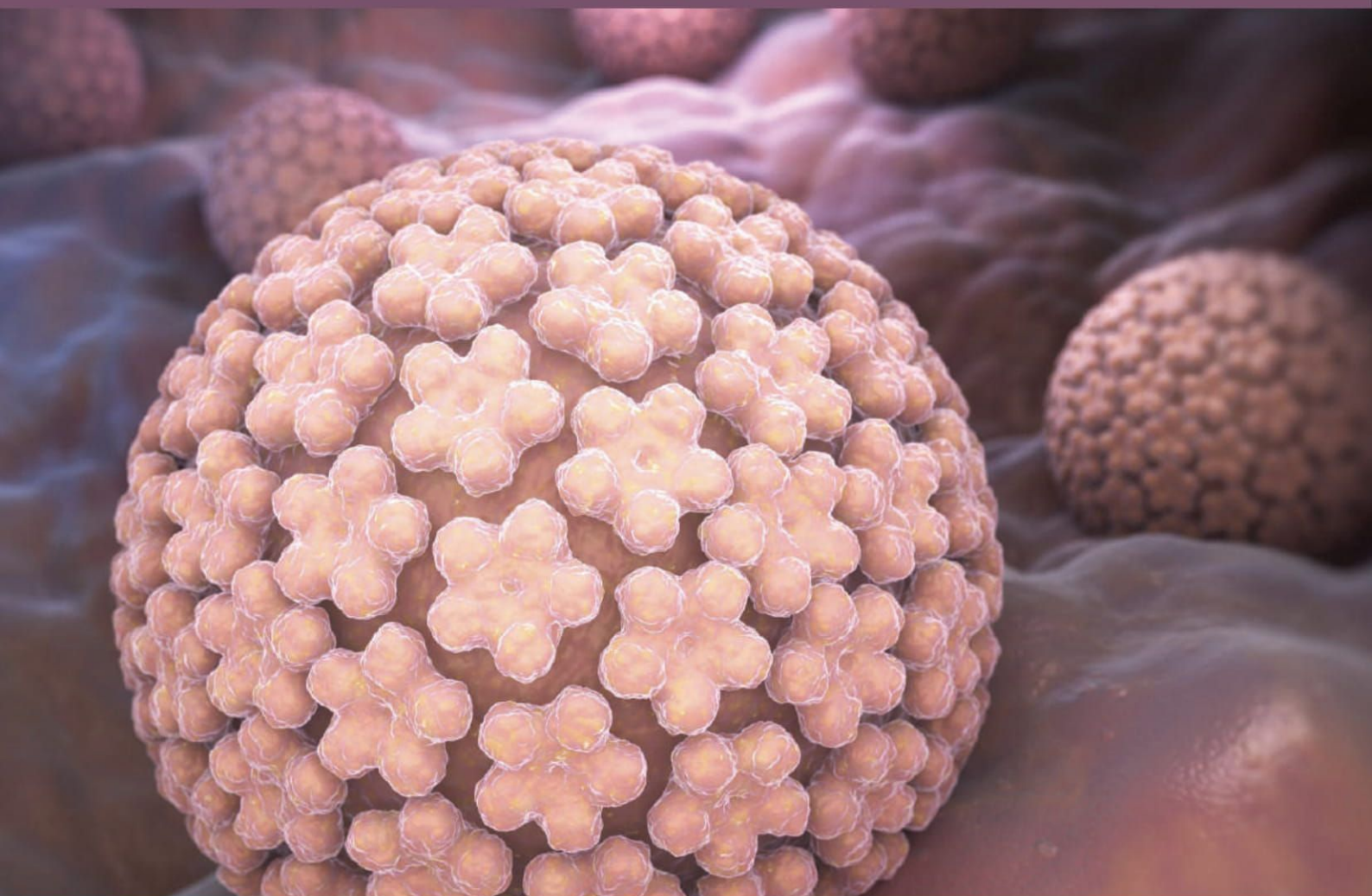


Vol. **3**
nº **4**

Janeiro a
dezembro
2017

ISSN 2237- 4574

Revista Brasileira de **Patologia** do **Trato Genital** **Inferior**



PUBLICAÇÃO OFICIAL DA ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE
PATOLOGIA DO TRATO GENITAL INFERIOR E COLPOSCOPIA
Publicação disponível no www.colposcopia.org.br

Conselho Editorial

Adriana Bittencourt Campaner (São Paulo/SP)

Ana Katherine da S. Gonçalves (Natal/RN)

Aristóteles Maurício Garcia Ramos (Vitória/ES)

Cláudia Márcia de Azevedo Jacyntho (Rio de Janeiro/RJ)

Edison Natal Fedrizzi (Florianópolis/SC)

Elsa Aida Gay de Pereyra (São Paulo/SP)

Garibaldi Mortoza Jr. (Belo Horizonte/MG)

Gutemberg Leão de Almeida Filho (Rio de Janeiro/RJ)

Isabel Cristina Chulvis do Val Guimarães (Rio de Janeiro/RJ)

Jefferson Elias Cordeiro Valença (Recife/PE)

João Carlos Arantes Junior (Juiz de Fora/MG)

José Eleutério Júnior (Fortaleza/CE)

José Humberto Belmino Chaves (Maceió/AL)

Luiz Carlos Zeferino (Campinas/SP)

Maria Inês de Miranda Lima (Belo Horizonte/MG)

Maria Luiza Bezerra Menezes (Recife/PE)

Maricy Tacla Alves Barbosa (São Paulo/SP)

Neide Aparecida T. Boldrini (Vitória/ES)

Nelson Valente Martins (São Paulo/SP)

Newton Sergio de Carvalho (Curitiba/PR)

Nilma Antas Neves (Salvador/BA)

Paula Ribeiro de Miranda Maldonado (Rio de Janeiro/RJ)

Paulo César Giraldo (Campinas/SP)

Paulo Sergio Viero Naud (Porto Alegre/RS)

Rita Maira Zanine (Curitiba/PR)

Sophie Françoise Mauricette Derchain (Campinas/SP)

Walquíria Quida Salles Pereira Primo (Brasília/DF)

Wanuzia Keyla Miranda (João Pessoa/PB)

Yara Lúcia Furtado de Melo (Rio de Janeiro/RJ)

Diretoria da Associação Brasileira de PTGI e Colposcopia 2018 – 2020

Presidente:

Jefferson Elias Cordeiro Valença (PE)

Vice- Presidente:

José Humberto Belmiro Chaves (AL)

Secretario Geral:

José Eleutério Junior (CE)

Secretario Adjunto:

Yara Lucia Mendes Furtado de Melo (RJ)

Tesoureiro:

Aristóteles Maurício Garcia Ramos (ES)

2º Tesoureiro:

Wanuzia Keila Miranda (PB)

Coord. de Ética e Valorização Profissional:

Newton Sérgio Carvalho (PR)

Coordenadora Científica:

Adriana Bittencourt Campaner (SP)

Editora da Revista:

Walquíria Quida Salles Pereira Primo (DF)

Website:

Márcia Farina Kamilos (SP)

Comissão Científica e para Título:

Ana Katherine da Silveira Gonçalves (RN)

Márcia Fuzaro Terra Cardial (SP)

Neila Maria de Góis Speck (SP)

Nilma Antas Neves (BA)

Vera Lúcia Mota da Fonseca (RJ)

Conselho Fiscal:

Efetivos:

Gutemberg Leão de Almeida Filho (RJ)

Silvia Lima Farias (PA)

Yoshiko Aihara Yoneda (SP)

Suplentes:

Angelina Farias Maia (PE)

Carmem Luiza Leite (SE)

Fábio Agnelo Vieira Miranda Rios (BA)

SUMÁRIO

06

PALAVRA DO PRESIDENTE

Jefferson Elias Cordeiro Valença

07

XX CONGRESSO BRASILEIRO DE PATOLOGIA DO TRATO GENITAL INFERIOR E COLPOSCOPIA

08

CONCORDÂNCIA ENTRE A CITOLOGIA, A HISTOPATOLOGIA DA BIÓPSIA COLPODIRIGIDA E DA PEÇA DE CONIZAÇÃO DE COLO UTERINO

Dayane Raquel de Paula
Giovanna Demenjeon Tesser
Rita Maira Zanine

12

A IMPORTÂNCIA DA ESTRATÉGIA EM DOIS TEMPOS NA ABORDAGEM TERAPÊUTICA DAS PACIENTES PORTADORAS DE CITOLOGIA CÉRVICO-VAGINAL ALTERADA

Giovanna Demenjeon Tesser
Rita Maira Zanine

17

INDICAÇÕES DA BIOLOGIA MOLECULAR PARA O HPV NO SEGUIMENTO PÓS-TRATAMENTO

André Luis Ferreira Santos

21

CÉLULAS ESCAMOSAS ATÍPICAS: PRECISAMOS FALAR SOBRE ASC

José Eleutério Jr.
Geilson Gomes de Oliveira

25

CONCORDÂNCIA CITOCOLPOHISTOLÓGICA NA REDE FEMININA DE COMBATE AO CÂNCER DE FLORIANÓPOLIS

Jacira Patrícia Mendonça dos Santos Varela
Evandro Russo

30

NEOPLASIA INTRAPITELIAL CERVICAL DE BAIXO GRAU HISTOLÓGICA

Isa Maria de Mello (*in memoriam*)

Objetivo e política

A Revista Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior, ISSN 2237-4574, é órgão oficial de Divulgação Científica da Associação Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia (ABPTGIC). É periódico trimestral ou semestral com revisão de pareceristas e apresenta versões impressa e online, sendo distribuída para associados e principais instituições do Brasil. Tem o propósito de publicar contribuições que versem sobre temas relevantes no campo da patologia do trato genital inferior e colposcopia e áreas correlatas e é aberta a contribuições nacionais e internacionais.

Todos os manuscritos, após análise inicial pelo Conselho Editorial, serão avaliados por revisores qualificados, sendo o anonimato garantido em todo o processo de julgamento. O manuscrito enviado para publicação não deve ter sido publicado anteriormente ou submetido para publicação em outros periódicos. Os artigos podem ser submetidos em português, espanhol ou inglês. Os manuscritos que não se enquadram na política editorial e nas normas para publicação da Rev Bras Patol Trato Genit Infer serão devolvidos aos autores para as devidas adaptações antes da avaliação pelos revisores. O autor principal será informado, por e-mail, do número de protocolo do recebimento de seu trabalho e das modificações necessárias a serem efetuadas no processo de revisão e edição.

O conceito e declarações contidas nos trabalhos são de responsabilidade dos autores. Por motivos editoriais, os Editores reservam o direito de realizar modificações gráficas ou de palavras no texto, sem interferir com seu conteúdo. Somente a Rev Bras Patol Trato Genit Infer poderá autorizar a reprodução dos artigos nelas contidos. Os casos omissos serão resolvidos pelos editores desta revista. Os artigos enviados passarão a ser propriedade da ABPTGIC. Este periódico segue as normas estabelecidas pelo The Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journal Editors – “Vancouver Group” – disponível no endereço eletrônico <http://www.icmje.org/>.

A Rev Bras Patol Trato Genit Infer apóia as políticas para registro de ensaios clínicos da Organização Mundial da Saúde (OMS) e do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), reconhecendo a importância dessas iniciativas para o registro e divulgação internacional de informações sobre estudos clínicos em acesso aberto. Sendo assim, somente serão aceitos para publicação ensaios clínicos que tenham recebido um número de identificação em um dos Registros de Ensaios Clínicos validados pelos critérios estabelecidos pela OMS e ICMJE. O número de identificação deverá ser registrado ao final do resumo.

Apresentação e submissão dos manuscritos

Os trabalhos devem ser obrigatoriamente encaminhados ao e-mail scientifica@colposcopia.org.br. Em anexo também deve ser enviada declaração assinada por todos os autores, onde deve ficar explícita a concordância com as normas editoriais, com o processo de revisão, transferência de copyright para a ABPTGI e a inexistência ou existência de conflitos de interesse dos autores. Trabalhos originais devem encaminhar cópia da aprovação do Comitê de Ética da Instituição onde foi realizado o mesmo. **O número de autores de cada manuscrito fica limitado a sete.** Trabalhos de autoria coletiva (institucionais) deverão ter os responsáveis especificados. Trabalhos do tipo colaborativo e estudos multicêntricos deverão ter como autores os investigadores responsáveis pelos protocolos aplicados (no máximo cinco). Os demais colaboradores poderão ser citados na seção de agradecimentos ou como “Informações Adicionais sobre Autoria”, no fim do artigo. Os conflitos de interesse dos autores devem ser mencionados nas situações que poderiam influenciar

de forma inadequada o desenvolvimento ou as conclusões do trabalho. São consideradas fontes de conflito os auxílios recebidos, as relações de subordinação no trabalho, consultorias etc.

Preparação dos manuscritos

Os manuscritos devem se enquadrar em uma das seguintes categorias:

Artigos originais: O texto deve ter entre 2.000 e 3.000 palavras, excluindo referências e tabelas. Deve conter no máximo 5 tabelas e/ou figuras. O número de referências bibliográficas não deve exceder 30. A sua estrutura deve conter as seguintes partes: Introdução, Métodos, Resultados, Discussão e Referências. A seção Métodos deverá conter menção a aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, ou pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Animais, ligados à Instituição onde o projeto foi desenvolvido. Se a pesquisa foi realizada em seres humanos, a declaração de que os participantes assinaram o termo de consentimento livre e informado deve ser incluída.

Revisões e Atualizações: Serão realizadas a convite do Conselho Editorial que, excepcionalmente, também poderá aceitar trabalhos que considerem de interesse. O texto não deve ultrapassar 5000 palavras, excluindo referências e tabelas. O número total de ilustrações e tabelas não deve ser superior a 5. O número de referências bibliográficas deve se limitar a 50.

