

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Mauricio Lima Paniago

**Avaliação dos métodos diagnósticos e terapêuticos de lesões precursoras de câncer e
câncer do colo uterino em serviço de referência secundária de Mato Grosso do Sul**

Campo Grande

2019

Mauricio Lima Paniago

**Avaliação dos métodos diagnósticos e terapêuticos de lesões precursoras de câncer e
câncer do colo uterino em serviço de referência secundária de Mato Grosso do Sul**

Dissertação elaborada no curso de Mestrado Profissional em Saúde da Família – PROFSAÚDE e apresentada ao Programa de Pós-graduação em rede Saúde da Família, na Fundação Oswaldo Cruz como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Saúde da Família. Área de concentração: Saúde da Família. Programa proposto pela Associação Brasileira de Saúde Coletiva (ABRASCO), com a coordenação acadêmica da Fundação Oswaldo Cruz e integrado por instituições de ensino superior associadas em uma Rede Nacional.

Orientadora: Profª. Dra. Sandra Maria do Valle Leone de Oliveira

Campo Grande
2019

Título do trabalho em inglês: Evaluation of diagnostic and therapeutic methods of cancer precursor lesions and cervical cancer in secondary service of Mato Grosso do Sul.

Catálogo na fonte

Fundação Oswaldo Cruz

Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde

Biblioteca de Saúde Pública

P192 Paniago, Mauricio Lima.
Avaliação dos métodos diagnósticos e terapêuticos de lesões precursoras de câncer e câncer do colo uterino em serviço de referência secundária de Mato Grosso do Sul / Mauricio Lima Paniago. -- 2019. 88 f. il.; tab.

Orientadora: Sandra Maria do Valle Leone de Oliveira.
Dissertação (Mestrado Profissional em Saúde da Família - PROFSAÚDE) – Fundação Oswaldo Cruz, Campo Grande, MS, 2019. Programa proposto pela Associação Brasileira de Saúde Coletiva (ABRASCO), com a coordenação acadêmica da Fundação Oswaldo Cruz e integrado por instituições de ensino superior associadas em uma Rede Nacional.

1. Lesões Intraepiteliais Escamosas Cervicais/patologia. 2. Teste de Papanicolaou. 3. Colposcopia. 5. Neoplasias do Colo do Útero/terapias. 6. Assistência Integral à Saúde. I. Título.

CDD – 23.ed. – 616.99466098171

Mauricio Lima Paniago

**Avaliação dos métodos diagnósticos e terapêuticos de lesões precursoras de câncer e
câncer do colo uterino em serviço de referência secundária de Mato Grosso do Sul**

Dissertação elaborada no curso de Mestrado Profissional em Saúde da Família – PROFSAÚDE e apresentada ao Programa de Pós-graduação em rede Saúde da Família, na Fundação Oswaldo Cruz como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Saúde da Família. Área de concentração: Saúde da Família. Programa proposto pela Associação Brasileira de Saúde Coletiva (ABRASCO), com a coordenação acadêmica da Fundação Oswaldo Cruz e integrado por instituições de ensino superior associadas em uma Rede Nacional.

Aprovada em: 29 de maio de 2019.

Banca Examinadora

Profa. Dra. Adriane Cristina Bovo
Afiliação

Prof. Dr. Marco Antonio Moreira Puga
Afiliação

Prof. Dr. Everton Falcão de Oliveira - Suplente
Afiliação

Profa. Dra. Débora Dupas Gonçalves do Nascimento
Afiliação

Profa. Dra. Sandra Maria do Valle Leone de Oliveira (Orientadora)
Fundação Oswaldo Cruz - Polo Mato Grosso do Sul

Campo Grande

2019

Dedico este trabalho à Raquel, Flávia e Maria Eduarda, frutos de um amor incondicional chamado Anamaria.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Hospital Regional de Mato Grosso do Sul (HRMS), em especial ao Diretor Técnico Alberto Cubel Brull Júnior e à Chefia Médica do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia, Rita de Cássia Barbosa Tavares dos Santos.

Muito obrigado a cada um dos profissionais do HRMS, particularmente do ambulatório e da enfermaria de ginecologia e obstetrícia, que participaram comigo nesses dois anos de mestrado.

Obrigado Alexandra Regina Casarin Barbosa, Fabiana Aguiar Vera Cruz Moreno, e aos outros profissionais do Serviço de Atenção Domiciliar, por ter sido tão bem recebido nesse serviço.

Obrigado Ana Carolina Pinto de Arruda incentivadora e "professora do mestrado".

Obrigado Cláudio Ygor Miranda Silva, pela ajuda despretensiosa.

Obrigado Débora Duarte Tanaka, Flávia Vieira Cordeiro, e Patrícia Caroline Theodoro Brois, médicas ex-residentes, profissionais da melhor qualidade.

Obrigado Edson Costa dos Santos, companheiro de ajuda em tarefas difíceis do mestrado.

Obrigado Helena Lúcia da Cunha Gomes, colega da Patologia Cervical do HRMS.

Obrigado Thelma Regina Ferreira da Conceição pela consideração em me ajudar.

Obrigado Adriane Cristina Bovo, por ter me recebido no Hospital de Barretos e pelos ensinamentos.

Obrigado Débora Dupas Gonçalves Nascimento, pela serenidade na condução do curso.

Obrigado Éverton Falcão de Oliveira pela boa vontade estatística.

Obrigado Sônia Maria Oliveira de Andrade, pelos ensinamentos de pesquisa.

Obrigado Vera Lúcia Kodjaoglanian, pela paciência, simpatia e apoio que nos ofereceu no mestrado.

Obrigado Lilian Bianca Miller Martelo e Maisse Fernandes de Oliveira Rotta, colegas de mestrado, pela convivência e a sabedoria da perseverança.

Agradeço especialmente à minha Orientadora Sandra Maria do Valle Leone de Oliveira, pela calma, paciência, incentivo e sabedoria na escolha dos caminhos para a dissertação.

Às pessoas as quais eu preciso agradecer tão mais que as outras, por motivos do coração, Arnaldo Alves Paniago, Leocyr Lima de Oliveira Paniago, Sérgio Rego Miranda e Maria Aparecida Mello Miranda.

Mas há alguém que eu não tenho como agradecer e sim dizer que para ela tudo devo e entrego todo meu amor e minha vida.

Finalmente, obrigado Pai do Céu por toda a força e fé encontrada em Você.

RESUMO

Referência: PANIAGO, Maurício Lima Paniago. **Avaliação dos métodos diagnósticos e terapêuticos de lesões precursoras de câncer e câncer do colo uterino em serviço de referência secundária de Mato Grosso do Sul.** 2019. 88 f. Dissertação (Mestrado Profissional em Saúde da Família - PROFSAÚDE) - Fundação Oswaldo Cruz, Campo Grande, MS, 2019.

O câncer do colo do útero é um importante problema de saúde pública em todo o mundo. Em Mato Grosso do Sul representa o segundo tipo de câncer mais comum na população feminina. A Rede de Atenção à Saúde da mulher, coordenada pela Estratégia de Saúde da Família tem um papel primordial no controle dessa doença. Exames como citologia, colposcopia e histologia, fazem parte da propedêutica para o diagnóstico de lesões precursoras (LP) de câncer e câncer do colo uterino. A ocorrência de resultados de exames diagnósticos discordantes pode propiciar condutas inadequadas, por exemplo, tratamentos cirúrgicos excessivos ou a não realização de tratamentos cirúrgicos oportunos. Com o objetivo de avaliar os métodos diagnósticos e terapêuticos de LP e câncer do colo de útero de pacientes atendidas no Serviço de Patologia Cervical do Hospital Regional de Mato Grosso do Sul, foi realizado um estudo com pacientes atendidas entre setembro de 2015 a setembro de 2018. A amostra estudada foi de 138 pacientes selecionadas por amostragem sistemática. Variáveis sócio demográficas, clínicas e procedimentos diagnósticos e terapêuticos foram obtidas dos prontuários clínicos. Sobretratamento foi definido como procedimento terapêutico cuja análise histológica resultou normal ou neoplasia intraepitelial cervical grau 1 (NIC 1). As concordâncias entre os exames diagnósticos foram analisadas pelo coeficiente kappa ponderado. As pacientes tinham idade variando de 20 a 80 anos (mediana de 37). Biópsia, eletrocauterização excisão e amputação do colo do útero foram realizadas em 133 (97,8%), 7 (5,1%), 86 (62,3%) e 2 (1,5%) pacientes respectivamente. Quatorze (10,1%) pacientes foram submetidas à histerectomia por LP ou câncer de colo. Os mais frequentes resultados da citologia foram lesão intraepitelial de alto grau (HSIL) (73-52,9%) e de baixo grau (LSIL) (30-21,7%). Das 136 pacientes que foram submetidas a algum procedimento para histologia, os diagnósticos histológicos mais frequentes foram de NIC 2 (38-27,9%) e câncer (30-22,1%). Dos pares de exames analisados observou-se concordância, porém com níveis considerados fracos, entre citologia vs histologia de biópsia ($\kappa=0,151$; $p=0,011$), colposcopia vs histologia de biópsia ($\kappa=0,205$; $p=0,001$) e histologia de biópsia vs histologia de excisão ($\kappa=0,266$; $p=0,014$). A taxa de sobretratamento foi de 16,3% das excisões e de 35,7% das histerectomias. A fraca concordância entre exames, assim como as taxas de sobretratamento

observadas revelam desafios do controle de câncer de colo de útero, apontando para a necessidade de implementação de novas estratégias.

Palavras-chave: Lesões Intraepiteliais Escamosas Cervicais. Teste de Papanicolaou. Colposcopi. Histopatologia. Neoplasias do Colo do Útero.

ABSTRACT

Reference: PANIAGO, Mauricio Lima. **Evaluation of diagnostic and therapeutic methods of cancer precursor lesions and cervical cancer in secondary service of Mato Grosso do Sul**. 2019. 88 f. Dissertation (Professional Master in Family Health - PROFSAÚDE) - Fundação Oswaldo Cruz, Campo Grande, MS, 2019.

Cervical cancer is a major public health problem around the world. In Mato Grosso do Sul it represents the second most common type of cancer in the female population. The Women's Health Care Network, coordinated by the Family Health Strategy, has a primary role in the control of this disease. Tests such as cytology, colposcopy and histology are part of the propaedeutic for the diagnosis of precursor lesions (PL) of cancer and cancer of the uterine cervix. Disagreement between diagnostic test results may lead to inadequate medical conduct, for example, unnecessary surgical treatments or failure to perform timely surgical procedures. In order to evaluate the diagnostic and therapeutic methods of cervical cancer and PL of patients treated at the Cervical Pathology Service of the Regional Hospital of Mato Grosso do Sul, a cross – sectional study was carried out where data from patients assisted between September 2015 and September 2018 were analyzed. The sample studied was composed of 138 patients selected by systematic sampling. Socio-demographic and clinical variables, and diagnostic and therapeutic procedures were obtained from clinical records. Overtreatment was defined as a therapeutic procedure whose histological analysis was normal or grade 1 intraepithelial neoplasia (CIN 1). The degree of agreement between the diagnostic tests were analyzed by the weighted kappa coefficient. Patients ranged in age from 20 to 80 years (median of 37). Biopsy, electrocautery, excision and amputation of the cervix were performed in 133 (97.8%), 7 (5.1%), 86 (62.3%) and 2 (1.5%) patients respectively. Twenty (14.5%) patients underwent hysterectomy for different indications, 14 of whom for PL or cervical cancer. The most frequent cytology results were high grade squamous intraepithelial lesions (HSIL) (73-52.9%) and low grade squamous intraepithelial lesions LSIL (30-21.7%). From the 136 patients who underwent a procedure for histology, the most frequent histological diagnoses were CIN 2 (38-27.9%) and cancer (30-22.1%). Among the pairs of examinations analyzed, there was some agreement, but with levels considered poor between cytology vs histology of biopsy ($\kappa = 0.151$, $p = 0.011$), colposcopy vs histology of biopsy ($\kappa = 0.205$; $p = 0.001$) and histology of biopsy vs histology of excision ($\kappa = 0.266$, $p = 0.014$). An overtreatment rate of 16.3% of excisions and 35.7% of hysterectomies was observed. The poor agreement between examinations, as well as the overtreatment rates

observed in this secondary reference site in cervical cancer, reveal challenges in cervical cancer control, pointing to the need for implementation of new strategies.

Keywords: Cervical Squamous Intraepithelial Lesions. Pap Smear. Colposcopy. Histopathology. Uterine Cervical Neoplasms.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Desenho esquemático mostrando os tipos de epitélio do colo de útero e a junção escamocolunar (JEC).	20
Figura 2 - Desenho esquemático da estrutura anatômica do colo de útero.	21
Figura 3 - Fluxograma dos procedimentos realizados para o diagnóstico e tratamento de lesões precursoras e câncer de colo de útero, com o número de participantes a eles submetidos. Serviço de Patologia Cervical do Hospital Regional de Mato Grosso do Sul. Campo Grande, MS- 2015 a 2018 (n=138).	51
Figura 4 - Concordância kappa entre exames para diagnóstico de lesões precursoras e câncer de colo de útero em mulheres atendidas no Serviço de Patologia Cervical do Hospital Regional de Mato Grosso do Sul. Campo Grande, MS- 2015 a 2018 (n=138).	58
Quadro 1 - Estimativas das taxas de regressão ou persistência, e de progressão das neoplasias intraepiteliais cervicais.....	24
Quadro 2 - Frequência de lesões precursoras e câncer do colo uterino na histologia segundo as alterações observadas na citologia.	33
Quadro 3 - Indicações dos procedimentos para diagnóstico e tratamento de lesões precursoras e câncer do colo do útero no Serviço de Patologia Cervical do Hospital Regional de Mato Grosso do Sul.	46
Quadro 4 - Classificação dos resultados da citologia, colposcopia e histologia.	47
Quadro 5 - Interpretação dos valores do coeficiente kappa.....	48
Quadro 6 - Idade e procedimentos diagnósticos e terapêuticos de 20 pacientes submetidas à histerectomia no Serviço de Patologia Cervical do Hospital Regional de Mato Grosso do Sul. Campo Grande, MS- 2015 a 2018.....	60

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Posição da taxa de incidência de câncer de colo de útero entre todos os cânceres em mulheres, número de casos novos e estimativas de taxas de incidência e mortalidade por 100.000 mulheres nos anos de 2016 e 2018 no mundo e no Brasil.	26
Tabela 2 - Número e porcentagem de mulheres atendidas no Serviço de Patologia Cervical do Hospital Regional de Mato Grosso do Sul, segundo variáveis sócio demográficas. Campo Grande, MS- 2015 a 2018 (n=138).	49
Tabela 3 - Frequência ou mediana de variáveis clínicas de mulheres atendidas no Serviço de Patologia Cervical do Hospital Regional de Mato Grosso do Sul. Campo Grande, MS- 2015 a 2018 (n=138).....	50
Tabela 4 - Frequência e porcentagem de mulheres atendidas no Serviço de Patologia Cervical do Hospital Regional de Mato Grosso do Sul, segundo os procedimentos diagnósticos e terapêuticos realizados. Campo Grande, MS- 2015 a 2018 (n=138).	52
Tabela 5 - Frequência e porcentagem de mulheres atendidas no Serviço de Patologia Cervical do Hospital Regional de Mato Grosso do Sul, segundo os resultados da Citologia Oncótica. Campo Grande, MS- 2015 a 2018 (n=138).	52
Tabela 6 - Frequência e porcentagem de mulheres atendidas no Serviço de Patologia Cervical do Hospital Regional de Mato Grosso do Sul, segundo os resultados da Colposcopia. Campo Grande, MS- 2015 a 2018 (n=137).	53
Tabela 7 - Frequência e porcentagem de mulheres atendidas no Serviço de Patologia Cervical do Hospital Regional de Mato Grosso do Sul, segundo os resultados da histologia de procedimentos diagnósticos e terapêuticos. Campo Grande, MS- 2015 a 2018 (n=136).....	54
Tabela 8 - Frequência e porcentagem de mulheres atendidas no Serviço de Patologia Cervical do Hospital Regional de Mato Grosso do Sul, segundo o diagnóstico histológico e faixa etária. Campo Grande, MS- 2015 a 2018 (n=136).....	55
Tabela 9 – Frequência e porcentagem de resultados concordantes e discordantes de pares de exames para diagnóstico de lesões precursoras e de câncer de colo de útero em mulheres atendidas no Serviço de Patologia Cervical do Hospital Regional de Mato Grosso do Sul. Campo Grande, MS- 2015 a 2018 (n=138).....	57

Tabela 10 - Correspondência entre resultado da citologia e subsequente diagnóstico histológico em mulheres atendidas no Serviço de Patologia Cervical do Hospital Regional de Mato Grosso do Sul. Campo Grande, MS- 2015 a 2018 (n=136).	58
Tabela 11 - Taxa de sobretratamento de excisões segundo resultado de citologia e colposcopia, em mulheres atendidas no Serviço de Patologia Cervical do Hospital Regional de Mato Grosso do Sul. Campo Grande, MS- 2015 a 2018 (n=136).	59

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ADC	Adenocarcinoma.
AGC	Atipias de células glandulares.
AIS	Adenocarcinoma in situ.
AOI	Atipias de células de origem indefinida.
APS	Atenção Primária à Saúde.
ASC	Atipias de células escamosas de significado indeterminado.
ASC-H	Atipias de células escamosas de significado indeterminado, quando não se pode excluir lesão intra-epitelial de alto grau.
ASC-US	Atipias de células escamosas de significado indeterminado, possivelmente não neoplásicas.
CEC	Carcinoma de células escamosas.
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos.
CH	Contraceptivo hormonal.
DOE	Evidência orientada à doença
EAB	Epitélio aceto branco.
DIU	Dispositivo intra-uterino.
DNA	Ácido desoxirribonucleico.
FEBRASGO	Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia.
FIGO	Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia.
FN	Falso negativo.
FP	Falso positivo.
HE	Hematoxilina-Eosina.
HIV	Vírus da imunodeficiência humana.
HPV	Papiloma vírus humano.
HPV t	Teste do HPV.
HRMS	Hospital Regional de Mato Grosso do Sul.
HSIL	Lesão intra-epitelial escamosa de alto grau.
IARC	Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer.
IDH	Índice de desenvolvimento humano.
IFCPC	Federação Internacional de Patologia Cervical e Colposcopia.
INCA	Instituto Nacional de Câncer.
IST	Infecção sexualmente transmissível.

JEC	Junção escamocolunar.
LBC	Citologia em base líquida.
LP	Lesão precursora.
LSIL	Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau.
LVSI	Invasão do espaço linfovascular.
MEI	Metaplasia escamosa imatura.
MEM	Metaplasia escamosa madura.
MS	Ministério da Saúde do Brasil.
NIC	Neoplasia intra-epitelial cervical.
NIC 2+	NIC 2 e NIC 3.
OE	Orifício cervical externo.
OMS	Organização Mundial da Saúde.
POEM	Evidência orientada ao que importa ao paciente
RNA	Ácido ribonucleico.
SIL	Lesão intra-epitelial escamosa.
SISCOLO	Sistema de informação do câncer do colo do útero
SOE	Sem outras especificações.
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TS	Teste de Schiller.
VIA	Inspeção visual do colo com ácido acético.
VILI	Inspeção visual do colo com iodo lugol.
VPN	Valor preditivo negativo.
VPP	Valor preditivo positivo.
ZT	Zona de transformação.
ZTA	Zona de transformação anormal.
ZTN	Zona de transformação normal.
2Vhvp	Vacina bivalente contra o HPV.
4Vhvp	Vacina quadrivalente contra o HPV.
9Vhvp	Vacina nonavalente contra o HPV.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	17
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	19
2.1	<i>Colo do útero</i>	19
2.2	<i>Etiopatogenia do câncer cervical.....</i>	21
2.2.1	Infecção pelo papilomavirus humano (HPV).....	21
2.2.2	Cofatores	23
2.2.3	Lesões precursoras	23
2.2.4	Câncer.....	24
2.3	<i>Epidemiologia.....</i>	25
2.4	<i>Métodos diagnósticos</i>	27
2.4.1	Teste do ácido acético.....	27
2.4.2	Teste de Schiller (TS)	27
2.4.3	Citologia	28
2.4.4	Colposcopia	30
2.4.5	Histologia.....	32
2.4.6	Teste do HPV (HPV t).....	34
2.5	<i>Estratégias de controle</i>	35
2.5.1.	Prevenção primária.....	35
2.5.2.	Prevenção secundária.....	36
2.5.2.1	Rastreamento	36
2.5.2.2	Diagnóstico e tratamento.	37
2.5.2.2.1	<i>Citologia</i>	38
2.5.2.2.2	<i>Histologia</i>	41
2.5.3	Prevenção terciária.....	42
3	OBJETIVOS	43
3.1	<i>Geral.....</i>	43
3.2	<i>Específicos</i>	43
4	METODOLOGIA.....	44
4.1	<i>Tipo, local e período do estudo</i>	44
4.2	<i>População e amostra</i>	44
4.3	<i>Crítérios de inclusão e exclusão.....</i>	44
4.4	<i>Variáveis estudadas</i>	44

4.4.1	Variáveis sócias demográficas e clínicas.	44
4.4.2	Procedimentos diagnósticos e terapêuticos.	45
4.5	<i>Descrição da rotina dos procedimentos diagnósticos e terapêuticos realizados.</i>	45
4.6	<i>Definição de termos.</i>	47
4.6.1	Diagnóstico histológico final	47
4.6.2	Sobretreamento (overtreatment)	47
4.7	<i>Classificação dos resultados dos exames.</i>	47
4.8	<i>Análise estatística</i>	48
4.9	<i>Aspectos éticos.</i>	48
5	RESULTADOS	49
5.1	<i>Características sócio demográficas e clínicas da amostra.</i>	49
5.2	<i>Procedimentos diagnósticos e terapêuticos.</i>	51
5.3	<i>Concordâncias entre os exames</i>	56
5.4	<i>Sobretreamento.</i>	59
6	DISCUSSÃO	62
7	CONCLUSÃO	70
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS	71
	REFERÊNCIAS	72
	APÊNDICE A - FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS	78
	ANEXO A - SOLICITAÇÃO DE DISPENSA DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	80
	ANEXO B - TERMO DE COMPROMISSO PARA UTILIZAÇÃO DE INFORMAÇÕES DE BANCO DE DADOS	81
	ANEXO C - AUTORIZAÇÃO DA INSTITUIÇÃO PARA REALIZAÇÃO DE PESQUISA	82
	ANEXO D - PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO DE TRABALHO CIENTIFICO	83
	ANEXO E - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	84

1 INTRODUÇÃO

O câncer do colo do útero é um importante problema de saúde pública em todo o mundo. Em 2018, as taxas de incidência e mortalidade no mundo foram de 13,1 casos e 6,9 óbitos/100.000 mulheres, respectivamente ¹. A estimativa do Instituto Nacional de Câncer (INCA) para o ano de 2018 no Brasil foi de 16.370 casos novos e uma taxa de incidência de 15,43/100.000 mulheres, correspondendo ao terceiro tipo de câncer mais comum entre as mulheres ². Em Mato Grosso do Sul, representa o segundo tipo de câncer mais comum na população feminina, com taxas de incidência e mortalidade mais elevadas do que a do Brasil ³.

