

EDISON LUIZ ALMEIDA TIZZOT

**O PAPILOMA VÍRUS HUMANO COMO FATOR PREDITIVO DA
RECORRÊNCIA DAS ALTERAÇÕES CITOLÓGICAS DO COLO UTERINO
APÓS A CIRURGIA DE ALTA FREQUÊNCIA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do grau de Doutor.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Fernando B. Torres
Co-orientador: Prof. Gerson Botacini das
Dôres
Coordenador: Prof. Dr. Jorge E. F. Matias

**CURITIBA
2005**

Universidade Federal do Paraná
Sistema de Bibliotecas

Tizzot, Edison Luiz Almeida

Prevalência do papiloma vírus humano após o tratamento do carcinoma do colo uterino./ Edison Luiz Almeida Tizzot. – Curitiba, 2003.

86f. : il. ; 30cm.

Orientador: Luiz Fernando Bleggi Torres

Dissertação (doutorado) – Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências da Saúde.

1. Papiloma vírus 2. Câncer do colo uterino 3. Tratamento
I. Título II. Torres, Luiz Fernando Bleggi III. Universidade Federal do Paraná. Setor de Ciências da Saúde.

CDD(20.ed.) 610

TERMO DE APROVAÇÃO

Edison Luiz Almeida Tizzot

O PAPILOMA VÍRUS HUMANO COMO FATOR PREDITIVO DA RECORRÊNCIA DAS ALTERAÇÕES CITOLÓGICAS DO COLO UTERINO APÓS A CIRURGIA DE ALTA FREQUÊNCIA

Esta tese foi julgada e aprovada para a obtenção do Grau de Doutor no Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica da Universidade Federal do Paraná.

Curitiba, 30 de Março de 2005.

Prof. Dr. Jorge E. F. Matias
Coordenador
Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica

Prof. Dr. Luiz Fernando B. Torres
Orientador

Prof. Gerson Botacini das Dores
Co-Orientador

DEDICATÓRIA

Diva, Zito, Coracy e João Carlos, pelas participações inestimáveis, criando, educando e estando lado a lado em minha caminhada.

Regina, maravilhosa companhia e co-autora de minha vida, presente em todos os seus momentos, da construção dos meus sonhos às projeções futuras.

Fernanda, Henrique e Pedro, doces frutos desta caminhada, com os seus olhares atentos e participativos, criadores de um novo e promissor mundo.

A vocês dedico esta obra com imenso carinho.

AGRADECIMENTOS

Aos Professores Luiz Fernando Bleggi Torres e Gerson Botacini das Dôres, por suas colaborações na orientação e correção desta tese.

Ao memorável grupo de pesquisadores, médicos, parceiros e amigos, Leonel Cúrcio Jr., Clóvis dos Santos Andrade, Rose Mari Fischer e Edwin Javier Boza Jimenez, pela constante participação em todos os momentos da construção e coleta de dados desta pesquisa.

Às minhas colaboradoras Ivanilda Mattos e Laura Freitas, pela dedicação e entusiasmo sempre demonstrados, tanto na criação como na continuidade dos sete anos do Centro de Referência para Tratamento do Colo Uterino do Instituto Curitiba de Saúde da Prefeitura Municipal de Curitiba.

À Dra. Maria Regina Pinheiro de Andrade pela dedicação e competência profissional ao elaborar cuidadosamente os exames de pesquisa viral.

Ao Dr. José Roberto Guérios pelas valiosas observações que permitiram o aprimoramento deste trabalho.

Aos Professores do Departamento de Tocoginecologia da Universidade Federal do Paraná, em especial à Dra. Claudete Regiani pelo constante incentivo para a conclusão desta tese.

À Digene do Brasil pela colaboração fornecendo o material necessário para a realização dos exames de detecção viral por captura híbrida.

EPÍGRAFE

*“A vida do homem flui do passado para o futuro,
por isso, necessita ele ver adiante de si e, para
que possa perceber o que virá é preciso
conhecer o que passou”.*
(CARNELUTTI)

RESUMO

O seguimento das pacientes com lesões de alto grau do colo uterino após o tratamento pela cirurgia de alta freqüência necessita ser sistematizado. Foram estudadas 114 mulheres por um período de um ano, avaliando-se a persistência de alterações citológicas ocorridas em seis pacientes. Ao compararem-se as pacientes com citologias alteradas e determinações virais positivas quatro meses após a cirurgia de alta freqüência, assim como aquelas que tinham margens cirúrgicas comprometidas, observamos que nenhum dos parâmetros quando analisados separadamente, demonstrou a acuracidade necessária para predizer a recorrência ou permanência da doença. As margens cirúrgicas demonstraram ser de pouca utilidade para este fim, sobressaindo-se a necessidade de associar-se a citologia com a pesquisa viral para o seguimento adequado das pacientes. Considera-se por último a necessidade de criar fluxograma que contemple a utilização simultânea da moderna citologia oncótica aliada à pesquisa viral pela metodologia de biologia molecular, para permitir a efetiva verificação da mulher com alto risco de recorrência do carcinoma.