Relatos de Casos: O texto não deve ultrapassar 1500 palavras, excluídas as referências e figuras. Deve ser composto por Introdução, Relato do Caso, Discussão e Referências. O número total de ilustrações e/ou tabelas não deve ser superior a 3 e o limite de referências bibliográficas é 20. Quando o número de casos exceder 3, o manuscrito será classificado como Série de Casos, e serão aplicadas as regras de um artigo original.

Resumos de Teses: apresentadas e aprovadas nos últimos 12 meses da data do envio do resumo. Devem conter até 250 palavras, título em português e inglês e palavras-chave. Informar nome completo do autor, participantes da banca, data e local onde foi realizada e apresentada a tese.

Cartas ao Editor: Devem ser redigidas de forma sucinta, não ultrapassando 500 palavras e não relacionando mais do que 5 referências. Serão consideradas para publicação contribuições originais, comentários e sugestões relacionadas a artigo publicado ou a algum tema médico relevante. Quando a carta incluir críticas, os autores do artigo original citado serão convidados a responder.

Os manuscritos devem conter: Página de rosto; Resumo e palavras-chave; Abstract e keywords; Texto; Referências; Tabelas (cada uma com título e legenda); Gráficos (cada um com título e legenda) e Figuras. As siglas e abreviaturas devem ser descritas na primeira vez que aparecem no texto e não devem ser separadas por pontos (exemplo: neoplasia intraepitelial cervical (NIC)).

Página de rosto: Deve apresentar o título conciso e descritivo do artigo em português e em inglês; nomes completos dos autores sem abreviaturas e com respectivos títulos acadêmicos; nome da Instituição onde o trabalho foi desenvolvido, afiliação institucional dos autores, informações sobre auxílios recebidos sob forma de financiamento, equipamentos ou fornecimento de drogas, e presença ou não de conflito de interesse de todos os autores. Indicar o nome, endereço, telefone e e-mail do autor correspondente. O título não deve conter abreviaturas, exceto as internacionalmente conhecidas.

Resumo: Deve conter informações facilmente compreendidas, sem necessidade de recorrer-se ao texto, não excedendo 250 palavras. Deve

NORMAS PARA PUBLICAÇÃO NA REVISTA

ser feito na forma estruturada com: Objetivo, Métodos, Resultados e Conclusões. Quando tratar-se de artigos de Revisão, atualização e Relatos de Casos, o Resumo não deve ser estruturado e será limitado a 200 palavras. As palavras-chave ou unitermos devem ser inseridas logo abaixo do resumo, em número de 3 a 5 (deverão ser baseados no DeCS - Descritores em Ciências da Saúde - disponíveis no endereço eletrônico: <http://decs.bvs.br>).

Abstract e keywords: Uma versão em língua inglesa, correspondente ao conteúdo do Resumo deve ser fornecida.

Introdução: A introdução mostra a situação atual do tema, descreve o racional para o estudo, justificando com base na literatura médica, porém sem revisão extensa da literatura. Os objetivos do trabalho devem estar claramente mencionados.

Introdução: A introdução mostra a situação atual do tema, descreve o racional para o estudo, justificando com base na literatura médica, porém sem revisão extensa da literatura. Os objetivos do trabalho devem estar claramente mencionados.

Métodos: Esta seção apresenta o desenho do estudo, como foi feita a seleção da amostra, sua composição e perdas amostrais. Deve-se descrever com clareza o processo de coleta de dados, os instrumentos e/ou equipamentos utilizados (nome do fabricante e/ou origem do material em parênteses) e como foi feita a análise estatística. No caso de estudo com medicamentos, a marca e o fabricante deverão ser citados apenas nesta seção, reservando-se, nas demais seções, a utilização da denominação comum brasileira do fármaco, que pode ser averiguada no site <http://www.anvisa.gov.br>. No caso de estudos em humanos, indicar a aprovação do estudo (incluindo o número de aprovação do projeto) pelo Comitê de Ética e se os pacientes assinaram o consentimento informado.

Resultados: Os resultados devem ser apresentados em sequência lógica, de forma clara, evitando a repetição dos dados mostrados em tabelas ou figuras. Deve-se expor os resultados que são relevantes para o(s) objetivo(s) do trabalho.

Discussão: Deve estar diretamente relacionada ao tópico e fundamentada pela literatura. Esta seção comenta sobre os aspectos novos e significativos do estudo, suas implicações e limitações e realiza comparações com outros estudos. Evitar repetir os resultados ou informações já apresentadas em outras seções. As conclusões devem ser baseadas nos achados dos estudos e ser incluídas no último parágrafo dessa seção. O último parágrafo também deve expressar, se pertinente, recomendações e implicações clínicas.

Agradecimentos: Os agradecimentos devem aparecer após o texto e são dirigidos às pessoas que contribuíram intelectualmente (mas que não justifica autoria) ou com apoio técnico, financeiro ou material, incluindo assistência governamental e/ou assistência de laboratórios farmacêuticos.

Tabelas, gráficos e figuras (fotografias e ilustrações): Tabelas e gráficos devem ser apresentados em preto e branco, com legendas e respectivas numerações impressas ao pé de cada ilustração. Somente serão aceitas ilustrações que permitam boa reprodução. As figuras (fotografias) devem ser enviadas no formato JPG com resolução mínima de 300 DPI.

Referências: As referências devem ser citadas no texto de acordo com o sistema numérico (número arábico) e numeradas consecutivamente na ordem de aparecimento no texto, utilizando-se o sistema Vancouver <http://www.library.uq.edu.au/training/citation/vancouv.pdf>. Até 6 autores listar todos; para 7 ou mais autores, listar os primeiros 6 seguido de "et al."

Exemplos de referências

- Artigos regulares Teixeira JC, Derchain SFM, Teixeira, LC, Santos CC, Panetta K, Zeferino LC. Avaliação do parceiro sexual e risco de recidivas em mulheres tratadas por lesões genitais induzidas por Papilomavírus Humano (HPV). BRGO. 2002;24(5):315-20.

- Capítulos de livros Hofmeyr GJ, Neilson JP, Alfirevic Z, Crowther CA, Gulmezoglu AM, Hodnett ED et al. A Cochrane pocketbook: Pregnancy and childbirth. Chichester, West Sussex, England: John Wiley & Sons Ltd; 2008.

- Teses Rosa MI. O papilomavírus humano e lesões do colo uterino. [tese]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2007

- Artigos publicados na internet Fletcher D, Wagstaff CRD. Organisational psychology in elite sport: its emergence, application and future. Psychol Sport Exerc. 2009;10(4):427-34. DOI: 10.1016/j.psychsport.2009.03.009. Shaw KA, O'Rourke P, Del Mar C, Kenardy J. Psychological interventions for overweight or obesity. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet] 2005 [cited 2010 Apr 10]. Available from: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD003818/frame.html>

- Homepages/endereços eletrônicos The family impact of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) [Internet] 2009 Nov 1 [updated 2010 Jan 1; cited 2010 Apr 8]. Available from: <http://www.virtualmedicalcentre.com.au/healthandlifestyle.asp?sid=192&title=The-FamilyImpact-of-Attention-Deficit-Hyperactivity-Disorder-%28ADHD%29&page=2>

Outras situações: Situações não contempladas pelas Instruções aos Autores deverão seguir as recomendações contidas em International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. Updated February 2006. Disponível em <http://www.icmje.org/>.

Revista Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior, ISSN 2237-4574, é uma publicação semestral da Associação Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia. A responsabilidade dos conceitos emitidos nos artigos é de inteira responsabilidade de seus autores. Não é permitida a reprodução de textos parcial ou total sem permissão expressa da Associação Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia.

Editora:

Walquíria Quida Salles Pereira Primo

Endereço Editorial:

Rua Santa Clara, 115 - sala 504
Copacabana - Rio de Janeiro /RJ - CEP 22041-011
Tel.: (21) 2256 2295
E-mail: cientifica@colposcopia.org.br
Tiragem: 1.000 exemplares

Produção Editorial:

Luan Comunicação
SCN, quadra 02, bloco D, torre A, sala 626
Tel.: (61) 3327 6827
www.luancomunicacao.com.br



PALAVRA DO PRESIDENTE

Caro associado,

Mais um número da Revista Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior (RBPTGI) chegando aos nossos associados quites com a anuidade. Estamos precisando que cada um entre no nosso site e faça seu cadastramento para atualização de todos os seus dados como: nome, endereço, e-mail e telefone celular. Os endereços incorretos e mudanças de endereços estão impedindo que os boletos de pagamento da anuidade, bem como as revistas, cheguem a cada um de vocês.

Esse ano nós estamos comemorando o sexagésimo aniversário da Associação Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia, a nossa ABPTGIC. Fundada em 17 de maio de 1958 no Rio de Janeiro, com o nome de Sociedade Brasileira de Colposcopia, por Clóvis Salgado (MG), seu primeiro presidente. Foi a primeira sociedade de colposcopia fundada no mundo, antes mesmo da FEBRASGO. O Brasil ainda não havia conquistado a primeira copa do mundo de futebol, Brasília estava em construção e o Rio de Janeiro, onde se encontra a nossa sede, era a capital federal.

Depois de Clóvis Salgado (MG), que presidiu de 1958-1960, deram sequência, João Paulo Rieper (RJ) de 1961-1964 e 1974-1978, José Costa Filho (BA) de 1979-1981, Carlos Alberto Salvatore (SP) de 1982-1984 e 1985-1987, Hildoberto Carneiro de Oliveira (RJ) de 1988-1990, Waldemar Augusto Rivoire (RS) de 1991-1993, José Focchi (SP) de 1994-1996, Rosa Maria Gomes Paiva (PB) de 1997-1999, Elsa Aínda Gay Pereira (SP) de 2000-2002, Isa Maria de Melo (DF) de 2003-2005, Nelson Valente Martins (SP) de 2006-2008, Paula Maldonado (RJ) de 2009-2011, Garibaldi Mortoza Jr. (MG) de 2012-2014 e o atual, Jefferson Elias Valença (PE) de 2014-2017 e 2018-2020. A nossa associação sempre foi muito bem conduzida, com trabalho, dedicação e comprometimento, o que nos impulsiona e motiva a dar continuidade a este legado, procurando sempre acrescentar o que há de novo e o que possa beneficiar o associado. Além dos eventos locais realizados pelos capítulos, realizamos todos os anos, tradicionalmente, um Congresso Brasileiro em um dos nossos capítulos. Quase todos os estados já sediaram esses eventos, independente de distância. O primeiro congresso foi realizado em 1964,



13-16/09, em Belo Horizonte: I Congresso Brasileiro de Colposcopia. O segundo em Porto Alegre em 1970, o quarto no Rio de Janeiro em 1976, 10-14/10: 4º Congresso de Patologia Cervical Uterina e Colposcopia. Nos últimos 25 anos realizamos congressos em: Canela-RS (1993), João Pessoa (1994), São Paulo (1995), Salvador (1996), Rio de Janeiro (1997), Brasília (1998), Recife (1999), Belo Horizonte (2000), Curitiba (2001), Campo Grande (2002), Manaus (2003), Rio de Janeiro (2004), Brasília (2005), São Paulo (2006), Salvador (2007), Belém (2008), São Luís (2009), Porto Alegre (2010), Rio de Janeiro (2011) Congresso Mundial, Vitória (2012), Recife (2013), Belo Horizonte (2014), Fortaleza (2015), João Pessoa (2016), Gramado (2017), esse ano São Paulo (2018), no próximo ano: Rio de Janeiro (2019). Os nossos congressos são sempre um sucesso de satisfação, onde o associado aprende muito e se diverte também. É ainda uma oportunidade para se obter o Título de Qualificação em Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia, o que qualifica o profissional como apto para o atendimento,

pelos próprios requisitos exigidos para se inscrever e participar da prova teórica e prática.

A nossa revista está sempre trazendo novos artigos, para que o associado se mantenha atualizado. Na forma impressa, distribuída para os associados quites com endereços atualizados e também colocadas no site, a ser acessado através de uma senha fornecida ao associado em dia com a associação.

Esperamos que goste do conteúdo dessa revista, que acesse o nosso site, atualize seus dados, quite a anuidade e não perca os nossos congressos e eventos dos capítulos. Lembrando que o XXII Congresso Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia será no Rio de Janeiro, de 3 a 6 de julho de 2019. É muito importante que se inscreva com antecedência.

Boa leitura!
Jefferson Elias Valença

XX CONGRESSO BRASILEIRO DE PATOLOGIA DO TRATO GENITAL INFERIOR E COLPOSCOPIA

Gramado, no RS, foi a sede do XX Congresso Brasileiro de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia, no período de 18 a 21 de outubro de 2017. Estiveram presentes mais de 800 pessoas no Wish Serrano Resort & Convention, onde foi possível uma atualização, discussão e troca de idéias nos mais variados temas da área, com enfoque na infecção pelo HPV e sua importância na atualidade, nas doenças associadas e no desenvolvimento do Câncer de Colo Uterino, suas formas de prevenção, diagnóstico precoce pelo rastreamento e sua prevenção primária com o uso da vacina. Também foram amplamente abordadas a Colposcopia, a valorização da imagem, as Doenças da Vulva e um Módulo de Dermatologia Ano-Genital, além dos cursos práticos de Alta Frequência e FRAXX.

Nesta ocasião ocorreu a Prova de Qualificação na Área, com grande número de sócios aprovados e qualificados para o exercício aprimorado da Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia. Estiveram presentes convidados internacionais e atuais presidentes da ISSVD, IFPCPC e ASCCP:

Dr. Mátrio Preti – Itália – Presidente da Sociedade Internacional para Estudo de Doenças Vulvares (ISSVD).