A etiologia do câncer do colo uterino está relacionada a uma infecção sexualmente transmissível (IST) pelo papiloma vírus humano (HPV). Tipos de alto risco oncogênicos de HPV são responsáveis pela grande maioria dos casos de câncer do colo de útero, sendo os mais frequentes os subtipos 16 e 18. No geral, a infecção pelo HPV é autolimitada, porém em algumas mulheres pode tornar-se persistente, induzindo a transformações celulares neoplásicas ^{4,5}.

O Programa de Controle do Câncer do Colo do Útero do Ministério da Saúde do Brasil (MS) recomenda o rastreamento em todas as mulheres de 25 a 64 anos com realização de exame citológico (Papanicolaou) anual, e após dois exames normais consecutivos, a triagem passa a ser trienal. A efetividade do Programa depende da organização, integralidade e qualidade dos serviços ².

É responsabilidade da Atenção Primária à Saúde (APS), sob organização da Estratégia de Saúde da Família, realizar ações de prevenção do câncer do colo do útero por meio de educação em saúde, vacinação de grupos indicados e triagem do câncer e de suas lesões precursoras. Casos suspeitos são encaminhados para a Atenção Secundária Especializada que deverá confirmar o diagnóstico e adotar a conduta adequada. Em Mato Grosso do Sul, o Serviço de Patologia Cervical do Hospital Regional de Mato Grosso do Sul (HRMS), atua como nível secundário e de referência de atendimento das lesões precursoras do câncer do colo uterino.

Existem vários métodos para a avaliação e diagnóstico da doença neoplásica do colo uterino. A citologia oncótica pode detectar as atipias de células escamosas e glandulares, que sugerem o diagnóstico de lesões precursoras e câncer. Diante dessas anormalidades citológicas, pode ser necessário realizar outros exames sequenciais para definir o diagnóstico. A colposcopia complementa a citologia e conforme os seus resultados procede-se a

investigação histológica de tecido do colo obtido por biópsia e, ou, excisão. A seguir pode haver indicação de outros procedimentos cirúrgicos, como a amputação do colo e até a histerectomia.

Os exames diferem quanto à sensibilidade e à especificidade, e a correspondência entre citologia, colposcopia e histologia pode ser baixa ^{6, 7}. A ocorrência de resultados de exames diagnósticos discordantes pode propiciar condutas inadequadas, por exemplo, tratamentos cirúrgicos excessivos ou a não realização de tratamentos cirúrgicos oportunos.

O presente estudo foi desenvolvido para avaliar os aspectos diagnósticos e terapêuticos das lesões precursoras do câncer de colo de útero em um serviço de referência em patologia cervical, localizado no HRMS.

O HRMS tem intenção de se tornar um centro formador na Rede Colaborativa para a Qualificação do Diagnóstico e Tratamento das Lesões Precursoras do Câncer do Colo do Útero, e este trabalho poderá contribuir para a melhoria do diagnóstico deste importante problema de saúde pública.

2 REVISÃO DA LITERATURA

O presente estudo aborda uma situação-problema de saúde que afeta a vida de mulheres no mundo todo, o câncer do colo do útero. Não há dúvidas sobre o prejuízo desta neoplasia para a saúde pública global. Trata-se de doença que pode causar dano grave e óbito, impondo sofrimento individual e a familiares, além da perda de potenciais anos de vida especialmente das mulheres mais jovens.

No Brasil a doença persiste com relevância epidemiológica pois o país tem dimensões continentais, com desigualdades sociais e de recursos, e diferenças regionais as quais dificultam a oportunidade de rastreamento, diagnóstico e tratamento de alterações precursoras do câncer e do próprio câncer cervical.

É possível evitar, curar e talvez até erradicar esse câncer, mas para isso há um caminho desafiador a ser percorrido.

2.1 *Colo do útero*

O colo uterino está localizado na parte inferior do útero e é dividido em endocérvice que corresponde ao canal endocervical e em ectocérvice que é a porção visível ao exame ginecológico. A ectocérvice é recoberta por epitélio escamoso (sinônimos: pavimentoso estratificado ou epidermóide) de cor rósea, que contém glicogênio e a endocérvice por epitélio colunar (sinônimos: cilíndrico ou glandular) de cor avermelhada ⁸.

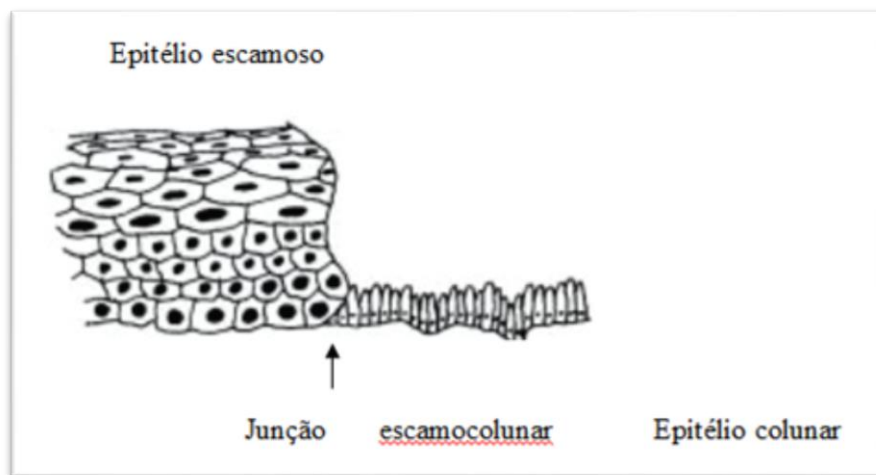
O epitélio escamoso é poliestratificado, formado por camadas de células superficiais, intermediárias, parabasais e basais. A membrana basal separa o epitélio do estroma subjacente. No desenvolvimento normal do epitélio escamoso há um processo de maturação celular da camada basal à superficial. As células intermediárias e superficiais são responsáveis pela glicogenação que é dependente do estrogênio. Se a maturação é anormal ou alterada haverá falta de produção de glicogênio. Na menopausa, com o hipostrogenismo, a maturação ocorre só até as células parabasais e o epitélio torna-se fino e atrófico ⁸.

O epitélio colunar é uniestratificado, tem apenas uma camada de células, as cilíndricas, o que resulta na formação de criptas ou glândulas endocervicais. Neste epitélio não há glicogenação e sua localização vai do limite do seu encontro com o epitélio escamoso ao orifício cervical interno ⁸.

O limite entre os dois epitélios é conhecido como junção escamocolunar (JEC), cuja localização está relacionada ao orifício cervical externo (OE) e varia com a idade, ciclo menstrual, gravidez, parto e uso de contraceptivos hormonais. Na infância e na perimenarca a

JEC está localizada ao nível ou muito próxima do OE. Depois da puberdade, na menacme e durante a gravidez a JEC localiza-se na ectocérvice, distante do OE. Na perimenopausa e após a menopausa a JEC localiza-se para dentro do canal endocervical. Na verdade, a JEC não é apenas uma linha, mas sim representa diversos contornos com reentrâncias, ilhas e proeminências de uma mucosa sobre a outra, em frequente modificação e evolução (Figura 1) ⁸.

Figura 1 - Desenho esquemático mostrando os tipos de epitélio do colo de útero e a junção escamocolunar (JEC).



Fonte: Sellors, 2004⁸

O epitélio colunar da endocérvice quando exteriorizado ou evertido sobre a ectocérvice, é chamado de ectrópio, eversão ou ectopia, condição fisiológica normal na vida da mulher. Tal epitélio evertido fica exposto ao meio vaginal ácido na menacme e na gravidez, sofrendo agressões repetidas, ocorrendo então, substituição fisiológica (ou diferenciação) desse epitélio por outro escamoso recém-formado de células subcolunares de reserva, o que é denominado de metaplasia escamosa. O próprio epitélio escamoso original da vagina e da ectocérvice tende a recobrir o epitélio colunar evertido ⁸.

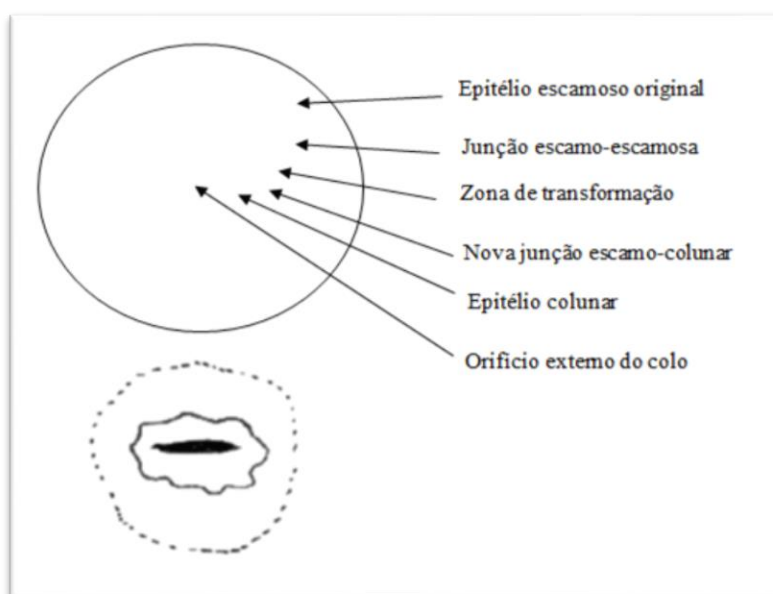
O processo metaplásico começa principalmente na JEC e evolui centripetamente em direção ao OE ao longo da menacme até a perimenopausa.

A metaplasia escamosa é imatura (MEI) quando há pouca ou nenhuma estratificação no epitélio metaplásico recém-formado, e este não produz glicogênio. A MEI diferencia-se, na maioria das vezes, em metaplasia escamosa madura (MEM) semelhante ao epitélio escamoso original. Porém a MEI pode persistir e, sob a ação do HPV, progredir para displasia ⁸.

A área do colo onde tais transformações celulares acontecem é chamada de zona de transformação (ZT) ou terceira mucosa. A ZT compreende a área entre a JEC original até o local mais distante de alcance da metaplasia escamosa (Figura 2). O novo limite entre os epitélios escamoso original e o metaplásico é conhecido por junção escamo-escamosa⁹.

A ZT é dita normal (ZTN) se há MEI e, ou MEM, e anormal (ZTA) se há evidência de carcinogênese cervical quando há evolução da MEI para epitélio escamoso atípico ou displásico, este tem espessura variável.

Figura 2 - Desenho esquemático da estrutura anatômica do colo de útero.



Fonte: Sellors, 2004⁸

2.2 Etiopatogenia do câncer cervical

2.2.1 Infecção pelo papilomavirus humano (HPV)

Os papilomavirus são uma família taxonômica própria, Papillomaviridae, não relacionada aos poliomavírus. Atualmente, mais de 200 tipos de HPV foram totalmente caracterizados e predominantemente distribuídos em três gêneros: alfapapilomavirus, betapapilomavirus e gamapapilomavirus. Os papilomavirus genitais humanos, são considerados alfapapilomavirus¹⁰.

O HPV pode causar doença em todos os tecidos do trato anogenital: vulva, vagina, colo do útero, pênis, perianal e ânus. O maior conhecimento da história natural das lesões causadas pelo HPV, está relacionado ao colo do útero¹¹.

O maior fator etiológico e de risco para o desenvolvimento do câncer do colo é o HPV com seus subtipos oncogênicos ou carcinogênicos, detectados em 99% dos tumores de colo ².

A transmissão do HPV é sexual e ocorre na maioria das vezes logo após a sexarca, sendo a IST mais comum em todo o mundo. Cerca de 80% das infecções são transitórias e de resolução espontânea em 1 a 2 anos, o que acontece mais em mulheres jovens e abaixo dos 30 anos de idade. Em torno de 20%, a infecção pode ser persistente e causar alterações no colo uterino, o que ocorre mais em mulheres acima de 30 anos. As mulheres infectadas em geral não apresentam sintomas, o que dificulta muitas vezes o seu diagnóstico e requer a avaliação de incidência e prevalência com prudência^{12, 13}.

A prevalência estimada de HPV em 2017, no Brasil, foi que mais da metade da população no país estava infectada pelo HPV. Nesse ano 54,6% dos jovens brasileiros, entre 16 e 25 anos já tinham tido contato com o HPV, sendo 38,4% deles com pelo menos um dos subtipos de maior risco para o câncer ¹⁴.

O HPV afeta as células metaplásicas imaturas em desenvolvimento da ZT e induz a displasias, que podem evoluir para lesões intraepiteliais precursoras, as quais, se não diagnosticadas e tratadas oportunamente, evoluem para o câncer do colo. Quando a metaplasia escamosa, inicialmente imatura, atinge a maturidade, ou seja, tem sua diferenciação escamosa definida, o risco de desenvolvimento de neoplasia intra-epitelial cervical (NIC) é mínimo ².

A carcinogênese ocorre por replicação desordenada das células de qualquer um dos dois epitélios escamoso e glandular, com envolvimento do tecido subjacente (estroma), podendo invadir estruturas e órgãos contíguos ou à distância. Quase todos os casos de câncer do colo ocorrem na ZT, onde o HPV tem como alvo as células metaplásicas, especialmente as imaturas⁸.

Toda essa transformação neoplásica resulta da infecção HPV persistente, com o aumento da expressão dos seus oncogenes E6 e E7 e desestabilização do DNA do hospedeiro¹¹.

A evolução para o câncer envolve muitas questões como o tempo de persistência da infecção, a carga viral do HPV e as suas variações oncogênicas. Mais de 97% dos cânceres de colo uterino contém DNA do HPV. Há 13 tipos de HPV reconhecidos como oncogênicos e significativamente associados com NIC e câncer ¹⁵. Cerca de 70% são causados pelos subtipos 16 e 18, seguidos pelos 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 e 68 ¹⁶.

Entre os fatores de risco para a exposição ao HPV destacam-se menarca e sexarca precoces, maior número de parceiros sexuais e outras IST ^{17 18}.

Embora seja necessário a presença do HPV para que o câncer do colo aconteça, outros fatores coadjuvantes podem estar envolvidos no risco para carcinogênese cervical.

2.2.2 Cofatores

Os cofatores potenciais de risco para o desenvolvimento de carcinoma do colo são: o maior número de gestações a termo e de partos, idade precoce na primeira gestação a termo, e o tempo de uso de contraceptivos hormonais orais por 15 anos ou mais.

Possíveis mecanismos explicam o papel dos hormônios esteroides sexuais na carcinogênese cervical. Estrogênio e progesterona podem interagir com receptores hormonais das células do colo e influenciar a história natural da infecção pelo HPV¹⁹⁻²¹. Tais hormônios poderiam aumentar a expressão de oncogenes E6 e E7 do HPV 16, estimulando a degradação de genes supressores de tumor p53 e aumentando a capacidade do DNA viral de transformar células e induzir carcinogênese²¹.

Além disso, dois fatores associados à gravidez poderiam facilitar o papel do HPV e consequentemente aumentar o risco de desenvolvimento de lesões precursoras e câncer: os níveis aumentados de estrogênio e progesterona influenciando na manutenção da ZT na ectocérvice por anos, exposta ao HPV; e, a própria imunossupressão da gestação²¹.

O uso de dispositivos intra-uterinos (DIU) e a reposição hormonal na peri e pós-menopausa parecem ter um risco baixo de associação com o câncer invasivo cervical²¹.

A imunossupressão pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou outras causas como drogas imunossupressoras; e o tabagismo com seus agentes carcinogênicos específicos do tabaco, podem estar relacionados a persistência do HPV e chance de progressão com lesões precursoras e câncer^{20 22}.

Portanto, o tipo de HPV, sua carga viral, a persistência de agressão e outros fatores coadjuvantes causam o câncer de colo uterino.

2.2.3 Lesões precursoras

Há um longo processo de doença que precede o câncer do colo uterino, que é chamado de doença (ou lesão) pré-invasiva ou lesão precursora (LP). É caracterizado por uma sequência de eventos que progridem da atipia celular a diferentes graus de displasia. A LP do câncer de células escamosas é denominada de neoplasia intra-epitelial cervical (NIC). A LP do câncer de células glandulares é chamada de adenocarcinoma in situ (AIS), que pode estar associado à NIC em um a dois terços dos casos².

O exame que define o diagnóstico de uma LP é a histologia. A terminologia NIC deve ser reservada para descrever histologia.

O termo NIC indica uma ampla variação de atipia celular limitada ao epitélio, classificada, em ordem crescente de gravidade, em graus 1, 2 e 3²³. Considera-se NIC grau 1 quando a atipia atinge até 1 terço; grau 2, até 2 terços; e grau 3, de 2 terços ou mais da espessura do epitélio. NIC 1 é caracterizada como lesão de baixo grau e NIC 2, 3 como LP de alto grau¹¹.

A NIC 1 não tem sido considerada por alguns autores uma LP, já que a maioria dos casos regride espontaneamente dentro de 6 anos^{2,24}. Esta representaria então, a manifestação histológica de uma infecção transitória por HPV. Porém não há muitos estudos prospectivos sobre o risco de progressão de NIC 1 para NIC 2 ou NIC 3 (também referidos como NIC 2+) (Quadro 1).

A NIC 2 em pacientes muito jovens pode também, como a NIC 1, apresentar evolução de benignidade e possibilidade de remissão espontânea².

Quadro 1 - Estimativas das taxas de regressão ou persistência, e de progressão das neoplasias intraepiteliais cervicais.

Classificação	Regressão	Persistência	Progressão à NIC 3	Progressão à neoplasia invasiva
NIC 1	57%	32%	10%	1%
NIC 2	43%	35%	20,5%	1,5%
NIC 3	32%	56%	-	12%

Fonte: INCA, 2016²

2.2.4 Câncer

A progressão para o câncer do colo uterino é lenta, iniciando sob a forma de LP, geralmente assintomáticas e que sem tratamento podem evoluir para os carcinomas in situ e posteriormente até invasivo. O tempo para tal progressão é de cerca de 10 a 20 anos²⁵.

As doenças pré-invasiva ou invasiva, escamosa ou glandular, são mais frequentes nas 4ª e 5ª décadas, com maior prevalência na faixa etária de 35 a 55 anos².

O estadiamento da maioria dos tipos de câncer do colo uterino é baseado em dois sistemas: o da International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) e o Tumor/Nódulo/Metástase (TNM) da American Joint Committee on Cancer (AJCC).

O câncer in situ é a lesão em que as células carcinomatosas indiferenciadas ocupam a espessura total do epitélio, sem romper a membrana basal.

O carcinoma microinvasivo é a forma mais precoce do câncer invasivo e que histologicamente invade até 5 mm de profundidade e 7 mm de largura do estroma cervical subjacente.

O carcinoma invasivo penetra através da membrana basal e invade o estroma subjacente. A doença pode atingir por contiguidade a vagina, paramétrios, bexiga, ureteres e reto, A disseminação a distância pode ocorrer via linfática, para linfonodos pélvicos e para-aórticos, e via hematogênica para vértebras lombares, pulmões, fígado, ossos e outras estruturas.

O câncer cervical em fase inicial é geralmente assintomático, mas dependendo da sua localização e extensão pode manifestar situações clínicas de hemorragia transvaginal intermitente, sinusorragia, leucorréia, dor pélvica, dispareunia, alterações dos tratos urinário ou intestinal, anemia, dor lombar.

Os carcinomas podem ser: exofíticos, crescendo fora da superfície; endofíticos com invasão do estroma e crescimento superficial mínimo; ou uma combinação de ambos. São também classificados conforme o grau de diferenciação em bem, moderadamente e pouco diferenciados.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) classifica histologicamente os tumores do colo uterino segundo o epitélio comprometido.

O carcinoma escamoso ou epidermóide ou espinocelular (CEC), decorrente da LP-NIC, é causado pelo HPV 16 na maioria das vezes e corresponde no mundo e no Brasil a 70-80% e 90% dos casos de câncer do colo, respectivamente ^{1,2}.

O glandular ou adenocarcinoma endocervical (ADC), decorrente da LP- AIS, é HPV positivo em quase todos os casos e o tipo 18 o mais comum, e corresponde no mundo e no Brasil a 20-25% e 10% dos casos de câncer cervical, respectivamente ^{1,2}.

Outros tipos mais raros são o carcinoma adeno-escamoso, o ADC de células claras, o ADC mesonéfrico, e os carcinomas neuroendócrino e o indiferenciado.

2.3 Epidemiologia

A incidência e a mortalidade são os principais indicadores epidemiológicos de avaliação da magnitude dessa neoplasia e apresentam importantes diferenças de suas taxas em nível regional e global.

Diferenças na disponibilidade de recursos financeiros, de programas eficazes de vacinação contra o HPV e de triagem populacional, além de outras prioridades de saúde

concorrentes, refletem na grande variação geográfica das taxas de câncer cervical e da prevalência de infecção pelo HPV.

Nos países com baixo e médio índices de desenvolvimento humano (IDH), o câncer do colo uterino tem a segunda maior taxa de incidência e de mortalidade padronizadas por idade entre todos os tipos de cânceres em mulheres. Já nos países de alto e muito alto IDH, a taxa de incidência e a de mortalidade padronizadas por idade ocupam a sexta e sétima posições respectivamente ¹.