Palavras Chaves: Câncer do Colo Uterino - Papiloma Viral Humano - Tratamento e Seguimento das Neoplasias Intraepiteliais Cervicais.

ABSTRACT

Patients with high grade lesion treated by Leep Procedure need an adequate follow-up study. We studied six patients of a group of 114 treated patients that had cytologic abnormalities one year after treatment. Analysing surgical margins, cytology abnormalities and the presence of HPV-DNA four months after surgery, none of these methods showed ideal accuracy to predict disease recurrence. The best results were obtained with the association of cytology and viral determination, when margins limits were inappropriated. Identification of high risk woman to develop cervical carcinoma recurrence will be obtained only with simultaneous accomplishment of modern citology and molecular biology assays for virus detection. A new fluxogram is created upon this observations.

Key words: Cervical cancer - HPV - CIN Treatment and Follow up.

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – RESULTADO ANÁTOMO - PATOLÓGICO DO CONE CIRÚRGICO	37
TABELA 2 – MARGENS CIRÚRGICAS	37
TABELA 3 – PESQUISA DE HPV ANTES DA CAF E QUATRO MESES APÓS ..	37
TABELA 4 – COMPARAÇÃO ENTRE MARGENS CIRÚRGICAS COM CITOLOGIA APÓS UM ANO DA CAF	38
TABELA 5 – COMPARAÇÃO ENTRE CITOLOGIA QUATRO MESES APÓS CAF COM CITOLOGIA APÓS UM ANO DA CAF.....	39
TABELA 6 – COMPARAÇÃO ENTRE PESQUISA DE HPV QUATRO MESES APÓS CAF COM CITOLOGIA APÓS UM ANO DA CAF	39

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 – TIPOS DE ALTERAÇÕES CITOLÓGICAS RECIDIVADAS UM ANO APÓS CAF.....	40
QUADRO 2 – COMPARAÇÃO DAS MARGENS CIRÚRGICAS, CITOLOGIA E PESQUISA VIRAL QUATRO MESES APÓS A CAF, COM OS RESULTADOS CITOLÓGICOS ALTERADOS EM UM ANO APÓS CAF.....	40

LISTA DE ABREVIATURAS

AGUS – *Atypical Glandular Cells of Undetermined Significance* – Alterações Celulares Limítrofes em Células Glandulares

ASCUS – *Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance* – Alterações Celulares Limítrofes em Células Escamosas

CAF – Cirurgia de Alta Frequência

DNA – Ácido Desoxirribonucléico

DST – Doenças Sexualmente Transmissíveis

E – *Early*

E1 – E2 – E8 – Genes de expressão precoce (*early*)

E6 – E 7 – Oncoproteínas produzidas pelos genes E6 e E7

FDA – *Food and Drug Administration*

FISH – Hibridização *in situ* com filtro

HPV – *Human papilloma virus* – Papilomavírus Humano

INCA – Instituto Nacional do Câncer

JEC – Junção Escamo Colunar

Kb – Kilobase

L - *Late*

L1 – L2 – Genes de expressão tardia (*late*)

LAG – Lesão intra-epiteliais escamosas de alto grau

LBG – Lesão intra-epiteliais escamosas de baixo grau

LCR – *Low Control Region* - região reguladora não codificante

LEEP – *Loop Eletrosurgical Excision Procedure*

LLETZ – *Large Loop Excision of the Transformation Zone*

NIC – Neoplasia Intra-Epitelial Cervical

ORF – *Open Reading Frame* – região aberta para leitura

P53 – Proteína Supressora de Tumor 53

pb – pares de base

PCA – Controle contendo o menor valor positivo de HPV do grupo A

PCB – Controle contendo o menor valor positivo de HPV do grupo B

PCR – Reação em Cadeia de Polimerase

Pg/ml – Picograma por mililitro

RLU – Unidade de Luz Relativa

RNA – Ácido Ribonucléico

ZT – Zona de Transformação

ZTA – Zona de Transformação Anormal

ZTT – Zona de Transformação Típica

SUMÁRIO

RESUMO	vi
ABSTRACT	vii
LISTA DE TABELAS	viii
LISTA DE QUADROS	ix
LISTA DE ABREVIATURAS	x
1 INTRODUÇÃO	13
1.1 OBJETIVOS.....	15
2 REVISÃO DA LITERATURA	17
3 MATERIAL E MÉTODOS	27
3.1 POPULAÇÃO ESTUDADA.....	27
3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	27
3.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	28
3.4 TRATAMENTO CIRÚRGICO.....	28
3.5 METODOLOGIA UTILIZADA	29
3.6 FLUXOGRAMA	32
3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	35
4 RESULTADOS	36
5 DISCUSSÃO	42
6 CONCLUSÕES	81
REFERÊNCIAS	82
ANEXOS	95

