-referência” são submetidas à nova coleta citológica convencional de confirmação, colposcopia e biópsia dirigida das áreas com aspectos colposcópicos anormais.

Após esses procedimentos, as pacientes são agendadas para consulta de retorno quando, de acordo com o resultado dos exames citológico e histológico é definida a conduta segundo protocolos preconizados pelo INCA em Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero (INCA 2006).

Havendo indicação de tratamento cirúrgico por alça diatérmica, com bisturi de alta frequência (CAF), esse procedimento é realizado no ambulatório. Outros tipos de tratamento seja cirúrgico, quimioterápico e ou radioterápico são oferecidos no Serviço de Ginecologia ou no Serviço de Oncologia.

Também é assegurado o seguimento pós-tratamento, dentro da periodicidade indicada, pelo tempo necessário a cada caso. Os exames citológicos e histológicos são realizados no Serviço de Anatomia Patológica.

3.3 - POPULAÇÃO ALVO E PERÍODO

Foram convidadas a participar do estudo, pacientes referenciadas para o Setor de Colposcopia e Patologia do Trato Genital Inferior do Hospital das Clínicas – UFPE, apresentando anormalidades de células epiteliais, ou sinais clínicos de neoplasia invasora do colo do útero, no período de janeiro a setembro de 2013. Desta forma a coleta de dados foi realizada de forma sequencial. O número de participantes foi de 104 mulheres.

3.4 - CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E DE EXCLUSÃO

Incluímos neste estudo, mulheres maiores de 18 anos, referenciadas para colposcopia no Hospital das Clínicas da UFPE, no período de janeiro a setembro de 2013. Todas aceitaram assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Foram excluídas: gestantes, portadoras do vírus HIV e mulheres em uso de medicamentos imunossupressores.

3.5 - MÉTODO DE COLETAS

Após os esclarecimentos necessários e a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi feito o registro, em formulário próprio para o estudo, da idade da paciente, do número de gestações, idade da primeira relação sexual e do número parceiros sexuais. Também foi interrogado sobre o uso de anticoncepcional hormonal e sobre o hábito de fumar.

Após a anamnese foi realizado o exame ginecológico, iniciando com a inspeção da vulva, e em seguida o exame especular. Nesse momento foi

colhido material da ectocervice com espátula de Ayres, e da endocervice com escova ginecológica, para um esfregaço citológico convencional fixado em álcool absoluto.

Em seguida foi realizada a colposcopia, usando o ácido acético a 3%, e a solução de lugol para o teste de Schiller. Foram realizadas biopsias dirigidas das áreas com anormalidades colposcópicas encontradas, usando pinça de Gaylor-Medina de 0.5cm de diâmetro, tomando-se múltiplos fragmentos que foram fixados em formol a 10% tamponado. A hemostasia foi feita com gel de cloreto férrico a 48% e tamponamento vaginal, orientando a paciente a retirá-lo após 24 horas.

A colposcopia foi descrita segundo a Nomenclatura Colposcópica da *Internacional Federation for Cervical Pathology and Colposcopy- IFCPC*, 2011 (BORNSTEIN et al. 2011).

O material para citologia convencional e os fragmentos de biopsia seguiram para o Laboratório de Anatomia Patológica do HC, acompanhados das respectivas fichas de requisição padronizadas pelo Ministério da Saúde.

QUADRO 2: Variáveis pesquisadas

NOME DA VARIÁVEL	DEFINIÇÃO	CATEGORIAS
Diagnóstico citológico	Resultado da observação microscópica das células do esfregaço da cérvix uterina coradas pelo método de Papanicolaou.	Células Escamosas Atípicas: de significado indeterminado /não podendo afastar alto grau Células Glandulares Atípicas Lesão Intraepitelial de Baixo Grau Lesão Intraepitelial de Alto Grau Carcinoma escamoso invasor Adenocarcinoma <i>in situ</i> Adenocarcinoma invasor
Diagnóstico Histológico	Resultado da avaliação das alterações histológicas em material de biopsia da cérvix uterina, observando os critérios de Richart.	Benigno Neoplasia intraepitelial cervical grau 1 Neoplasia intraepitelial cervical grau 2 Neoplasia intraepitelial cervical grau 3 Carcinoma invasor
Idade	Número de anos completos transcorridos entre a data de nascimento e a data do atendimento.	≤20 a 29 anos 30 a 39 anos 40 a 49 anos 50 a 59 anos 60 a 69 anos ≥70 anos
Coitarca	Idade informada em que ocorreu o primeiro coito.	10 a 19 anos 20 a 30 anos
Número de gestações	Corresponde ao número de gestações informados, ocorridos até a data do atendimento.	1-2 ≥3

Número de parceiros	Representado pela quantidade de indivíduos do sexo masculino com quem declarou ter mantido intercurso sexual.	01 02 ≥03
Uso de contraceptivos hormonais	Considerado o relato do uso de anticoncepcionais hormonais.	Sim Não
Tabagismo	Considerado como relatado pela paciente o consumo de pelo menos um cigarro por dia.	Sim Não