Nas últimas três décadas, embora haja aumento do risco para o câncer de colo, as taxas de incidência e de mortalidade vêm diminuindo na maioria dos países em transição sócio econômica.

A tabela 1 revela a magnitude do câncer cervical no mundo e no Brasil, estando em terceiro lugar em incidência e mortalidade em mulheres no país, excluído o câncer de pele não melanoma.

No Brasil, a região Norte é a que apresenta a maior taxa de mortalidade e ainda persiste com tendência de crescimento ²⁶. Já a região Centro-Oeste apresenta a terceira maior taxa de mortalidade.

Tabela 1 - Posição da taxa de incidência de câncer de colo de útero entre todos os cânceres em mulheres, número de casos novos e estimativas de taxas de incidência e mortalidade por 100.000 mulheres nos anos de 2016 e 2018 no mundo e no Brasil.

Local	Posição*	Casos novos		Incidência		Mortalidade	
		2016	2018	2016	2018	2016	2018
Mundo	2018 4°	...	569.847	...	13,1	...	6,9
Brasil	3°	16340	16.370	15,85	15,43	4,70	...
Norte	1°	1.970	2.300	23,97	25,62	11,07	...
Nordeste	2°	5.630	6.030	19,49	20,47	5,71	...
Sudeste	3°/4°	4.940	4.420	11,30	9,97	3,29	...
Sul	4°	2.240	2.130	15,17	14,07	4,64	...
Centro-Oeste	2°	1560	1.490	20,72	18,32	5,55	...
MS	2°	330	280	26,73	20,49
CG	...	130	90	24,75	19,94

Nota: Sem considerar os tumores de pele não melanoma.

Fontes: Bray et al, 2018 ¹; Inca, 2015²⁷; Inca, 2017³

2.4 Métodos diagnósticos

A detecção das alterações que ocorrem no colo uterino ao longo de toda a evolução para o câncer, pode ser feita por diferentes métodos de investigação, descritos a seguir.

2.4.1 Teste do ácido acético

É feito pela aplicação de solução de ácido acético (3 a 5%) no colo e vagina. Esta solução tem efeito de coagular as proteínas citoplasmáticas e nucleares do epitélio escamoso e de torná-las da cor branca, indicando locais de maior replicação celular. Um epitélio anormalmente rico em proteínas, apresenta à visualização, área de branqueamento progressivo em cerca de um minuto após a aplicação do ácido acético, o que referimos como epitélio aceto branco (EAB) e o teste é positivo. A duração e intensidade do branqueamento aumentam com o grau de atipia celular, sendo visível desde um branco brilhante até um branco opaco. O epitélio escamoso normal não altera o seu aspecto liso e a sua cor rósea após a aplicação do ácido e o teste é negativo.

2.4.2 Teste de Schiller (TS)

É feito pela aplicação de solução iodo-iodetada (sinônimos: solução de Lugol ou de Schiller) no colo e vagina. Esta solução (até 5% de iodo e 10% de iodeto de potássio em água destilada) tem efeito de coloração marrom acaju ou preto do glicogênio contido nas células, com intensidade de cor proporcional à quantidade de glicogênio no epitélio escamoso. Como o epitélio colunar não contém glicogênio, não cora com a solução de iodo. Esse teste serve para confirmar o do ácido acético positivo, pois o iodo não cora o EAB, evidenciando melhor possíveis lesões. Dizemos então iodo negativo, TS positivo. Portanto os epitélios com pouco ou nenhum glicogênio, como os escamosos (o atrófico, o imaturo ou o displásico) e o glandular, são iodo negativos. Caso o epitélio avaliado fique marrom com o iodo, o TS é negativo, iodo positivo e o epitélio escamoso possivelmente é maduro e normal²⁸.

A visualização de possíveis áreas anormais do colo uterino, com a utilização desses dois testes, pode ser realizada de duas maneiras. A primeira, sob visão direta a olho nu, em inglês conhecida como *Visual Inspection of the Cervix with Acetic Acid* (VIA) ou *Lugol's Iodine* (VILI). A segunda, sob visão por meio da colposcopia. O VIA e o VILI são testes de rastreamento, que apesar de não fornecerem diagnóstico podem mostrar possíveis alterações. São comuns os falsos positivos (FP) e falsos negativos (FN)²⁸.

2.4.3 Citologia

O tradicional exame preventivo do câncer ginecológico é denominado citologia, citopatologia, ou colpocitologia oncóticas ou teste de Papanicolaou, em que se colhe material da vagina e colo, ou apenas do colo do útero. Devido a magnitude do câncer do colo, o exame é focado em colher células da ectocérvice com espátula de Ayre e da endocérvice com escova, sendo feito um esfregaço fixado em lâmina- método convencional, ou o material colhido é inserido em meio líquido, método esse denominado citologia em base líquida (LBC). Dessa maneira, a amostra obtida contendo células esfoliadas especialmente da ZT é avaliada por citologista em busca de alterações celulares sugestivas de LP ou até câncer, tais como grau de perda da maturação citoplasmática, presença de figuras mitóticas anormais e modificações na forma e tamanho do núcleo.

A citologia pelo método convencional tem sido ao longo do tempo, o exame padrão para o rastreamento do câncer cervical, diminuindo consideravelmente as suas incidência e mortalidade. Entretanto, tem limitações quanto à sua acurácia¹⁶. Coletas inadequadas e sem representatividade celular da ZT, além da dificuldade da interpretação de alterações celulares, podem levar a diagnósticos errôneos. A LBC diminui os artefatos e possibilita detectar o HPV no mesmo material coletado, porém tem maior custo.

A interpretação da citologia requer avaliação dos seguintes parâmetros:

- Adequabilidade da amostra. Esfregaço hemorrágico, com dessecamento, inflamação ou sobreposição celular intensa, ou amostra hipo ou acelular, podem prejudicar a visualização e leitura das células.
 - Representatividade celular da JEC e ZT.
 - Presença de agentes microbiológicos.
 - Resultados citológicos. São baseados em nomenclaturas, como o Sistema Bethesda, com última atualização em 2014^{2, 29}:
- a. Dentro dos limites da normalidade: É a impressão diagnóstica totalmente normal.
 - b. Alterações celulares benignas (reativas ou reparativas):
 - Inflamação;
 - MEI e MEM;
 - Reparação. É a fase final do processo inflamatório.
 - Atrofia com inflamação. É situação fisiológica no puerpério, na lactação e após a menopausa, desde que na ausência de atípias.

- Alterações em consequência de radioterapia ou quimioterapia.
 - Células endometriais normais. A presença destas células fora do período menstrual após os 35 anos de idade ou após a menopausa, sem uso de reposição hormonal, requer que o clínico avalie o endométrio devido a possível patologia endometrial.
- c. Atipias celulares: São as alterações das células escamosas, glandulares e de origem indefinida, que incluem diferentes resultados que podem sugerir as hipóteses de LP e até câncer.
- Atipias de células escamosas de significado indeterminado (ASC): 1- possivelmente não neoplásicas (ASC-US) e 2- quando não se pode excluir lesão intra-epitelial de alto grau (ASC-H);
 - Atipias de células glandulares (AGC): 1- possivelmente não neoplásicas e 2- quando não se pode excluir lesão intra-epitelial de alto grau. A origem da atipia pode ser endocervical, endometrial ou sem outras especificações (SOE), quando é difícil identificar o sítio de origem da atipia;
 - Atipias de células de origem indefinida (AOI). Categoria em que não se consegue esclarecer a origem da célula atípica, podendo corresponder à lesão escamosa no interior de glândulas, lesão glandular ou outras neoplasias.
 - Lesão intra-epitelial escamosa (SIL): de baixo grau (LSIL) e de alto grau (HSIL).
 - HSIL não podendo excluir micro-invasão ou carcinoma epidermóide invasor.
 - CEC
 - ADC: AIS e invasor

As prevalências das atipias celulares entre as citologias alteradas, no Brasil em 2013, corresponderam a 48,8% de ASC-US, 27,6% de LSIL, 8,8% de ASC-H, 9,1% de HSIL, 4,7% de AGC².

Laudos de citologia podem, então, ter resultados negativos para lesão intra-epitelial e malignidade e anormalidades de células escamosas ou glandulares, com atipias de graus progressivos, desde indeterminadas até sugestivas de carcinoma invasor. Os resultados da citologia podem sugerir: infecção HPV de baixo risco (ASC-US e LSIL); LP (HSIL e AIS-sinais citológicos específicos de pré-câncer); e até câncer³⁰. A precisão da citologia em sugerir infecção HPV de alto risco é muito baixa³⁰. Portanto, a citologia esfoliativa é método de rastreamento que avalia o provável estado histológico subjacente. Diante de resultado de citologia com atipias celulares, indica-se os exames subsequentes.

A citologia é um método com acuidade diagnóstica, simplicidade de execução e baixo custo cuja principal finalidade é o rastreamento populacional das LP. Deve-se considerar que a acurácia do teste varia também conforme a prevalência da doença na população. O valor preditivo positivo da citologia é mais alto nas regiões de alta prevalência ²⁵.

Casos com citologia normal ou com alterações benignas podem ter diagnóstico de câncer na histologia, caracterizando FN e retardando o tratamento. Taxas de resultados FN podem variar de 2% a 13%, incluindo erros de coleta, escrutínio e interpretação. Os FP têm como causa, o erro de interpretação do esfregaço, e pode levar a procedimentos excessivos, ou sobretratamentos ^{31,32}. Tais aspectos ressaltam a necessidade da periodicidade do teste.

2.4.4 Colposcopia

A palavra *colpos* tem origem grega e tem significado de víscera, interior. Então colposcopia é o exame da víscera, do interior.

Trata-se de técnica de exame ginecológico descrita em 1925 por Hinselmann, com a visualização ampliada dos epitélios do colo uterino, vagina e vulva, para diagnosticar lesões pré-invasivas ou invasivas do câncer. Detalhes pontuais podem significar alterações patológicas e que são difíceis de observação à vista desarmada. O procedimento é realizado, antes e após introdução de espéculo vaginal, com um aparelho chamado colposcópio, que é um microscópio binocular com um sistema de amplificação óptica variável e uma fonte de luz. A imagem pode ser ampliada de quatro a 50 vezes, mas em geral é usado um aumento de cerca de cinco e de 20 vezes para exame panorâmico e definição de detalhes, respectivamente. A realização da colposcopia não é recomendada no período menstrual ou na vigência de colpocervicite ou de atrofia genital por hipo-estrogenismo.

O desempenho do exame depende do nível de treinamento e experiência do observador. É um método propedêutico complementar e não de triagem populacional para o câncer do colo. A colposcopia tem maior sensibilidade do que especificidade na detecção de LP, o que pode levar a sobretratamento ^{33,34}.

O objetivo maior da colposcopia é identificar as lesões mucosas do colo e da vagina, com suas localizações com relação à JEC e o orifício cervical externo. É preciso reconhecer e diferenciar os epitélios escamoso e cilíndrico e o epitélio escamoso patológico, após os testes do ácido acético e a seguir do TS. O tecido escamoso alterado, displásico, tem espessura variável e é visto, conforme já referido, como EAB. A ZT é a localização de quase todas as lesões precursoras e câncer do colo uterino.

A colposcopia também é importante para a visualização e o seguimento de lesões subclínicas do HPV, que podem evoluir para a carcinogênese cervical. Permite a biópsia dirigida de áreas anormais e auxilia durante o procedimento de excisões do colo.

Para descrição das características visualizadas à colposcopia, segue-se a nomenclatura colposcópica baseada na revisão de 2011, da Federação Internacional de Patologia Cervical e Colposcopia (IFCPC)^{2,35}. Os aspectos avaliados são:

- Colposcopia adequada ou inadequada, na condição de haver sangramento, inflamação ou atrofia.
- Visibilidade da JEC: completa, parcial e não visível.
- Tipos de ZT: tipo 1- completamente ectocervical, totalmente visível; tipo 2- tem componente endocervical, mas é totalmente visível; e tipo 3- componente endocervical não é totalmente visível.
- Achados normais: epitélios escamosos, original e metaplásico, epitélio colunar.
- Achados anormais: grau 1- alterações menores, sugestivas de NIC 1; grau 2- alterações maiores, sugestivas de NIC 2, NIC 3 ou mais; e não específicas. Devem ser descritos, a localização da lesão dentro ou fora da ZT e o tamanho e localização das lesões cervicais.
- Suspeita de invasão: vasos atípicos, lesão exofítica, necrose e ulceração.
- Miscelânea: ZT congênita, pólipos (ectocervical ou endocervical), estenose, anomalia congênita e sequela pós-tratamento.

As indicações do exame são:

- Citológicas: atipias celulares escamosas de alto grau; AGC; atipias celulares escamosas de baixo grau (ASC-US e LSIL) com HPV positivo; e citologias com inflamação persistente.
- Clínicas: mulheres acima de 35 anos e HPV de alto risco persistentemente positivo há mais de um ano; seguimento de LSIL em citologia ou NIC 1 em biópsia; seguimento de SIL na gravidez; controle após tratamento de LP do colo, ou câncer de colo clinicamente suspeito com citologia normal; sangramentos transvaginais anormais ou sinusorragia; avaliação em pacientes HIV positivas; VIA positivo; VILI positivo.

A colposcopia apresenta melhor desempenho na diferenciação de doença de alto e baixo graus que na diferenciação de doença de baixo grau do colo normal ³⁴. A colposcopia deve sempre ser indicada quando houver suspeita clínica de câncer, mesmo quando a citologia for negativa ³⁶.

2.4.5 Histologia

A histologia ou histopatologia é o método que define o processo neoplásico subjacente, confirmando o diagnóstico de LP e câncer. O exame é a avaliação macro e microscópica de amostras de tecido ou de peça cirúrgica, com coloração de rotina (Hematoxilina-Eosina – HE), por patologista. Esse material a ser avaliado é obtido por meio de diferentes procedimentos diagnósticos e, ou, terapêuticos, como: biópsia ectocervical; curetagem e biópsia endocervicais; biópsia endometrial; excisões e amputação do colo; e, histerectomia.

O resultado histológico pode comparativamente avaliar a qualidade da citologia e da colposcopia. A acurácia diagnóstica depende de obtenção de amostras adequadas, do processamento técnico da amostra ou peça cirúrgica e da interpretação apropriada pelo patologista.

A doença causada pelo HPV passa por dois períodos. Um período de infecção transitória, caracterizado por replicação celular e alterações citopáticas (halos perinucleares-coilócitos e mímicos) e que pode se manifestar como lesões de baixo grau: LSIL na citologia e NIC 1 na histologia. Essas lesões são na maioria de resolução espontânea e muitas vezes não detectadas aos exames diagnósticos. A NIC 1 seria a expressão histológica dessa infecção autolimitada. O outro período é de infecção persistente, com possível desenvolvimento de lesões intra-epiteliais verdadeiramente precursoras do câncer cervical, que se manifestam por HSIL na citologia e NIC 3 na histologia. A NIC 2 tem reprodutibilidade ruim entre os patologistas e é questionado se realmente é uma LP, podendo tratar-se de uma NIC 1. Portanto, o tratamento de todas as NIC 2 pode ser uma conduta excessiva. Porém, em menor proporção, uma NIC 2 poderia ser também uma NIC 3 ²⁴.

Para melhorar a precisão da identificação de NIC 2+, particularmente da NIC 2, pode-se complementar a histologia com a marcação imuno-histoquímica para p16 e ki-67. Esses biomarcadores são super expressados pelas células escamosas neoplásicas ^{11, 37}. Como exemplo, o diagnóstico inicial de NIC 2 com coloração HE, se complementado com imuno-histoquímica p16 e se for positivo, seria classificado como NIC 2+, se for negativo seria NIC 1. Assim esses marcadores seriam prognósticos de LP, melhorando a concordância

diagnóstica interobservador das histologias de biópsias do colo e aumentando a especificidade do diagnóstico da LP.

Usar o p16 pode também facilitar o diagnóstico quando uma lesão potencial de alto grau não puder ser diferenciada morfológicamente de uma alteração benigna, como MEI, atrofia e alterações epiteliais reparativas ¹¹.

Os diagnósticos histológicos são classificados em NIC 1, LP (NIC 2, NIC 3 e AIS) e câncer (CEC e ADC) ².

LP são as lesões intraepiteliais de alto grau, ou NIC 3/AIS, ou quaisquer denominações usadas para classificá-las, que progrediriam para câncer invasivo se não tratadas. Atualmente, não há como diferenciar um precursor que invadirá e um que não o fará ³⁰.

É importante relatar que o termo “lesão intraepitelial escamosa” (SIL) descrito na citologia, sendo de baixo grau (LSIL) ou de alto grau (HSIL), pode sugerir a existência de uma NIC que pode ou não ser confirmada, realizando a histologia. As prevalências estimadas dos diagnósticos histológicos correspondentes aos resultados citológicos, são descritas no quadro a seguir (Quadro 2).

Quadro 2 - Frequência de lesões precursoras e câncer do colo uterino na histologia segundo as alterações observadas na citologia.

Citologia	Histologia
Alterações celulares benignas	NIC 2/3- 2%
Inflamação persistente após tratamento	NIC 1- 35,9%; NIC 2/ 3 ou câncer- 6,9%
ASC-US	NIC 2/3- 6,4 a 11,9%; câncer- 0,1 a 0,2%
ASC-H	NIC 2/3- 12,2 a 68%; câncer- 1,3 a 3%
AGC	NIC 2/3 ou câncer- 15 a 56%.
LSIL	NIC 2/3 ou câncer- 21,3%; câncer invasor-0,2%
HSIL	NIC 2/3 70 a 75%; câncer invasor 1 a 2%
AIS	AIS-48 a 69%; invasão- 38%

Fonte: INCA 2016 ².

Com o diagnóstico firmado de câncer cervical, para avaliar o prognóstico e definir o tratamento, são necessários os seguintes parâmetros histológicos: subtipo histológico, dimensões do tumor, invasão estromal (profundidade da parede envolvida), invasão do espaço linfo vascular (LVSI), diferenciação tumoral, status das margens de ressecção, status de paramétrio e manguito vaginal, número e status dos linfonodos, e estágio do tumor ¹⁶.

Os achados histológicos suspeitos de invasão são: fundo com *debris* celulares, atipias das células acentuadas, sobreposição celular, amoldamento intercelular, *cell in cell* e figuras de mitose.

A histologia de biópsia orientada por colposcopia ainda é o método que melhor define o diagnóstico de LP do câncer cervical. Porém, os seus resultados precisam de interpretação adequada. Um resultado normal pode significar ausência de infecção HPV ou ser um FN por erro na amostragem, quando a biópsia dirigida não foi representativa da lesão. Pode haver dificuldade para detectar à colposcopia lesões de baixo grau ou lesões no canal cervical. O FN diminui a acurácia do exame e subestima a prevalência de LP²⁵.

2.4.6 Teste do HPV (HPV t)

A detecção de DNA de HPV em material coletado do canal cervical é um método capaz de detectar infecção, no entanto, não diferencia infecção transitória de persistente. Como a grande maioria das infecções, incluindo as causadas pelos tipos oncogênicos de alto risco, são autolimitadas, sua utilização tem indicações ainda restritas. O HPV t detecta, em geral, os 13 tipos de HPV de alto risco oncogênico definidos pela Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC), os HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 e 59 e 68. Há consenso de que testes de detecção dos outros tipos que não os de alto risco são desnecessários^{25,30}.

Atualmente estão disponíveis três técnicas de detecção de DNA e uma de detecção de RNA do HPV para exames de rotina do câncer do colo do útero. Entre eles estão o teste de captura híbrida de HPV Digene® (HC2; Qiagen, Hilden, Alemanha), que detecta 13 tipos oncogênicos de alto risco; o Cervista® (CER, Hologic, Madison, WI), que detecta 14 tipos; o teste Cobas® HPV (Roche, Pleasanton, EUA), por PCR em tempo real; e o Aptima® HPV baseado em RNA (Hologic, San Diego, CA)³⁸.

A principal indicação do teste seria como paralelo à citologia na triagem, com o intuito de aumentar o intervalo da triagem, nos casos de HPV t negativo e citologia normal, para até 5 anos. No entanto, como mulheres com menos de 30 anos têm alta prevalência de infecção pelo HPV e elevada taxa de *clearance* viral, deve ser evitado nesta faixa etária, pois pode levar a colposcopias excessivas e sofrimento psicológico¹⁶.

Também tem sido indicado quando a citologia se mostra duvidosa. Estudos randomizados tem mostrado que o HPV t nestas situações é mais sensível e igualmente específico para detectar NIC de alto grau em comparação com citologia de repetição¹⁶.

Para seguimento após tratamento de NIC 2 ou NIC 3, pode-se realizar o HPV t em 6 a 18 meses e, se negativo, a probabilidade de doença persistente ou recidiva é próxima de zero, no entanto o valor preditivo positivo é baixo.

2.5 *Estratégias de controle*

Diversas intervenções podem ser adotadas em programas de saúde, para prevenir a infecção pelo HPV e o câncer do colo uterino.

2.5.1. **Prevenção primária**

A prevenção primária, que é a prevenção da ocorrência, tem impacto na diminuição da incidência e da morbimortalidade e consiste na imunização e medidas educativas. Estas abordam principalmente os fatores relacionados ao câncer do colo uterino, como sexualidade, tabagismo, uso de drogas lícitas e ilícitas, gravidez, contracepção e IST, incluindo o HPV.

Para a imunização contra a infecção por HPV, estão licenciadas e disponíveis no Brasil três vacinas. A vacina bivalente - (2vHPV) que previne os principais subtipos de alto risco oncogênico do colo, que são os 16 e 18. A quadrivalente (4vHPV), contra os subtipos 16 e 18 e contra o 6 e o 11 que causam 90% das verrugas genitais. E mais recentemente, a nonavalente- (9vHPV), contra os quatro subtipos da 4vHPV mais contra os subtipos 31, 33, 45, 52 e 58, que causam um adicional dos cânceres por HPV de 15% nas mulheres e 4% nos homens^{16, 39}.