1 INTRODUÇÃO

O câncer do colo uterino é uma das principais causas de mortalidade feminina no Brasil apresentando, ao contrário do que acontece em países mais desenvolvidos, elevada prevalência, que vem aumentando com o passar dos anos. No ano de 2001 manteve a terceira maior incidência de casos novos entre as neoplasias da mulher, sendo somente superado pelos cânceres da mama e da pele. A taxa de mortalidade do câncer do colo uterino era, em 1979, de 3,44/100.000 mulheres, elevando-se, em 1998, na razão de 4,45/100.000 mulheres e com previsão da manutenção praticamente linear deste índice no ano de 2001(BRASIL 2001).

As possibilidades terapêuticas no carcinoma invasor do colo uterino são agressivas e pouco eficazes no tumor avançado, acarretando enormes custos sociais, econômicos e, principalmente, intenso sofrimento pessoal. Tudo isto causado por uma doença que pode ser evitada.

A intensificação no Brasil das campanhas de prevenção do câncer de colo uterino, a partir de 1996, enfatizou a facilidade na identificação e no tratamento desta doença, quando diagnosticada precocemente.

A oncogênese cervical uterina está bem determinada, sendo o objetivo principal para a sua prevenção a identificação das lesões precursoras, as neoplasias intra-epiteliais cervicais (NIC).

O nível primário de rastreamento é feito com a citologia oncótica, Papanicolaou, que permite identificar células que caracterizam os variados graus de alterações citológicas.

A colposcopia constitui o segundo nível de rastreamento, permitindo identificar e localizar a lesão que originou as células alteradas, determinar a sua extensão e predizer o grau histológico desta alteração. De maneira geral é realizada em todas as pacientes com algum grau de alteração citológica.

A identificação das lesões precursoras ou pré-invasivas permite o tratamento efetivo, com alto índice de cura e pequena agressão à paciente, diminuindo o índice de mortalidade pelo carcinoma invasor. Os métodos propedêuticos utilizados no diagnóstico das lesões pré-invasivas - citologia, colposcopia e histologia – têm por objetivo o diagnóstico precoce das lesões, assim como orientar a conduta terapêutica constituindo-se, atualmente, nos pilares dos programas de prevenção do câncer cervical.

Uma das modalidades de tratamento, conforme fluxograma proposto no Programa Viva Mulher, elaborado pelo Ministério da Saúde para a prevenção do câncer do colo uterino e implantado no Estado do Paraná a partir de 1997 (ANEXO 1), nos casos de citologias oncóticas, denotando NIC-II e NIC-III e exame colposcópico apresentando atipia concordante com o resultado citológico, é excisar, por meio de cirurgia com fonte geradora de alta frequência, as lesões atípicas identificadas na colposcopia. O uso desta forma de tratar, denominada ver e tratar, deve ser criterioso, requerendo rigoroso controle de qualidade dos exames citológicos e colposcópicos.

É importante permanecer alerta, pois a paciente tratada por lesão intra-epitelial do colo uterino, pode ter persistência da doença e tem risco aumentado de recidiva, necessitando seguimento criterioso por longo tempo. Portanto, torna-se fundamental, com o conhecimento atual da oncogênese cervical, desenvolver metodologias que

sejam capazes de identificar, com precisão, as mulheres com real risco de persistência e recidiva da doença.

O estado das margens cirúrgicas da ressecção, se livres ou comprometidas por lesão residual, e o resultado do exame citológico, três a quatro meses após o ato cirúrgico, são os marcadores clássicos de prognóstico de doença futura.

Por sua vez, a aplicação das técnicas de detecção do DNA-HPV tem sido estudada em diferentes populações e com objetivos distintos, desde o rastreamento primário do câncer cervical até o pós-tratamento da NIC. A sua inclusão nos fluxogramas de tratamento e acompanhamento das pacientes, com lesões de alto grau, desponta como novo parâmetro a objetivar o controle do câncer cervical.