Dr. James Bentley – Canadá – Presidente da Federação Internacional de Patologia Cervical e Colposcopia (IFCPC).

Dra. Anna Bárbara Moscicki – EUA – Presidente da Sociedade Americana de Colposcopia e Patologia Cervical (ASCCP).

Dr. Carlos Humberto Pérez Moreno – Colômbia – Presidente eleito da Federação Internacional de Patologia Cervical e Colposcopia (IFCPC), anos 2020 a 2023.

Dr. Alan Waxman – EUA – Presidente da Sociedade Americana de Colposcopia e Patologia Cervical (ASCCP), anos 2015 a 2016.



CONCORDÂNCIA ENTRE A CITOLOGIA, A HISTOPATOLOGIA DA BIÓPSIA COLPODIRIGIDA E DA PEÇA DE CONIZAÇÃO DE COLO UTERINO

Agreement between cytology, colposcopy-directed biopsy and cervical excision specimens

Dayane Raquel de Paula¹
Giovanna Demejeon Tesser²
Rita Maira Zanine³

Estudo realizado no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, Curitiba-PR, Brasil.

1, 2. Graduandas em Medicina – Universidade Federal do Paraná

3. Professora associada do Departamento de Tocoginecologia da Universidade Federal do Paraná. Chefe do Setor de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia da mesma instituição. Presidente da Associação Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia-PR.

Endereço para correspondência:

Rita Maira Zanine – Avenida Getúlio Vargas, 3163, apto 1401 – CEP: 80240-041 – Curitiba (PR), Brasil

E-mail: ritazanine@yahoo.com.br

Conflito de interesses: não há

RESUMO

Introdução: o rastreamento para o câncer de colo uterino é baseado no exame citopatológico, o qual é capaz de identificar lesões pré-malignas. O objetivo deste estudo é avaliar a concordância entre citologia, histopatologia da biópsia dirigida e da peça de conização cervical, métodos: o estudo foi realizado no período de janeiro de 2008 a junho de 2011, em 264 mulheres com exame citopatológico alterado encaminhadas ao Ambulatório do Trato Genital Inferior e Colposcopia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. A concordância entre os métodos foi expressa pelo índice Kappa (K) e estatisticamente calculada pelo teste qui-quadrado, a um nível de significância de 5%. Resultados: foi encontrada uma concordância fraca entre a citopatologia e a peça de conização, $K=0,09$ ($p=0,196$). Para a concordância entre citopatologia e histopatologia da biópsia, o Kappa foi de $0,46$ ($p<0,05$) e entre histopatologia da biópsia e peça de conização foi $K=0,45$ ($p<0,05$), valor em ambos considerado moderado. Conclusões: houve melhor concordância entre citopatologia e histopatologia da biópsia do que entre citopatologia e histopatologia da peça de conização.

Descritores: Neoplasia Intraepitelial Cervical. Citologia. hConização. Biópsia.

INTRODUÇÃO

O rastreamento para o câncer do colo uterino é baseado no exame citológico do esfregaço cervical (Papanicolaou), utilizado há mais de 50 anos. Esta técnica é capaz de determinar o diagnóstico citológico das lesões pré-malignas cervicais, selecionando, desta forma, mulheres passíveis de serem submetidas ao tratamento ainda em fase inicial. Seguindo-se a citologia, consagrada técnica de screening, dispomos de uma linha de intervenção diagnóstica fundamentada em análises colposcópicas e histológicas, que nos permite uma ampla abordagem através da correlação de seus achados, proporcionando uma melhora significativa da sensibilidade dos testes, para o preciso manejo das pacientes com resultados previamente positivos no Papanicolaou¹.

No Brasil, o exame de Papanicolaou é a estratégia de rastreamento recomendada pelo Ministério da Saúde, que prioriza mulheres entre 25 e 64 anos. É uma técnica de colpocitologia oncológica que classifica as lesões de acordo com suas características epiteliais: células escamosas atípicas de significado indeterminado possivelmente não neoplásico (ASC-US), células escamosas atípicas de significado indeterminado em que não se pode afastar lesão de alto grau (ASC-H), células glandulares atípicas (AGC), lesões intra-epiteliais de baixo-grau (LIEBG), lesões intra-epiteliais de alto-grau (LIEAG) e carcinoma escamoso. Contudo, a citologia oncológica apresenta dificuldades técnicas que resultam em taxa considerável de falso-negativos. Isso se dá, em parte, pela má qualidade das amostras

ABSTRACT

Introduction: Screening for cervical cancer is based on cytopathological examination, which is able to identify pre-malignant lesions. The objective of this study is to evaluate the agreement between cytology, directed biopsy and cervical conization histopathology. Methods: the study was carried out between January 2008 until June 2011, involving 264 women referred for the Ambulatory of Lower Genital Tract and Colposcopy of HC-UFPR following on abnormal cervical smear test. The Kappa coefficient was used to evaluate the agreement between methods, as well as the 2 test, with the level of significance set at 5%. Results: poor agreement was found between the cytopathology and the conization piece, $K = 0.09$ ($p = 0.196$). Cytopathology performed compared with biopsy histopathology revealed a Kappa of 0.46 ($p < 0.05$) and directed biopsy histopathology compared with cervical excision specimens had $K = 0.45$ ($p < 0.05$), which was both considered to reflect moderate agreement. Conclusions: agreement was better between cytopathology and direct biopsy histopathology than between cytopathology and cervical excision specimen.

Keywords: Cervical Intraepithelial Neoplasia. Cytology. Conization. Biopsy.

e por erros na interpretação das lâminas, o que reduz a sensibilidade do teste, já que o resultado final é dependente da habilidade do profissional. Aproximadamente 30% dos diagnósticos histológicos de neoplasia intra-epitelial cervical graus 2 e 3 são negativos nos esfregaços citológicos². Mesmo assim, devido à associação com outros métodos diagnósticos, a incidência do câncer cervical foi reduzida em mais de 80% nos locais onde o exame de rastreamento é realizado com alta qualidade e cobertura e com o seguimento adequado da população³.

Os resultados citológicos anormais são encaminhados para a avaliação através do exame colposcópico. Este, apesar de sua subjetividade e dificuldade de padronização de lesões, é capaz de revelar alterações sub-clínicas, tornando-se importante aliado da colpocitologia. Estudos indicam taxas de falso-negativos da citologia em relação à colposcopia oscilando entre 10 a 13%. Deve-se considerar, no entanto, que em 5 a 20% dos casos, o estudo histológico é necessário para esclarecer os achados⁴.

Quanto à avaliação histopatológica, há grande variabilidade de interpretações para classificações e graduações de biópsias colposcopicamente dirigidas. Um estudo indicou que a concordância entre os observadores foi excelente para lesões invasoras; moderada para as displasias acentuadas e carcinoma *in situ* e pobre para leves a moderadas. Há muitos relatos de real dificuldade em diferenciar, na avaliação

histológica, as lesões intraepiteliais dos estágios iniciais de invasão⁴. O dito “tripé diagnóstico” da neoplasia cervical (citologia, colposcopia e biópsia) tem uma confiabilidade que varia de 90 a 100% para diagnosticar os casos de câncer do colo do útero¹.

O objetivo do presente estudo foi avaliar a concordância da citologia oncológica e os achados histopatológicos de biópsia colpodirigida e das peças de conização.

MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo do tipo observacional, longitudinal e retrospectivo, realizado no Serviço de Ginecologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR), no período de janeiro de 2008 a fevereiro de 2011, após a aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR, número 2423.030/2011-02.

O estudo selecionou retrospectivamente prontuários de 279 pacientes atendidas no Ambulatório de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia do Serviço de Ginecologia do HC-UFPR, que apresentavam exame citopatológico alterado e que também possuíam algum diagnóstico histopatológico por biópsia e/ou análise da peça cirúrgica de conização. Das pacientes selecionadas, 170 foram submetidas apenas à biópsia, 72 apenas ao cone, e 37 tinham resultados de ambos os procedimentos. A idade variou entre 16 e 81 anos e média de 36,3 anos, sem distinção de grupo étnico ou grupo social.

O esfregaço cervical foi coletado utilizando-se a espátula de madeira de Ayre para a amostragem de material da ectocérvice, e a escovinha de Campos-da-Paz para a endocérvice, procurando-se colher a maior área de cada mucosa, sendo o material imediatamente fixado.

As pacientes que tiveram resultado citológicos indicando ASC-US de repetição, ASC-H, AGC, LIEBG de repetição ou LIEAG foram encaminhadas para a colposcopia. Usou-se colposcópio com aumento de 6 a 20 vezes, em aparelho de marca DF Vasconcelos. Em caso de alteração visível, foi feita a amostragem da área suspeita por biópsia colpodirigida (com pinça de Gaylor), e quando a mesma mostrou-se positiva foi realizado a conização pela cirurgia de alta frequência (CAF) ou pelo bisturi à frio. Nas mulheres com achados maiores na colposcopia e que apresentavam critérios de elegibilidade, foi realizado o método VER x TRATAR. O laudo emitido pelo patologista continha o grau de diferenciação, extensão do tumor e margens cirúrgicas. Para classificação, utilizou-se o sistema de Richart e de Bethesda: lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (NIC 1), lesão intraepitelial escamosa de alto grau (NIC 2) e (NIC 3) e carcinoma invasor. A análise histológica do material de conização foi considerada o padrão ouro, quando comparado aos outros métodos diagnósticos.

Empregou-se o teste qui-quadrado, realizado pelo programa estatístico SAS, para comparar a frequência dos achados de citologia oncológica (excluindo-se os achados indeterminados – ASC-US, ASC-H e AGC), biópsia e análise histológica de material de conização. A concordância entre os laudos apresentados pelos exames foi avaliada estatisticamente pelo coeficiente Kappa (K). O valor máximo para esse índice de concordância é 1 (concordância absoluta) e o valor zero demonstra que a concordância observada é a que se espera para eventos ocorridos ao acaso, mas não é, no entanto, o menor valor possível para o kappa. Este, depende das distribuições marginais dos dados, o valor mínimo do kappa pode ser um número negativo, que deve ser interpretado como uma concordância menor do que a esperada pelo simples acaso. Dessa forma, a concordância encontrada entre os métodos pode ser classificada como: excelente ($K > 0,80$), boa (0,60 a 0,80), regular (0,40 a 0,60) e ruim ($< 0,40$). O nível de significância considerado para esse trabalho foi de 5%.

RESULTADOS

Dentre as 279 pacientes estudadas, 170 foram submetidas apenas à biópsia, 72 apenas ao cone, e 37 tinham resultados de ambos os procedimentos. Nesse sentido, 207 tiveram análise de material de biópsia

colpodirigida e 109 tiveram espécime de conização pesquisado. A idade das pacientes variou de 16 a 81 anos, com média de idade de 36,3 anos.

O resultado mais frequente do esfregaço citológico foi ASC-US (99 das 279 mulheres – 35,48%). Na análise histológica da biópsia, a categoria “Cervicite Crônica e Metaplasia Escamosa” teve o maior número de ocorrências (58 de 207 pacientes – 28,02%). Já nos laudos histológicos das peças de conização, o resultado de NIC 3 foi o mais prevalente (49 de 109 mulheres – 72,48%).

Dos 12 resultados de carcinoma invasor que a biópsia detectou, a citologia oncológica anteviu 2 casos; já as outras 10 lesões invasivas, o esfregaço citológico classificou 3 como sendo ASC-US, 6 como sendo ASC-H e 1 como sendo LIEAG.

Sessenta e oito pacientes com resultado de ASC-US na citologia foram submetidas à biópsia, que mostrou que 24 dessas pacientes (35,29%) eram portadoras de NIC 2/3 ou carcinoma invasor. As 44 pacientes restantes (64,71%) eram portadoras de “Cervicite Crônica e Metaplasia Escamosa” ou de NIC 1.

Observou-se uma concordância moderada entre o esfregaço cervical e a biópsia ($p < 0,05$; $K = 0,46$; graus de liberdade: 4). Quando consideramos a população de indivíduos doentes aquela definida pela biópsia, a sensibilidade da citologia oncológica foi calculada como sendo de 69%. O diagnóstico do cone foi compatível com NIC 2 ou lesão mais grave em 81 das 109 (74,31%) mulheres que se submeteram ao procedimento. Trinta e quatro dos 49 casos (69,39%) apontados pelo cone como NIC 3 foram classificados no esfregaço cervical como ASC-US ou ASC-H. A análise histológica da peça de conização detectou 4 carcinomas microinvasores; 2 deles foram classificados na citologia oncológica como ASC-H, e os outros 2 como LIEBG. O estudo do cone ainda detectou um caso de carcinoma invasor, previamente classificado pelo exame citológico como ASC-US.

A sensibilidade da citologia foi de 56% quando os indivíduos não-sadios foram definidos pela análise histológica de espécime de conização. A concordância entre esses dois métodos foi ruim ($p = 0,196$; $K = 0,09$; graus de liberdade: 2).

A análise histológica do cone revelou 4 carcinomas microinvasores. Nenhum deles foi detectado pela biópsia que classificou um deles como NIC 1, outro como NIC 2, e dois como NIC 3. Dos 4 casos de “Cervicite Crônica e Metaplasia Escamosa” que o cone apontou, apenas 1 foi corretamente diagnosticado pela biópsia anteriormente. A sensibilidade da biópsia foi de 62%. A concordância da análise histológica de material de biópsia colpodirigida com a de espécime de conização foi regular ($p < 0,05$; $K = 0,45$; graus de liberdade: 12).