As vacinas têm atividade de proteção cruzada significativa contra outros vírus oncogênicos. Todas essas vacinas têm eficácia contra a maioria das infecções com potencial carcinogênico do colo, vagina, vulva, ânus, pênis e orofaringe¹⁶. Entretanto não protegem contra todos os subtipos de alto risco oncogênico do HPV e não tratam a infecção HPV ou a LP do colo já instaladas²⁴. Por isso devem ser administradas antes da sexarca, antes da exposição ao HPV, o que faz aumentar a sua eficácia¹⁶.

A imunização contra o HPV no Brasil é feita no Sistema Único de Saúde (SUS), desde 2014, com a 4vHPV. São duas doses vacinais com intervalo entre elas de 6 meses, para meninas de 9 a 14 anos e para meninos de 11 a 14anos.

Os subtipos HPV 16 e 18, dois dos alvos da vacinação, são menos prevalentes entre todos que causam infecção, mas são os maiores causadores de LP e câncer. Assim, com a intervenção da vacina poderá haver diminuição de resultados citológicos de HSIL e AIS, porém persistência de ASC-US e LSIL¹⁶.

A vacinação profilática contra o HPV em nível populacional é o objetivo maior a longo prazo, com impacto estimado em redução anual dos cânceres associados ao HPV em 90% do colo, 85% do vaginal, 87% do vulvar, 92% do anal e 85% do pênis ¹⁶. Mas, provavelmente muitas gerações de mulheres não receberão a vacina e terão infecção HPV de alto risco, sendo o rastreamento populacional ainda necessário.

2.5.2. Prevenção secundária

A prevenção secundária é a detecção precoce e precisa de lesões subclínicas, além do tratamento oportuno e seguimento de LP em nível populacional.

2.5.2.1 Rastreamento

O rastreamento deve ser abrangente e organizado e baseado na história natural da doença (período pré-clínico longo e significativa regressão das LP) na população alvo, para a tomada de decisões ³⁹. Os indicadores essenciais de impacto são a incidência de NIC 2+ e câncer, e a mortalidade do câncer de colo.

Em contraposição ao rastreamento organizado, o rastreamento oportunista, ou seja, quando a paciente procura atendimento de saúde por outros motivos que não a prevenção do câncer cervical, não é aconselhável. Pode até apresentar alta cobertura em alguns setores da população, porém com excesso de exames e baixa eficácia ¹⁶. A Estratégia de Saúde da Família tem atuação importante na modificação do padrão oportunístico para o padrão programado no rastreamento do câncer do colo de útero.

A população alvo elegível são as mulheres assintomáticas da população geral em risco de câncer de colo, em faixas etárias de relevância. As mulheres mais velhas que nunca rastreamam têm risco aumentado de câncer do colo ¹⁶.

A acurácia diagnóstica de um teste implica no sucesso da triagem do câncer do colo uterino e tem como indicadores a sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos (VPP) e negativos (VPN) e as taxas de FP e FN do exame. Quanto maior a acurácia maior a reprodutibilidade diagnóstica dos testes. Porém nenhum método de rastreamento tem acurácia de 100%, podendo haver FP e FN.

O rastreamento de câncer do colo do útero requer um teste altamente sensível e não necessariamente de alta especificidade, que seja capaz de detectar todas as lesões do colo uterino, ainda que, com a investigação diagnóstica sequencial, tais lesões não se confirmem como LP e câncer.

O rastreamento não anula o risco de câncer, mesmo com estratégias abrangentes e exames repetidos de triagem. O teste excessivo pode desencadear o sobretratamento, que é tratar uma lesão não potencial à progressão para câncer. O rastreio com intervalo longo pode encontrar mais cânceres invasivos³⁰.

2.5.2.2 Diagnóstico e tratamento.

A OMS tem recomendado aos gestores fluxogramas para tomada de decisão sobre qual a melhor estratégia com base no contexto específico do país ou da região.³⁹

Existem dois tipos de estratégias para triagem, diagnóstico e tratamento das LP, a estratégia em dois tempos (*two-step*) e a “Ver e Tratar” (*one step*).

A estratégia em dois tempos é a realização de uma sequência de exames e procedimentos, do menos para o mais invasivo. Se o primeiro é positivo, faz-se o outro teste e somente se este for também positivo realiza-se o tratamento, não imediatamente, mas agendado para outro momento. Se o primeiro teste é positivo e o segundo é negativo, faz-se o seguimento. Esta estratégia requer logística e custo significativos, além de serviços de referência. Portanto, em países de rendas baixa e média, a cobertura da triagem é muito baixa sendo necessário a adoção de métodos alternativos de rastreamento.

A estratégia “Ver e Tratar” é uma alternativa ao modelo tradicional de abordagem. É composto por um teste ou dois testes em sequência, de rastreamento, que no caso de resultado positivo, é seguido de tratamento imediato para NIC. Também é conhecida no mundo como “*Screen-and-Treat*” e visa diminuir a incidência e a mortalidade do câncer do colo uterino²³⁹. Nesta abordagem, em casos de citologia ou colposcopia sugestivos de NIC 2+, sem suspeita de invasão ou doença glandular, em vez de biópsia, realiza-se imediata excisão tipo 1 ou 2, em nível ambulatorial⁴⁰.

O controle de qualidade dos laboratórios e a educação permanente dos profissionais envolvidos no diagnóstico citológico, colposcópico e histológico são de suma importância para assegurar a precisão dos resultados dos exames. A concordância entre tais exames pode ser decisiva para a conduta apropriada frente ao diagnóstico, evitando procedimentos excessivos (sobretratamento) ou a não realização de tratamentos oportunos.

A excisão é a retirada de cone do colo uterino, com o objetivo de retirar a ZT, com uso da técnica de cirurgia de alta frequência (CAF). Há três tipos de excisões, 1, 2 e 3, que são classificadas conforme a profundidade do cone e em função de cada tipo de ZT, 1, 2 e 3. A excisão do tipo 1, é para a lesão ectocervical ou que não se estende mais de 1 cm na

endocérvice, ZT tipo 1. A excisão do tipo 2 é a com profundidade de 1,5 a 2 cm do canal endocervical, correspondente à ZT tipo 2. A excisão do tipo 3 é a que requer excisar de 2 a 2,5 cm de canal, que corresponde à ZT tipo 3³⁵.

As excisões tipo 1 e 2 podem ser realizadas em ambulatório, com anestesia local. A excisão tipo 3 deve ser realizada em centro cirúrgico e com a internação hospitalar da paciente. As excisões, especialmente as de maior profundidade, podem ter complicações, tais como hemorragias, infecções, estenoses e obstruções do orifício cervical, levando ao quadro de hematometra ou mesmo a esterilidade e complicações na gravidez⁴¹.

Tratamento destrutivo (ou ablativo) é uma opção conservadora de tratamento. É a técnica destrutiva da ZTA com eletrocauterização, crioterapia ou laserterapia, em vez de excisão do colo. Pode ser realizado em mulheres mais jovens e com desejo de gestação futura, nos casos de NIC 1 persistente, NIC 2 e NIC 3 focal, com os resultados da citologia e da histologia concordantes. É preciso que as pacientes não tenham imunodeficiência e que possam realizar seguimento. Além disso, a JEC deve ser visível e até a um centímetro no canal, a ZTA toda visível e com achados menores à colposcopia, ou seja, sem suspeita de lesão glandular ou invasão².

Nos casos de discordância entre a citologia e a colposcopia e em pacientes com menos de 25 anos com a suspeita de LP de alto grau, a recomendação é de realizar a estratégia em dois tempos, com a biópsia e não o “Ver e Tratar”².

As taxas de sobretratamento do “Ver e Tratar” são comparáveis com a estratégia em dois tempos (11,6% *versus* 11-35%)⁴².

Por outro lado, ao indicar a excisão sem biópsia prévia existe o risco de submeter essas mulheres ao tratamento excessivo, pois as atipias celulares diagnosticadas na citologia podem ser FP e ter regressão espontânea, ou mesmo a lesão no colo ser pequena e ser removida totalmente em uma simples biópsia⁴¹.

As diretrizes de condutas dependem dos resultados dos exames realizados em sequência, descritas a seguir, conforme citologia e histologia.

2.5.2.2.1 Citologia

ASC-US: Atipia celular mais encontrada na citologia e tem baixa reprodutibilidade intra e inter observador. Geralmente não têm diagnóstico histológico de LP com potencial de progressão e pode regredir espontaneamente em seis a 18 meses. Seria a expressão citológica

incerta de um colo normal não infectado por HPV de alto risco ou infectado por HPV com risco de LP- LSIL³⁰.

A conduta conservadora é, portanto, a mais aceitável. Deve-se então:

- Repetir citologia em pacientes: abaixo de 25 anos, em três anos; abaixo de 30 anos, em 12 meses; a partir de 30 anos, em seis meses, ou;
- Colposcopia se ASC-US persiste, a partir de 30 anos, ou;
- HPV t. Se positivo para alto risco, pode predizer dois terços dos casos de ASC-US que podem evoluir para HSIL².

LSIL: É uma atipia celular com significado de lesão intraepitelial escamosa de baixo grau e com possibilidade de regressão espontânea em cerca de um a três anos. Apesar do status benigno em geral, o seu resultado na citologia não é preciso, podendo inclusive corresponder a lesões mais graves, dessa forma um possível subdiagnóstico².

Considerando tais aspectos, é difícil a escolha de um método de manejo que seja ideal para LSIL¹⁶. Assim a conduta inicial pode variar conforme diretrizes internacionais e do Brasil:

- Colposcopia imediata, se alterada realizar biópsia do colo, ou;
- Repetir citologia em seis meses², para evitar a conduta excessiva (sobrediagnóstico ou sobretratamento). Em caso de resultado negativo em dois exames consecutivos, retornar ao rastreamento trienal com citologia. Se alguma citologia for positiva em um ano, realizar colposcopia, ou;
- HPV t, se positivo, realizar colposcopia.

Pacientes imunossuprimidas, por HIV, ou em uso de imunossupressores, com LSIL, encaminhar para colposcopia⁴².

ASC-H: Atipia celular com maior risco do que em ASC-US, de lesão intra-epitelial ou invasão. A conduta é realizar colposcopia:

- Se suspeita de lesão de alto grau ou mais grave: método “Ver e Tratar”.
- Se normal ou achados menores: HPV t.
- Com visão total da JEC, ZT 1 ou 2, com alterações maiores: biópsia ou excisão 1 ou 2.

- Sem visão da JEC, ZT 3:
- Com achados anormais: biópsia e avaliação do canal endocervical.
- Sem achados anormais: avaliação do canal, se lesão de alto grau ou mais grave: excisão 3; se negativa: citologia e colposcopia em seis meses ².

AGC: É um resultado citomorfológico impreciso e de baixa reprodutibilidade intra-observador. As atípicas são em células glandulares do canal endocervical, do endométrio ou de outro sítio de origem e de difícil diagnóstico à colposcopia. Além disso, a citologia pode resultar em AIS, que embora considerado LP do ADC pode corresponder a ADC in situ ou ADC invasor, confirmados apenas com a histologia. AGC e AIS são resultados raros da citologia ³⁰.

A conduta é a realização de:

- Colposcopia- se alterada: biópsia; se normal ou insatisfatória: avaliação de canal. Se canal positivo, fazer excisão . Se canal negativo, fazer seguimento citológico semestral.
- Nova citologia, especialmente do canal cervical.
- Avaliação do endométrio com ultrassonografia transvaginal, em pacientes acima dos 35 anos e mais jovens com risco de câncer de endométrio e, caso anormal, realizar histologia do endométrio ².

As alterações citológicas consideradas mais significativas seriam HSIL, CEC E ADC, pois em geral têm confirmação na histologia de LP verdadeira e câncer.

HSIL: Atipia celular (com o resultado equívoco correspondente do ASC-H) que indica um alto risco de pré-câncer subjacente, porém tem baixa frequência nos resultados de citologia (1 a 2%) ^{2, 30}. A conduta é realizar colposcopia. Se não houver suspeita de invasão ou doença glandular, com achados anormais grau 2, JEC visível, ZT 1 ou 2, lesão restrita ao colo, está indicado a realização imediata ambulatorial de excisão tipo 1 ou 2. Outros resultados da colposcopia indicam condutas diferentes:

- Normal ou alterações menores, com JEC não visível ou parcialmente visível, investigar canal e vagina. A biópsia é opcional.
- Alterações menores, com JEC visível, realizar biópsia.

- Alterações maiores, com JEC não visível ou parcialmente visível, realizar excisão tipo 3.
- Suspeita de invasão, realizar biópsia.

Em caso de citologia e colposcopia com resultados discordantes, não confiáveis ou inseguros, com a suspeita de LP de alto grau, é recomendado realizar biópsia e não o “Ver e Tratar”^{2, 40}.

Mulheres jovens (abaixo de 25 anos) e adolescentes, com HSIL, deve-se realizar colposcopia. Se houver alterações menores, deve-se realizar citologia anual por dois anos. Se houver alterações maiores, realiza-se biópsia. No caso de a histologia resultar LP de alto grau-NIC 2/3, há evidência de segurança na conduta conservadora. Nessa fase da vida, as mulheres têm baixo risco de câncer do colo, comparadas com as mais velhas. Há taxa de 65 a 75% de regressão da LP após 18 meses a 3 anos¹¹. Essa conduta deve ser a curto prazo, até dois anos, com o monitoramento da LP. A abordagem conservadora a longo prazo é inadequada¹¹.

2.5.2.2.2 Histologia

AIS: Diagnóstico histológico que pode apresentar lesões multifocais e não contíguas. Mesmo com resultado histológico de cone com margens livres, é possível que a lesão não tenha sido toda retirada². Assim, é recomendado a histerectomia total como tratamento definitivo, quando a paciente já tem prole completa ou é menopausada.

NIC 1: É a manifestação histológica de uma infecção HPV transitória. Porém o risco subsequente de progressão para NIC 2 ou 3 é incerto. O seguimento deve ser a cada seis meses com citologia e colposcopia. Em caso de NIC 1 persistente após dois anos, a conduta inclui tratamento ablativo (ou destrutivo) ou excisões conforme o tipo da ZT².

NIC 2: É a neoplasia intra-epitelial escamosa cervical de grau moderado. Não tem diagnóstico histológico preciso entre os patologistas e há dúvida se realmente é uma LP, podendo tratar-se de uma NIC 1. Portanto, o tratamento de todas as NIC 2 pode ser uma conduta excessiva, especialmente em pacientes muito jovens nas quais há possibilidade de regressão espontânea². A conduta para as pacientes em geral, é a retirada total da ZT com o procedimento de excisão do colo.

NIC 3: É considerada a LP escamosa verdadeira. A conduta é a excisão completa da ZT, exceto em mulheres muito jovens.

CEC in situ: É o estágio 0 da FIGO. As opções de tratamento incluem excisão do colo ou histerectomia total.

CEC microinvasor (ou microcarcinoma): É o estágio IA da FIGO. É dividido em:

- IA 1= profundidade de invasão estromal de até 3 mm e extensão horizontal menor ou igual a 7 mm no epitélio. Conduta: histerectomia total.
- IA 2= profundidade de invasão estromal maior que 3 mm e até 5 mm e extensão horizontal menor ou igual a 7 mm no epitélio. Conduta: histerectomia radical modificada com linfadenectomia pélvica (classe II de Piver).

Os casos de CEC microinvasor IA 2 ou estágios maiores, com prole completa, impossibilidade de acompanhamento, com invasão linfovascular em peça de cone e evidências clínicas de invasão, sem possibilidade de biópsia ou cone, devem ser encaminhados para o serviço de oncologia.

2.5.3 Prevenção terciária

A prevenção terciária reduz o efeito ou a prevalência de doença crônica, diminuindo o dano causado ou agudizado. Trata-se de cuidados paliativos em pacientes com câncer invasivo cervical, que incluem cirurgia ablativa, radioterapia e quimioterapia. O objetivo é oferecer alívio da dor e sofrimento físico e psicológico.

O maior desafio é manter uma rede de encaminhamento eficaz com acessibilidade, longitudinalidade e integralidade do atendimento, nos três níveis de complexidade da assistência médica.

3 OBJETIVOS

3.1 *Geral*

Avaliar os métodos diagnósticos e terapêuticos de lesões precursoras de câncer e câncer do colo de útero de pacientes atendidas no Serviço de Patologia Cervical do HRMS, entre setembro de 2015 a setembro de 2018.

3.2 *Específicos*

Para o alcance do objetivo geral foram estabelecidos os seguintes objetivos específicos:

- Descrever as características clínicas e epidemiológicas das pacientes;
- Avaliar a frequência das lesões precursoras do câncer e do câncer do colo uterino no local e período do estudo;
- Analisar a concordância dos resultados dos exames de citologia, colposcopia e histologias de biópsia de colo e da peça cirúrgica;
- Avaliar a frequência de sobretratamentos.

4 METODOLOGIA

4.1 *Tipo, local e período do estudo*

Trata-se de um estudo de abordagem quantitativa, observacional, transversal e analítico, realizado com dados de pacientes atendidas no Serviço de Patologia Cervical, do HRMS, entre setembro de 2015 a setembro de 2018. Este Serviço faz parte da rede de atenção à saúde, em nível secundário e é referência na linha de cuidado em oncologia, para prevenção do câncer do colo de útero. As pacientes são encaminhadas por demanda programada, via Central de Regulação, advindas de todo o Estado.

4.2 *População e amostra*

A população do estudo é de 966 pacientes atendidas no local e período do estudo. Para a análise de concordância, considerando uma probabilidade de tolerância β de 95% e uma taxa de discordância α de 0,05, o tamanho da amostra foi calculado em 130 pacientes⁴³.

As participantes foram selecionadas aleatoriamente a partir de um banco de dados onde está registrado o número dos prontuários médicos de todas as pacientes atendidas no Serviço, por meio da amostragem probabilística. Para tanto, os prontuários foram numerados de 1 a 966, sorteando-se a seguir o primeiro, e então selecionando 1 prontuário a cada 7 na sequência. A amostra obtida foi de 138 pacientes, que atendiam aos critérios de inclusão e exclusão a seguir descritos.

4.3 *Critérios de inclusão e exclusão*

Foram incluídas as pacientes com registro de pelo menos dois dos seguintes exames: citologia oncótica, colposcopia e histologia de biópsia ou de peça cirúrgica.

Foram excluídas as pacientes cujos prontuários não foram encontrados ou não continham informações suficientes.

4.4 *Variáveis estudadas*

A pesquisa foi baseada em dados secundários que foram levantados nos prontuários físicos e eletrônicos das pacientes. Tais dados foram registrados em um formulário elaborado para este fim (Apêndice A), que continham as seguintes variáveis:

4.4.1 Variáveis sócias demográficas e clínicas.

Idade, cor, naturalidade, procedência, profissão, grau de instrução, idade da menarca e da sexarca, número de parceiros sexuais, paridade, idade da primeira gestação e da menopausa, uso, tempo de uso e tipo de método contraceptivo, história de IST, tabagismo, etilismo e uso de drogas ilícitas.

4.4.2 Procedimentos diagnósticos e terapêuticos.

Os tipos de procedimentos realizados, bem como os resultados dos exames de citologia, colposcopia, histologia de biópsia, excisões, amputações e histerectomia foram coletados conforme registrados nos prontuários.

4.5 Descrição da rotina dos procedimentos diagnósticos e terapêuticos realizados.

As pacientes são encaminhadas ao serviço de referência com exame citológico realizado na unidade básica de saúde.

A presença de atipias celulares na citologia indica a realização de colposcopia no serviço de referência, realizada com aparelho colposcópico CP 14, binocular, da Microem®, com aumento fixo da imagem de 16 vezes.

Conforme alterações encontradas à citologia e à colposcopia são indicados os seguintes procedimentos, de forma sequencial, na dependência de seus resultados histológicos:

- Biópsia do colo - retirada de fragmentos com pinça de Gaylor Medina ou com eletrodo diatérmico, orientada por colposcopia.
- Excisões do colo – retirada de cone, ou seja, excisão da ZT, com uso de eletrodos diatérmicos tipo alça com filamento de tungstênio, esfera, haste reta ou micro-agulhas. As excisões são classificadas em 1, 2 ou 3, conforme a profundidade do cone. A excisão do tipo 1, é para a lesão ectocervical ou que não se estende mais de 1 cm na endocérvice. A do tipo 2 é a com profundidade de 1,5 a 2 cm do canal endocervical e a do tipo 3 a que requer excisar de 2 a 2,5 cm de canal 2. Para realizar tais excisões foi utilizado o aparelho de CAF ElectrosurgicalGenerator HF-120, da WEM®.
- Amputação do colo ou traquelectomia- retirada de todo o colo uterino.
- Histerectomia total- retirada de todo o útero.

O quadro 3 mostra a indicação dos procedimentos aos quais as pacientes são submetidas no Serviço, que segue as recomendações do INCA ^{2, 44} e FEBRASGO ⁴²:

Quadro 3 - Indicações dos procedimentos para diagnóstico e tratamento de lesões precursoras e câncer do colo do útero no Serviço de Patologia Cervical do Hospital Regional de Mato Grosso do Sul.

Procedimentos	Indicações
Colposcopia	<ul style="list-style-type: none"> • Citologia com: atipias celulares escamosas de alto grau ou glandulares; inflamação persistente após tratamento. • Seguimento de LSIL em citologia ou NIC 1 em biópsia. • Controle após tratamento de LP do colo. • Colo clinicamente suspeito com citologia normal. • Sangramentos transvaginais anormais ou sinusorragia.
Biópsia	<ul style="list-style-type: none"> • Achados anormais ou suspeita de invasão na colposcopia.
Excisão	<ul style="list-style-type: none"> • NIC 2 ou 3, microinvasão ou lesões glandulares na biópsia. • NIC 1 persistente. • Não concordância entre os métodos diagnósticos, na suspeita de invasão. • Citologia com HSIL persistente, com colposcopia insatisfatória ou biópsia negativa. • Citologia com AIS, ADC, com avaliação endocervical negativa.
Amputação	<ul style="list-style-type: none"> • Margens comprometidas por NIC 3 na histologia da excisão. • Suspeita de invasão na histologia de biópsia em pacientes com prole definida ou na menopausa. • AIS..
Histerectomia total	<ul style="list-style-type: none"> • Mulheres com prole definida ou na menopausa: AIS; CEC in situ com margens comprometidas na excisão; CEC in situ em biópsia pós excisão; CEC microinvasor IA1.