1.1 OBJETIVOS

- Avaliar a eficácia do estudo do comprometimento das margens cirúrgicas após cirurgia de alta frequência em mulheres com lesões cervicais de alto grau, para prever persistência da lesão.
- Determinar a eficácia da citologia e da determinação viral, quatro meses após o ato operatório, como parâmetros de predição da presença de anormalidades celulares no seguimento tardio das pacientes tratadas ambulatorialmente pela cirurgia de alta frequência.
- Parametrizar os métodos que melhor correspondam às alterações citológicas observadas um ano após o tratamento das lesões de alto grau do colo uterino.

- Estabelecer um novo fluxograma que contemple os modernos estudos citológicos e de detecção viral.

2 REVISÃO DA LITERATURA

Os Papilomavírus são conhecidos há muito tempo como causadores em humanos e em outros animais de tumores como lesões proliferativas benignas, verrugas ou papilomas em epitélio escamoso, cutâneo ou mucosa oral, esôfago, trato respiratório, e trato genital. Estudos epidemiológicos e moleculares realizados nos últimos 20 anos confirmam que as infecções cervicais por certos tipos de HPV são eventos precursores na gênese da neoplasia cervical (ZUR HAUSEN, 1991, 1994; MUÑOZ, BOSCH, DESANJOSÉ, SHAH, 1994; SCHIFFMAN, BAUER, HOOVER, GLASS, CADELL, RUSH, SCOTT, SHERMAN, KURMAN, WACHOLDER, 1993; SCHIFFMAN, 1994; BOSCH, MANOS, MUNOZ, SHERMAN, JANSEN, PETO, SCHIFFMAN, MORENO, KURMAN, SHAH, 1995; COX, 1995; FRANCO, 1996 e WIELAND, PFISTIER, 1997).

Howley (1996) caracteriza o Papilomavírus humano (HPV) como integrante de um grupo de vírus da família Papovaviridae que engloba ainda mais dois importantes organismos dentro dos estudos de transformação e proliferação celular, o Polyomavirus do camundongo e o Simianvírus 40 – SV40 (*vacuolating* vírus dos símios) . O termo Papovavirus é derivado das primeiras letras destes grupos de vírus. São vírus espécie específicos. Apresentam tropismo celular, devido à presença de receptores específicos, cuja replicação é limitada a células de tecidos em diferenciação. A infecção se inicia na camada basal da epiderme, em decorrência da abrasão e micro lesões da pele ou mucosa. Na camada proliferativa o vírus pode se replicar e expressar suas proteínas precoces. No entanto, a replicação vegetativa do

DNA, ou seja, a síntese de proteínas do capsídeo e a montagem de partículas virais, só têm lugar nas células mais diferenciadas.

Foram identificados mais de 100 tipos de HPV que são antigênicamente semelhantes, não sendo possível classificá-los por sorotipos. A classificação dentro de uma mesma espécie de HPV é baseada na homologia de seu genoma. Para serem considerados de um mesmo tipo não podem variar mais do que 2% na região codificante ORF (*open reading frame*) e 5% na região LCR (*long control region*). Quando apresentam variações menores dentro de um mesmo tipo são classificados como subtipos. Sendo assim, pequenas variações no seu genoma originam diferentes tipos de HPV com diferentes riscos para NIC, dependendo do potencial oncogênico e do fenótipo da célula infectada (BERNARD, CHAN, MANOS, ONG, VILLA, DELIUS, PEYTON, BAUER e WHEELER, 1994).

Os HPV são classificados de acordo com o seu potencial oncogênico. Integram o grupo de baixo risco os HPV dos tipos 6, 11, 26, 42, 44, 70 e 73; de médio e alto risco os HPV dos tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 55, 56, 58, 59, 76 e 78 (LORINCZ, REID, JENSON, GREENBERG, LANCASTER, KURMAN, 1992; BOSCH, MANOS, MUNOZ, SHERMAN, JANSEN, PETO, SCHIFFMAN, MORENO, KURMAN e SHAH, 1995). Atualmente considera-se que existem variedades entre os tipos HPV 18 e HPV 16 em relação ao seu potencial oncogênico e a sua persistência, sendo classificados em subtipos. Variações do genoma viral levam à variação do potencial oncogênico, por outro lado, variações na região LCR acarretam variações de persistência viral (FRANCO, VILLA, RUIZ, COSTA, 1995; VILLA, RAHAL e FRANCO, 1997).