3.6 - TÉCNICAS LABORATORIAIS

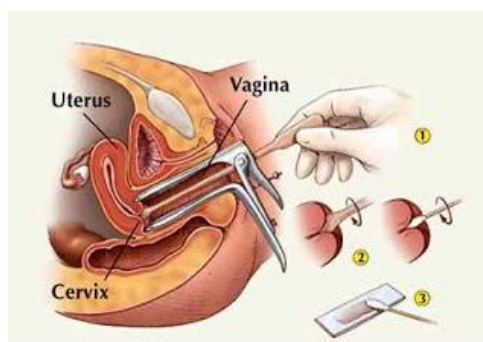
3.6.1 - Citologia oncótica

No exame de Papanicolaou ou exame citopatológico é realizado um estudo das células descamadas no conteúdo vaginal ou removidas mecanicamente com auxílio de uma espátula ou escova, para definir o grau de atividade biológica das mesmas. A coleta de material ectocervical é efetuada com a espátula de Ayre e a coleta de material endocervical é realizada com uma escova endocervical. O material coletado é espalhado de maneira uniforme sobre uma lâmina de microscopia, previamente identificada, e imediatamente fixado, para evitar a dessecação e deformação das células. O fixador citológico utilizado pode ser líquido, como álcool etílico 70 a 90%, ou aerosol contendo álcool isopropílico e polietileno glicol (Carbowax). Após a fixação do material é realizada a coloração citológica pela técnica de

Papanicolaou. (GOMPEL & KOSS, 1997; MCKEE, 1997; SCHNEIDER ML & SCHNEIDER V, 1998; DEMAY, 1999).

Neste estudo a citologia oncológica foi realizada em esfregaço convencional fixado em álcool absoluto, corado pela técnica de Papanicolaou. Os laudos foram emitidos utilizando-se a Nomenclatura Brasileira para Laudos Cervicais e Conduas Preconizadas (INCA 2006).

FIGURA 2: Ilustração da coleta adequada da Colpocitologia Oncológica



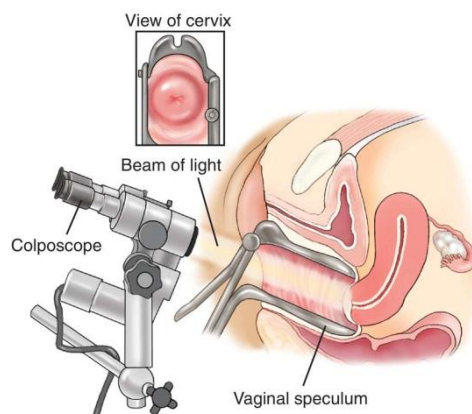
Fonte:

<https://www.google.com.br/url?sa=i&source=images&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjB36gRnu3cAhWHhZAKHVcjCNEQjRx6BAGBEAU&url=http%3A%2F%2Fpovoadoriachosaudedafamilia.blogspot.com%2F2011%2F12%2Fexame-ginecologico-hpv-biopsia-de-colo.html&psig=AOvVaw0xWHT7PHiDts8n1OxBHuQt&ust=1534359872610985>

3.6.2 - Colposcopia

O exame de colposcopia é realizado por um aparelho chamado colposcópio, que permite visualizar o colo uterino, sob luz brilhante, com aumento de 10 a 40 vezes. A classificação utilizada foi a terminologia colposcópica “*Internacional dos Achados Colposcópicos*” que divide em: achados colposcópicos normais, anormais, suspeitos de câncer invasor e achados insatisfatórios (NOVAK, 1992; SILVA FILHO & LONGATO FILHO, 2000).

FIGURA 3: Ilustração didática do exame colposcópico.



Fonte:

<https://www.google.com.br/url?sa=i&source=images&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwj5hrvHne3cAhWGhZAKHWeIBMsQjRx6BAgBEAU&url=https%3A%2F%2Fmedical-dictionary.thefreedictionary.com%2Fcolposcopy&psig=AOvVaw3K7IOy3sggk9zp76swyR9z&ust=1534359613125348>

3.6.3 - Histopatologia

A histopatologia está baseada no critério morfológico arquitetural e celular, sendo considerada o padrão ouro de diagnóstico morfológico. Esse exame é realizado em amostras retiradas de uma superfície suspeita de presença de lesão ou malignidade. Para a histopatologia é utilizada a classificação de Richart, que reúne as lesões intra-epiteliais escamosas em um grupo denominado de neoplasia intra-epitelial cervical (NIC), subdividido em NIC I, II e III conforme o grau da lesão (GOMPEL & KOSS, 1997; FEBRASGO, 2000; VARGAS, 2003).

Neste estudo, os fragmentos obtidos por biopsia foram incluídos em blocos de parafina, obtendo-se cortes de 4 a 7 mm. As preparações foram coradas utilizando-se hematoxilina e eosina (HE). Como dito anteriormente, os laudos foram emitidos segundo a Nomenclatura de Richart (RICHART, 1973).