Fonte: Hospital Regional de Mato Grosso do Sul, [199-].

4.6 Definição de termos

4.6.1 Diagnóstico histológico final

Para definir o diagnóstico histológico final de cada uma das pacientes que foram submetidas a pelo menos um exame histológico na sequência de procedimentos, considerou-se em primeiro lugar a histologia de excisão ou amputação, por tratar-se de exame com obtenção de fragmento de maior dimensão do que o obtido pela biópsia. Estes podem ser curativos já que removem cirurgicamente as lesões precursoras e, ou os carcinomas ali instalados. Das pacientes que não foram submetidas à excisão ou amputação, o diagnóstico histológico foi definido pela biópsia, e pela histerectomia, se realizada.

4.6.2 Sobretratamento (overtreatment)

Uma excisão foi considerada sobretratamento quando sua histologia resultou normal ou NIC 1. Uma histerectomia indicada por suspeita de câncer foi considerada sobretratamento quando sua histologia resultou normal, NIC 1 ou NIC 2.

4.7 Classificação dos resultados dos exames.

Cada resultado de exame foi classificado em grau de gravidade em 0, 1 e 2. Grau 0 são os resultados dos exames considerados normais. O resultado histológico NIC 1 foi considerado como grau 0, porque a NIC 1 tem alta probabilidade de resolução espontânea e não tem sido considerada lesão precursora por alguns autores 2. Foram classificados como grau 1 os resultados que revelavam alterações celulares, colposcópicas e histológicas não sugestivas de invasão; e, como grau 3 as alterações que sugeriram processo invasivo (Quadro 4).

Quadro 4 - Classificação dos resultados da citologia, colposcopia e histologia.

Grau	Citologia	Colposcopia	Histologia
0	Normal	Achados normais	Normal ou NIC1
1	Atipias celulares	Achados anormais menores ou maiores (graus 1 e 2)	NIC 2,3, AIS ou CEC <i>in situ</i>
2	Câncer invasor	Suspeita de invasão	Câncer invasor

Nota: Atipias celulares: ASC-US, LSIL, ASC-H, HSIL, CEC *in situ*, AGC, AIS.

Fonte: elaborado pelo autor

4.8 *Análise estatística*

Foi elaborada uma planilha no software Microsoft Excel 2010 com as variáveis do estudo.

Para as análises de concordância entre os exames citologia, colposcopia e histologia foi usado o teste de kappa ponderado, com nível de significância $p < 0,05$. As análises foram realizadas com o programa R. Foi utilizada a seguinte interpretação:

Quadro 5 - Interpretação dos valores do coeficiente kappa

Valor de kappa	Interpretação
0-0,19	Ruim
0,20-0,39	Fraca
0,40-0,59	Moderada
0,60-0,79	Substancial
0,80-1,0	Quase perfeita

Fonte: Landis & Koch, 1977⁴⁵

4.9 *Aspectos éticos*

Foi obtida a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEP), por tratar-se de um estudo com coleta de dados secundários constantes nos prontuários (Apêndice B).

Foram asseguradas a confidencialidade e a privacidade dos participantes da pesquisa durante todas as fases do estudo, por meio do Termo de Compromisso para Utilização de Informações de Banco de Dados (Apêndice C).

Foi obtida autorização para a realização da pesquisa na instituição (Anexo A).

O projeto atende a Resolução 466, de 12/dez/2012 e foi aprovado no CEP da Universidade Anhanguera Uniderp, sob número 2.381.740 (Anexo B).

5 RESULTADOS

5.1 Características sócio demográficas e clínicas da amostra.

Foram estudadas 138 pacientes, cujas características sócio demográficas e clínicas estão descritas nas tabelas 2 e 3. A mediana de idade foi de 37 anos, com mínima de 20 e máxima de 80 anos. Observou-se o uso de contraceptivo hormonal em 71,7%, tabagismo em 31,5% e etilismo em 29,8% dos prontuários onde havia o registro destas informações. Três pacientes do estudo tinham infecção pelo HIV.

Tabela 2 - Número e porcentagem de mulheres atendidas no Serviço de Patologia Cervical do Hospital Regional de Mato Grosso do Sul, segundo variáveis sócio demográficas. Campo Grande, MS- 2015 a 2018 (n=138).

Variáveis	Prontuários com a informação (n)	Nº (%)
Faixa etária (em anos)	138	
Até 24		9 (6,5)
25-34		53 (38,4)
35-44		37 (26,8)
45-54		19 (13,8)
55-64		13 (9,4)
65 ou mais		7 (5,1)
Cor	107	
Parda		61 (57,0)
Preta		6 (5,6)
Branca		36 (33,7)
Indígena		1 (0,9)
Amarela		3 (2,8)
Procedência	132	
Campo Grande		104 (78,8)
Interior		28 (21,2)
Profissão	71	
Atividades domésticas remuneradas		14 (19,7)
Atividades administrativas		7 (9,9)
Sem emprego/aposentada		38 (53,5)

		Continuação
Variáveis	Prontuários com a informação (n)	Nº (%)
Outras		12 (16,9)
Instrução	64	
Analfabeta		2 (3,1)
Fundamental (1ª a 4ª séries)		13 (20,3)
Fundamental (5ª-9ª séries)		17 (26,5)
Ensino médio (1º a 3º anos)		28 (43,8)
Ensino superior/ pós-graduação		4 (6,3)

Fonte: Hospital Regional de Mato Grosso do Sul, 2015

Tabela 3 - Frequência ou mediana de variáveis clínicas de mulheres atendidas no Serviço de Patologia Cervical do Hospital Regional de Mato Grosso do Sul. Campo Grande, MS- 2015 a 2018 (n=138).

Variáveis	Prontuários com a informação(n)	Nº (%) ou mediana [mínimo-máximo]
Idade da menarca em anos	104	13,0 [8-18]
Idade da sexarca em anos	105	16,0 [10-40]
Número de parceiros	80	
1-4		40 (50,0)
5-10		30 (37,5)
11 ou mais		10 (12,5)
Gestante no 1º atendimento	138	3 (2,2)
Número de gestações	135	3,0 [0-12]
Partos	135	2,5 [0-11]
Idade da 1ª gestação em anos	56	17,0 [12-20]
Uso de contraceptivo hormonal (CH)	92	66 (71,7)
Tempo de uso de CH em anos	44	7 [1-25]
Tabagismo	92	29 (31,5)
Etilismo	84	25 (29,8)
Uso de drogas ilícitas	70	2 (2,9)
História de IST	81	13 (16,0)
HIV	81	3 (3,7)

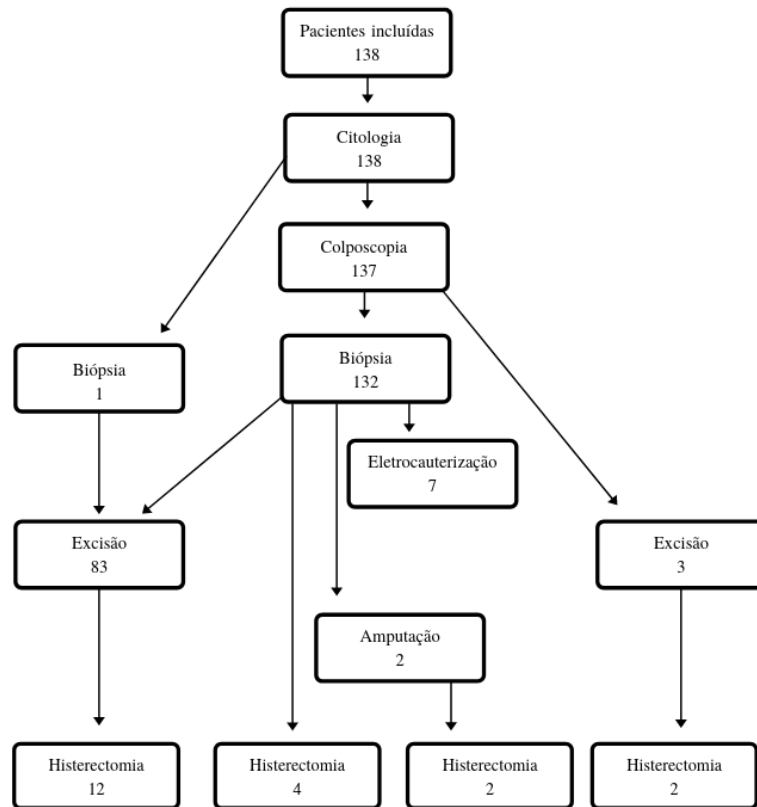
*IST: infecção sexualmente transmissível; HIV: vírus da imunodeficiência humana;

Fonte: Hospital Regional de Mato Grosso do Sul, 2015

5.2 Procedimentos diagnósticos e terapêuticos.

Para o manejo das pacientes do estudo, foram indicados diferentes procedimentos diagnósticos e, ou, terapêuticos, conforme mostram a figura 3 e a tabela 4. A biópsia foi realizada em 97,8%, a excisão em 62,3% e a histerectomia em 14,5% dos casos. Das 133 pacientes submetidas à biópsia, 33 (24,8%) não tiveram indicação de outros procedimentos subsequentes, 96 (72,2%) foram submetidas a novos procedimentos, uma (0,7%) foi encaminhada à oncologia e três (2,3%) perderam o seguimento (Figura 3).

Figura 3 - Fluxograma dos procedimentos realizados para o diagnóstico e tratamento de lesões precursoras e câncer de colo de útero, com o número de participantes a eles submetidos. Serviço de Patologia Cervical do Hospital Regional de Mato Grosso do Sul. Campo Grande, MS- 2015 a 2018 (n=138).



Fonte: Hospital Regional de Mato Grosso do Sul, 2015

Tabela 4 - Frequência e porcentagem de mulheres atendidas no Serviço de Patologia Cervical do Hospital Regional de Mato Grosso do Sul, segundo os procedimentos diagnósticos e terapêuticos realizados. Campo Grande, MS- 2015 a 2018 (n=138).

Procedimentos	Nº	%
Diagnósticos		
Citologia oncótica	138	100
Colposcopia	137	99,3
Biópsia de colo	133	97,8
Diagnósticos/Terapêuticos		
Eletrocauterização	7	5,1
Excisão de colo	86	62,3
Tipo 1	12	14,0
Tipo 2	32	37,2
Tipo 3	42	48,8
Amputação de colo	2	1,5
Histerectomia	20	14,5

Fonte: Hospital Regional de Mato Grosso do Sul, 2015

A tabela 5 descreve a adequabilidade e a representatividade das amostras, bem como os achados citológicos da citologia oncótica. Os mais frequentes resultados foram HSIL em 52,9% e LSIL em 21,7% dos exames.

Tabela 5 - Frequência e porcentagem de mulheres atendidas no Serviço de Patologia Cervical do Hospital Regional de Mato Grosso do Sul, segundo os resultados da Citologia Oncótica. Campo Grande, MS- 2015 a 2018 (n=138).

Citologia	Nº	%
Amostra adequada		
Sim	59	42,8
Não	10	7,2
Ignorada	69	50,0
Amostra representativa		
Sim	60	43,5
Não	8	5,8
Ignorada	70	50,7

Continuação

Citologia	Nº	%
Achados citológicos		
Alterações benignas	8	5,8
ASC-US	6	4,3
ASC-H	14	10,1
AGC possivelmente não neoplásicas	0	0,0
AGC não exclui lesão de alto grau	4	2,9
LSIL	30	21,7
HSIL	73	52,9
AOI	0	0,0
CEC in situ	0	0,0
CEC invasor	3	2,2
Adenocarcinoma in situ	0	0,0
Adenocarcinoma invasor	0	0,0

Legenda: AGC - Células glandulares atípicas; AIS - Adenocarcinoma in situ; AOI - Atípias celulares de origem indefinida; ASC-H - Atípias de células escamosas de significado indeterminado, quando não se pode excluir lesão intra-epitelial escamosa de alto grau; ASC-US - Atípias de células escamosas de significado indeterminado possivelmente não neoplásicas; CEC - Carcinoma de células escamosas; HSIL - Lesão intra-epitelial escamosa de alto grau; LSIL - Lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau.

Fonte: Hospital Regional de Mato Grosso do Sul, 2015

Em relação à colposcopia foram observados achados anormais em 88,3% e suspeita de invasão em 3,7% dos exames (Tabela 6).

Tabela 6 - Frequência e porcentagem de mulheres atendidas no Serviço de Patologia Cervical do Hospital Regional de Mato Grosso do Sul, segundo os resultados da Colposcopia. Campo Grande, MS- 2015 a 2018 (n=137).

Resultados	Nº	%
Visibilidade da JEC		
Completa	92	67,2
Parcial	27	19,7
Não visível	18	13,1
Zona de transformação		
Tipo1	41	30,0
Tipo2	38	27,7

Continuação

Resultados	Nº	%
Tipo3	58	42,3
Achados colposcópicos		
Normais	11	8,0
Anormais	121	88,3
Grau 1	65	47,4
Grau 2	54	39,4
Não específicos	2	1,5
Suspeita de invasão	5	3,7

Legenda: JEC: junção escamo colunar

Fonte: Hospital Regional de Mato Grosso do Sul, 2015

A Tabela 7 mostra os resultados de histologia de biópsia e, ou, de peça cirúrgica obtida por excisão, amputação e, ou, histerectomia. Considerando o diagnóstico histológico de cada paciente, 21,3% foram normais, 27,9% tinham NIC 2, 15,4% NIC 3 e câncer 22,1%. Das três pacientes com HIV, duas tiveram diagnóstico histológico de NIC 2 e uma de CEC in situ.

Tabela 7 - Frequência e porcentagem de mulheres atendidas no Serviço de Patologia Cervical do Hospital Regional de Mato Grosso do Sul, segundo os resultados da histologia de procedimentos diagnósticos e terapêuticos. Campo Grande, MS- 2015 a 2018 (n=136).

Histologia	Biópsia n=133	Excisões n=86	Amputação n=2	Histerectomia n=20	Diagnóstico histológico¹ n=136
	Nº (%)	Nº (%)	Nº (%)	Nº (%)	Nº (%)
Normal	32 (24,1)	11 (12,8)		9 (45,0)	29 (21,3)
NIC 1	15 (11,3)	3 (3,5)		0 (0,0)	18 (13,2)
NIC 2	49 (36,8)	31 (36,1)		2 (10,0)	38 (27,9)
NIC 3	21 (15,8)	19 (22,1)	1 (50,0)	0 (0,0)	21 (15,4)
Câncer	16 (12,0)	22 (25,6)	1 (50,0)	9 (45,0)	30 (22,1)
CEC in situ	13 (9,8)	17 (19,8)		6 (30,0)	22 (16,2)

Continuação

Histologia	Biópsia n=133	Excisões n=86	Amputação n=2	Histerectomia n=20	Diagnóstico histológico¹ n=136
	Nº (%)	Nº (%)	Nº (%)	Nº (%)	Nº (%)
CEC micro invasor	1 (0,7)	1 (1,2)		0 (0,0)	1 (0,7)
CEC invasor	1 (0,7)	2 (2,3)	1 (50,0)	1 (5,0)	3 (2,2)
CEC indefinido					1 (0,7)
AIS	0 (0,0)	2 (2,3)		0 (0,0)	1 (0,7)
ADC invasor	1 (0,7)	0 (0,0)		2 (10,0)	2 (1,5)

Legenda: IC - Neoplasia intra-epitelial cervical; EC - Carcinoma de células escamosas; IS - Adenocarcinoma in situ; DC - Adenocarcinoma.

¹O diagnóstico histológico foi definido após avaliação dos resultados histológicos dos procedimentos cirúrgicos realizados por cada paciente, como excisão, amputação e histerectomia. A histologia de biópsia só foi considerada como diagnóstico histológico quando as pacientes não foram submetidas a tais procedimentos

Fonte: Fonte: Hospital Regional de Mato Grosso do Sul, 2015

O diagnóstico histológico foi avaliado segundo faixa etária. Os resultados estão representados na Tabela 8. Das 30 pacientes com câncer, 24 (80,0%) tinham de 25 a 44 anos.

Tabela 8 - Frequência e porcentagem de mulheres atendidas no Serviço de Patologia Cervical do Hospital Regional de Mato Grosso do Sul, segundo o diagnóstico histológico e faixa etária. Campo Grande, MS- 2015 a 2018 (n=136).

Faixa etária (em anos)	Normal/NIC 1 Nº (%)	NIC 2/NIC 3 Nº (%)	Câncer Nº (%)
Até 24	3 (6,4)	6 (10,1)	-
25-34	17 (36,2)	26 (44,1)	10 (33,3)
35-44	9 (19,2)	14 (23,7)	14 (46,7)
45-54	9 (19,1)	6 (10,2)	4 (13,3)
55-64	5 (10,6)	6 (10,2)	2 (6,7)
65 ou mais	4 (8,5)	1 (1,7)	-
Total	47 (100,0)	59 (100,0)	30 (100,0)

Legenda: IC - Neoplasia intra-epitelial cervical

Fonte: Fonte: Hospital Regional de Mato Grosso do Sul, 2015

5.3 *Concordâncias entre os exames*

A tabela 9 mostra as taxas de concordâncias e as discordâncias entre pares de resultados dos exames realizados para o diagnóstico de LP e câncer do colo uterino.

Nota-se que houve algum grau de concordância entre os seguintes pares de exames analisados: citologia *vs* histologia de biópsia, colposcopia *vs* histologia de biópsia e histologia de biópsia *vs* histologia de excisão, mas com níveis de concordância considerados fracos.

Citologia com atipias celulares resultaram normal na histologia de biópsia em 30,8% das 133 pacientes submetidas aos dois exames, sendo esta a discordância mais frequentemente observada neste par de exames (Tabela 9)

Colposcopia com achados anormais resultando normal em histologia de biópsia foi a discordância mais frequente nas 132 pacientes submetidas a ambos os exames (30,3%)

Entre histologia de biópsia e histologia de excisão, as mais frequentes discordâncias foram: 1) biópsia com lesões precursoras que resultaram em histologia normal ou NIC 1 na excisão (10,8%), e 2) biópsia normal com histologia de excisão NIC2+ (8,4%).

Tabela 9 – Frequência e porcentagem de resultados concordantes e discordantes de pares de exames para diagnóstico de lesões precursoras e de câncer de colo de útero em mulheres atendidas no Serviço de Patologia Cervical do Hospital Regional de Mato Grosso do Sul. Campo Grande, MS- 2015 a 2018 (n=138).

Contraste A vs B	n	Concordâncias			Discordâncias				Kappa ponderado	P
		Nº(%)	A0B1 Nº(%)	A0B2 Nº(%)	A1B2 Nº(%)	A1B0 Nº(%)	A2B0 Nº(%)	A2B1 Nº(%)		
Citologia vs Colposcopia	137	112 (81,8)	8 (5,8)	-	3 (2,2)	13 (9,5)	-	1 (0,7)	0,120	0,147
Citologia vs HP biópsia	133	84 (63,2)	2 (1,5)	-	3 (2,2)	41 (30,8)	-	3 (2,3)	0,151	0,011
Citologia vs HP excisão	86	66 (76,7)	2 (2,3)	-	3 (3,5)	14 (16,3)	-	1 (1,2)	-0,013	0,862
Citologia vs HP histerectomia	20	8 (40,0)	-	-	3 (15,0)	9 (45,0)	-	-	0,000	1,000
Colposcopia vs HP biópsia	132	83 (62,9)	3 (2,3)	-	2 (1,5)	40 (30,3)	-	4 (3,0)	0,205	0,001
Colposcopia vs HP excisão	85	60 (70,6)	6 (7,0)	1 (1,2)	2 (2,4)	13 (15,3)	-	3 (3,5)	-0,049	0,644
Colposcopia vs HP histerectomia	20	9 (45,0)	1 (5,0)	-	3 (15,0)	7 (35,0)	-	-	0,167	0,335
HP biópsia vs HP excisão	83	65 (78,3)	7 (8,4)	-	2 (2,4)	9 (10,8)	-	-	0,266	0,014
HP biópsia vs HP histerectomia	18	10 (55,6)	-	1 (5,6)	1 (5,5)	5 (27,8)	-	1 (5,5)	0,308	0,164
HP excisão vs HP histerectomia	14	6 (42,9)	2 (14,3)	-	1 (7,1)	4 (28,6)	1 (7,1)	-	-0,149	0,544

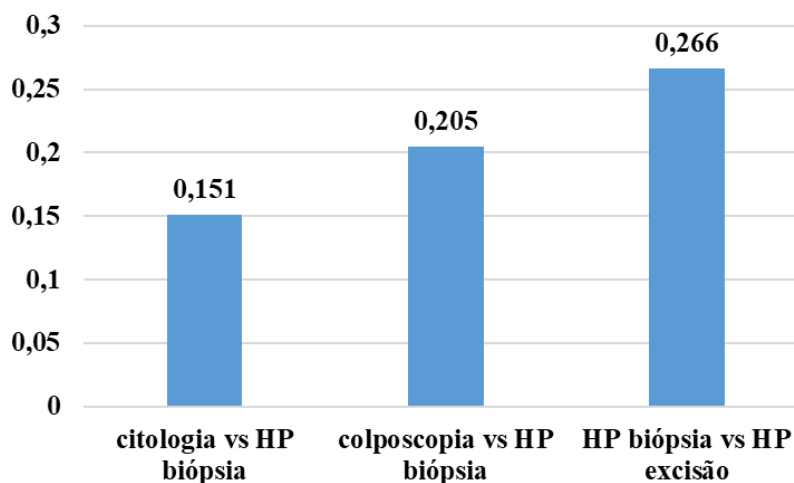
Legenda: HP - histopatologia ou histologia.

Nota. O resultado de cada exame foi classificado em grau 0 se normal ou NIC 1 na histologia; grau 1 se atipias na citologia, achados colposcópicos anormais e NIC 2, NIC 3, AIS e CEC in situ na histologia; e 2 se sugeriu ou definiu invasão do estroma.

Fonte: Hospital Regional de Mato Grosso do Sul, 2015

Figura 4 - Concordância kappa entre exames para diagnóstico de lesões precursoras e câncer de colo de útero em mulheres atendidas no Serviço de Patologia Cervical do Hospital Regional de Mato Grosso do Sul. Campo Grande, MS- 2015 a 2018 (n=138).