Schiffman (1992a) relatou que mulheres com citologia sem evidências de neoplasias intraepiteliais cervicais, porém com infecção por HPV e com alto número de cópias virais por célula, evoluem para lesão intra-epitelial de alto grau em um período médio de 12 a 24 meses. Muñoz, Bosch, De Sanjose, Tafur, Izarzugaza e Gili, (1992); Bosch, Manos, Munoz, Sherman, Jansen, Peto, Schiffman, Moreno, Kurman e Shah, (1995) apontam para evidências da presença do HPV em praticamente todos os casos de câncer cervical. No entanto, além da presença do HPV, ressalta-se a importância de co-fatores, como o tabagismo, alterações hormonais e deficiências nutricionais, entre outros, como necessários para desenvolver o carcinoma do colo uterino (SCHIFFMAN, HALEY, FELTON, ANDREWS, KASLOW, LANCASTER, KURMAN, BRINTON, LANNOM e HOFFMANN, 1987; BARTON, MADDEN e JENKIN, 1988; BUTTERWORTH, HATCH, MACALUSO, COLE, SAUBERLICH, SOONG, BORST e BAKER, 1992; MITTAL, TSUTSUMI, PATER e PATTER, 1993).

Anderson, Boyes, Benedet, Le Riche, Maticic, Suen, Wirth, Millner e Bennett (1988) revelaram a incidência aumentada no número de casos de câncer *in situ* de colo uterino em mulheres na faixa etária de 20 a 30 anos, decorrente segundo os autores, do incremento da atividade sexual em idade mais precoce. Nos primeiros anos da menacme ocorre a primeira metaplasia fisiológica em decorrência dos níveis estrogênicos que passam a existir com o amadurecimento do eixo hipotálamo – hipófise – ovariano. Os anos posteriores à puberdade, com o início das menstruações e possivelmente das relações sexuais, constituem a primeira oportunidade para fatores ambientais influírem na atividade local do epitélio do colo uterino, especialmente durante as fases vulneráveis da metaplasia (COPPLESON, PIXLEY e REID, 1974;

MOSCICKI, 1996). Murta, Souza, Adad e Araújo Jr. (2001) ressaltam a vulnerabilidade das adolescentes às infecções virais, em especial quando expostas ao tabagismo, métodos anticoncepcionais e gravidez.

Com a verificação da existência de carcinoma *in situ* do colo uterino em grupos de pacientes cada vez mais jovens e sem prole constituída houve a necessidade de rever-se as técnicas de tratamento, visando a preservação da fertilidade. Burghar e Girardi (1993) mostram que os resultados com conização são similares àqueles anteriormente observados com histerectomia com índices semelhantes de possibilidade de evolução posterior para carcinoma invasor de células escamosas, optando-se para a conização como conduta padrão.

Kistner (1986) alertou que haveria grande problema terapêutico a ser solucionado em relação à conização cervical, pois, além da complexidade cirúrgica da técnica, que exige internação hospitalar, anestesia e os não raros eventos infecciosos e hemorrágicos, há, com freqüência, a estenose cervical e a infertilidade decorrente da incompetência istmo cervical posterior à cirurgia. Prendiville, Cullimore e Norman (1989), a partir dos primeiros estudos de Raoul Palmer na década de 40 e o aperfeiçoamento técnico idealizado por Cartier na década de 80, tiveram o mérito de introduzir a Cirurgia de Alta Freqüência (CAF) definitivamente como método terapêutico das neoplasias intra-epiteliais cervicais. Devido à praticidade da CAF, propuseram que, frente a resultado citológico anormal, por ocasião do exame colposcópico e depois de localizada a lesão, ao invés de realizar a biópsia dirigida, dever-se-ia fazer a retirada da zona de transformação. Dessa forma, o diagnóstico e o tratamento ocorreriam na mesma consulta.

Wright Jr, Richart e Ferenczy (1992) relacionam as vantagens apontadas para a cirurgia de alta frequência como sendo: é excisional e, portanto, ao contrário das técnicas destrutivas, fornece material tecidual para avaliação histológica; é método rápido e relativamente fácil de se apreender e realizar; utiliza equipamento pouco dispendioso. Complementam que, indubitavelmente, a principal vantagem é a obtenção de uma boa amostra histológica, o que permite a análise detalhada da extensão do processo neoplásico, esclarecendo os achados citológicos e colposcópicos, de modo a se evitar o tratamento inadequado das lesões invasivas do colo uterino. Estes autores justificaram o uso da técnica de CAF pela metodologia de “ver e tratar” pela praticidade de execução do método; o menor intervalo de tempo para o diagnóstico definitivo com conseqüente minimização do desgaste psicológico, e a opção da paciente pelo método quando a ele confrontada. Jones, Singer, e Jenkins (1990) enfatizam os dados referentes à boa aceitação das pacientes à CAF no tratamento das NIC.