DISCUSSÃO

A maioria das pacientes incluídas em nosso estudo teve um laudo citológico descrito como uma das categorias indeterminadas da Classificação de Bethesda: ASC-US, ASC-H ou AGC. Segundo alguns autores, a frequência de atipias de significado indeterminado em células escamosas (ASCUS) não deve exceder 2 a 3 vezes a frequência da LIEBG (5,6). No nosso trabalho, contudo, tivemos 51 casos de lesões intra-epiteliais de baixo grau e 165 de ASCUS; ou seja, a frequência de ASCUS foi 3,24 vezes a de NIC 1. Essa preponderância dos laudos de ASCUS acima do que a literatura prevê reflete o caráter do HC-UFPR como centro terciário de atenção à saúde. Convém lembrar que em torno de 10% das mulheres que apresentam alterações de uma categoria “indeterminada” no esfregaço cervical vão evoluir com lesões intra-epiteliais de alto-grau¹, o que torna importante o adequado seguimento dessas pacientes.

Das 35 pacientes encaminhadas para a conização com resultado de ASC-US na citologia oncológica, um (2,86%) caso foi diagnosticado como carcinoma invasor, cinco (14,21%) como NIC 2 e 17 (48,57%) como NIC 3. Dado que um resultado de ASC-US deve refletir uma dificuldade do patologista na distinção entre alterações reativas e LIEBG (5,7,8), temos uma situação de subdiagnóstico de 23 casos de lesão pré-

maligna ou maligna, o que fortalece a indicação de que a persistência desse resultado citológico deve ser apurada com a colposcopia⁹. Essa estratégia permite que os casos de lesão grave camufladas na citologia possam ser tratados em tempo.

Das 104 lesões pré-malignas ou francamente malignas que a biópsia diagnosticou, 47 (45,19%) foram classificadas na citologia como ASC-H. Isso evidencia que essa categoria da Classificação de Bethesda tem uma importância muito significativa na avaliação dos métodos de screening, haja vista que, assim como as outras duas classes indeterminadas (ASC-US e AGC), o ASC-H reflete uma situação de incerteza do patologista, sendo que faltam elementos que dêem a certeza de se tratar de uma lesão de alto grau, mas no entanto, não é possível garantir tratar-se apenas de uma reação inflamatória^{9,7}.

A concordância entre a citologia oncocítica e a biópsia foi regular ($K = 0,46$). Esse dado é muito próximo do encontrado por Katz et al (2010)¹⁰, que, utilizando também o coeficiente kappa nessa mesma situação comparativa, encontrou um valor de K igual a 0,41.

Já o valor kappa encontrado para a comparação da citologia oncocítica com o cone foi extremamente baixo ($K = 0,09$), caracterizando uma correlação ruim entre os dois testes. Heatley et al (1998)¹³ encontrou uma correlação de 59,2% entre os dois métodos, a partir de uma população de 107 pacientes com laudo histológico de cone. Uma vez que para fins estatísticos desconsideramos os laudos citológicos de atributos indeterminados (ASC-US, ASC-H e AGC), apenas 25 pacientes encaminhadas para a conização foram consideradas no cálculo do kappa. Essa amostra pequena ($n < 30$) certamente reduziu a representatividade de nosso coeficiente de correlação.

A sensibilidade da citologia oncocítica em relação à biópsia foi de 69%, e em relação ao cone foi de 56%. Nanda et al (2001)¹², em uma meta-análise, concluiu haver uma faixa de variação da sensibilidade do esfregaço cervical de 30 a 87%. Cronjé et al (2003)¹³ reportou uma sensibilidade da citologia oncocítica de 58%. Esse resultado de nosso estudo corrobora a premissa da citologia oncocítica como método de rastreamento eficaz, porém não suficientemente capaz de determinar o tratamento final das pacientes que apresentam alguma alteração em seus esfregaços cervicais.

Em um estudo conduzido por Cejtin et al (1998)¹⁴ a citologia quando comparada à histologia referente ao material de conização apresentou uma taxa de 18,6% de subestimação dos resultados. No nosso estudo, das 109 participantes da pesquisa que foram encaminhadas para a conização, 78 (71,56%) tiveram lesão pré-maligna ou maligna, que não foi previamente diagnosticada no esfregaço cervical. Nossa hipótese de justificativa para essa discrepância de nossos dados em relação ao que a literatura estabelece é o fato de termos realizado esse estudo em um hospital-escola, sujeito à curva de aprendizagem de seus discentes (sejam eles estudantes ou residentes). Isso resulta em erros nas diferentes etapas do processo do esfregaço cervical: (a) amostragem – pode haver falhas que afetam a representatividade do material coletado, como coleta inadequada que poderá refletir em hipocelularidade do material, dessecação, e a não coleta de células endocervicais; (b) fixação das lâminas – comprometimento da coloração e citoarquitetura; (c) interpretação – por diversos fatores (como a falta de experiência, tempo insuficiente para a análise de cada lâmina pelo elevado volume de trabalho, esgotamento físico e mental), células malignas não são percebidas ou são subavaliadas.

Um artigo de revisão¹⁰ mostra que 20 a 39% dos laudos falso-negativos ocorrem em virtude de erros de coleta, quando resultam em escassez de células alteradas – menos do que 50 células anormais¹¹ – ou presença de artefatos, sangue ou pus^{7,8,10}. Já os erros de interpretação variam de 10 a 67%, e podem inclusive envolver fatores como erros no registro de informações e análise por clínicas inadequadas¹⁰.

A concordância da biópsia com o estudo histológico do cone foi caracterizada pelo coeficiente kappa como sendo moderada ($K = 0,45$). Das pacientes que se submeteram tanto à biópsia como ao cone, o resultado foi concordante em 23 dos 37 casos (62,16%). Cejtin et al (1998)¹⁴ descreveu que a biópsia concordou com o resultado histológico do espécime de

conização em 91 dos 239 casos (40%) que esse autor estudou. Contudo, esse referido artigo teve 18,41% de achados benignos (normal ou coilocitose) no resultado do cone das pacientes que anteriormente foram submetidas à biópsia, ao passo que no nosso estudo esse valor foi de 10,81% de casos de cervicite crônica e metaplasia escamosa. Isso apenas reforça o conceito de que a concordância da biópsia com o cone aumenta na proporção da gravidade das lesões avaliadas¹⁵.

Dos quatro casos de carcinoma microinvasor diagnosticados pelo cone, a análise histológica da biópsia havia classificado um dos casos como NIC 1, outro como NIC 2 e dois como NIC 3. Essa baixa sensibilidade da biópsia para as lesões microinvasoras já é bem definida na literatura e se justifica por um aspecto técnico do procedimento: a biópsia expressa pobremente a profundidade das lesões que representa¹⁵. Outra justificativa é o fato de que lesões localizadas no canal endocervical podem não ser incluídas na biópsia colpodirigida¹⁴.

A concordância entre citopatologia e a peça de conização é fraca. Já entre a citopatologia e histopatologia da biópsia e entre histopatologia da biópsia e peça de conização é moderada. Nesse sentido, é de sua importância o emprego da correlação cito-colpo-histológica a fim reconhecer as lesões de maior confusão diagnóstica. E, assim, interromper o processo de carcinogênese.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Munhoz MB, Colturato PL, Borba TA. Comparativo citológico, colposcópico e histológico de biópsias do colo uterino no ambulatório Amaral Carvalho/Itararé-SP.
2. 1. Rama C, Derchain S, Gontijo R, Sarian L, Syrjanen K, Ching T, et al. Rastreamento anterior para câncer de colo uterino em mulheres com alterações citológicas ou históricas Previous screening for cervical cancer among women with cytological and histological. 2008;42(3):167-171.
3. Sankaranarayanan R, Gaffikin L, Jacob M, Sellors J, Robles S. A critical assessment of screening methods for cervical neoplasia. Int J Gynecol Obstet. 2005;89(SUPPL.2):4-12.
4. Reis AFF, Silva RJ de O e, Camargo MJ de, Silveira CMG da. Validade da citologia e da biópsia orientada pela colposcopia no diagnóstico do carcinoma cervical pré-clínico. Rev Bras Ginecol e Obs [Internet]. 1999;21(4):193-200.
5. Barcelos ACM, Michelin MA, Adad SJ, Murta EFC. Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance: Bethesda Classification and Association with Human Papillomavirus. Infect Dis Obstet Gynecol [Internet]. 2011;1-9.
6. Câmara S, Mattos GG, Ramalho R. Diagnóstico citológico de Ascus : sua importância na conduta clínica Cytological diagnosis of Ascus : its importance in clinical conduct. 1988.
7. Pinto ÁP, Guedes GB, Bondan Tuon FF, Maia HF, Collaço LM. Cervical cancer screening program of Paraná: Cytohistological correlation results after five years. Diagn Cytopathol. 2005;33(4):279-83.
8. Sousa EJCM, Tavares SB do N, Albuquerque ZBP de, Albuquerque. Controle da Qualidade em Citopatologia Cervical : Revisão de Literatura Quality Control in Cervical Cytopathology : a Literature Review. Rev Bras Cancerol 2007; 53(3) 355-364 361. 2007;53(3):355-64.
9. INCA. Diretrizes Brasileiras para o rastreamento Do Câncer Do Colo Do Útero [Internet]. Vol. XXXIII. Ministério Da Saúde. 2016. P. 81-87.
10. Katz LMC, Santos ASR, Amorim MMR. Concordância entre citologia, colposcopia e histopatologia cervical. Rev. Bras. Ginecol. Obstet., Rio de Janeiro, 2010; 32 (8).
11. 1. Heatley MK, Bury JP. The correlation between the grade of dyskaryosis on cervical smear, grade of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) on punch biopsy and the final histological diagnosis on cone biopsies of the cervix. Cytopathology. 1998;9(2):93-9.
12. Nanda K, Mccrory DC, Myers ER, Bastian L a, Hasselblad V, Hickey JD, et al. Accuracy of the Papanicolaou Test in Screening for and Follow-up of Cervical Cytological Abnormalities: A Systematic Review. Ann Intern Med [Internet]. 2000;132(10):810-9. Available from: <http://www.annals.org/content/132/10/810.short>.
13. Cronjé HS, Parham GP, Cooreman BF, De Beer A, Divall P, Bam RH. A comparison of four screening methods for cervical neoplasia in a developing country. Am J Obstet Gynecol. 2003;188(2):395-400.
14. Cejtin HE, Chronopoulos FT, Meyer PM, Massad LS. Correlating Preoperative Cytology and Colposcopic Biopsy with Final Histology After Conization of the Cervix. J Low Genit Tract Dis. 1998 Apr;2(2):87-92.
15. Figueiredo PG, Gontijo RC, Derchain SF. Carcinoma Microinvasor no Cone Pós Biópsia Dirigida Compatível com NIC 3. RBGO Gynecology and Obstetrics. 2002;24(1):37-43.

APÊNDICES

TABELA 1: Distribuição dos resultados alterados de Citologia Oncótica, segundo a Classificação de Bethesda

Citopatologia	Número de casos	%
ASC-US	99	35,48%
ASC-H	75	26,88%
AGC	12	4,30%
LIEBG	54	19,35%
LIEAG	28	10,04%
Carcinoma Microinvasor	4	1,43%
Carcinoma Invasor	7	2,51%
TOTAL (%)	279	100%

TABELA 2: Correlação da Citologia Oncótica com a Análise Histológica de Material de Biópsia

Citologia Oncótica	Histologia (BIÓPSIA)					TOTAL
	Cervicite Crônica e Metaplasia Escamosa	NIC 1	NIC 2	NIC 3	Carcinoma Invasor	
ASC-US	29	15	8	13	3	68
ASC-H	12	7	24	17	6	66
AGC	1	3	1	-	-	5
LIEBG	11	18	9	3	-	41
LIEAG	3	2	9	7	1	22
Carcinoma Invasor	2	-	1	-	2	5
TOTAL (%)	58 (28,02%)	45 (21,74%)	52 (25,12%)	40 (19,32%)	12 (5,80%)	207 (100%)

TABELA 3: Correlação da Citologia Oncótica com a Análise Histológica de Material de Conização

Citologia Oncótica	Histologia (CONE)						TOTAL
	Cervicite Crônica e Metaplasia Escamosa	NIC 1	NIC 2	NIC 3	Carcinoma Micro	Carcinoma Invasor	
ASC-US	7	5	5	17	-	1	35
ASC-H	4	6	9	17	2	-	38
AGC	1	2	2	3	-	-	8
LIEBG	2	-	4	4	2	-	12
LIEAG	1	-	6	8	-	-	15
Carcinoma Microinvasor	-	-	-	-	-	-	-
Carcinoma Invasor	-	-	1	-	-	-	1
TOTAL (%)	15 (13,76%)	13 (11,93%)	27 (24,77%)	49 (44,95%)	4 (3,67%)	1 (0,92%)	109 (100%)

TABELA 4: Correlação entre a Análise Histológica de Material de Biópsia e de Material de Conização

Histologia Biópsia	Histologia Cone					TOTAL
	Cervicite Crônica e Metaplasia Escamosa	NIC 1	NIC 2	NIC 3	Carcinoma Microinvasor	
Cervicite Crônica e Metaplasia Escamosa	1	-	1	-	-	2
NIC 1	1	1	1	-	1	4
NIC 2	2	2	10	2	1	17
NIC 3	-	-	1	11	2	14
Carcinoma Microinvasor	-	-	-	-	-	-
TOTAL	4	3	13	13	4	37

A IMPORTÂNCIA DA ESTRATÉGIA EM DOIS TEMPOS NA ABORDAGEM TERAPÊUTICA DAS PACIENTES PORTADORAS DE CITOLOGIA CÉRVICO-VAGINAL ALTERADA

THE IMPORTANCE OF THE TWO-STEP APPROACH IN MANAGEMENT OF PATIENTS WITH ABNORMAL CERVICAL SMEARS

Giovanna Demenjeon Tesser¹
Rita Maira Zanine²

Estudo realizado no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, Curitiba-PR, Brasil.