Kappa ponderado



Legenda: HP: histologia

Fonte: Hospital Regional de Mato Grosso do Sul, 2015

A tabela 10 mostra resultados citológicos e os correspondentes diagnósticos histológicos. Nota-se que 28,6 % das mulheres com ASC-H, 50,0% das com AGC-H e 15,5% das com HSIL, tiveram histologia normal.

Tabela 10 - Correspondência entre resultado da citologia e subsequente diagnóstico histológico em mulheres atendidas no Serviço de Patologia Cervical do Hospital Regional de Mato Grosso do Sul. Campo Grande, MS- 2015 a 2018 (n=136).

Citologia	Diagnóstico histológico ¹					Total
	Normal	NIC 1	NIC 2	NIC 3	Câncer	
Normal	2 (25,0)	3 (37,5)	1 (12,5)	-	2 (25,0)	8 (100,0)
ASC-US	4 (66,7)	-	2 (33,3)	-	-	6 (100,0)
ASC-H	4 (28,6)	3 (21,4)	2 (14,3)	1 (7,1)	4 (28,6)	14 (100,0)
AGC-H	2 (50,0)	-	2 (50,0)	-	-	4 (100,0)
LSIL	6 (20,0)	8 (26,7)	10 (33,3)	3 (10,0)	3 (10,0)	30 (100,0)
HSIL	11 (15,5)	4 (5,6)	21 (29,6)	16 (22,5)	19 (26,8)	71 (100,0)
Câncer	-	-	-	1 (33,3)	2 (66,7)	3 (100,0)

Nota: O diagnóstico histológico foi definido após avaliação dos resultados histológicos dos procedimentos cirúrgicos realizados por cada paciente, como excisão, amputação e hysterectomia. A histologia de biópsia só foi considerada como diagnóstico histológico quando as pacientes não foram submetidas a tais procedimentos

Fonte: Hospital Regional de Mato Grosso do Sul, 2015.

5.4 Sobretratamento.

Das 86 pacientes submetidas a excisões, 14 (16,3%) tiveram histologia normal ou NIC 1, caracterizando sobretratamento (Tabelas 7 e 11). A tabela 11 mostra as taxas de sobretratamento de excisões, segundo as alterações citológicas e colposcópicas.

Tabela 11 - Taxa de sobretratamento de excisões segundo resultado de citologia e colposcopia, em mulheres atendidas no Serviço de Patologia Cervical do Hospital Regional de Mato Grosso do Sul. Campo Grande, MS- 2015 a 2018 (n=136).

Citologia	Colposcopia	Sobretratamento (excisão)		
		n	Nº	%
Alto grau	Alto grau	32	4	12,5
Alto grau	Baixo grau	35	8	22,9
Baixo grau	Alto grau	6	1	16,7
Baixo grau	Baixo grau	12	1	8,3
Total		86	14	16,3

Nota: Citologia de alto grau: ASC-H; HSIL; AIS; AGC-H; câncer/ Citologia de baixo grau: ASC-US, LSIL, benigno/ Colposcopia de alto grau: Grau 2 ou invasão/ Colposcopia de baixo grau: Grau 1 ou normal.

Fonte: Hospital Regional de Mato Grosso do Sul, 2015

Vinte pacientes foram submetidas a histerectomia, 14 (70,0%) das quais por indicação baseada na suspeita ou diagnóstico histológico de câncer de colo de útero. Dessas 14 pacientes, cinco (35,7%) tiveram histologia normal da peça cirúrgica, revelando sobretratamento (Quadro 6). Seis (30,0%) tinham indicações não malignas para a realização da histerectomia (Quadro 6).

Quadro 6 - Idade e procedimentos diagnósticos e terapêuticos de 20 pacientes submetidas à histerectomia no Serviço de Patologia Cervical do Hospital Regional de Mato Grosso do Sul. Campo Grande, MS- 2015 a 2018

Caso	Idade	Citologia	Colpo (grau)	HP bx	HP de excisão	HP amp	Indicação de HT	Tipo de HT	HP da HT
11*	47	HSIL	2	NIC 3	NIC 3	--	ASC-H canal pós excisão	Total	Adenomiose e CCI
14	49	LSIL	1	NIC 2	NIC 3	--	Miomatose e metrorragia	Total	Adenomiose
15	34	HSIL NEMI	2	NIC 3 com EG	--	NIC 3	Hematometra e abdome agudo pós amputação	Total	Normal, endometrite crônica
18	50	ASC-H	2	CEC in situ	--	CEC invasor	CEC invasor	Radical tipo III	CEC invasor
33	56	ASC-H	2	NIC 2	CEC in situ com EG	--	Margens coincidentes na excisão	Total	CEC in situ com extensão endocervical
46	44	HSIL NEMI	2	NIC 3	NIC 3	--	DNA HPV+ alto risco, pré-transplante renal	Total	CCI
60	34	HSIL	1	NIC 2	CEC in situ com EG	--	Margens coincidentes na excisão	Total	CEC in situ
64	39	HSIL	2	NIC 3	CEC in situ com EG	--	Margens coincidentes na excisão, mioma e hipertrofia uterina	Total	CEC in situ leiomioma
65	65	ASC-H	2	Normal	--	--	Espessamento endometrial na pós- menopausa	Total	Normal, pólipos endometrial, adenomiose
72	48	HSIL	2	--	AIS	--	AIS	Total	ADC invasor
7	42	HSIL	1	ADC invasor	--	--	ADC invasor	Pan-HT	ADC invasor
90*	41	HSIL	2	NIC 3 com EG	Normal	--	Citologia com HSIL com 2 cones prévios	Total	NIC 2
97*	58	HSIL	1	1ª-NIC3 2ª CEC in situ (pós-cone)	NIC 2	--	CEC in situ em bx pós cone	Total	CCI e leiomioma
108	73	ASC-H	NE	Normal	--	--	Lesão complexa de ovário direito de aspecto neoplásico (US)	Total	Adenomiose e cisto simples de ovário

Continuação

Caso	Idade	Citologia	Colpo (grau)	HP bx	HP de excisão	HP amp	Indicação de HT	Tipo de HT	HP da HT
117	39	ASC-H	1	Normal	Normal	--	Adenomiose	Total	Adenomiose
118	55	HSIL NEMI	2	NIC 3	Normal	--	HSILpós excisão	Total	CEC in situ
128*	40	ASC-H	pólipo	--	CEC invasor no canal endocervical	--	CEC invasor no canal	Total	CCI
129	35	HSIL	2	CEC MI	--	--	CEC micro-invasor	Total	CEC in situ
130*	40	HSIL canal	2	NIC 2	NIC 3	--	Margens comprometidas na excisão	Total	NIC 2
137	37	HSIL canal	normal	--	CEC in situ	--	Margem coincidente endocervical na excisão	Total	CEC in situ

Legenda: Sobretratamento. ADC: adenocarcinoma; AIS: adenocarcinoma in situ; amp: amputação; ASC-H: atipias de células escamosas que não exclui lesão de alto grau; bx: biópsia; CCI: cervicite crônica inespecífica; CEC: carcinoma de células escamosas; colpo: colposcopia; EG: extensão glandular endocervical; HP: histopatologia; HT: histerectomia; HSIL: lesão intra-epitelial de alto grau; LSIL: lesão intra-epitelial de baixo de grau; NEMI: não exclui micro-invasão; NIC: neoplasia intra-epitelial cervical

Fonte: Hospital Regional de Mato Grosso do Sul, 2015

6 DISCUSSÃO

O Serviço de Patologia Cervical do HRMS atende pacientes com alterações citológicas sugestivas de LP e câncer do colo uterino referenciadas pelo programa de rastreamento realizado na atenção primária do SUS. A maioria das participantes do estudo eram pardas, residiam em Campo Grande, estavam desempregadas ou exerciam atividades domésticas, tinham nível de escolaridade até o ensino médio e tinham de 25 a 44 anos de idade. Características que, em geral, correspondem às das usuárias do SUS submetidas ao rastreamento da doença.

O programa de controle do câncer do colo de útero no Brasil preconiza o rastreamento de todas as mulheres na faixa etária de 25 a 64 anos. As LP e o câncer têm maior prevalência entre 35 e 55 anos, sendo menos frequentes antes dos 30 anos, isso ocorre porque o pico de prevalência da infecção pelo HPV é antes dos 25 anos e o período de evolução para LP varia de 10 a 20 anos 2, 13.

As medianas de idade da menarca e da sexarca foram 13 e 16 anos, respectivamente. A média de idade da menarca no Brasil varia de 11 a 13 anos 46 e da sexarca de 18,5 anos 47. O início precoce da atividade sexual está associado ao risco de exposição ao HPV e sua persistência e, conseqüentemente ao risco de câncer cervical 47, 48. A menarca precoce pode levar à sexarca precoce.

Neste estudo, 12,5% das pacientes tinham tido mais do que 10 parceiros sexuais na vida. O mais consistente fator de risco para a infecção por HPV é o elevado número de parceiros sexuais, o que contribui para o aumento do risco para a neoplasia da cérvix 13.

O número mediano de gestações e partos no estudo foi de 3,0 e 2,5, respectivamente. Há evidência de associação entre o maior número de gestações e o câncer do colo, que pode ser explicado, além da imunossupressão da própria gestação, pelos níveis aumentados de progesterona na gravidez que mantêm a ZT na ectocérvix por mais anos exposta às alterações celulares e ao HPV 21.

O uso de contraceptivo hormonal foi relatado por 71,7% das mulheres do estudo, com tempo mediano de uso de sete anos. O risco de câncer do colo parece ser significativamente maior após o uso de contraceptivo hormonal por 15 anos ou mais. Estrogênios e progestogênios, principalmente a progesterona, poderiam interagir com os receptores hormonais presentes no tecido do colo e influenciar a história natural da infecção pelo HPV 17,

A frequência de tabagismo, etilismo e uso de drogas ilícitas entre as participantes do estudo foi de 31,5%, 29,8% e 2,9%, respectivamente. As pacientes fumantes ficam expostas aos carcinógenos específicos do tabaco, que podem alterar o DNA das células do colo, contribuindo para alterações neoplásicas^{22, 49}. O consumo de álcool e drogas ilícitas são fatores de risco às IST, incluindo o HPV e o HIV, talvez pelo comportamento sexual associado à variabilidade de parceiros e ao não uso de preservativo⁵⁰.

História de IST foi relatada por 16,0% e de HIV por 3,7% das pacientes. As IST que causam danos aos tecidos do trato genital aumentam a chance de infecção pelo HPV e pelo HIV^{51, 52}. A imunossupressão decorrente da infecção pelo HIV, aumenta o risco para a carcinogênese cervical⁵¹. Neste estudo das três pacientes com HIV, duas tiveram diagnóstico histológico de NIC 2 e uma de CEC in situ.

A infecção persistente pelo HPV, facilitada pelos diferentes fatores de risco coadjuvantes relatados anteriormente nesse estudo, têm levado ao desenvolvimento cada vez mais precoce de LP e câncer do colo do útero²¹.

Ressalta-se que os dados demográficos e clínicos não estavam presentes em todos prontuários estudados, o que consiste em uma limitação dos estudos retrospectivos.

Neste Serviço, quase a totalidade das pacientes foi submetida à biópsia, que foi indicada por atipias celulares na citologia e colposcopia alterada. O MS recomenda, em vez de biópsia, a realização imediata ambulatorial de excisão tipo 1 ou 2, nos casos em que há forte suspeita de LP de alto grau e lesão totalmente visível na ectocérvice à colposcopia, estratégia reconhecida como “Ver e Tratar”⁴⁰. A biópsia ficaria indicada nos casos de suspeita de invasão ou de doença glandular, de discordância entre a citologia e a colposcopia, e nas pacientes com menos de 25 anos com a suspeita de LP de alto grau².

O procedimento terapêutico mais realizado no serviço foi a excisão do colo na estratégia em dois tempos, agendada após resultado da histologia de biópsia. Todas as excisões foram realizadas em centro cirúrgico, sendo a do tipo 3 a mais realizada. Esta excisão é a que requer retirada de maior profundidade de canal sendo, portanto, a mais invasiva.

Excisões dos tipos 1 e 2 em geral são ambulatoriais, o que reduz os riscos inerentes às internações e anestesia. No entanto, isso não foi possível no serviço, por estrutura ambulatorial inadequada, com falta de colposcópio de boa qualidade, dificuldades de manutenção do aparelho de CAF e alças diatérmicas inapropriadas.

O tratamento destrutivo da ZTA pode ser realizado com eletrocauterização, crioterapia e laserterapia. Considerando que, diferentemente da excisão, esse tipo de tratamento não

permite realização de exame histológico, sua indicação fica restrita aos casos de NIC 1 persistente e NIC 2 em mulheres mais jovens, com os resultados da citologia e da histologia concordantes. É preciso que as pacientes não tenham imunodeficiência e que possam realizar seguimento. Além disso, a JEC deve ser visível e até a um centímetro no canal, a ZTA toda visível e com achados menores à colposcopia ^{2, 53}. No estudo, 5,1% das pacientes foram submetidas a tal procedimento.

Quanto aos exames diagnósticos, os dados das citologias que motivaram o encaminhamento para o serviço, foram transcritos para os prontuários. Em torno da metade dos prontuários não havia registro se a amostra da citologia era satisfatória, porém possivelmente a amostra era adequada e representativa já que em geral registra-se apenas quando a amostra é insatisfatória. O percentual de citologias insatisfatórias similar ao observado em outros estudos, foi pouco acima do recomendado pela OMS que é menor que 5% ².

Observou-se que as alterações citológicas mais frequentes, que motivaram o encaminhamento para o Serviço, foram HSIL (52,9%), seguida por LSIL (21,7%) e ASC-H (10,1%). A recomendação do Ministério da Saúde é encaminhar para colposcopia as pacientes com ASC-H, AGC, AOI, HSIL, CEC e ADC, pela provável maior gravidade. Diante de ASC-US e LSIL, em geral de baixa gravidade e de comportamento benigno, a conduta de repetir a citologia, em períodos conforme a faixa etária da paciente, é aceitável. Entretanto, mesmo LSIL tem possibilidade de tratar-se de lesões mais graves, sendo a colposcopia uma opção de conduta inicial. Portanto, as frequências encontradas no estudo, das alterações da citologia, são condizentes com as orientações do Ministério da Saúde para a referência para a atenção secundária ².

A citologia sugeriu CEC invasor em 2,2% dos casos. As três pacientes tinham idade de 38, 35 e 29 anos respectivamente. A histologia de biópsia foi de CEC *in situ* nas três pacientes. Uma das pacientes foi submetida à excisão tipo 3 do colo e a histologia foi NIC 3, margens cirúrgicas livres, revelando uma divergência entre a citologia e as histologias de biópsia e de excisão. As outras duas pacientes não retornaram ao Serviço, não sendo possível confirmar se foram encaminhadas à referência terciária.

Oito pacientes apresentavam citologia com alterações benignas e vieram encaminhadas por motivos diversos como ectopia, processo inflamatório persistente, pólipo do colo e condilomatose genital.

O objetivo da colposcopia é identificar alterações do colo sugestivas de LP e câncer, que se localizam na ZT, área que envolve a JEC, bem como orientar a biópsia da área

suspeita. Portanto a visibilidade da JEC e da ZT é um aspecto fundamental para a acurácia do exame ². A localização da JEC e da ZT varia com a idade, ciclo menstrual, gravidez, parto e uso de contraceptivos hormonais. Na perimenopausa e após a menopausa a JEC e a ZT tendem a situar-se dentro do canal endocervical, dificultando a colposcopia. Outro aspecto relevante é a experiência do colposcopista ³⁴. No estudo a JEC não foi visível em 13,1% dos casos e 42,3% tinham ZT com componente endocervical não totalmente visível. Deve-se considerar como limitação do estudo o fato de que alguns resultados de colposcopia estavam registrados de forma incompleta.

Considerada de elevada sensibilidade (95% - IC 95%: 86 a 98%), a colposcopia tem sido complementar à citologia, como exame subsequente, na avaliação de alterações sugestivas de LP e câncer. No entanto, no geral sua especificidade é baixa (42% - IC 95%: 26 a 61%) ⁵⁴. No estudo a grande maioria apresentava achados anormais, 47,4% grau 1, sugestivos de NIC 1; e, 39,4% grau 2, sugestivos de NIC 2+. A colposcopia identificou alterações suspeitas de invasão em 3,7% das pacientes, tais como vascularização atípica, superfície irregular e lesão exofítica ².

O diagnóstico definitivo da LP e câncer é baseado na histologia de fragmentos de biópsia e, ou, de peça cirúrgica obtida de excisões e amputação do colo e de histerectomia. A precisão do diagnóstico aumenta com a localização adequada da área suspeita de lesão a ser biopsiada. Além disso, as excisões e a amputação fornecem peça do colo de maior dimensão, propiciando o diagnóstico mais correto. Entretanto há que considerar que as excisões e amputação podem ter retirado toda a lesão, de modo que se na conduta sequencial for realizada histerectomia, a histologia pode resultar normal. No presente estudo o diagnóstico histológico de câncer foi observado em 12,0% das biópsias, 25,6% das excisões e 45,5% das peças de amputação e histerectomia.

Considerando o diagnóstico histológico final, após avaliação dos resultados histológicos dos diversos procedimentos cirúrgicos realizados, cerca de um terço das pacientes tiveram histologia normal (21,3%) ou NIC 1 (13,2%). A NIC 1 representa a manifestação histológica, na maioria das vezes, de infecção transitória pelo HPV com possibilidade de resolução espontânea, o que a faz não ser mais considerada como uma LP ³⁰. Porém, apesar de haver poucos estudos prospectivos para avaliar o risco de progressão para neoplasia, há evidências de evolução para NIC 2+ em 12% dos casos de NIC 1 após três anos ². Assim, resta alguma dúvida se o melhor seria a conduta expectante. Em geral faz-se o seguimento de seis em seis meses com citologia e colposcopia, ou HPV t anual. Em caso de

duas citologias negativas consecutivas, o seguimento passa a ser trienal; e se a colposcopia tiver achados anormais a biópsia é indicada.

Observou-se neste estudo que as LP predominaram na faixa de 25 a 34 anos, enquanto o câncer predominou na faixa de 35 a 44 anos. A compreensão da história natural da infecção pelo HPV e dos caminhos percorridos da LP até o câncer, pode explicar esses achados. A primo-infecção pelo HPV acontece em geral logo após a sexarca e na maioria das vezes tem resolução espontânea em dois a três anos^{30, 55, 56}. É possível, no entanto, adquirir infecções repetidas do vírus, ao longo dos anos. A detecção de LP, principalmente NIC 3, tem sido mais comum na faixa etária de 25 a 35 anos. Uma LP requer um longo período de tempo, anos ou décadas, para a progressão para câncer invasivo, com esse diagnóstico mais frequente na faixa etária entre 35 e 55 anos⁵⁷ e idade mediana de 48 anos¹¹.

Por tratar-se de exame com elevada sensibilidade, mas baixa especificidade, as mulheres sem alterações à citologia são consideradas sem a doença no momento e aquelas com resultados de atipias celulares seguem investigando com a colposcopia e, se for o caso, biópsia do colo. Dependendo da combinação de resultados desses exames pode ser preciso a retirada cirúrgica da região afetada com excisão e amputação do colo e até histerectomia, conforme a gravidade dos resultados da histologia.

Observou-se neste estudo, com as pacientes que tinham alterações à citologia, uma fraca, ruim ou nenhuma concordância entre os diferentes exames realizados. Outros estudos mostram resultados semelhantes^{6, 7, 58, 59}.

A citologia é mais sensível e menos específica que a colposcopia, e são exames usados de formas sequenciais, a citologia como primeiro exame de rastreamento, complementado pela colposcopia³⁴.

Mais da metade das pacientes com atipias celulares à citologia apresentaram colposcopia normal ou grau 1 (que sugere NIC 1), e não houve concordância significativa entre os dois exames. Tal fato pode ser explicado por várias razões. É possível que a alteração citológica com atipia tenha sido um FP, por erro de interpretação do esfregaço. A colposcopia apresenta limitações na detecção de lesões de baixo grau ou lesões no canal cervical³⁰ apresentando melhor desempenho nas lesões de alto grau³⁴. Além disso, a citologia é mais sensível que a colposcopia para diagnosticar infecção HPV incipiente, cujas alterações celulares levariam algumas semanas para evoluírem para alterações teciduais até serem visíveis à colposcopia. Deve-se considerar também que entre o achado citológico da atipia e a realização da colposcopia, pode-se ter um hiato de tempo suficiente para a cura da infecção e resultar em colposcopia normal⁶⁰.

O resultado de atipias celulares que sugerem LP de alto grau, precisa de definição diagnóstica com histologia complementar. No presente estudo, as pacientes com atipias celulares à citologia e alterações à colposcopia, foram submetidas à biópsia dirigida cuja histologia foi normal em 24,1% e NIC 1 em 11,3%. Houve uma concordância ruim entre citologia e histologia de biópsia. A citologia permite a coleta de células de toda a superfície do colo, porém a maioria é de células superficiais. A biópsia retira fragmentos que representam apenas parte do colo, mas com células de todas as camadas do epitélio, incluindo células epiteliais e do estroma. O resultado de histologia de biópsia normal poderia significar: infecção muito recente com comprometimento tecidual pequeno; *clearance* do HPV entre a citologia e a biópsia; ou, um FN por erro na amostragem, se a biópsia dirigida não foi representativa da lesão. O resultado de NIC 1 pode significar apenas infecção HPV transitória e não uma LP³⁰. A precisão da histologia de biópsia depende também da experiência do observador, sendo relevante para a concordância com a citologia.

Notou-se, no estudo, que 30,3% das pacientes com colposcopia alterada (graus 1 e 2) tiveram resultados normais à histologia de biópsia. A análise de concordância se mostrou fraca entre os dois exames, conforme observado em outro estudo⁶¹. A discordância entre esses dois exames poderia ser explicada pelos seguintes aspectos: os espécimes de biópsia não terem sido retirados da lesão mais grave; a subjetividade e grau de experiência do patologista; situações em que a infecção não manifesta ainda respostas tissulares, e, assim, sem expressão histológica; e a colposcopia pode estar alterada por um tecido de reparação ou por infecção HPV não detectada pela citologia e histologia⁶⁰.