A importância da CAF cresce com o relato dos bons resultados obstétricos em pacientes previamente submetidas a essa cirurgia quando comparadas a outros métodos de tratamento (BLOMFIELD, BUSTON, DUNN E LUESLEY, 1993; HAGEN E SKJELDESTAD, 1993; KRISTENSEN, ROOS, WITTRUP E BOCK, 1993). Saidi, Akright, Setzler Jr., Sadler e Farhart (1993), REID (1996) e Cox (2002) consagram a CAF como o método preferencial para o tratamento das NIC.

Ho, Burk, Klein, Kadish, Chang, Palan, Basu, Tachezy, Lewis e Romney (1995) demonstraram que em mulheres com coletas repetidas, apontando a presença de vírus oncogênico, do mesmo tipo e em altas concentrações, o risco relativo de adquirir

lesão de alto grau é bastante aumentado. A infecção por HPV pode ser demonstrada através da técnica de PCR em esfregaços citológicos de Papanicolaou realizados nos anos anteriores ao aparecimento do câncer cervical.

Segundo Franco (1996) as melhorias das técnicas de detecção viral sugerem fortemente que os poucos casos de carcinoma cervical nos quais não foram detectados HPV seriam na realidade os resultados de falhas de sensibilidade dos métodos de detecção utilizados. Isto poderia ocorrer devido à presença de um baixo número de cepas virais, pela existência de tipos não testados, ou ainda, decorrente da perda prévia do DNA viral em decorrência da degradação da amostra examinada.

Chua e Hjerpe (1996) encontraram o vírus repetidamente em lesões cervicais de alto grau, com a persistência do mesmo tipo de HPV oncogênico.

O seguimento das pacientes após o tratamento da lesão de alto grau constitui-se motivo de grande preocupação dos pesquisadores. COX (1996) aponta para a realização de citologias oncóticas de Papanicolaou repetidamente após o tratamento cirúrgico como uma conduta geradora de grande ansiedade para a paciente e para o médico. Pode-se encontrar um alto índice de ASCUS ou NIC nas primeiras citologias, o que cria a necessidade da existência de um método objetivo para determinarem-se quais as pacientes de risco aumentado para a persistência e desenvolvimento da neoplasia intra-epitelial cervical. Segundo Ferenczy e Jenson (1996) a única base racional para o tratamento das lesões de alto grau seria a tipificação viral.

A determinação da carga viral é considerada como importante auxiliar para determinar a progressão da doença, monitorar a eficácia do tratamento, assim como

predizer a possibilidade de falha no tratamento (HODINKA, 1998). A quantificação da carga viral do HPV encontra nestas afirmações o seu grande valor clínico.

Mais recentemente, o estudo do HPV concentra-se na compreensão do valor da sua presença como fator preditivo de recorrência da lesão intra-epitelial depois de realizada a exérese da lesão. Mortoza, Borges, Abranches, Tarciso, Lira Neto, Trigueiro e Taromaru (2000), analisando a carga viral através da captura híbrida observaram a negatificação da carga viral em parcela significativa das pacientes três meses após a realização de cirurgia de alta frequência. Dentre as pacientes com lesões de alto grau a diminuição foi mais significativa. Kucera, Sliutz, Czerwenka, Breitnecker, Leodolter e Reinthaller (2001) mostraram ausência de HPV de alto risco em 94 % das pacientes com neoplasias intra-epiteliais cervicais, um ano após a realização de cirurgia de alta – frequência. Tseng, Horng, Soong e Pao (2001) consideram a detecção viral altamente efetiva para predizer a possibilidade de lesão residual após conização de NIC III. Nos casos de margens cirúrgicas comprometidas encontraram um grande percentual de permanência de HPV que resultou em um elevado índice de doenças residuais. No entanto, mesmo com as margens cirúrgicas da conização estando comprometidas, nas pacientes com testes de detecção viral negativos, realizados após a cirurgia, não se encontrou lesões residuais. Johnson, Khalili, Hirschowitz, Ralli e Porter (2003) enfatizam a importância apenas do comprometimento das margens cirúrgicas endocervicais, em detrimento das ectocervicais, aliadas à presença viral, para predizer a persistência de anormalidades celulares. Bornstein, Schwartz, Perri, Harroch e Zarfati (2004) apontam um valor

relativo do estudo das margens cirúrgicas como preditivo da recorrência de NIC. O seu valor estaria atrelado à concomitância da presença de HPV- DNA.