4 – RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA

Participaram deste estudo 104 mulheres com idade média igual a $36.08 \pm 11,62$ anos. De forma geral, a idade variou entre 18 e 82 anos, com predomínio nas faixas de ≥ 20 a 29 anos e 30 a 39 anos, representando 33.7% e 35.5%, respectivamente, conforme apresentado na tabela 1:

Tabela 1 - Distribuição segundo a faixa etária

Faixa etária	n	%
≤ 20 a 29	35	33.65
30 a 39	37	35.58
40 a 49	22	21.15
50 a 59	3	2.89
60 a 69	5	4.81
≥ 70	2	1.92

O início da atividade sexual variou entre 10 e 30 anos, com média de idade de 16.90 ± 3.84 anos, sendo que para 85 mulheres (81.7%) ocorreu na faixa dos 10 aos 19 anos e nas outras 19 (18.27) entre 20 e 30 anos. Quanto ao número de parceiros sexuais, 22 (21.2%) referiram um único parceiro, 24 (23.1%) afirmaram ter dois e 58 (55.8%) tiveram três ou mais parceiros.

O uso de anticoncepcionais hormonais foi referido por 28 participantes em 104 (26.92%), e, 15 (14.4%) afirmaram ser fumantes.

Foram analisadas as citologias de todas as participantes conforme apresentado na tabela a seguir. Para 29 casos (27.9%) o resultado foi negativo, havendo discordância com a citologia de rastreamento que motivou o encaminhamento para colposcopia. O intervalo médio entre a primeira e segunda citologia foi de quatro meses.

Tabela 2 -Resultados da segunda citologia

Citologia	N	%
Negativa	29	27.88
ASC-US	10	9.62
ASC-H	2	1.92
ACG	1	0.96
LIEBG	14	13.46
LIEAG	35	33.66
CEI	10	9.62
Adenocarcinoma in situ	1	0.96
Adenocarcinoma	0	0.00
Insatisfatória	2	1.92
TOTAL	104	100

ASC-US: atipia de células escamosas de significado indeterminado; ASC-H: atipia de células escamosas não podendo afastar alto grau; AGG: atipia de células glandulares; LIEBG: lesão intraepitelial de baixo grau; LIEAG: lesão intraepitelial de alto grau; CEI: carcinoma invasor.

De todas as participantes (104), 11 mulheres não apresentaram lesão à Colposcopia, não sendo sequer submetidas à biopsia. 93 apresentavam achados colposcópicos anormais, os quais foram biopsiados. Os resultados são apresentados na **Tabela 3**.

Tabela 3 - Resultados da histologia

Histologia	N	%
Benigno	16	17.20
NIC 1	30	32.26
NIC 2	13	13.98
NIC 3	20	21.51
CEI	12	12.90
Adenocarcinoma	2	2.5
TOTAL	93	100

Dentre as pacientes submetidas à biópsia, houve coincidência total (CO encaminhamento = CO HC-UFPE = Histopatológico) em 31 pacientes (33,33%). 43 pacientes (46,23%) tiveram a sua CO do encaminhamento confirmadas pela histopatologia. A CO do HC-UFPE foi confirmada pelo estudo histopatológico em 55 pacientes (59,13%).

Comparando as citologias de encaminhamento com as repetições e ainda com as histologias, encontramos os seguintes resultados, separando em grupos de acordo com o achado inicial, descrito no exame de encaminhamento

(Tabelas 4 a 10):

Tabela 4 – Pacientes encaminhadas com CO mostrando LIEBG (n=42)

CO-HC		HISTOPATOLÓGICO				
		Sem lesão	Sem NIC	NIC 1	NIC 2ou3	CEI
Neg	15	7	3	5	-	-
LIEBG	14	1	2	10	1	-
ASC-US	6	-	1	4	1 (NIC2)	-
ASC-H	1	-	-	-	1	-
LIEAG	5	-	1	-	4	-
ACG	1	1	-	-	-	-
Total	42	9	7	19	7	-

Tabela 5 – Pacientes encaminhadas com CO mostrando LIEAG (n=35)

		HISTOPATOLÓGICO				
CO-HC		Sem lesão	Sem NIC	NIC 1	NIC 2ou3	CEI
Neg	6	-	2	3	1 (NIC2)	-
ASC-US	1	-	-	1	-	-
ASC-H	1	-	-	-	1	-
LIEAG	23	-	3	1	19	-
CEI	4	-	-	-	1 (NIC2)	3
Total	35	-	5	5	22	3

Tabela 6 – Pacientes encaminhadas com CO mostrando ASC-H (n=6)

		HISTOPATOLÓGICO				
CO-HC		Sem lesão	Sem NIC	NIC 1	NIC 2ou3	CEI
Neg	2	-	1	1	-	-
LIEAG	4	-	1	-	3	-
Total	6	-	2	1	3	-

Tabela 7 – Pacientes encaminhadas com CO mostrando ASC-US (n=7)

		HISTOPATOLÓGICO				
CO-HC		Sem lesão	Sem NIC	NIC 1	NIC 2ou3	CEI
Neg	5	2	1	2	-	-
ASC-US	2	-	1	1	-	-
Total	7	2	2	3	-	-

Tabela 8 – Pacientes encaminhadas com CO mostrando CEI (n=4)