Houve fraca concordância entre histologia de biópsia e histologia de excisão. Isso se deve provavelmente pela maior dificuldade do patologista em diferenciar NIC 2/3 de câncer em um fragmento de biópsia do que em um espécime de excisão; e, especialmente pela alta taxa de variabilidade intra e inter-observador, também observada em uma revisão sistemática⁴⁰. Outra possibilidade seria, novamente, a escolha inadequada do local da biópsia. Um outro estudo mostrou concordância moderada entre histologia de biópsia e de espécime de excisão, sendo esta a maior concordância entre os diferentes procedimentos diagnósticos analisados⁶¹.

As histologias de biópsias com coloração de HE relatadas como NIC 2, têm resultados heterogêneos dos patologistas, que algumas poderiam ser consideradas como NIC 1 e outras até como NIC 3. Para melhorar a precisão do diagnóstico de NIC 2, pode-se complementar a histologia com a marcação imuno-histoquímica para p16 e ki-67, que são biomarcadores

super expressados pelas células escamosas neoplásicas^{11, 37}. Portanto a imunomarcção p16 pode aumentar a especificidade do diagnóstico de NIC 2+.

Não houve concordância entre histologia de biópsia e de histerectomia, nem entre histologia de excisão e de histerectomia. Além da baixa reprodutibilidade inter e intraobservador, isso também ocorre porque as excisões podem retirar toda a lesão, de modo que a histologia da histerectomia pode resultar normal.

A taxa de sobretratamento observada neste estudo foi de 16,3% das excisões e 35,7% das histerectomias. A nenhuma, ruim ou fraca concordância entre os exames sequenciais realizados para diagnóstico de LP e câncer de colo de útero explicam estes achados⁴⁰.

As taxas de sobretratamento dependem de vários fatores, tais como o serviço onde foi realizado o procedimento, o tipo de abordagem e idade da paciente^{33, 59}. A estratégia “Ver e Tratar”, com realização da excisão ambulatorial por citologia suspeita sem a realização da biópsia, apresenta maiores taxas de sobretratamento do que a abordagem em dois tempos^{33, 62}. No entanto, as taxas de sobretratamento do “Ver e Tratar” podem ser comparáveis com a estratégia em dois tempos, quando a colposcopia sugere lesão de alto grau, conforme mostrado em uma revisão sistemática com 13 estudos e 4611 participantes⁴⁰. No presente estudo, cuja estratégia foi a de dois tempos, com a realização de biópsia, as pacientes com citologia e colposcopia sugestivas de lesão de alto grau, apresentaram 12,5% de sobretratamento, enquanto aquelas com colposcopia de baixo grau apresentaram 22,9% de sobretratamento.

Mulheres acima de 40 anos são mais propensas a sobretratamento, o que pode ser explicado pela conduta mais conservadora nas mulheres em idade fértil³³. Conduta conservadora diante de LP de alto grau- NIC 2/3, em mulheres jovens e adolescentes tem sido preconizada, considerando o menor risco de câncer nessa fase da vida, comparadas com as mais velhas³⁰.

A excisão é um procedimento cirúrgico não isento de riscos, tais como desconforto físico e psicológico, hemorragia, infecção, estenose do colo uterino que aumenta o risco de incompetência istmo cervical e conseqüentemente de partos prematuros⁶³. Em relação à histerectomia cabe ressaltar que além da esterilidade cirúrgica, há risco considerável de complicações, como tromboembolismo pulmonar, hemorragias, infecções e lesões de órgãos intraperitoneais⁶⁴.

Então, estratégias que reduzam o sobretratamento são necessárias. A utilização do HPV t, como teste paralelo à citologia na triagem, permite aumentar o intervalo entre as coletas de citologia para até 5 anos quando ambos, citologia e HPV t resultam negativos,

podendo reduzir a cascata de avaliações excessivas, impactando no número de sobretratamento³⁰. No entanto a relação custo-efetividade da utilização do teste do HPV na triagem ainda não foi definida; e, outro ponto a ser considerado nesta estratégia, é que, com a ampliação do intervalo entre citologias é possível a perda de seguimento³⁰.

A utilização da imunohistoquímica nos casos de NIC 2, para melhorar a precisão de LP, poderia diminuir as excisões excessivas, considerando que permite reduzir os FP¹¹.

A redução de sobretratamento vem sendo discutida no contexto da prevenção quaternária⁶⁵, cujo conceito está ligado ao excessivo intervencionismo diagnóstico (com rastreamento e exames complementares) e terapêutico. Trata-se de uma conduta médica defensiva para evitar transformar mulheres saudáveis em pacientes com pseudo diagnósticos. Assegurar diagnósticos ou prognósticos sem confirmação, que rotulam a mulher, por exemplo, como portadora de “ferida no útero” ou de câncer que não tem cura, além de oferecer tratamento excessivo, como a retirada do útero sem uma indicação formal, devem ser evitados.

Por outro lado, conhecendo a história natural da doença cervical, ter a paciência de observar e a precaução de assistir o desenrolar de uma infecção HPV ou de uma suposta LP, é provável ser a decisão acertada. As condutas devem resultar mais em benefícios do que riscos ou danos, evitando o sobretratamento. A intervenção deve ser baseada em evidência orientada ao paciente, que traga real benefício, aliviando sofrimento, diminuindo a morbimortalidade e com menor custo. Estes preceitos são relacionados ao POEM (*Patient Oriented Evidence that Matters*), em contraposição ao DOE (*Disease Oriented Evidence*), do conceito de medicina baseada em evidências⁶⁵.

O rastreamento, o diagnóstico preciso e o tratamento adequado de LP e câncer do colo têm diversas diretrizes e protocolos por vezes complexos que confundem a conduta apropriada. O método de triagem deve ter acurácia e diminuir os indicadores de saúde, sem o viés do conflito de interesse tecnológico e do próprio paciente. A decisão do momento oportuno para investigar pode reduzir o FP e o FN, melhorando o valor preditivo positivo dos testes diagnósticos. É difícil a interpretação de qual infecção HPV persistirá e terá risco de LP e câncer. A segurança perfeita é inatingível e o tratamento excessivo é inevitável³⁰. Todos esses aspectos deveriam impor a parcimônia para o início de abordagens diagnósticas e terapêuticas, talvez desnecessárias.

7 CONCLUSÃO

As pacientes estudadas eram em sua maioria pardas, residiam em Campo Grande e tinham de 25 a 44 anos de idade. Observou-se que 31,5% eram tabagistas e 12,5% tinham tido mais do que 10 parceiros sexuais. História de IST foi relatada por 16,0% e de HIV por 3,7% das pacientes.

Os achados citológicos que indicaram o encaminhamento ao serviço para o diagnóstico de LP foram, principalmente, HSIL (73-52,9%) e LSIL (30-21,7%).

A avaliação da citologia e da colposcopia indicou a realização de algum procedimento para histologia em 136 pacientes, e a frequência de LP e câncer no diagnóstico histológico final foi de 27,9% de NIC 2; 15,4% de NIC 3; e, 22,1% de câncer.

Dos pares de exames analisados observou-se concordância, porém com níveis considerados fracos, entre citologia vs histologia de biópsia ($\kappa=0,151$; $p=0,011$), colposcopia vs histologia de biópsia ($\kappa=0,205$; $p=0,001$) e histologia de biópsia vs histologia de excisão ($\kappa=0,266$; $p=0,014$).

A taxa de sobretratamento observada neste estudo foi de 16,3% das excisões e 35,7% das histerectomias.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Durante o estudo foi possível compreender os principais entraves que dificultam o atendimento adequado dos pacientes e a abordagem apropriada das LP e câncer cervical, no contexto local. É preciso resolver problemas que envolvam a acessibilidade, o acolhimento, o seguimento, a busca ativa e a contrarreferência, o que significa a organização da Rede de Atenção à Saúde da mulher. São recebidas pessoas de todo o estado, por demanda programada via Central de Regulação, ora com equívocos para o encaminhamento e ora com grande demora para o acesso.

Atendimentos a curto prazo para o diagnóstico e tratamento e a receptividade adequada às mulheres com LP e câncer, conforme legisla o SUS, ainda são desafios. Como transpor a barreira para a acessibilidade e o acolhimento, se o próprio sistema de regulação de vagas para o paciente com tais diagnósticos a impõe? Deveria ser o foco principal de todo o sistema de saúde, diminuir as taxas de incidência e mortalidade desta doença que pode ser evitada e tratada.

O rastreamento realizado na APS conforme recomendações do Ministério da Saúde deveria ter um padrão organizado em contraposição ao padrão oportunístico ainda vigente. A Estratégia de Saúde da Família poderia atuar na organização do programa, evitando a concentração excessiva de exames em mulheres jovens e nas que mais utilizam os serviços de saúde.

O Serviço de Patologia Cervical do HRMS apresenta deficiências de materiais e equipamentos e baixa integração com as secretarias de saúde, municipal e estadual, e com os outros poucos serviços de prevenção da doença existentes no estado.

É preciso proporcionar educação permanente aos funcionários e profissionais de saúde no assunto em questão, incentivando o registro correto e preciso das informações no Sistema de Informação de Saúde do Serviço e no SISCOLO.

Incrementar o trabalho científico nesse Serviço, que faz parte de um hospital reconhecido como de ensino e pesquisa, poderá talvez determinar qual a melhor estratégia de abordagem das alterações pré-invasivas do câncer cérvico-uterino no Estado. A perspectiva futura seria implementar um Centro Qualificador de Ginecologistas no HRMS, conforme entende o INCA. Tais conquistas poderão contribuir significativamente para a diminuição da incidência do câncer do colo, atualmente o segundo mais frequente entre as mulheres em Mato Grosso do Sul.

REFERÊNCIAS

1. Bray, F.; Ferlay, J.; Soerjomataram, I.; Siegel, R. L.; Torre, L. A.; Jemal, A., Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018, 68 (6), 394-424.
2. INCA, Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. 2. ed. rev. atual ed.; Rio de Janeiro, 2016.
3. INCA, *Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil*. 2017.
4. Woodman, C. B.; Collins, S.; Winter, H.; Bailey, A.; Ellis, J.; Prior, P.; Yates, M.; Rollason, T. P.; Young, L. S., Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet* **2001**, 357 (9271), 1831-6.
5. Wheeler, C. M., The natural history of cervical human papillomavirus infections and cervical cancer: gaps in knowledge and future horizons. *Obstet Gynecol Clin North Am* **2013**, 40 (2), 165-76.
6. Cantor, S. B.; Cárdenas-Turanzas, M.; Cox, D. D.; Atkinson, E. N.; Noguera-Gonzalez, G. M.; Beck, J. R.; Follen, M.; Benedet, J. L., Accuracy of colposcopy in the diagnostic setting compared with the screening setting. *Obstet Gynecol* **2008**, 111 (1), 7-14.
7. Katz, L. M.; Souza, A. S.; Fittipaldi, S. O.; Santos, G. e. M.; Amorim, M. M., [Agreement between cytology, colposcopy and cervical histopathology]. *Rev Bras Ginecol Obstet* **2010**, 32 (8), 368-73.
8. Sellors, J. W.; Sankaranarayanan, R., *Colposcopia e tratamento da neoplasia intraepitelial cervical: Manual para principiantes*. OPAS: Washington, D.C., 2004.
9. Fedrizzi, E. N., Princípios Básicos do Exame Colposcópico - Colposcopia Normal. In *Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia*, Carvalho, N. S., Ed. Atheneu: São Paulo, 2010.
10. Bernard, H. U.; Burk, R. D.; Chen, Z.; van Doorslaer, K.; zur Hausen, H.; de Villiers, E. M., Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology* **2010**, 401 (1), 70-9.
11. Waxman, A. G.; Chelmow, D.; Darragh, T. M.; Lawson, H.; Moscicki, A. B., Revised terminology for cervical histopathology and its implications for management of high-grade squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Obstet Gynecol* **2012**, 120 (6), 1465-71.
12. Ho, G. Y.; Bierman, R.; Beardsley, L.; Chang, C. J.; Burk, R. D., Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* **1998**, 338 (7), 423-8.

13. Baseman, J. G.; Koutsky, L. A., The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol* **2005**, *32 Suppl 1*, S16-24.
14. VENTO, A. H. M. D., *Estudo Epidemiológico sobre a Prevalência Nacional de Infecção pelo HPV(POP-Brasil): Resultados preliminares*. Porto Alegre, 2017.
15. Walboomers, J. M.; Jacobs, M. V.; Manos, M. M.; Bosch, F. X.; Kummer, J. A.; Shah, K. V.; Snijders, P. J.; Peto, J.; Meijer, C. J.; Muñoz, N., Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* **1999**, *189* (1), 12-9.
16. Marth, C.; Landoni, F.; Mahner, S.; McCormach, M.; Gonzalez-Martin, A.; Colombo, N., Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* **2017**, *8*.
17. Syrjänen, K.; Shabalova, I.; Petrovichev, N.; Kozachenko, V.; Zakharova, T.; Pajanidi, J.; Podistov, J.; Chemeris, G.; Sozaeva, L.; Lipova, E.; Tsidaeva, I.; Ivanchenko, O.; Pshepurko, A.; Zakharenko, S.; Nerovjna, R.; Kljukina, L.; Erokhina, O.; Branovskaja, M.; Nikitina, M.; Grunberga, V.; Grunberg, A.; Juschenko, A.; Santopietro, R.; Cintorino, M.; Tosi, P.; Syrjanen, S. Oral contraceptives are not an independent risk factor for cervical intraepithelial neoplasia or high-risk human papillomavirus infections. *Anticancer Res* **2006**, *26* (6C), 4729-40.
18. Syrjänen, K.; Shabalova, I.; Petrovichev, N.; Kozachenko, V.; Zakharova, T.; Pajanidi, J.; Podistov, J.; Chemeris, G.; Sozaeva, L.; Lipova, E.; Tsidaeva, I.; Ivanchenko, O.; Pshepurko, A.; Zakharenko, S.; Nerovjna, R.; Kljukina, L.; Erokhina, O.; Branovskaja, M.; Nikitina, M.; Grunberga, V.; Grunberg, A.; Juschenko, A.; Santopietro, R.; Cintorino, M.; Tosi, P.; Syrjänen, S., Age at menarche is not an independent risk factor for high-risk human papillomavirus infections and cervical intraepithelial neoplasia. *Int J STD AIDS* **2008**, *19* (1), 16-25.
19. Rinaldi, S.; Plummer, M.; Biessy, C.; Castellsagué, X.; Overvad, K.; Krüger Kjær, S.; Tjønneland, A.; Clavel-Chapelon, F.; Chabbert-Buffet, N.; Mesrine, S.; Lukanova, A.; Kaaks, R.; Weikert, C.; Boeing, H.; Trichopoulou, A.; Lagiou, P.; Trichopoulos, D.; Palli, D.; Agnoli, C.; Tumino, R.; Vineis, P.; Panico, S.; Bueno-de-Mesquita, B.; van Kranen, H. J.; Peeters, P. H.; Bakken, K.; Lund, E.; Gram, I. T.; Rodríguez, L.; Bosch, F. X.; Sánchez, M. J.; Dorronsoro, M.; Navarro, C.; Gurrea, A. B.; Kjellberg, L.; Dillner, J.; Manjer, J.; Butt, S.; Khaw, K. T.; Wareham, N.; Allen, N. E.; Travis, R.; Romieu, I.; Ferrari, P.; Riboli, E.; Franceschi, S., Endogenous sex steroids and risk of cervical carcinoma: results from the EPIC study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **2011**, *20* (12), 2532-40.
20. Muñoz, N.; Castellsagué, X.; de González, A. B.; Gissmann, L., Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* **2006**, *24 Suppl 3*, S3/1-10.
21. Roura, E.; Travier, N.; Waterboer, T.; de Sanjosé, S.; Bosch, F. X.; Pawlita, M.; Pala, V.; Weiderpass, E.; Margall, N.; Dillner, J.; Gram, I. T.; Tjønneland, A.; Munk, C.; Palli, D.; Khaw, K. T.; Overvad, K.; Clavel-Chapelon, F.; Mesrine, S.; Fournier, A.; Fortner, R. T.; Ose, J.; Steffen, A.; Trichopoulou, A.; Lagiou, P.; Orfanos, P.; Masala, G.; Tumino, R.; Sacerdote, C.; Polidoro, S.; Mattiello, A.;

- Lund, E.; Peeters, P. H.; Bueno-de-Mesquita, H. B.; Quirós, J. R.; Sánchez, M. J.; Navarro, C.; Barricarte, A.; Larrañaga, N.; Ekström, J.; Lindquist, D.; Idahl, A.; Travis, R. C.; Merritt, M. A.; Gunter, M. J.; Rinaldi, S.; Tommasino, M.; Franceschi, S.; Riboli, E.; Castellsagué, X., The Influence of Hormonal Factors on the Risk of Developing Cervical Cancer and Pre-Cancer: Results from the EPIC Cohort. *PLoS One* **2016**, *11* (1), e0147029.
22. Prokopczyk, B.; Cox, J. E.; Hoffmann, D.; Waggoner, S. E., Identification of tobacco-specific carcinogen in the cervical mucus of smokers and nonsmokers. *J Natl Cancer Inst* **1997**, *89* (12), 868-73.
 23. Richart, R. M.; Sciarra, J. J., Treatment of cervical dysplasia by outpatient electrocauterization. *Am J Obstet Gynecol* **1968**, *101* (2), 200-5.
 24. Jeronimo, J.; Castle, P. E.; Temin, S.; Denny, L.; Gupta, V.; Kim, J. J.; Luciani, S.; Murokora, D.; Ngoma, T.; Qiao, Y.; Quinn, M.; Sankaranarayanan, R.; Sasieni, P.; Schmeler, K. M.; Shastri, S. S., Secondary Prevention of Cervical Cancer: ASCO Resource-Stratified Clinical Practice Guideline. *J Glob Oncol* **2017**, *3* (5), 635-657.
 25. Schiffman, M.; Solomon, D., Clinical practice. Cervical-cancer screening with human papillomavirus and cytologic cotesting. *N Engl J Med* **2013**, *369* (24), 2324-31.
 26. INCA. Conceito e Magnitude. Rio de Janeiro, 2019.
 27. INCA, *Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil*. Rio de Janeiro, 2015.
 28. Saleh, H. S.; El Hameid, A. A. A.; Mowafy, H. E.; Sherif, H. E.; Abdelsalam, W. A., Visual Inspection of the Cervix with (Acetic Acid or Lugol's Iodine) for Cervical Cancer Screening. *Journal of HPV and Cervical Cancer* **2016**, *1* (11).
 29. Nayar, R.; Wilbur, D. C., The Pap test and Bethesda 2014. *Cancer Cytopathol* **2015**, *123* (5), 271-81.
 30. Schiffman, M.; Doorbar, J.; Wentzensen, N.; de Sanjosé, S.; Fakhry, C.; Monk, B. J.; Stanley, M. A.; Franceschi, S., Carcinogenic human papillomavirus infection. *Nat Rev Dis Primers* **2016**, *2*, 16086.
 31. Bergeron, C.; Masseroli, M.; Ghezi, A.; Lemarie, A.; Mango, L.; Koss, L. G., Quality control of cervical cytology in high-risk women. PAPNET system compared with manual rescreening. *Acta Cytol* **2000**, *44* (2), 151-7.
 32. Renshaw, A. A.; Genest, D. R.; Cibas, E. S., Should atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS) be subcategorized? Accuracy analysis of Papanicolaou smears using receiver operating characteristic curves and implications for the ASCUS/squamous intraepithelial lesion ratio. *Am J Clin Pathol* **2001**, *116* (5), 692-5.
 33. Bosgraaf, R. P.; Mast, P. P.; Struik-van der Zanden, P. H.; Bulten, J.; Massuger, L. F.; Bekkers, R. L., Overtreatment in a see-and-treat approach to cervical intraepithelial lesions. *Obstet Gynecol* **2013**, *121* (6), 1209-16.

34. Barut, M. U.; Kale, A.; Kuyumcuoğlu, U.; Bozkurt, M.; Ağaçayak, E.; Özekinci, S.; Gül, T., Analysis of Sensitivity, Specificity, and Positive and Negative Predictive Values of Smear and Colposcopy in Diagnosis of Premalignant and Malignant Cervical Lesions. *Med Sci Monit* **2015**, *21*, 3860-7.
35. Bornstein, J.; Bentley, J.; Bösze, P.; Girardi, F.; Haefner, H.; Menton, M.; Perrotta, M.; Prendiville, W.; Russell, P.; Sideri, M.; Strander, B.; Tatti, S.; Torne, A.; Walker, P., 2011 colposcopic terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol* **2012**, *120* (1), 166-72.
36. Mitchell, M. F.; Schottenfeld, D.; Tortolero-Luna, G.; Cantor, S. B.; Richards-Kortum, R., Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* **1998**, *91* (4), 626-31.
37. Galgano, M. T.; Castle, P. E.; Atkins, K. A.; Brix, W. K.; Nassau, S. R.; Stoler, M. H., Using biomarkers as objective standards in the diagnosis of cervical biopsies. *Am J Surg Pathol* **2010**, *34* (8), 1077-87.
38. Tsikouras, P.; Zervoudis, S.; Manav, B.; Tomara, E.; Iatrakis, G.; Romanidis, C.; Bothou, A.; Galazios, G., Cervical cancer: screening, diagnosis and staging. *J BUON* **2016**, *21* (2), 320-5.
39. WHO, *WHO guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention*. Geneva, Switzerland, 2013.
40. Ebisch, R. M.; Rovers, M. M.; Bosgraaf, R. P.; van der Pluijm-Schouten, H. W.; Melchers, W. J.; van den Akker, P. A.; Massuger, L. F.; Bekkers, R. L., Evidence supporting see-and-treat management of cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* **2016**, *123* (1), 59-66.
41. Uchimura, N. S.; Uchimura, T. T.; Martins, J. P.; Assakawa, F.; Uchimura, L. Y., Evaluation of conservative management of high-grade cervical squamous intraepithelial lesion. *Rev Saude Publica* **2012**, *46* (3), 466-71.
42. FEBRASGO, *Rastreio, diagnóstico e tratamento do câncer de colo de útero*. Universidade Estadual de São Paulo: São Paulo, 2017; Vol. 1.
43. Liao, J. J., Sample size calculation for an agreement study. *Pharm Stat* **2010**, *9* (2), 125-32.
44. INCA, *Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero*. Rio de Janeiro, 2011.
45. Landis, J. R.; Koch, G. G., The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* **1977**, *33*, 16.
46. Carvalho, W. R. G.; Santos-Farias; E; Guerra-Júnior, G., A idade da menarca está diminuindo? *Revista Paulista de Pediatria* **2007**, *25* (1), 5.