1. Graduanda em Medicina – Universidade Federal do Paraná

2. Professora associada do Departamento de Tocoginecologia da Universidade Federal do Paraná. Chefe do Setor de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia. Presidente da Associação Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia-PR.

Endereço para correspondência:

Rita Maira Zanine – Avenida Getúlio Vargas, 3163, apto 1401 – CEP: 80240-041- Curitiba (PR), Brasil

E-mail: ritazanine@yahoo.com.br

Conflito de interesses: não há

RESUMO

Introdução: A estratégia em dois tempos pode garantir uma terapêutica mais rápida e efetiva. O objetivo deste estudo é determinar as taxas de sobretratamento nas mulheres tratadas conforme tal modalidade e analisar a presença de fatores de risco para tal desfecho. **Métodos:** Foram identificadas 155 mulheres tratadas no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná entre janeiro de 2012 e dezembro de 2016. Sobretratamento, definido como ausência de neoplasia ou NIC1 na análise histopatológica final, foi avaliado em relação a idade, citologia oncocítica, impressão colposcópica e resultado histopatológico. **Resultados:** 19 mulheres (12.3%) foram sobretratadas. A menor taxa de sobretratamento (10%) foi vista em mulheres com ambos os resultados, citologia cervical de alto grau e impressão colposcópica de alto grau. O sobretratamento em mulheres com citologia cervical de alto grau e impressão colposcópica de baixo grau foi 25%, e nos casos de citologia cervical de baixo grau e impressão colposcópica de alto grau foi 15.8%. **Conclusões:** A estratégia é viável nos casos em que ambos os exames citopatológico e colposcópico são de alto grau e pode ser considerada quando há discordância colposcópica, caso exista achados colposcópicos de alto grau.

Descritores: Neoplasia Intraepitelial Cervical. Colposcopia. Conização.

INTRODUÇÃO

O câncer de colo de útero é o quarto câncer mais comum em mulheres. São cerca de 500 mil novos casos diagnosticados por ano¹, sendo a maior causa de morte potencialmente prevenível por meio de rastreamento e tratamento de lesões pré-malignas². Estas são denominadas neoplasias intraepiteliais cervicais (NIC) e podem ser rastreadas pelo exame de citologia cérvico-vaginal³.

A abordagem das pacientes com exame citopatológico anormal depende de diversos fatores⁴. Em geral, o manejo clássico da NIC envolve múltiplas etapas, incluindo colposcopia, biópsia dirigida por colposcopia, discussão dos achados histológicos e das opções de manejo⁵. Portanto, são necessárias múltiplas visitas hospitalares, o que pode, além de prolongar o tratamento, resultar em alto custo para os sistemas de saúde.

Por isso, propõe-se a estratégia em dois tempos, manejo que consiste em diagnóstico imediato pelo exame colposcópico e tratamento concomitante sem biópsia prévia⁶. O tratamento é realizado o mais precoce possível, em uma segunda visita, por procedimento de excisão – eletrocirúrgica por cirurgia de alta frequência (CAF) ou cone à frio. Por oferecer várias vantagens como diminuir o número de visitas da paciente e o intervalo de tempo entre diagnóstico e tratamento, confere redução dos custos,

ABSTRACT

Objectives: To determine the overtreatment rates of two-step management of women treated and to analyze the presence of risk factors for such outcome, in order to investigate the importance and to define the circumstances supporting the two-step management. **Methods:** We selected 155 patients who were treated at the Clinical Hospital of the Federal University of Paraná between January 2012 and December 2016. Overtreatment, defined as CIN 1 or less at final histopathological analysis, was evaluated in relation to the cervical smear result, age of the patient, and colposcopic impression. **Results:** A total of 19 women (12.3%) were overtreated. The lowest overtreatment rate (10%) was seen in women with both high-grade cervical smear result and high-grade colposcopic impression. The overtreatment rate in women with high-grade cervical smear and low-grade colposcopic impression was 25%, and in the case of low-grade smear and high-grade colposcopic impression it was 15.8%. Women aged 20-29 years were more likely to be overtreated (P=0.063). **Conclusions:** The two-step strategy is feasible for women with a high-grade smear and high-grade colposcopic impression and may be considered in women with a discrepancy between the cervical smear and colposcopic impression, especially when there are high-grade lesions on colposcopy.

Keywords: Cervical intraepithelial neoplasia. Colposcopy. Conization.

das perdas de seguimento e da ansiedade da paciente⁷. Por garantir uma terapêutica mais rápida e efetiva, esse método foi considerado viável e com boa aceitabilidade, quando comparado à conduta com biópsia prévia. No entanto, existe um risco de sobretratamento e de morbidade inerente ao procedimento excisional, podendo propiciar intercorrências obstétricas futuras, entre elas o trabalho de parto prematuro⁸.

O objetivo principal deste trabalho é estimar e comparar as taxas de sobretratamento na estratégia em dois tempos em mulheres que foram encaminhadas a colposcopia por suspeita de NIC, em relação ao exame citopatológico de referência e a impressão colposcópica. O objetivo secundário é analisar a presença de fatores de risco para o sobretratamento na estratégia analisada.

MÉTODOS

Após aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa (46807015.1.0000.0096), revisou-se os prontuários das pacientes encaminhadas ao serviço de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia do serviço de Ginecologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

e que realizaram tratamento cirúrgico para NIC entre janeiro de 2012 a dezembro de 2016, totalizando 563 pacientes. Por tratar-se de um estudo retrospectivo, o preenchimento do termo de consentimento livre esclarecido foi dispensado. O estudo analisou os resultados dos exames citopatológico, colposcópico e anatomopatológico do procedimento excisional do colo uterino. Dados demográficos, comportamentais, histórico médico e reprodutivo também foram analisados.

As pacientes que entraram no manejo em dois tempos contemplaram os seguintes critérios: ¹ Apresentavam o exame citopatológico de referência; ² Foram submetidas ao exame colposcópico na primeira visita ao serviço; ³ Realizaram o procedimento excisional da lesão, por cirurgia de alta frequência (CAF) ou cone à frio em uma segunda visita. Foram considerados critérios de exclusão: Pacientes que realizaram biópsia do colo uterino em serviços internos ou externos ao HC-UFPR, que realizaram CAF por pólipos cervicais, com histerectomia prévia e pacientes que já se encontravam em seguimento clínico pós tratamento recente por patologia cervical. Das 563 pacientes analisadas, 155 foram incluídas no estudo.

Para análise do sobretratamento, as pacientes foram divididas em três diferentes grupos: (A) Exame citopatológico de alto grau e impressão colposcópica de alto grau; (B) Exame citopatológico de alto grau e impressão colposcópica de baixo grau; (C) Exame citopatológico de baixo grau e impressão colposcópica de alto grau.

Conforme a Nomenclatura Bethesda 10, os exames citopatológicos compatíveis com células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US) e lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL) foram classificados como baixo grau, enquanto que lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL) e células escamosas atípicas de significado indeterminado não podendo excluir lesão intraepitelial de alto grau (ASC-H) foram definidos como de alto grau.

Os exames colposcópicos foram classificados conforme a Nomenclatura Colposcópica preconizada pela International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy (IFCPC 2011¹¹), a impressão colposcópica foi dividida em de baixo grau e de alto grau conforme a presença de achado(s) menor(es) ou maior(es) ao exame, respectivamente. Os achados considerados menores foram o acetobranqueamento tênue, margens geográficas, pontilhado ou mosaico fino, enquanto que os achados maiores foram acetobranqueamento denso, margens bem demarcadas, relevo, orifícios glandulares espessados, pontilhado e mosaico grosseiros.

O procedimento excisional da lesão foi realizado pelo tradicional cone à frio ou por cirurgia de alta frequência (CAF). Os achados histológicos¹² foram descritos como neoplasia intraepitelial cervical (NIC) grau 1, 2 ou 3; carcinoma escamoso microinvasor ou invasor; ou com adenocarcinoma *in situ* ou invasor.

Sobre tratamento foi definido como ausência de neoplasia ou presença de NIC 1 na análise histopatológica da peça cirúrgica. Para equiparação dos três grupos (A, B e C), foram avaliadas as variáveis idade, paridade, exame anatomopatológico e taxa de sobretratamento.

Para a análise estatística foi utilizado o software SPSS. Para a comparação entre a idade e paridade dos grupos utilizou-se o Teste Kruskal-Wallis. O confronto entre as pacientes sobretratadas e não sobretratadas, com as demais variáveis do estudo, foi realizada através dos seguintes testes: Teste exato de Fisher, Teste Qui-Quadrado e Teste de Mann-Whitney, seguindo os pressupostos do mesmo. O nível de significância adotado para estas comparações foi o de 5%.

RESULTADOS

Conforme os critérios de seleção citados, 155 mulheres entraram na abordagem "em dois tempos". A média e desvio-padrão de idade das pacientes foram 39.14 ± 11.61 anos, e da paridade foram 2.39 ± 1.95 filhos. A Tabela 1 sumariza as características clínicas e sociodemográficas de todas as pacientes. No Grupo A a mediana de idade foi 36 anos, média e desvio padrão de 37.61 ± 11 . No Grupo B a

mediana foi de 51 anos, média e desvio padrão 51.64 ± 9.08 e no Grupo C a mediana foi de 37.50, média e desvio padrão de 38.27 ± 9.95 . O exame citopatológico de referência foi de alto grau em 136 (87.74%) pacientes, sendo HSIL em 98 (63.23%) e ASCH em 38 (24.52%) e de baixo grau em 19 (12.26%), das quais 12 (7.74%) foram LSIL e 7 (4.52%) ASCUS. Ao exame colposcópico, 139 (89.68%) pacientes apresentaram impressão colposcópica de alto grau e 16 (10.32%) de baixo grau.

Ao correlacionar os achados de alto e baixo grau dos exames citopatológico e colposcópico, 120 (77.42%) pacientes entraram no grupo A (mulheres com citopatologia de alto grau e impressão colposcópica de alto grau), 16 (10.32%) no grupo B (mulheres com citopatologia de alto grau e impressão colposcópica de baixo grau) e 19 (12.26%) no grupo C (mulheres com citopatologia de baixo grau e achados colposcópicos de alto grau).

A respeito do procedimento excisional do colo uterino, 92 (59.35%) foram submetidas à conização por CAF e 63 (40.65%) por bisturi à frio. A análise anatomopatológica do produto de conização mostrou que 13 (8.38%) apresentaram resultado negativo para neoplasia, 6 (3.87%) NIC 1, 35 (22.58%) NIC 2, 88 (56.77%) NIC 3, 9 (5.81%) carcinoma microinvasor, 2 (1.29%) carcinoma invasor e 2 (1.29%) apresentaram ambos NIC 3 e adenocarcinoma.

Na análise do sobretratamento, conforme a definição descrita na seção "Métodos", 19 pacientes (12.3%) foram sobretratadas. Na análise estratificada segundo os grupos, das pacientes do grupo A (N=120), 12 (10%) apresentaram resultado negativo ou NIC 1 enquanto que nos grupos B (N=12) e C (N=19), 4 (25%) e 3 (15.8%), respectivamente. Os dados relativos aos diferentes grupos: idade, paridade, exame citopatológico de referência, impressão colposcópica e resultado anatomopatológico do produto de conização podem ser vistos nas Tabelas 2 e 3.

Dentre as mulheres que foram sobretratadas, 76.47% encontravam-se no menarca (P=0.429). Ademais, o estado de imunossupressão, o hábito do tabagismo e o método contraceptivo não exerceram influência significativa no sobretratamento (P>0.05).

A média e desvio padrão de idade das pacientes que foram sobretratadas foi de 37.21 ± 14.14 anos, não havendo diferença expressiva entre a idade das que não o foram, em que a média e desvio padrão foram 39.41 ± 11.24 anos (P=0.283 e Poder de Teste=0.533). Porém, ocorreu uma tendência ao sobretratamento nas mulheres na faixa de idade entre 20-29 anos, que correspondeu a 42.11% das sobretratadas. Ao passo que houve menor tendência na faixa entre 40-49 anos, a qual englobou 10.53% destas pacientes (P=0.126 e Poder de Teste=0.951). Os dados da análise entre as pacientes sobretratadas e não sobretratadas estão evidenciados na Tabela 4.

DISCUSSÃO

A efetividade de um programa de controle do câncer é obtida com a garantia da organização e da qualidade dos serviços prestados no rastreamento e, em especial, no tratamento das lesões precursoras da doença invasiva¹³.

A literatura seguidamente menciona idade, tabagismo, imunossupressão, paridade, início precoce da atividade sexual, elevado número de parceiros sexuais, uso infrequente de métodos de barreira, história pregressa de infecção de transmissão sexual como fatores que influenciam diretamente na predominância de lesões intraepiteliais cervicais e câncer de colo de útero¹⁴. Na população do estudo a prevalência de tabagistas foi de 30.72%, aproximadamente o dobro de 15%, taxa geral de mulheres tabagistas no Brasil¹⁵. Apenas 5.33% das pacientes faziam uso de métodos de barreira, enquanto que 29.33% não faziam uso de qualquer método contraceptivo. Outro fator de risco cuja frequência esteve bastante acima do relatado na população foi o estado de imunossupressão pela soropositividade para o HIV (vírus da imunodeficiência humana), encontrada em 6%, o que supera profundamente a frequência de 0.17 a 0.32% estimada para a população brasileira pela UNAIDS 2016¹⁶.