		HISTOPATOLÓGICO				
CO-HC		Sem lesão	Sem NIC	NIC 1	NIC 2ou3	CEI
Insatisf	1	-	-	-	-	1
LIEAG	1	-	-	-	1	-
CEI	2	-	-	-	-	2
Total	4	-	-	-	1	3

Tabela 9 – Pacientes encaminhadas com CO negativa (n=2)

		HISTOPATOLÓGICO				
CO-HC		Sem lesão	Sem NIC	NIC 1	NIC 2ou3	CEI
Neg	1	-	-	1	-	-
LIEAG	1	-	-	-	-	1
Total	2	-	-	1	-	1

Tabela 10 – Pacientes encaminhadas sem CO (n=6)

		HISTOPATOLÓGICO				
CO-HC		Sem lesão	Sem NIC	NIC 1	NIC 2ou3	CEI
Insatisf	1	-	-	-	-	1
LIEAG	1	-	-	1	-	-
CEI	4	-	-	-	-	4
Total	6	-	-	1	-	5

Na CO de encaminhamento, 42 pacientes apresentavam CO mostrando LIEBG. Destas, apenas 14 (33,33%) tiveram a CO-HC UFPE apresentando o mesmo resultado e 19 (45,23%) tiveram este diagnóstico confirmado pela histopatologia. Ainda dentro deste grupo, 7 pacientes (16,66%) tiveram o diagnóstico final de LIEAG.

No grupo encaminhado com CO mostrando LIEAG, 23 pacientes (65,71%) tiveram concordância da CO repetida no HC e 62,85% (22) destas mulheres tiveram a confirmação histopatológica deste resultado. Das 35 mulheres incluídas neste grupo, 05 delas não tinham NIC e 5 apresentavam NIC1. Neste grupo, 3 pacientes (8,57% apresentaram histopatológico com CEI.

No grupo das pacientes encaminhadas com CA invasor (4 pacientes), uma delas (25%) teve o diagnóstico afastado na repetição da CO (LIEAG) e confirmado este último diagnóstico pela patologia (NIC 3).

Das pacientes encaminhadas sem citologia (n=6) (lesão vista à Colposcopia ou exame clínico), 83,33% delas tiveram o diagnóstico final de CEI.

5 - DISCUSSÃO

Estudos sugerem uma grande variação nos parâmetros de acurácia, sensibilidade e especificidade da citologia corada pelo método de Papanicolaou. Uma revisão sistemática com meta-análise, que incluiu 94 estudos observacionais com a citologia convencional e 3 estudos em meio líquido envolvendo de 73 até 8 mil mulheres, avaliou a acurácia do teste de Papanicolaou para rastreamento e seguimento das anormalidades citológicas. Os autores concluíram que os estudos de acurácia para teste de Papanicolaou têm muitos vieses e que os melhores estudos selecionados evidenciaram apenas uma concordância moderada, sem alta acurácia, sensibilidade e especificidade. Descreveu-se uma sensibilidade variando entre 30 e 70% e uma especificidade de 86 a 100% (Nanda K, McCrory DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD, et al., 2000).

No estudo prospectivo de Asturizaga & David, que compararam resultados de exames citopatológico e histopatológico, realizado com 115 pacientes, foi encontrado uma concordância entre citopatologia e histopatologia de 79,16%. Pinho & Mattos avaliaram o grau de concordância entre exames citológicos e histopatológico de 373 pacientes atendidas no Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da cidade de Botucatu (RJ), em que a taxa bruta de concordância foi de 65,1%. Loreto *et al* averiguaram o nível de concordância cito-histológica em 157 casos consecutivos dos arquivos da Divisão de Patologia do Instituto Adolfo Lutz (IAL), onde encontraram concordância absoluta em 75,8% dos casos.

Martinez *et al* realizaram um estudo em Solca Ambato, no Equador, correlacionando diagnósticos citopatológico e histopatológico no qual encontraram um índice de 71% de concordância nas LSIL e 42% nas HSIL.

Neste estudo, a percentagem bruta de concordância entre os resultados dos exames citopatológico e o histopatológico foi de 53,01% (44/83), considerando apenas as CO de encaminhamento que mostravam LIEBG, LIEAG, CEI e Negativas. As concordâncias individuais de cada grupo foram 45,23% (19/42), 62,85% (22/35), 75% (3/4) e 0 (0/2) respectivamente. Estes

resultados foram bem abaixo do que se encontrou em outros estudos, tais como o estudo de Oliveira et al onde foi observada uma concordância de 72,2% nas LSIL e de aproximadamente 80% nas HSIL, e também com Bondantoun *et al* que constatou 79% de concordância cito-histopatológica nas HSIL.

6 - CONCLUSÃO

O câncer cervical é precedido por uma longa fase de doença pré-invasora denominada de neoplasia intraepitelial cervical sendo, por isso, possível de ser detectada e prevenida (OSTÖR, 1993).

A prevenção do câncer do colo uterino através do diagnóstico e do tratamento das lesões precursoras, entendida com prevenção secundária, tem sido uma estratégia bem sucedida em países desenvolvidos (GUSTAFSSON et al. 2000).