Sarian, Derchain, Pitta, Morais e Rabelo (2004), em estudo de multianálise, mostraram que os principais fatores de recorrência da NIC após cirurgia de alta frequência estariam relacionados ao hábito do tabagismo de mulheres acima de 35 anos e à presença de HPV. Estes fatores mostram ser determinantes independentemente do estado das margens cirúrgicas.

Teixeira, Derchain, Teixeira, Santos, Panetta e Zeferino (2002), resumindo os dados da literatura médica mundial, elencam como fatores de risco para o desenvolvimento do câncer do colo do útero a precocidade do início da vida sexual, primeira gravidez com idade baixa, condições sócias econômicas precárias, múltiplos parceiros sexuais, promiscuidade sexual do parceiro, tabagismo, uso prolongado de anticoncepcionais orais. Os autores ressaltam que, apesar da maioria das condições citadas levarem ao entendimento inequívoco do caráter de doença sexualmente transmissível, a avaliação do parceiro sexual não se mostrou importante no tocante à evolução das neoplasias intra-epiteliais cervicais.

Os dados levantados pela *International Agency for Research on Cancer* (IARC) concluíram ser o tabagismo um fator de risco independente para o câncer cervical. O uso de anticoncepcivo oral só esteve associado a aumento de risco a partir de cinco anos de uso. Em relação à paridade, as mulheres múltíparas, com mais de seis gestações, e portadoras de HPV, apresentaram risco quatro vezes maior para o câncer cervical do que as nulíparas. Por último, citou-se um aumento de risco para as mulheres soro-positivo para anticorpos do vírus Herpes simples tipo 2 e *Chlamydia*

trachomatis (MORENO, BOSCH, MUNOZ, MEIJER, SHAH, WALBOOMERS, HERRERO e FRANCESCHI, 2002; FRANCESCHI, 2005).

Recentemente, em publicação oficial do *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos, o teste de Captura Híbrida® para a determinação de HPV foi aprovado para uso no rastreamento do câncer do colo uterino. O uso da Captura Híbrida junto com a citologia oncótica de Papanicolaou estaria indicado em mulheres com mais de 30 anos de idade (FDA, 2003). O limite de 30 anos eliminaria aquelas mulheres com primo –infecção por HPV, identificando aquelas com maior probabilidade de infecção persistente por HPV de alto risco.

O reconhecimento da pesquisa de HPV como instrumento essencial no estudo do câncer cervical passou a ser aprimorado no tocante ao reconhecimento das mulheres que, após o tratamento de uma lesão de alto grau, se enquadrariam como sendo de alto risco para a persistência ou recorrência das lesões. Trabalhos científicos como os de Cecchini, Carozzi, Confortini, Zappa e Ciatto (2004), Chao, Lin, Hsueh, Chou, Chang, Chen e Lai (2004) consideram a positividade na determinação de HPV após CAF como fator único para prever falha no tratamento da doença cervical. Paraskevaïdis, Arbyn, Sotiriadis, Diakomanolis, Martin-Hirsch, Koliopoulos, Makrydimas, Tofoski e Roukos (2004) revendo a literatura consideram que após o tratamento da lesão de alto grau, a detecção viral, mesmo com citologia normal, indicaria a falha no tratamento de forma precoce e acurada. Hernadi, Szoke, Sapy, Krasznai, Soos, Veress, Gergely e Konya (2005) afirmam que a ausência de HPV após o tratamento das lesões cervicais de alto grau, eliminaria completamente o risco de recorrência da doença.

Por último, os estudos referentes à persistência de lesão cervical após o tratamento pela cirurgia de alta frequência, passaram a comparar os métodos utilizados para o seu rastreamento, em especial a detecção viral e a citologia oncótica de Papanicolaou. Zielinski, Rozendaal, Voorhorst, Berkhof, Snijders, Risse, Rusink, De Schipper e Meijer (2003) mostraram existir um risco aumentado de recorrência de lesão cervical no grupo de mulheres estudadas que apresentaram ao menos um dos testes positivos após o tratamento. Na continuidade deste estudo, a persistência de ausência de HPV-DNA e alterações citológicas seis meses após o tratamento cirúrgico, mostraram ser indicador seguro para autorizar a continuidade do rastreamento das lesões em período de tempo bem mais dilatado (ZIELINSKI, BAIS, HELMERHORST, VERHEIJEN, DE SCHIPPER, SNIJDERS, VOORHORST, VAN KEMENADE, ROZENDAAL e MEIJER, 2004). Entre os trabalhos realizados no Brasil, Sarian, Derchain, Andrade, Tambascia, Morais e Syrjane (2004), ao mesmo tempo em que ressaltam o valor preditivo da combinação da citologia com a determinação viral, mostram não haver melhora na sensibilidade da determinação da recorrência de NIC após o tratamento pela cirurgia de alta frequência com a análise conjunta dos testes.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 POPULAÇÃO ESTUDADA

A população alvo do estudo constituiu-se de mulheres, participantes do Programa de Prevenção do Câncer do Colo Uterino do Estado do Paraná – programas Protegendo a Vida e Programa Viva Mulher (BRASIL), no período de junho de 1998 a fevereiro de 1999, encaminhadas, segundo fluxograma pré-estabelecido (ANEXO 1), a serviço de referência secundária e escolhidas aleatoriamente quando atendidas nesses locais.