Portanto, a frequência de fatores de risco encontrada foi bastante elevada, possivelmente pela população ser constituída por mulheres com citologia alterada, mas também relacionada ao perfil das pacientes atendidas no

Hospital de Clínicas da UFPR, que, por ser o maior prestador de serviços de Saúde (SUS) do estado do Paraná, acaba com frequência atendendo pacientes portadoras de outras patologias ou com atributos que fazem desta uma população de risco.

No presente estudo o sobretratamento ocorreu em 12.3% das pacientes que entraram no manejo em dois tempos, o que é um valor baixo quando comparado com as taxas de sobretratamento de outros estudos¹⁷⁻¹⁸. Além disso, fica entre as taxas de sobretratamento reportadas na literatura para o manejo clássico, que varia de 11% a 35%¹.

Quando o manejo em dois tempos é aplicado apenas em mulheres com exame citopatológico de alto grau e achados colposcópicos de alto grau (grupo A), a taxa de sobretratamento cai significativamente. Para estas pacientes, a taxa de sobretratamento foi 10%, enquanto que em outros estudos o valor variou de 3.0% a 39.4%¹⁻². Além disso, a taxa de 10% encontrada vai ao encontro de uma recente metanálise, que incluiu treze estudos (4611 pacientes), em que Ebisch et al. (2016)¹ obtiveram uma taxa de sobretratamento total de 11.6%.

Em mulheres com discrepância entre o exame citopatológico e a impressão colposcópica (grupos B e C) o sobretratamento foi maior. No grupo B, em que o exame citopatológico era de alto grau, mas o colposcópico de baixo grau, a taxa de sobretratamento foi de 25%, que ficou próximo de 29.3%, valor identificado por Ebisch et al. (2016)¹.

A indicação terapêutica na ausência de biópsia depende da precisão dos exames citopatológico e colposcópico, sendo que, de maneira geral, o primeiro é considerado um método de rastreio e o segundo um método diagnóstico¹⁹. A efetividade do método em dois tempos depende da acurácia da colposcopia; estudos constataram que os achados compatíveis com lesões de alto grau na colposcopia são razoavelmente mais acurados do que achados de alto grau no exame citopatológico⁷. Por isso, a ausência de achados colposcópicos maiores é uma explicação para o aumento na taxa de sobretratamento no grupo B em relação aos outros.

Outro ponto importante é que no grupo B, a média de idade foi 51.64 anos, enquanto no grupo A e C de 37.50 e 38.27 anos, respectivamente, sendo a diferença das idades estatisticamente significativa ($P < 0.05$). Kietpeerakool et al. (2010)²⁰ encontraram uma taxa de sobretratamento significativamente maior em mulheres com citologia de alto grau e idade mais avançada, em especial na menopausa.

Teoricamente, o aumento do sobretratamento nas mulheres do grupo B pode ser em parte devido à maior taxa de falsos-positivos na citologia de alto grau. Pois, a citologia de células atróficas, encontradas em mulheres na pós-menopausa, frequentemente se assemelha a células anormais de alto grau³.

No grupo C, em que apenas a impressão colposcópica foi de alto grau, o valor foi de 15.8%, que ficou bem abaixo da recente metanálise¹, em que o valor foi de 46.4%, porém com heterogeneidade de 98%. Além disso, o exame anatomopatológico evidenciou dois casos de carcinoma microinvasor neste grupo, mostrando a importância do exame colposcópico em detrimento do resultado de baixo grau na citopatologia.

Uma possível explicação para este resultado deve-se a uma maior efetividade no desempenho do exame colposcópico. Este, parece ser influenciado por alguns fatores como a gravidade e a extensão da lesão, pelas características sociodemográficas da população de estudo, bem como pela experiência do examinador e o uso de indicadores colposcópicos²¹. Além disso, sabe-se que a citopatologia pode apresentar até 30% de resultados falso negativos, dos quais boa parte está relacionada a erros de amostragem e interpretação²², o que ser considerado visto que a maioria das pacientes coletou a citologia em serviços externos.

Além disso, Spinillo et al. (2014)²³ ao compararem a acurácia da impressão colposcópica com o status da infecção pelo HPV, encontraram que a positividade para HPV de alto risco interferiu na acurácia colposcópica para detecção de NIC 2 ou mais em mulheres com citologia ASCUS e LSIL, sendo o desempenho da colposcopia melhor nas infectadas, o que pode ser outra explicação para os achados colposcópicos maiores nas pacientes do grupo C. Por isso, na ausência dos testes biomoleculares, indisponíveis ao Sistema Único de Saúde, que poderiam auxiliar nas discrepâncias colposcópicas, este estudo sustenta que em mulheres com a prole completa, esterilizadas

ou menopausadas e/ou em situações de alto risco - elevada possibilidade de perda de seguimento, imunossupressão, drogadição, prostituição - o manejo em dois tempos pode ser considerado após partilhar a decisão com a paciente.

Houve uma propensão para o sobretratamento nas mulheres na faixa de idade entre 20-29 anos, que correspondeu a 42.11% das sobretratadas ($P = 0.126$ e Poder de Teste = 0.951). Sabe-se que, embora o Ministério da Saúde recomende o exame citopatológico apenas a partir dos 25 anos⁴, muitas pacientes são rastreadas de forma precoce e em intervalos menores, o que reflete no aumento da prevalência de esfregaços cervicais anormais. Da mesma forma, aumenta-se o encaminhamento a hospitais terciários, o que influencia no aumento do sobretratamento.

As taxas de sobretratamento variaram entre 10% e 25%, conforme os diferentes resultados nos exames citopatológico e colposcópico, sendo menor nos grupos que apresentaram achados colposcópicos de alto grau. A menor taxa (10%) foi encontrada no grupo em que ambas, citopatologia e colposcopia, exibiam achados de alto grau.

Por isso, baseado em nossos estudos, a estratégia em dois tempos é viável, eficaz e segura para mulheres com ambos os exames citopatológico e colposcópico de alto grau e pode ser considerada nos casos em que há discordância colposcópicas, em especial quando existem achados colposcópicos de alto grau.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ebisch RMF, Rovers MM, Bosgraaf RP, Van Der Pluijm-Schouten HW, Melchers WJG, Van Den Akker PAJ, et al. Evidence supporting see-and-treat management of cervical intraepithelial neoplasia: A systematic review and meta-analysis. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2016;123(1):59-66.
2. Bosgraaf RP, Mast P-P, Struik-van der Zanden PHTH, Bulten J, Massuger LF A G, Bekkers RLM. Overtreatment in a See-and-Treat Approach to Cervical Intraepithelial Lesions. *Obstet Gynecol*. 2013;121(6):1209-16.
3. INCA. Diretrizes Brasileiras para o rastreamento Do Câncer Do Colo Do Útero. Vol. XXXIII, Ministério Da Saúde. 2016.
4. Aue-aungkul A, Punyawatanasin S, Natprathan A. " See and Treat " Approach is Appropriate in Women with High- grade Lesions on either Cervical Cytology or Colposcopy. 2011;12:1723-6.
5. Kietpeerakool C, Cheewakriangkrai C, Suprasert P, Srisomboon J. Feasibility of the "see and treat" approach in management of women with "atypical squamous cell, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion" smears. *J Obstet Gynaecol Res*. 2009;35(3):507-13.
6. Monteiro, Aparecida Cristina Sampaio, Russomano Fábio, Reis Aldo, Camargo, Maria José, Fialho Susana Aidé, Tristão Maria Aparecida ST. Effectiveness of see-and-treat for approaching pre-invasive lesions of uterine cervix Efetividade da abordagem " ver e tratar " em lesões pré-invasivas no colo uterino. *Rev Saude Publica*. 2009;43(5):846-50.
7. Cárdenas-Turan M, Follen M, Benedet J-L, Cantor SB. See-and-treat strategy for diagnosis and management of cervical squamous intraepithelial lesions. *Lancet Oncol*. 2005;6(1):43-50.
8. Cho H, Kim JH. Treatment of the patients with abnormal cervical cytology: A "see-and-treat" versus three-step strategy. *J Gynecol Oncol*. 2009;20(3):164-8.
9. Smith HJ, Leath CA 3rd, Huh WK EB. See-and-Treat for High-Grade Cytology: Do Young Women Have Different Rates of High-Grade Histology? *J Low Genit Tract Dis*. 2016;20(3):243-6.
10. Solomon D. The 2001 Bethesda System: Terminology for Reporting Results of Cervical Cytology. *Jama*. 2002;287(16):2114.
11. Bornstein J, Bentley J, Bösze P, Girardi F. 2011 Colposcopic Terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. 2012;120(1):166-72.
12. Richart RM. Cervical intraepithelial neoplasia. *Pathology Annual*, v. 8, p. 28-301; 1973.

13. Yabroff KR, Kerner JF, Ph D, Mandelblatt JS. Effectiveness of Interventions to Improve Follow-up after Abnormal Cervical Cancer Screening. 2000;439:429–39.
14. Echelman D, Feldman S. Management of cervical precancers: A global perspective. Hematol Oncol Clin North Am. Elsevier Inc; 2012;26(1):31–44.
15. Levy D, Almeida LM De, Szklo A. The Brazil SimSmoke Policy Simulation Model: The Effect of Strong Tobacco Control Policies on Smoking Prevalence and Smoking-Attributable Deaths in a Middle-Income Nation. 2012;9(11).
16. UN Joint Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Global AIDS Update; 2016.
17. Nogara PRB, Manfroni LAR, Da Silva MC, Consolaro MEL. The see and treat strategy for identifying cytologic high-grade precancerous cervical lesions among low-income Brazilian women. Int J Gynecol Obstet. International Federation of Gynecology and Obstetrics; 2012;118(2):103–6.
18. Kuroki LM, Bergeron LM, Gao F, Thaker PH, Massad LS. See-and-Treat Loop Electrosurgical Excision Procedure for High-Grade Cervical Cytology: Are We Overtreating? J Low Genit Tract Dis [Internet]. 2016;20(3):247–51.
19. Castle PE, Cremer M. Human Papillomavirus Testing in Cervical Cancer Screening. Obstet Gynecol Clin North Am. Elsevier Inc; 2013;40(2):377–90.
20. Kietpeerakool C. Is The " See and Treat " Approach Appropriate for Management of Women with Abnormal Cervical Cytology in Thailand?. Thai J Obstet Gynaecol. 2010;18(2):45–53.
21. Mitchell MF, Schottenfeld D, Tortolero-luna G, Cantor SB, Richards-kortum R. Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: A meta-analysis. 1996;7844(98):626–31.
22. Rama C, Derchain S, Gontijo R, Sarian L, Syrjanen K, Ching T, et al. Rastreamento anterior para câncer de colo uterino em mulheres com alterações citológicas ou histológicas Previous screening for cervical cancer among women with cytological and histological. Rev Saúde Pública. 2008;42(3):411–9.
23. Spinillo A, Gardella B, Chiesa A. Diagnostic accuracy of colposcopy in relation to human papillomavirus genotypes and multiple infection. Gynecologic oncology. 2014; 134(3): 527–533.

APÊNDICE – TABELAS

TABELA 1: Características clínicas e sociodemográficas das pacientes

Variável	Média e DP
Idade	39.14 ± 11.61
Paridade	2.39 ± 1.95
Início da atividade sexual	16.99 ± 2.74
Número de parceiros sexuais	4.88 ± 4.78
Nº e %	
Estado Menopausa	Média e DP
Sim	25 (16.78%)
Não	124 (83.22%)
Imunossupressão	
Sim	9 (6%)
Não	140 (94%)
Tabagismo	
Sim	47 (30.72%)
Não	106 (69.28%)
Método Anticoncepcional	
Nenhum	61 (29.33%)
Oral	48 (32%)
Injetável	9 (6%)
Condom	8 (5.33%)
Ltb	23 (15.33%)
DIU	1 (0.67%)
Citologia	
Alto grau	136 (87.74%)
ASCH	38 (24.52%)
HSIL	98 (63.23%)
Baixo grau	
ASCUS	7 (4.52%)
LSIL	12 (7.74%)
Achados Colposcópicos	
Menores	16 (10.32%)
Maiores	139 (89.68%)

Ltb: laqueadura tubária; DIU: dispositivo intrauterino.

TABELA 2: Comparação das informações epidemiológicas nos diferentes grupos

Variável	Grupo		Valor P*
A (N=120)	B (N=16)		C (N=19)
	Média e DP		
Idade	37.61 ± 11	51.64 ± 9.08	38.27 ± 9.95 0.000
Paridade	2.18 ± 1.81	4.57 ± 2.59	2.25 ± 1.39 0.002

*Teste não paramétrico de Kruskal-Wallis

TABELA 3: Histopatologia e taxa de sobretratamento com relação à citopatologia e impressão colposcópica

Citopatologia	Impressão Colposcópica	(ausência de NIC ou NIC 1)	Ausência de NIC	NIC 1	NIC 2	NIC3	AIS + NIC3	Carcinoma Microinvasor	Carcinoma Invasor
Geral (N=155)		19 (12.26%)	13 (8.39%)	6 (3.87%)	35 (22.58%)	88 (56.77%)	2 (1.29%)	9 (5.81%)	2 (1.29%)
Geral A (N=120)									
Alto grau	Alto grau	12 (10%)	8 (6.66%)	4 (3.33%)	24 (20%)	75 (62.5%)	2 (1.66%)	6 (5%)	1 (0.83%)
Geral B (N=16)									
Alto grau	Baixo grau	4 (25%)	3 (18.75%)	1 (6.25%)	5 (31.25%)	5 (31.25%)	0	1 (6.25%)	1 (6.25%)
Geral C (N=19)									
Baixo grau	Alto grau	3 (15.8%)	2 (10.52%)	1 (5.26%)	6 (31.57%)	8 (42.10%)	0	2 (10.52%)	0

NIC: neoplasia intrapitelial cervical; AIS adenocarcinoma *in situ*.