No Brasil, dificuldades na execução dos programas de rastreio, através da citologia, e no cumprimento do fluxograma preconizado pelo Ministério da Saúde (INCA 2006), tem resultado na manutenção da alta incidência do câncer cervical no país.

Neste estudo, realizado em unidade de referência para colposcopia no município de Recife, Pernambuco - Brasil, no período de janeiro a setembro de 2013, com mulheres referenciadas por citologia de rastreio anormal, ocorreram 14 casos de câncer invasor (13.5%).

O protocolo do Serviço de Ginecologia da UFPE inclui uma segunda citologia de confirmação na ocasião da colposcopia, tendo sido encontrada uma discordância entre a primeira e a segunda citologia de 29 casos (27.9%). Este alto percentual de discordância pode estar relacionado à baixa reprodutibilidade da citologia entre observadores, sobretudo para graus mais baixos de anormalidades epiteliais como ASC-US e LIEBG (BIGRAS et al, 2013).

A baixa sensibilidade e reprodutibilidade do método em graus mais leves soma-se à deficiência na coleta, na fixação e no transporte das amostras nas unidades de assistência básica de saúde, nem sempre realizada por profissional bem treinado e experiente. O tempo de intervalo entre os dois exames variou entre 1 e 13 meses, com média de 4.6 meses, demonstrando retardo na rede de referência. O falso negativo da segunda citologia foi de apenas um caso no qual a primeira foi de LIEAG e a biopsia de mostrou NIC 2.

Os resultados da histologia dos fragmentos de biopsia mostraram a distribuição das lesões por idade dentro do esperado, concordando com a maioria dos estudos (SILVA et al, 2006; MONSONEGO, 2010), ressaltando a prevalência de câncer invasor abaixo dos 50 anos, semelhante a encontrada em estudo realizado no Rio Grande do Norte (FERNANDES et al, 2010).

Na análise dos fatores de risco, o número de parceiros sexuais, apesar de não ter mostrado associação estatisticamente significativa, demonstra forte tendência com a infecção pelo HPV. Fato que vai ao encontro da maioria dos estudos referentes a este tema (FIGUEIREDO ALVES, 2013).

O tabagismo não foi significativo nesta pesquisa, diferente de outros estudos brasileiros (NAUD et al., 2006; CAMPANER et al, 2007). Provavelmente, o reduzido número de fumantes entre as participantes (14.4%) poderá ser o motivo desta não associação.

Quando analisados os fatores de risco mais relevantes para a aquisição e persistência da infecção como idade, coitarca, número de parceiros, número de gestações, uso de anticoncepcional hormonal e tabagismo, acrescentado o tempo de atividade sexual, a idade, o tempo de atividade sexual e o número de gestações foram significativos para quase todos os tipos de HPV, exceto para o HPV-33. A idade foi um dos fatores de risco destacado no estudo de Gargano e colaboradores (2011) realizado em mulheres referenciadas para a colposcopia

REFERÊNCIAS

ANSCHAU, Fernando. O polimorfismo no códon 72 do gene TP 53 e o risco para câncer do colo uterino associado ao papilomavírus humano. Dissertação Mestrado. Faculdade de Medicina, Pontifícia Católica do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, 2002.

ASTURIZAGA, R; DAVID, F. Correlación entre la colposcopia, citologia e histopatología. Cuad Hosp Clin. Bolívia, v. 3, n. 1, p.45-8, 1986.

BIBBO, Marluce; SILVA FILHO, Alfredo Moraes. Lesões relacionadas à infecção por HPV no trato anogenital. Rio de Janeiro: Revinter;1998.

BIGRAS et al. Interobserver concordance in the assessment of features used for the diagnosis of cervical atypical squamous cells and squamous intraepithelial lesions (ASC-US, ASC-H, LSIL and HSIL). **Cytopathology**, V.24 (1), p. 44-51, 2013.

BORNSTEIN, J. et al. Colposcopic Terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. **Obstetrics & Gynecology**, v. 120, p. 166–172, 2011.

BOSCH, F. X. et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. **Journal of Clinical Pathology**, v. 55, n. 4, p. 244-65, 2002.

BONDAN TUON, Felipe Francisco et al. Avaliação da sensibilidade e especificidade dos exams citopatológico e colposcópico em relação ao exame histológico na identificação de lesões intra-epiteliais cervicais. **Revista Associação Médica Brasileira**, v.48, p. 140-144, abr. 2002.

CAMPANER, A. B. et al. Importância do tabagismo na carcinogênese do colo uterino. **Femina**, v. 35, n 11, p. 713-717, 2007.

DEMAY, Richard M. **Practical principles of cytopathology**. Chicago, United States: ASCP Press, 1999. 421p.

FERNANDES, J. V. et al. Prevalence of human papillomavirus in archival samples obtained from patients with cervical pre-malignant and malignant lesions from Northeast Brazil. **BMC research notes**, v. 3, n. 1, p. 96, 2010.