47. Roteli-Martins, C. M.; Longatto-Filho, A.; Hammes, L. S.; Derchain, S. F. M.; Naud, P.; Matos, J. C.; Etlinger, D.; Sarian, L.; Gontijo, R. C.; Maeda, M. Y. S.; Syrjänen, K. J., [Associação entre idade ao início da atividade sexual e subsequente infecção por papilomavírus humano: resultados de um programa de rastreamentobrasileiro]. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia* **2007**, 29 (11), 8.
48. Kahn, J. A.; Rosenthal, S. L.; Succop, P. A.; Ho, G. Y. F.; D, B. R. Mediators of the Association Between Age of First Sexual Intercourse and Subsequent Human Papillomavirus Infection *Pediatrics* [Online], 2002, p. e5.
49. Ho, G. Y.; Kadish, A. S.; Burk, R. D.; Basu, J.; Palan, P. R.; Mikhail, M.; Romney, S. L., HPV 16 and cigarette smoking as risk factors for high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* **1998**, 78 (3), 281-5.
50. Syrjänen, K.; Naud, P.; Derchain, S.; Roteli-Martins, C.; Longatto-Filho, A.; Tatti, S.; Branca, M.; Erzen, M.; Hammes, L. S.; Matos, J.; Gontijo, R.; Sarian, L.; Bragança, J.; Arlindo, F. C.; Maeda, M. Y.; Lörinicz, A.; Dores, G. B.; Costa, S.; Syrjänen, S., Drug addiction is not an independent risk factor for oncogenic human papillomavirus infections or high-grade cervical intraepithelial neoplasia: case-control study nested within the Latin American Screening study cohort. *Int J STD AIDS* **2008**, 19 (4), 251-8.
51. Akarolo-Anthony, S. N.; Al-Mujtaba, M.; Famooto, A. O.; Dareng, E. O.; Olaniyan, O. B.; Offiong, R.; Wheeler, C. M.; Adebamowo, C. A., HIV associated high-risk HPV infection among Nigerian women. *BMC Infect Dis* **2013**, 13, 521.
52. Davies, O.; Rajamanoharan, S.; Balachandran, T., Cervical screening in HIV-positive women in the East of England: recent CD4 as the predictive risk factor. *Int J STD AIDS* **2015**, 26 (13), 945-50.
53. Kyrgiou, M.; Tsoumpou, I.; Vrekoussis, T.; Martin-Hirsch, P.; Arbyn, M.; Prendiville, W.; Mitrou, S.; Koliopoulos, G.; Dalkalitsis, N.; Stamatopoulos, P.; Paraskevidis, E., The up-to-date evidence on colposcopy practice and treatment of cervical intraepithelial neoplasia: the Cochrane colposcopy & cervical cytopathology collaborative group (C5 group) approach. *Cancer Treat Rev* **2006**, 32 (7), 516-23.
54. Mustafa, R. A.; Santesso, N.; Khatib, R.; Mustafa, A. A.; Wiercioch, W.; Kehar, R.; Gandhi, S.; Chen, Y.; Cheung, A.; Hopkins, J.; Ma, B.; Lloyd, N.; Wu, D.; Broutet, N.; Schünemann, H. J., Systematic reviews and meta-analyses of the accuracy of HPV tests, visual inspection with acetic acid, cytology, and colposcopy. *Int J Gynaecol Obstet* **2016**, 132 (3), 259-65.
55. de Sanjose, S.; Wheeler, C. M.; Quint, W. G. V.; Hunt, W. C.; Joste, N. E.; Alemany, L.; Bosch, F. X.; Myers, E. R.; Castle, P. E.; Group, R. I. S. a. H. T. T. S., Age-specific occurrence of HPV16- and HPV18-related cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **2013**, 22 (7), 1313-1318.
56. Franceschi, S.; Herrero, R.; Clifford, G. M.; Snijders, P. J.; Arslan, A.; Anh, P. T.; Bosch, F. X.; Ferreccio, C.; Hieu, N. T.; Lazcano-Ponce, E.; Matos, E.; Molano, M.; Qiao, Y. L.; Rajkumar, R.; Ronco, G.; de Sanjosé, S.; Shin, H. R.; Sukvirach, S.;

- Thomas, J. O.; Meijer, C. J.; Muñoz, N., Variations in the age-specific curves of human papillomavirus prevalence in women worldwide. *Int J Cancer* **2006**, *119* (11), 2677-84.
57. Schiffman, M.; Castle, P. E.; Jeronimo, J.; Rodriguez, A. C.; Wacholder, S., Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* **2007**, *370* (9590), 890-907.
58. Siegler, E.; Bornstein, J.; Network, I. C., Loop electrosurgical excision procedures in Israel. *Gynecol Obstet Invest* **2011**, *72* (2), 85-9.
59. Raab, S. S.; Grzybicki, D. M.; Janosky, J. E.; Zarbo, R. J.; Meier, F. A.; Jensen, C.; Geyer, S. J., Clinical impact and frequency of anatomic pathology errors in cancer diagnoses. *Cancer* **2005**, *104* (10), 2205-13.
60. Dores, G. B., *HPV na genitália feminina*. São Paulo, 1994.
61. Petousis, S.; Christidis, P.; Margioulas-Siarkou, C.; Sparangis, N.; Athanasiadis, A.; Kalogiannidis, I., Discrepancy between colposcopy, punch biopsy and final histology of cone specimen: a prospective study. *Arch Gynecol Obstet* **2018**, *297* (5), 1271-1275.
62. Ingkapairoj, N.; Luanratanakorn, S.; Chumworathayi, B.; Kietpeerakool, C.; Supoken, A., Incidences of cervical intraepithelial neoplasia 2-3 or cancer pathologic diagnoses in patients with a high grade squamous intraepithelial lesion pap smear attending a colposcopy clinic at srinagarind hospital. *Asian Pac J Cancer Prev* **2012**, *13* (12), 6203-6.
63. Pina, A.; Lavallée, S.; Ndiaye, C.; Mayrand, M. H., Reproductive Impact of Cervical Conization. *Current Obstetrics and Gynecology Reports* **2013**, *2* (2), 8.
64. Clarke-Pearson, D. L.; Geller, E. J., Complications of hysterectomy. *Obstet Gynecol* **2013**, *121* (3), 654-73.
65. Norman, A. H.; Tesser, C. D., [Quaternary prevention in primary care: a necessity for the Brazilian Unified National Health System]. *Cad Saude Publica* **2009**, *25* (9), 2012-20.

APÊNDICE A - FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS

RG HRMS: _____ DATA NASCIMENTO: _____ IDADE: _____
 COR: _____ (branco, preto, pardo, amarelo, índio)
 NATURALIDADE _____ UF _____
 PROCEDÊNCIA: _____ UF _____ TELEFONE _____
 PROFISSÃO ATUAL: _____ INSTRUÇÃO: _____ (anos de estudo)
 DATA DO 1º ATENDIMENTO: _____ PROFISSIONAL _____

Idade da: menarca _____ **sexarca** _____ **menopausa** _____

Número de parceiros: _____

Paridade: _____ **Idade da primeira gestação:** _____

Gestante: () sim () não

Contraceção: () sim () não. Método: _____ Tempo de uso: _____ LT: _____

História de DST:

- Sífilis ()
- Herpes ()
- HPV ()
- HIV ()
- Clamídia ()
- HBV ()

Tabagismo: _____ nº de cigarros/dia: _____ idade início: _____ carga tabágica: _____

Etilismo: _____ quantidade/semana: _____

Uso de drogas ilícitas: _____

(Regular; Ocasional; Ex*; Nunca) *ex= se parou há mais de 6 meses.

Ectoscopia alterada: () sim () não () ignorada

CITOLOGIA

Data: _____

Amostra adequada () sim () não. Amostra representativa () sim () não

Achados microbiológicos _____

Resultados-

*Normalidade ()

*Alterações benignas ()

-Inflamação ()

-MEI () / MEM ()

-Reparação ()

-Atrofia com inflamação ()

-Outras _____

*Atípias ()

a) ASC-US ()

b) ASC-H ()

c) AGC- () possivelmente não neoplásicas () não exclui lesão de alto grau ()
 Endocervical () endometrial () SOE ()

d) AOI ()

e) LSIL ()

f) HSIL () HSIL não exclui: microinvasão () carcinoma epidermóide invasor ()

g) CEC: in situ () invasor ()

h) ADC colo: AIS () invasor ()

COLPOSCOPIA

Data: _____

* Adequada () sim () não.

JEC: _____ visibilidade: completa () parcial () não visível ()

ZT-tipo: 1 () 2 () 3 ()

* Achados normais: _____

* Achados anormais:

Grau 1() Grau 2() Não específicos ()

*Suspeita de invasão ()

*Miscelânea _____

PROCEDIMENTO CIRÚRGICO

Biópsia do colo ()

Eletrocauterização do colo ()

Excisão tipo: 1(), 2 (), 3 ()

Amputação do colo ()

Histerectomia ()

Outros:

HISTOLOGIA*de **biópsia** (Hbx)- data : _____

fragmentos=

Alterações : _____

NIC 1 () NIC 2 () NIC 3 ()

Extensão endocervical intraglandular ()

ADC colo: AIS() invasor ()

ADC do endométrio ()

CEC () in situ () microinvasor() invasor ()

*de **peça cirúrgica** (Hpc)- data : _____

dimensão=

Alterações :

NIC 1 () NIC 2 () NIC 3 ()

ADC colo: AIS() invasor ()

ADC do endométrio ()

CEC () in situ () microinvasor() invasor ()

Extensão endocervical intraglandular ()

Margens cirúrgicas _____

Envolvimento linfovascular _____

**ANEXO A - SOLICITAÇÃO DE DISPENSA DO TERMO DE CONSENTIMENTO
LIVRE E ESCLARECIDO**

Eu, Maurício Lima Paniago, portador do CPF n° 271.983.591-34, Pesquisador Responsável pelo projeto intitulado: CONCORDÂNCIA ENTRE EXAMES PARA DIAGNÓSTICO DE LESÕES PRECURSORAS DE CÂNCER E CÂNCER DO COLO UTERINO EM SERVIÇO DE REFERÊNCIA DE MATO GROSSO DO SUL, solicito perante este Comitê de Ética em Pesquisa a dispensa da utilização do TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE para a realização deste projeto de pesquisa, tendo em vista que o mesmo utilizará dados secundários obtidos a partir de prontuários. Nestes termos, me comprometo a cumprir todas as diretrizes e normas regulamentadoras descritas nas Resoluções 466 de 2012, e suas complementares, no que diz respeito ao sigilo e confidencialidade dos dados utilizados.

Campo Grande, 31 de Outubro de 2017.

Pesquisador(a) Responsável

ANEXO B - TERMO DE COMPROMISSO PARA UTILIZAÇÃO DE INFORMAÇÕES DE BANCO DE DADOS

Título da Pesquisa: Concordância entre exames para diagnóstico de Lesões Precursoras de Câncer e de Câncer Do Colo Uterino em Serviço de Referência de Mato Grosso do Sul.

Nome do Pesquisador: Maurício Lima Paniago.

Bases de dados a serem utilizados: **Prontuários físicos e eletrônicos do Hospital Regional de Mato Grosso do Sul.**

Como pesquisador (a) supra qualificado (a) comprometo-me com utilização das informações contidas nas bases de dados acima citadas, protegendo a imagem das pessoas envolvidas e a sua não estigmatização, garantindo a não utilização das informações em seu prejuízo ou das comunidades envolvidas, inclusive em termos de auto-estima, de prestígio e/ou econômico-financeiro.

Declaro ainda que estou ciente da necessidade de respeito à privacidade das pessoas envolvidas em conformidade com os dispostos legais citados* e que os dados destas bases serão utilizados somente neste projeto, pelo qual se vinculam. Todo e qualquer outro uso que venha a ser necessário ou planejado, deverá ser objeto de novo projeto de pesquisa e que deverá, por sua vez, sofrer o trâmite legal institucional para o fim a que se destina.

Por ser esta a legítima expressão da verdade, firmo o presente Termo de Compromisso.

*Constituição Federal Brasileira (1988) – art. 5º, incisos X e XIV

*Código Civil – arts. 20-21

*Código Penal – arts. 153-154

*Código de Processo Civil – arts. 347, 363, 406

*Código Defesa do Consumidor – arts. 43- 44

*Medida Provisória – 2.200 – 2, de 24 de agosto de 2001



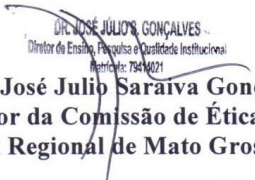
*Resoluções da ANS (Lei nº 9.961 de 28/01/2000) em particular a RN nº 21

Campo Grande (MS), 31/10/2017.

Maurício Lima Paniago

Pesquisador Responsável

ANEXO C - AUTORIZAÇÃO DA INSTITUIÇÃO PARA REALIZAÇÃO DE PESQUISA

	<p>GOVERNO DO ESTADO DE MATO GROSSO DO SUL SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE FUNDAÇÃO SERVIÇOS DE SAÚDE DE MS UNIDADES: HRMS</p>	
<p>AUTORIZAÇÃO PARA REALIZAÇÃO DE PESQUISA</p> <p>Nr. 59/2017</p> <p>A Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital Regional de Mato Grosso do Sul, declara estar informado da metodologia que será desenvolvida no projeto de pesquisa intitulado “CONCORDÂNCIA ENTRE EXAME PARA DIAGNÓSTICO DE LESÕES PRECURSORAS DE CÂNCER E DE CÂNCER DO COLO UTERINO EM SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM MATO GROSSO DO SUL”, Pesquisa Clínica realizada pelo pesquisador MAURÍCIO LIMA PANIAGO da Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ.</p> <p>Ciente de que sua metodologia será desenvolvida conforme preconiza a resolução CNS 466 de 12 de Dezembro de 2012 e demais resoluções complementares. Autorizo a realização da pesquisa nesta instituição.</p> <p style="text-align: right;">Campo Grande, MS 31 de Outubro de 2017.</p> <div style="text-align: center; margin-top: 20px;">  <p>Dr. José Julio Saráiva Gonçalves Coordenador da Comissão de Ética em Pesquisa Hospital Regional de Mato Grosso do Sul</p> </div>		

ANEXO D - PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO DE TRABALHO CIENTIFICO




GOVERNO DO ESTADO DE MATO GROSSO DO SUL
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
FUNDAÇÃO SERVIÇOS DE SAÚDE DE MS
UNIDADE: HRMS/FUNSAU



PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO TRABALHOS CIENTÍFICOS		
TÍTULO PROJETO PESQUISA: CONCORDANCIA ENTRE EXAME PARA DIAGNOSTICO DE LESÕES PRECURSORAS DE CÂNCER E DE CÂNCER DO COLO UTERINO EM SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM MATO GROSSO DO SUL		
2. SOLICITAÇÃO DE CORREÇÃO CAMPOS OBRIGATORIOS		
INTRODUÇÃO ()	LEVANTAMENTO DE LITERATURA ()	
PROBLEMA ()	HIPÓTESE ()	OBJETIVOS ()
JUSTIFICATIVA ()	METODOLOGIA ()	REFERENCIAS ()
3. NÃO OBRIGATORIOS		
ANEXOS ()	CRONOGRAMA ()	RECURSOS ()
4. CONSIDERAÇÕES GERAIS		
<p>OBS: A DEPQI autoriza a realização do trabalho na instituição, mas obrigatoriamente tem de se ter a aprovação de um CEP após esta autorização.</p> <p>Termo de Compromisso (do responsável pela instituição): Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução. CNS 466 de 12 de Dezembro de 2012 e suas Complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução.</p> <p>Nome: <u>MAURÍCIO LIMA PANIAGO</u></p> <p>Cargo: <u>MEDICO</u></p> <p>Data: <u>31 / 10 / 2017</u> Assinatura: <u>Mauricio Lima Paniago</u></p>		
COMISSÃO DE ÉTICA EM PESQUISA DO HRMS		
5. Data de Entrada: 30/10/2017	6. Encaminhado Em: 31/10/2017	7. Avaliador José Julio Saraiva Gonçalves <small>DR. JOSÉ JULIO S. GONCALVES Médico de Ensino, Pesquisa e Qualidade Institucional Mestrado em Saúde</small>
9. Assinatura do Avaliador: 		8. Aprovado <input checked="" type="checkbox"/> Não Aprovado () Data:
10. Assinatura Coordenador da Comissão Ética HRMS 		11. Data / Assinatura do PESQUISADOR

ANEXO E - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

UNIVERSIDADE ANHANGUERA
- UNIDERP 

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: CONCORDÂNCIA ENTRE EXAMES PARA DIAGNÓSTICO DE LESÕES PRECURSORAS DE CÂNCER E CÂNCER DO COLO UTERINO EM SERVIÇO DE REFERÊNCIA DE MATO GROSSO DO SUL

Pesquisador: MAURICIO LIMA PANIAGO

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 79806917.0.0000.5161

Instituição Proponente: FUNDACAO SERVICOS DE SAUDE DE MATO GROSSO DO SUL-SAUDE-MS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.381.740

Apresentação do Projeto:

Trata-se de projeto de pesquisa apresentado pelo médico Maurício Lima Paniago para o programa de Mestrado Profissional em Saúde da Família, coordenado pela FIOCRUZ.

O projeto será desenvolvido para avaliar os aspectos diagnósticos das lesões precursoras do câncer de colo de útero no serviço de patologia cervical do HRMS, nos últimos sete anos. O diagnóstico preciso é o passo fundamental na condução adequada dos casos. O HRMS tem intenção de se tornar um centro formador na Rede Colaborativa para a Qualificação do Diagnóstico e Tratamento das Lesões Precursoras do Câncer do Colo do Útero, e este trabalho poderá contribuir para a melhoria do diagnóstico deste importante problema de saúde pública.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo central do projeto é avaliar a concordância entre resultados de exames para diagnóstico de lesões precursoras de câncer e câncer do colo de útero de pacientes atendidas no serviço de patologia de colo uterino do HRMS.

Além disso, o pesquisador pretende descrever as características sociodemográficas e clínicas das pacientes e; avaliar a concordância dos resultados dos exames de citologia, colposcopia e histologias de biópsia de colo e da peça cirúrgica.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O pesquisador afirma que a pesquisa não trará riscos aos participantes e os benefícios são

Endereço: Rua Alexandre Herculano, 1.400	
Bairro: Jardim Veraneio	CEP: 79.037-280
UF: MS	Município: CAMPO GRANDE
Telefone: (67)3309-6504	E-mail: cep.uniderp@uniderp.com.br

Continuação do Parecer: 2.381.740

indiretos, visto que se propõe a ampliar o conhecimento sobre o diagnóstico do câncer do colo uterino. No entanto, devemos reiterar que a Resolução 466 de 12/dez/2012 afirma que toda pesquisa que envolva seres humanos apresenta algum risco e, este, deve ser descrito.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Será um estudo de abordagem quantitativa, e o tipo se aproxima mais do método expost facto, que é um estudo observacional, analítico, seccional, realizado após a ocorrência das variáveis do curso dos acontecimentos que serão estudadas, no caso os exames diagnósticos das lesões precursoras do câncer do colo do útero.

O estudo será realizado com dados de pacientes atendidas no Serviço de Patologia de Colo de Útero do HRMS, entre janeiro de 2011 a dezembro de 2017. Este serviço faz parte da rede de atenção à saúde, em nível secundário e é referência na linha de cuidado em oncologia, para prevenção do câncer do colo de útero. O responsável pela pesquisa é médico atuante nesse serviço desde 2011. São atendidas cerca de 300 pacientes ao ano, encaminhadas por demanda programa, via central de regulação, advindas de todo o estado.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Seguem as considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- Folha de Rosto devidamente preenchida, carimbada e assinada;
- Cronograma adequado, com início de coleta de dados em abril de 2018;
- Termo de Compromisso para a utilização do Banco de Dados do HRMS devidamente anexado;
- Autorização para a realização da pesquisa no HRMS anexada e, assinada pelo Dr. José Julio Saraiva Gonçalves;
- Solicitação de dispensa do TCLE anexada (serão analisados os dados secundários, a partir do prontuário das pacientes);

Recomendações:

- Não são descritos os Riscos da pesquisa no corpo do projeto, sendo necessária sua inclusão.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências.

Endereço: Rua Alexandre Herculano, 1.400
Bairro: Jardim Veraneio CEP: 79.037-280
UF: MS Município: CAMPO GRANDE
Telefone: (67)3309-6504 E-mail: cep.uniderp@uniderp.com.br

Continuação do Parecer: 2.381.740

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	Lattes_MauricioLimaPaniago.pdf	06/11/2017 12:06:40	Maria José de Souza Acosta	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1022999.pdf	02/11/2017 22:54:52		Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	02/11/2017 21:28:19	MAURICIO LIMA PANIAGO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoCaColoCEP.pdf	02/11/2017 21:27:49	MAURICIO LIMA PANIAGO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TermoCompromisso.pdf	02/11/2017 21:25:23	MAURICIO LIMA PANIAGO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AutorizacaoHRMS.pdf	02/11/2017 21:23:17	MAURICIO LIMA PANIAGO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Dispensa_TCLE.pdf	02/11/2017 20:36:38	MAURICIO LIMA PANIAGO	Aceito
Folha de Rosto	folha_rostoCEP.pdf	02/11/2017 20:27:03	MAURICIO LIMA PANIAGO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPO GRANDE, 14 de Novembro de 2017

Assinado por:
Leda Marcia Araujo Bento
(Coordenador)

Endereço: Rua Alexandre Herculano, 1.400
Bairro: Jardim Veraneio CEP: 79.037-280
UF: MS Município: CAMPO GRANDE
Telefone: (67)3309-6504 E-mail: cep.uniderp@uniderp.com.br