TABELA 4: Comparação das pacientes em relação ao sobretratamento

Variáveis	Classes	Ausência de Sobretratamento		Sobretratamento		Valor P	Poder de Teste
		N	%	N	%		
Estado Menopausal	Sim	21	15.91	4	23.53	0.429	0.763
	Não	111	84.09	13	76.47		
Imunossupressão	Sim	7	5.34	2	11.11	0.335	0.500
	Não	124	94.86	16	88.89		
Tabagismo	Sim	40	29.63	7	38.89	0.424	0.569
	Não	95	70.37	11	61.11		
Classe de Idade	20 - 29	33	24.63	8	42.11	0.126*	0.951
	30 - 39	38	28.36	3	15.79		
	40 - 49	37	27.61	2	10.53		
	50 - 59	17	12.69	5	26.32		
	60 - 69	9	6.72	1	5.26		
		Média	DP	Média	DP		
Idade		39.41	11.24	37.21	14.14	0.283*	0.533

Teste não paramétrico de Fisher*, Mann-Whitney** ou Qui-Quadrado.

INDICAÇÕES DA BIOLOGIA MOLECULAR PARA O HPV NO SEGUIMENTO PÓS-TRATAMENTO

INDICATIONS OF MOLECULAR BIOLOGY FOR HPV IN THE POST-TREATMENT FOLLOW UP

André Luis Ferreira Santos

Mestre e Doutor pela UNICAMP-SP

Professor Responsável pela Disciplina de Ginecologia, Serviço de Colposcopia e DST/AIDS, e Coordenador Pedagógico do Curso de Medicina da Universidade de Taubaté

Professor avaliador dos cursos de Medicina pelo MEC

Parecerista da Revista de Saúde Pública e Revista Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior

Endereço para correspondência:

Av Itália, número 1551 (residencial 2, rua 5, 295), CEP: 12030212; Bairro: Jardim das Nações; Cidade: Taubaté-SP

Tel cons: (12) 36222615

Cel: (12) 91061149

E-mail: andremedicinaunitau@gmail.com

Conflito de interesses: palestrante da MSD e participante de pesquisa multicêntrica da EMS

RESUMO

Esta revisão está direcionada para apontar as indicações da biologia molecular no seguimento pós-tratamento das lesões induzidas pelo papilomavírus humano (HPV) no Trato Genital Inferior (TGI), principalmente nas neoplasias do colo do útero, que é o nosso foco em termos de metas para diminuir morbimortalidade por câncer no Brasil e no mundo. São discutidas as reais necessidades destes testes de detecção do HPV, quando iniciar, intervalos e até quando. Ainda, são apresentadas as principais e últimas evidências publicadas, e as últimas recomendações dos principais órgãos que norteiam nossas condutas na prática clínica.

Palavras-chave: infecções por papilomavírus/diagnóstico; neoplasia intra-epitelial cervical/tratamento; recorrência; doenças dos genitais femininos/virologia.

ABSTRACT

This review is directed in pointing the indications of molecular biology for HPV in post-treatment follow up of the lesions induced by human papillomavirus (HPV) on the lower genital tract, mainly the uterine cervical neoplasms, which is our focus in terms of goals to reduce morbidity and mortality from cancer in Brazil and the world. It is discussed the real needs of these HPV detection tests, when it should start, time interval and when to finish. Also, it is mentioned the main and latest published scientific evidence, and the latest recommendations of the major medical agencies that guide our behavior in clinical practice.

Keywords: papillomavirus infection/diagnosis, cervical intraepithelial neoplasia/surgery; recurrence; diseases genital, female/virology.

INTRODUÇÃO

A biologia molecular saiu efetivamente do âmbito exclusivo das pesquisas e entrou definitivamente na prática clínica. Atualmente há um consenso entre os principais guidelines sobre a utilização dos testes de DNA HPV de alto risco oncogênico no seguimento pós tratamento das neoplasias intraepiteliais cervicais graus 2 e 3 (NIC 2 e 3), com evidências científicas suficientes para embasar essa recomendação. Isso já não ocorre no seguimento pós-tratamento das lesões induzidas por HPV nas demais regiões do TGI, incluindo vulva, vagina e ânus, pois carecem estudos especialmente desenhados para essa avaliação e também pela menor importância epidemiológica do câncer nessas regiões citadas. Portanto, essa revisão está direcionada para discussão do uso desses testes no seguimento pós-tratamento das lesões no colo uterino, onde o câncer inaceitavelmente continua como uma das principais causas de morbimortalidade nas mulheres no mundo e, principalmente, no Brasil.

Revisão da Literatura

Embora atualmente o tratamento excisional nas mulheres com NIC 2 e 3 seja efetivo com taxa de cura em torno de 90%, cerca de 10% desenvolvem lesão de alto grau por doença residual ou recorrência, e apresentam um risco substancialmente aumentado para câncer.¹⁻² Sabe-se que a taxa estimada de evolução para câncer nessas mulheres tratadas por lesão de alto grau aumenta de três a cinco vezes em relação a população geral, e que esse risco está diretamente ligado a persistência ou recorrência da lesão, e nos 10 primeiros anos de seguimento. Mas essa taxa alta pode permanecer por até 20 anos pós-tratamento.¹⁻³

Diante desse risco aumentado, os pesquisadores buscam marcadores que possam estratificar o real grupo de risco e otimizar o seguimento dessas mulheres, permitindo alta mais precoce para a maioria e um seguimento maior para esse subgrupo de real risco. O seguimento ainda é feito na maioria dos serviços com a citologia e colposcopia para todas essas mulheres tratadas, e por longo tempo. Porém, estudos importantes e recentes utilizando e comparando os métodos morfológicos e moleculares no seguimento dessas mulheres vem evidenciando melhora significativa do desempenho quando se associa o teste do DNA HPV a citologia, permitindo individualizar o verdadeiro grupo de risco ao prever quem terá a recorrência de lesão e consequente maior risco para o câncer.^{1-2,4-6}

A incidência cumulativa de recorrência de NIC 2+ pós-tratamento e a comparação dos métodos no seguimento, citologia, a Captura Híbrida 2 (CH 2) e a Reação em Cadeia de Polimerase (PCR) podem ser visualizados na Figura 1, A e B.² No A, observe que o risco para NIC 2+ foi similar entre a citologia e CH 2, e no B, o risco foi maior com o PCR detectando o tipo de HPV 16. A Figura 2² mostra as diferentes estratégias de seguimento dessas pacientes, e que a combinação dos exames moleculares com a citologia melhoram a sensibilidade para detectar lesão recorrente, sem diminuir a especificidade.

Um recente e grande estudo de corte¹ acompanhou 10.049 mulheres submetidas à exérese da zona de transformação (EZT) por alça diatérmica. O estudo avaliou a detecção específica de HPV e o risco de recorrência de NIC 2 ou lesão mais grave (NIC2+) pós-tratamento por um

período médio de 6,7 anos. Em mais de seis anos de seguimento pós-tratamento por NIC2+, a presença de infecção por HPV oncogênico foi rara, mas quando detectada antes e após o tratamento, aumentou o risco de recorrência de NIC substancialmente. A aquisição de uma nova infecção por HPV oncogênico pós-tratamento não representou risco para NIC2+ durante o período de acompanhamento deste estudo. Todos os NIC2+ pós-tratamento eram por infecção persistente por HPV (ou seja, o valor preditivo negativo usando dados específicos para cada tipo de HPV poderia se aproximar de 100%). Este estudo confirma a baixa taxa de doença pós-tratamento, e estabelece a ligação entre recorrência da doença ao HPV e positividade do teste de HPV no seguimento. Se o HPV que causou a neoplasia se mantiver positivo no pós-tratamento, os autores recomendam a colposcopia a cada 6 meses.

Recentemente foi publicada uma revisão sistemática e metanálise⁴ comparando o teste de DNA HPV e a citologia para prever doença pós-tratamento de mulheres com lesão de alto grau (NIC 2 e 3). Este estudo incorporou um total de 1.513 mulheres tratadas, e mostrou em sua análise que o teste de DNA HPV foi mais sensível do que a citologia para prever NIC 2+ em 6 meses, com especificidade similar, sugerindo a inclusão do teste neste tempo de seguimento. Outra importante metanálise⁷ também mostrou os mesmos resultados.

Outros trabalhos também demonstraram a utilidade do exame molecular, como um trial clínico randomizado⁸, que incluiu 210 mulheres tratadas por lesão de alto grau e avaliou o uso do teste de DNA HPV adicionado-o a citologia no seguimento de 6, 12 e 24 meses pós-tratamento. Esse estudo mostrou sensibilidades similares dos exames, mas uma melhor especificidade quando adicionado o teste de DNA HPV, e concluiu que ao adicionar o teste de DNA HPV a citologia, com ambos normais, não haveria necessidade de manter o seguimento dessas mulheres por 12 meses, sugerindo alta com 6 meses.

Estudo de corte⁹, que seguiu 203 mulheres pós-tratamento de lesão de alto grau e avaliou o uso do teste de DNA HPV para prever persistência ou recorrência de lesões, mostrou que quando o teste foi adicionado a citologia, a sensibilidade e o valor preditivo negativo foi de 100% para detectar persistência ou recorrência de lesão. Outros estudos também de corte^{10 11 12 13} metodologicamente muito semelhantes também demonstraram que o teste de DNA HPV representou um forte fator de risco independente para prever nova lesão no colo uterino com altíssimo valor preditivo negativo (em torno de 100%).

Em suma, esses estudos mostram que ao associar o teste de DNA HPV a citologia, há melhora significativa na sensibilidade para detectar a persistência ou recorrência de lesão. Mas a grande vantagem da biologia molecular é o seu elevadíssimo valor preditivo negativo, quase 100%, podendo excluir esse grupo com teste negativo do seguimento e permitindo alta a partir de 6 meses de seguimento.^{1 2 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13}

Em relação a utilização do teste de DNA HPV pós-tratamento das lesões clínicas e subclínicas nas demais regiões do TGI, são poucas evidências de sua aplicabilidade, parece haver uma correlação com as lesões de alto grau e controle de cura, talvez mais útil na neoplasia intraepitelial anal (NIA).^{22 23}

DISCUSSÃO

Diante das evidências científicas, não restam dúvidas sobre a utilidade dos testes de DNA HPV no seguimento de mulheres pós-tratamento de lesões de alto grau no colo uterino. Para corroborar com esta afirmativa, os principais guidelines^{14 15} recomendam sua utilização nestes casos. As questões a serem discutidas e que geram dúvidas são referentes aos custos desses exames, principalmente em países como o nosso, sua não disponibilidade na grande maioria de nossos serviços públicos, a idade das pacientes, intervalo do exame e o tipo de exame molecular a ser utilizado em função de sua comercialização, aprovação pelos órgãos reguladores e de sua metodologia. Nesta

última questão, discute-se a importância de saber se o HPV detectado é o mesmo, ou seja, persistente, ou se é nova infecção. Sabe-se que o importante é a persistência da infecção viral nestes casos.¹

Para isso, há necessidade de se detectar o tipo viral, não possível por exemplo com a técnica de captura híbrida 2 (CH 2), que é capaz de detectar o grupo de HPV de alto risco oncogênico. Para a genotipagem, exames como a Reação em Cadeia de Polimerase (PCR) se faz necessário. Sabe-se que o HPV 16 é o principal tipo envolvido nas recorrências de lesão.^{16,17} Outra discussão é quanto a avaliação do estado episomal ou de integração do vírus, também gerando questionamentos sobre sua aplicabilidade clínica.

Porém, a maior parte dos trabalhos utilizou a CH 2 como exame molecular, que mostrou desempenho adequado e justificando sua aplicabilidade no seguimento dessas mulheres. Sabe-se que é uma metodologia mais simples, fácil e reprodutível, além de aprovada pelas agências reguladoras. Tem também muito mais facilidade no aspecto comercial para uso clínico. Embora haja aqueles questionamentos, as evidências disponíveis mostram desempenho similar ao PCR para o objetivo em questão.

Quanto ao intervalo de tempo, embora alguns trabalhos apontem utilidade do teste de DNA HPV com 3 meses de seguimento pós-tratamento,^{19,20} mais evidências apontam para realizar o primeiro controle com 6 meses pós-tratamento, e caso já demonstre clareamento da infecção, essa mulher já poderia receber alta do seguimento específico. Caso positivo, manter o seguimento semestral com os exames morfológicos e repetir o teste com 12 meses.

Trabalho recente²¹ demonstrou que a coleta de material citológico cervical apresenta-se mais adequado para o teste de tipagem do HPV do que a histológica, isso vem a corroborar com a maioria dos trabalhos que utiliza este tipo de amostra e tira um pouco a ansiedade daqueles que acreditavam ser a amostra proveniente de biópsia mais adequada. Os autores concluem que a tipagem de espécime citológico é capaz de detectar mais tipos de HPV do que por meio de biópsias. A probabilidade de se subdiagnosticar o HPV 16 e de se obter resultado falso negativo em material proveniente de biópsias favorece a adoção da citologia como método de escolha para a tipagem de HPV.

Sabe-se também que a idade (>35 anos), o tabagismo e o comprometimento das margens no tratamento excisional também estão fortemente relacionados com a recorrência ou persistência de lesão, e também devem ser levados em consideração na escolha da estratégia de seguimento.