FIGUEIREDO ALVES et al. Prevalence ,genotype profile and risk factors for multiple human papillomavirus cervical infection in inimmunized female adolescents in Goiania, Brazil: community-based study. **BMC Public Health**, n.13, p.1041, 2013.

GARGANO et al. Age-Group Differences in Human Papillomavirus Types and Cofactors for Cervical Intraepithelial Neoplasia 3 among Women Referred to Colposcopy. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev** ,v. 21, p. 111-121, 2011.

GOMPEL, Claude; KOSS, Leopold. **Citologia ginecológica e suas bases anatomoclínicas**. 1ª Edição Brasileira. Manole Ltda. São Paulo, 1997. 322 p.

GUSTAFSSON et al. International incidence rates of invasive cervical cancer after introduction of cytological screening. **Cancer Causes Control**, V. 8, p.755-763, 1997

ICTV dB, Index of Viruses. Family 00.099. Papillomaviridae, Genus 00.099.0.007 Human papillomavirus www.ncbi.nlm.nih.gov/ICTVdb/Ictv/fs , acesso em 20/04/2003.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (Brasil) Coordenação de Prevenção e Vigilância (2006). Nomenclatura Brasileira para Laudos Cervicais e Condutas Preconizadas: Recomendações para profissionais de saúde. 2 ed –Rio de Janeiro: INCA 2006.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (Brasil). Estimativas 2018. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2018/casos-taxas-brasil.asp>. Acesso em: 03 abril 2018.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Monitoramento das ações de controle dos cânceres do colo do útero e de mama. Informativo Detecção Precoce, Rio de Janeiro, ano 4, n. 1, jan./abr. 2013. Disponível em: http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/informativo_detecca_precoce_1_2013_4.pdf . Acesso em: 01 jul. 2014.

Koss, Leopold G. Error rates in cervical cancer screening: cause and consequence. In: FRANCO Eduardo; MONSONEGO, Joseph, editors. **New developments in cervical cancer screening and prevention**. Londres: Blackwell Science; 1997. p. 163-8

LAPIN, Guilherme A.; DERCHAIN, Sophie F.M; TAMBASCIA, Julia. Comparação entre colpocitologia oncológica de encaminhamento e a da gravidade das lesões cervicais intra-epiteliais. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v.34, n.2, p. 120-125, abr. 2000.

MACKEE, Grace.T. **Citopatologia**. São Paulo: Artes Médicas, 1997. 374p.
MARTIN-HIRSCH, Pierre. *et al.* Collection devices for obtaining cervical cytology samples. **The Cochrane Database Systematic Reviews**, jul 2000. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001036/full?highlightAbstract=obtain&highlightAbstract=cytology&highlightAbstract=devices&hi>

[highlightAbstract=for&highlightAbstract=cervical&highlightAbstract=cytolog&highlightAbstract=collection&highlightAbstract=samples&highlightAbstract=obtaining&highlightAbstract=cervic&highlightAbstract=four&highlightAbstract=deviz&highlightAbstract=sampl&highlightAbstract=collect&highlightAbstract=devic>](#). Acesso em 22 nov 2017.

MARTINEZ N, VITERI F, AGUILAR A, LOZADA J, PAZMIÑO P, MONTES E, YEPEZ J. Correlacion de citologia, colposcopia e histopatologia em Solca Ambato ene. A jun.1996. **Ver. Ecuat. Cancerol**, n. 1, p. 43-51, jul.1997.

MONSONEGO, Joseph. Epidemiologia e história natural. In: MONSONEGO, Joseph. **Infeções e Doenças Genitais causadas pelo HPV:Diagnóstico e Tratamento**,Rio de Janeiro: Revinter, 2010. p11-30

MUÑOZ, Nubia. et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. **The Lancet**, [S.l], v.9312, p.1093-1101, mar. 2002.

MUÑOZ, Nubia. et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. **The New England Journal of Medicine**, Londres, v. 348, n. 6, p. 518-27, 2003.

NANDA, Karol et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. **Ann Intern Med.**, v. 132, n. 10, p. 810-819, maio. 2000.

NAUD, Poul. et al. Factors predicting intermediate endpoints of cervical cancer and exposure to human papillomavirus (HPV) infections in young women screened as potential targets for prophylactic HPV vaccination in south of Brazil. **European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology**, v. 124, n. 1, p. 110–118, 2006.

NOBBENHUIS et al. Relation of human papillomastatus to cervical lesions and consequences for cervical cancer screening: a prospective study. **The Lancet**, v. 354, p. 20-25, 1999.

NOVAK, Jones. **Tratado de Ginecologia**. 12.ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 1992. 1568 p.

OLIVEIRA, Hildoberto carneiro de; LEMGRUBE, Ivan; COSTA, Osmar Teixeira. **Tratado de Ginecologia**. Comissão de Educação Continuada da FEBRASGO. [S.l]: Revinter, 2000. 1500 p. v.2.

OSTÖR, A. G. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. **International Journal of Gynecological Pathology**, v 12, n 2, p.186-192 , 1993

Luis et al. Correlação colposcópica, citopatológica e histológica do câncer do colo uterino. **Ver. Bras. Ginecol. Obstet.**, v. 11, n. 8, p. 150- 152, ago.1989

PINHO, Adriana A.; MATTOS, Maria Cristina F. I. Validade da citologia cervicovaginal na detecção de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. V. 38, n. 3, p. 225-231, jul. 2002.

RIVOIRE, Waldemar Augusto et al. Base biomoleculares da oncogênese cervical. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 47, n. 2, p. 179-184, abr. 2001.

RICHART, R.M. Cervical intraepithelial neoplasia. **Pathology annual**, v.8, p.301-328,1973.

RODRÍGUEZ, A. C. et al. Longitudinal study of human papillomavirus persistence and cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3: critical role of duration of infection. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 102, n. 5, p. 315-324, 2010.

SCHIFFMAN, M.H.; BRINTON, L.A. The epidemiology of cervical carcinogenesis. **Cancer**, v. 76, p. 1888-1901, 1995.

SCHNEIDER Marie Luise. **Atlas de diagnóstico em citologia ginecológica**. Rio de Janeiro: Revinter, 1998. 165p.

SHIRATA, Neusa Kasumi et al. Celularidade dos esfregaços cervicovaginais: importância em programas de garantia de qualidade em citopatologia. **Jornal Brasileiro de Ginecologia**, v. 108, n. 3, p. 63-66, 1998.

SILVA FILHO, Alfredo de Moraes; LONGATO FILHO, Adhemar. **Colo uterino & vagina. Processos inflamatórios. Aspectos histológicos, citológicos e colposcópicos**. Rio de Janeiro: Editora Revinter. 2000. 209p.

SILVA, Terezinha Tenório et al. Identificação de tipos de papilomavirus e de outros fatores de risco para neoplasia intra-epitelial cervical. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 28, n. 81, p. 285-291, 2006.

VARGAS, Vera.R.A. **Detecção de papilomavírus humano (HPV) por reação em cadeia da polimerase (PCR) em amostras citológicas cérvico-vaginais anormais**. 2003, Dissertação (mestrado) – Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre 2003.

ZUR HAUSEN, Herald. Papillomaviruses causing cancer: Evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. **Journal of the National Cancer Institute**, n. 92, p. 690-698. 2000.

APÊNDICE 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa - CEP/CCS/UFPE, em: 18 /12/ 20132. CAEE nº

09307612.8.0000.5208

Você que veio a este ambulatório para fazer os exames de prevenção do câncer do colo do útero, **está sendo convidada a participar voluntariamente de uma pesquisa** para uma dissertação de mestrado em Patologia desta Universidade, com o título: “EXPRESSÃO DAS ONCOPROTEÍNAS VIRAIS E6 e E7 e DE p 16, EM PORTADORAS DE NEOPLASIAS INTRAEPITELIAIS E INVASORAS DO COLO DO ÚTERO”, isto significa dizer que nós queremos ver como este tipo de proteína pode aparecer em mulheres portadoras de doenças no colo de útero. Este estudo é de responsabilidade e está sendo desenvolvido pela pesquisadora: **Mariléa de Lima Guimarães – CRM 4762-PE. Ambulatório de Patologia Cervical e Colposcopia do Hospital das Clínicas da UFPE, Avenida Professor de Moraes Rego, s/n. Cidade Universitária. Recife-PE CEP: 50.670-420. Fone: (81) 2126-3512. Celular (ligações a cobrar) (81) 9113-1398. e-mail: marileaguimaraes@hotmail.com.**

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA

OBJETIVOS: Detectar a presença e verificar os tipos de Papilomavírus Humano, conhecido por você como vírus HPV, no material coletado do colo do útero e avaliar a expressão da atividade destes vírus chamados HPV.

PROCEDIMENTOS DO ESTUDO: Você fará seu exame ginecológico de prevenção (o preventivo que toda mulher faz por solicitação do seu médico ginecologista) que consiste em tirar material para analisar na lâmina (citologia oncológica), examinar o colo do útero através de uma lente de aumento (colposcopia) e, se necessário, será tirado um pedacinho de uma camada externa do útero para examinar no laboratório (biopsia). Durante este exame, a médica vai coletar o seu material em duas lâminas, sendo uma para a citologia de rotina e outra para saber se você tem o vírus HPV. Além disso, você será encaminhada para o laboratório onde fará coleta de sangue para o teste de AIDS (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida).

RISCOS E DESCONFORTOS: Pequenos riscos e desconfortos não podem ser evitados no exame de prevenção, assim, você poderá sentir discreto ardor pelo uso de ácido acético a 3% e iodo na colposcopia. Na ocasião da biopsia poderá haver sensação de cólica menstrual que rapidamente desaparece. Além disto, poderá haver algum desconforto emocional por ser solicitado um teste de AIDS, o que também faz parte do cuidado as pacientes com problemas no colo do útero.

BENEFÍCIOS: Se for encontrada a presença desse vírus do HPV, você terá seu tratamento e acompanhamento mais direcionado ao tipo de vírus encontrado.