Quanto as demais regiões do TGI, são poucas as evidências e também menor preocupação por questões epidemiológicas de morbimortalidade. Talvez uma utilidade nas lesões anais, onde há maior dificuldade com os exames tradicionais e aumento do câncer nos últimos anos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

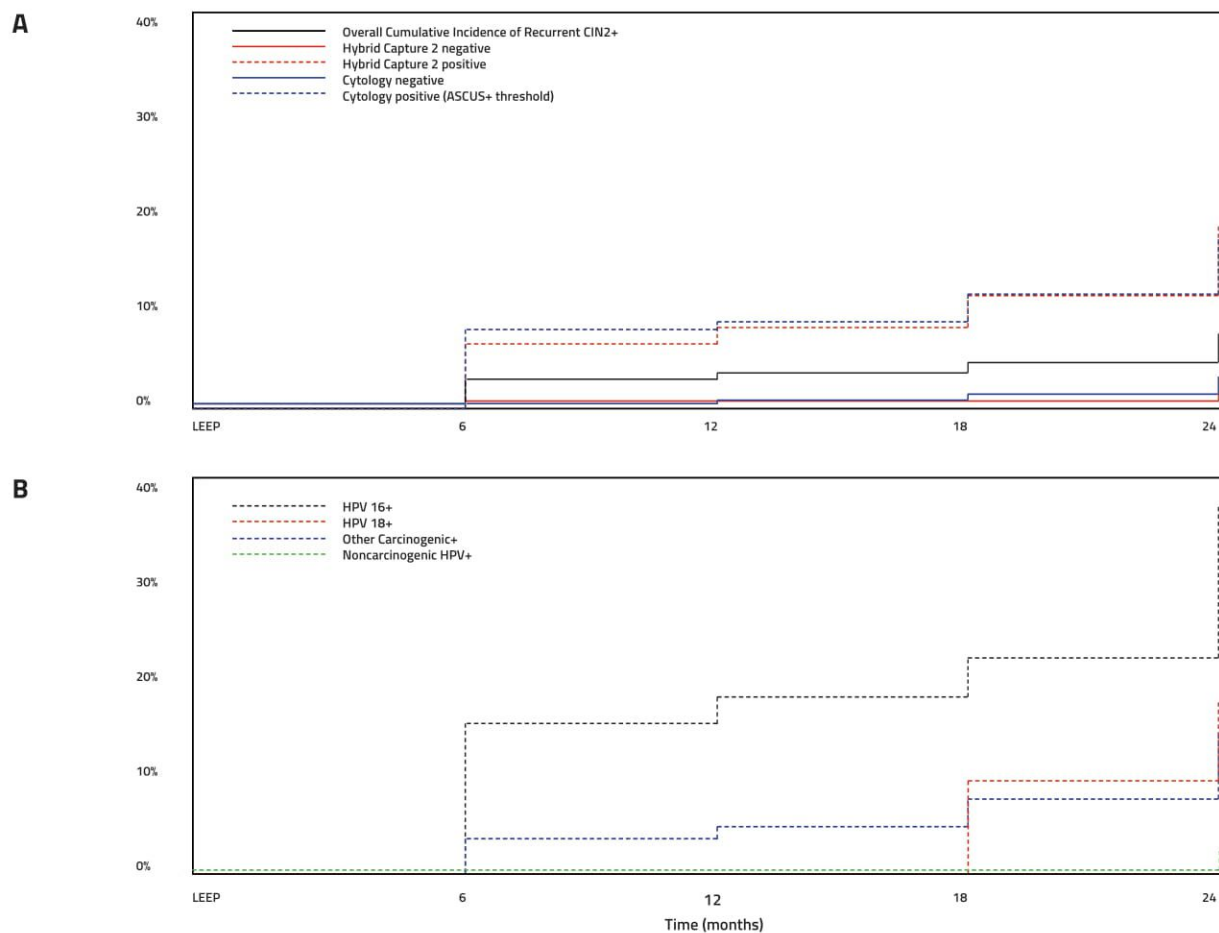
Não existem muitas evidências sobre as vantagens de se utilizar o teste de DNA HPV pós-tratamento de lesões induzidas pelo HPV em outras regiões do TGI, além de epidemiologicamente serem menos importantes quanto a questão da carcinogênese. Ao contrário, são muito fortes as evidências de sua utilização no seguimento pós-tratamento das lesões de alto grau no colo uterino, e as principais associações médicas especializadas nacionais, como a nossa Associação Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia (ABPTGIC), e as internacionais, recomendam seu uso. Obviamente sabemos da dificuldade, principalmente em nosso meio, da implementação dessa estratégia de adicionar o teste de DNA HPV a citologia. Infelizmente no Brasil a questão custo-efetividade do exame é mais complicada, pois o exame ainda apresenta um alto custo aqui. No serviço público, menos ainda. Porém, os colegas podem

ficar tranquilos que na impossibilidade de utilizá-los, a citologia apresenta desempenho adequado para este seguimento semestral, e a colposcopia como uma ferramenta importante quando resultado alterado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

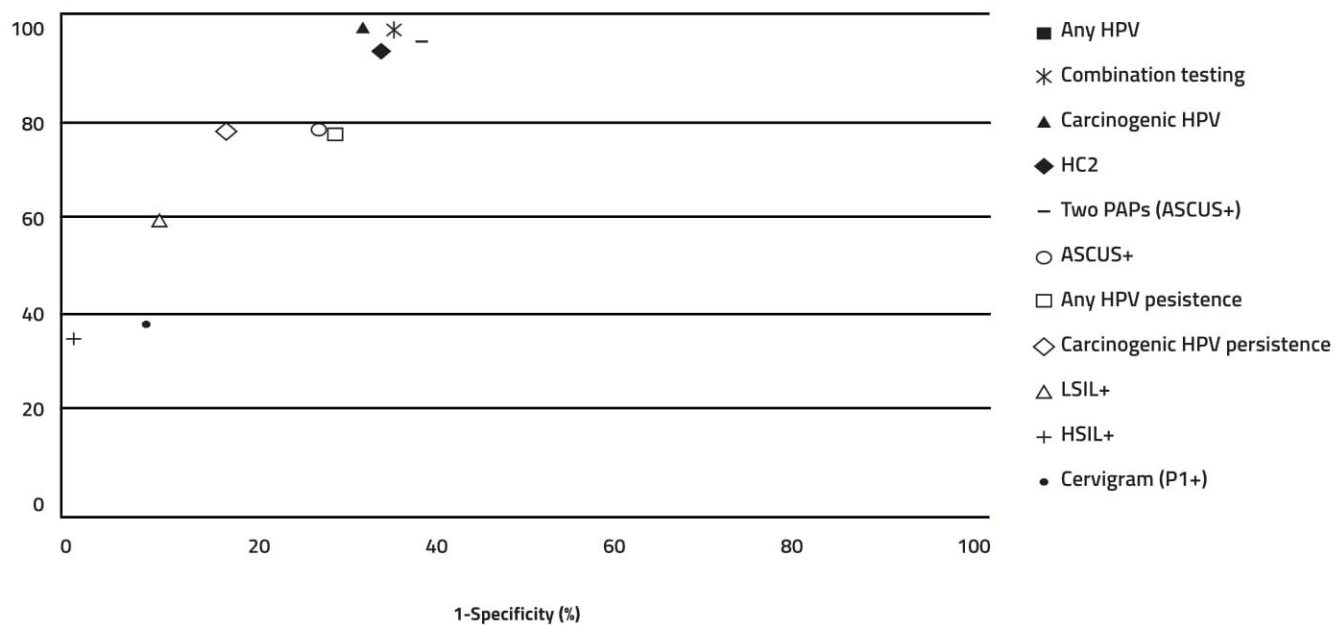
1. Kreimer AR, Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, González P, Burk RD et al. Long-term risk of recurrent cervical human papillomavirus infection and precancer and cancer following excisional treatment. *Int J Cancer*. 2012 Jul 1;131(1):211-8.
2. Kreimer AR, Guido RS, Solomon D, Schiffman M, Wacholder S, Jeronimo J et al. Human papillomavirus testing following loop electrosurgical excision procedure identifies women at risk for posttreatment cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 disease. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006 May;15(5):908-14.
3. Soutter WP, Sasieni P, Panoskaltis T. Long-term risk of invasive cervical cancer after treatment of squamous cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer*. 2006 Apr 15;118(8):2048-55.
4. Kocken M, Uijterwaal MH, de Vries AL, Berkhof J, Ket JC, Helmerhorst TJ et al. High-risk human papillomavirus testing versus cytology in predicting post-treatment disease in women treated for high-grade cervical disease: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2012 May;125(2):500-7.
5. Jeong NH, Lee NW, Kim HJ, Kim T, Lee KW. High-risk human papillomavirus testing for monitoring patients treated for high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *J Obstet Gynaecol Res*. 2009 Aug;35(4):706-11.
6. Riethmuller D, Gabelle C, Ramanah R, Sautière JL, Prêtet JL, Schaal JP et al. Importance of human papillomavirus (HPV) screening in the follow-up after CIN2-3 treatment. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2008 Jun;37(4):329-37.
7. Zielinski GD, Bais AG, Helmerhorst TJ, Verheijen RH, de Schipper FA, Snijders PJ et al. HPV testing and monitoring of women after treatment of CIN 3: review of the literature and meta-analysis. *Obstet Gynecol Surv*. 2004 Jul;59(7):543-53.
8. Bais AG, Eijkemans MJ, Rebolj M, Snijders PJ, Verheijen RH, van Ballegooijen M et al. Post-treatment CIN: randomised clinical trial using hrHPV testing for prediction of residual/recurrent disease. *Int J Cancer*. 2009 Feb 15;124(4):889-95.
9. Alonso I, Torné A, Puig-Tintoré LM, Esteve R, Quinto L, Campo E et al. Pre- and post-conization high-risk HPV testing predicts residual/recurrent disease in patients treated for CIN 2-3. *Gynecol Oncol*. 2006 Nov;103(2):631-6.
10. Fallani MG, Penna C, Marchionni M, Bussani C, Pieralli A, Andersson KL et al. Prognostic significance of high-risk HPV persistence after laser CO₂ conization for high-grade CIN: a prospective clinical study. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2008;29(4):378-82.
11. Verguts J, Bronselaer B, Donders G, Arbyn M, Van Eldere J, Drijkoningen M et al. Prediction of recurrence after treatment for high-grade cervical intraepithelial neoplasia: the role of human papillomavirus testing and age at conization. *BJOG*. 2006;113:1303-1307.
12. Sarian LO, Derchain SF, Pitta Dda R, Andrade LA, Morais SS, Figueiredo PG. Human papillomavirus detection by hybrid capture II and residual or recurrent high-grade squamous cervical intraepithelial neoplasia after large loop excision of the transformation zone (LLETZ). *Tumori*. 2005 Mar-Apr;91(2):188-92.
13. Nagai N, Mukai K, Oshita T, Shiroyama Y, Ohama K. Human papillomavirus DNA status after loop excision for cervical intraepithelial neoplasia grade III - A prospective study. *Int J Mol Med*. 2004 Apr;13(4):589-93.
14. Apgar BS, Kittendorf AL, Bettcher CM, Wong J and Kaufman AL. Update on ASCCP Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Screening Tests and Cervical Histology. *Am Fam Physician*. 2009 Jul 15;80(2):147-155.
15. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology Screening Guidelines for the Prevention and Early Detection of Cervical Cancer. *Ca Cancer J Clin* 2012;62:147-172.
16. Campos EA, Simões JA, Rabelo-Santos SH, Sarian LO, Pitta DR, Levi JE et al. Recovery of DNA for the detection and genotyping of human papillomavirus from clinical cervical specimens stored for up to 2 years in a universal collection medium with denaturing reagent. *J Virol Methods*. 2008 Feb;147(2):333-7.
17. Pitta DR, Sarian LO, Campos EA, Rabelo-Santos SH, Syrjänen K, Derchain SF. Phylogenetic classification of human papillomavirus genotypes in high-grade cervical intraepithelial neoplasia in women from a densely populated Brazilian urban region. *Sao Paulo Med J*. 2009;127(3):122-7.
18. Sarian LO, Derchain SF, Pitta Dda R, Morais SS, Rabelo-Santos SH. Factors associated with HPV persistence after treatment for high-grade cervical intraepithelial neoplasia with large loop excision of the transformation zone (LLETZ). *J Clin Virol*. 2004 Dec;31(4):270-4.
19. Ryu A, Nam K, Kwak J, Kim J and Jeon S. Early human papillomavirus testing predicts residual/recurrent disease after LEEP. *J Gynecol Oncol*. 2012 October; 23(4): 217-225.
20. Park JY, Bae J, Lim MC, Lim SY, Lee DO, Kang S et al. Role of high risk-human papilloma virus test in the follow-up of patients who underwent conization of the cervix for cervical intraepithelial neoplasia. *J Gynecol Oncol*. 2009 June; 20(2): 86-90.
21. Webersinke C, Doppler S, Roithmeier F, Stummvoll W, Silye R. Cervical biopsies and cytological smears - A comparison of sample materials in HPV diagnostics. *J Clin Virol*. 2013 Jan;56(1):69-71.
22. Bernard JE, Butler MO, Sandweiss L, Weidner N. Pathology. Anal intraepithelial neoplasia: correlation of grade with p16INK4a immunohistochemistry and HPV in situ hybridization. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2008 May;16(3):215-20.
23. Pirog EC, Quint KD, Yantiss RK. P16/CDKN2A and Ki-67 enhance the detection of anal intraepithelial neoplasia and condyloma and correlate with human papillomavirus detection by polymerase chain reaction. *Am J Surg Pathol*. 2010 Oct;34(10):1449-55.

Figura 1: A e B: Incidência cumulativa de NIC 2+ pós-EZT a cada 6 meses de seguimento estratificados por Citologia, CH 2 e PCR 2



Fonte: Kreimer A R et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006;15:908-914

Figura 2: Diferentes estratégias usadas no seguimento pós-EZT para prever recorrência de NIC 2+ 2



Fonte: Kreimer A R et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006;15:908-914