CONFIDENCIALIDADE DA PESQUISA: Os resultados dos seus exames serão mantidos em segredo, não sendo revelados a ninguém. Como este é um estudo de pesquisa, os dados obtidos poderão ser publicados ou divulgados, mas de forma alguma será revelada a sua identidade. Todos os dados referentes a presente pesquisa serão armazenados no ambulatório de Colposcopia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, em arquivo próprio, com acesso restrito, sob responsabilidade da pesquisadora, durante o período de cinco anos.

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO SUJEITO

Eu, _____, RG/ CPF/ _____, abaixo assinado, concordo em participar do estudo como voluntária. Fui devidamente informada e esclarecida pela pesquisadora sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade ou interrupção de meu acompanhamento/assistência/tratamento.

Assinatura do participante

Local e Data

Presenciei a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e o aceite do sujeito em participar.

Nome	Assinatura
_____ Nome	_____ Assinatura
_____	_____

APÊNDICE 2

PROTOCOLO DE COLETA

Identificação

Caso nº _____ Prontuário: _____

Nome: _____ Idade: _____ anos

Tabagismo: () não () sim

() leve \leq 10 cigarros / dia () moderado = 10 e 20 cigarros / dia

() intenso \geq 20 cigarros/ dia () não se aplica

Anticoncepcional hormonal: () não () sim

Antecedentes ginecológicos

Idade da menarca: _____ anos Idade da coitarca: _____ anos

Número de gestações: _____ número de partos: _____

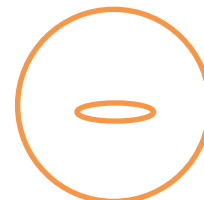
Número de parceiros: 1 _____ 2 _____ 3 ou mais _____

Exame colposcópico

Achados anormais grau 1: () não () sim

Achados anormais grau 2: () não () sim

Suspeita de invasão: () não () sim



Exame citológico

Citologia que motivou o encaminhamento: _____ nº _____

Citologia do dia da colposcopia: _____ nº _____

Exame histopatológico

Diagnóstico: _____ nº da lâmina: _____

Genotipagem do HPV

Tipo viral: _____ nº no lab: . _____

ANEXO 1 – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
PERNAMBUCO CENTRO DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE / UFPE-



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Expressão das oncoproteínas virais E6 e E7 e de p16 em portadoras de neoplasias intraepiteliais e invasora do colo do útero

Pesquisador: Marilea de Lima Guimarães

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 09307612.8.0000.5208

Instituição Proponente: CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 177.196

Data da Relatoria: 21/12/2012

Apresentação do Projeto:

Indicado no parecer inicial.

Objetivo da Pesquisa:

Indicado no parecer inicial.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Indicado no parecer inicial.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Indicado no parecer inicial.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Indicado no parecer inicial.

Recomendações:

Anexar ao projeto o documento comprobatório do CNPq, confirmando a informação.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **Fax:** (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
PERNAMBUCO CENTRO DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE / UFPE-



Considerações Finais a critério do CEP:

O Colegiado aprova o parecer do protocolo em questão e o pesquisador está autorizado para iniciar a coleta de dados.

Projeto foi avaliado e sua APROVAÇÃO definitiva será dada, por meio de ofício impresso, após a entrega do relatório final ao Comitê de Ética em Pesquisa/UFPE.

RECIFE, 18 de Dezembro de 2012

Assinador por:
GERALDO BOSCO LINDOSO COUTO
(Coordenador)

ANEXO 2 – DECLARAÇÃO DE DIREITOS AUTORAIS

Eu, Katarinna de Souza Azevedo Rachid, portador do documento de identidade RG 6.000.493 SDS/PE, CPFn° 033.000.554-58, aluna regularmente matriculada no curso de Pós-Graduação Citologia Clínica, do programa de *Lato Sensu* do INESP– Instituto Nacional de Ensino Superior e Pesquisa, sob o nº CDU577 declaro a quem possa interessar e para todos os fins de direito, que:

1. Sou a legítima autora da monografia cujo título é: “COMPARAÇÃO ENTRE COLPOCITOLOGIA ONCÓTICA ALTERADA DO ENCAMINHAMENTO E COLPOCITOLOGIA ONCÓTICA E HISTOPATOLOGIA DE UM SERVIÇO DE REFERÊNCIA”, da qual esta declaração faz parte, em seus ANEXOS;
2. Respeitei a legislação vigente sobre direitos autorais, em especial, citado sempre as fontes as quais recorri para transcrever ou adaptar textos produzidos por terceiros, conforme as normas técnicas em vigor.

Declaro-me, ainda, ciente de que se for apurado a qualquer tempo qualquer falsidade quanto às declarações 1 e 2, acima, este meu trabalho monográfico poderá ser considerado NULO e, conseqüentemente, o certificado de conclusão de curso/diploma correspondente ao curso para o qual entreguei esta monografia será cancelado, podendo toda e qualquer informação a respeito desse fato vir a tornar-se de conhecimento público.

Por ser expressão da verdade, dato e assino a presente DECLARAÇÃO,

Em Recife, 17 de dezembro de 2018.

Assinatura do (a) aluno (a)

Autenticação dessa assinatura, pelo
funcionário da Secretaria da Pós-
Graduação *Lato Sensu*