Os serviços de referências secundárias participantes da pesquisa foram o Ambulatório de Patologia Cervical e Colposcopia da Unidade de Saúde da Mulher (US Mulher) da Secretaria Municipal de Saúde do Município de Curitiba e o Centro de Referência para Tratamento do Colo Uterino (CERCO) do Instituto Curitiba de Saúde da Prefeitura Municipal de Curitiba.

3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Pacientes de qualquer idade com resultado de citologia oncológica cérvico-vaginal denotando a presença de células com atipias caracterizadas por NIC-II e NIC-III e exame colposcópico com atipias maiores segundo a Classificação Colposcópica de Roma de 1990 (ANEXO 2), (DE PALO, 1993).

3.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Excluiriam-se pacientes que se enquadrassem em qualquer um dos itens abaixo relacionados:

- a) portadoras de doenças clínicas e,ou, ginecológicas que tornassem o procedimento cirúrgico tecnicamente inviável ou contra indicado;
- b) suspeita de gestação, gestantes e puérperas;
- c) história anterior de alterações cervicais relacionadas com HPV ou NIC;
- d) portadoras de processos infecciosos cérvico-vaginais;
- e) alterações colposcópicas extensas comprometendo as paredes vaginais;
- f) colposcopia insatisfatória sem lesão colposcópica visível;
- g) suspeita clínica de carcinoma invasor;

3.4 TRATAMENTO CIRÚRGICO

De acordo com o tipo de achado colposcópico realizaram-se as seguintes intervenções com a CAF segundo técnica padrão preconizada por Wright Jr., Richart e Ferenczy (1992), e no Brasil, Dôres (1994), conforme recomendado pelo Programa Nacional de Combate ao Câncer do Colo do Útero do Ministério da Saúde (BRASIL, 1998):

- I – quando do encontro de colposcopia satisfatória, efetuou-se a exeresé da zona de transformação;

II – na eventualidade de colposcopia insatisfatória com lesão colposcópica parcialmente visível, realizou-se a exérese da zona de transformação seguida da retirada do canal endocervical.

3.5 METODOLOGIA UTILIZADA

As mulheres selecionadas para o estudo foram submetidas, primeiramente, à coleta de espécime para a realização da determinação do DNA-HPV. Essa coleta foi realizada com o *kit* coletor da Digene, composto por um tubo com um mililitro de solução conservadora e uma escova cervical. Essa escova era introduzida no ecto, endocérvix, paredes vaginais e fundo de saco vaginal. Este material era colocado em tubo, contendo solução de transporte visando preservar a integridade do DNA e evitar crescimento de bactérias. Posteriormente o material era transportado dentro de um período máximo de cinco dias ao laboratório de biologia molecular para processamento através da metodologia de Captura Híbrida II ® (DIGENE, 2001). Neste processamento as amostras são desnaturadas formando-se híbridos que são capturados por anticorpos específicos para híbridos vírus-sonda, que estão aderidos e recobrem a superfície de uma microplaca. Os híbridos imobilizados na microplaca vão reagir com um segundo anticorpo conjugado a uma enzima que é a fosfatase alcalina. Milhares deste conjugado vão se ligar aos híbridos capturados na micro-placa resultando em uma substancial amplificação do sinal que é captado e medido por um quimioluminômetro. Obtém-se o resultado em RLU (unidade de luz relativa) expressa em RLU/PCB. Esta reação é linear até unidades de 4 a 5 logarítimos. Para esta

pesquisa utilizaram-se sondas de RNA de HPV de médio e alto risco, denominado de grupo B, englobando os seguintes tipos virais : 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68. Foi considerado valor positivo quando a relação RLU/PCB era maior ou igual à unidade. Levando-se em consideração que em um preparado celular contém aproximadamente 500.000 células/ml, e que 1pg/ml corresponde a 100.000 cópias de vírus/célula, a sensibilidade do método adotado foi de 0,2 cópias de vírus/célula.

Junto com as amostras foi realizado painel de controles positivos com diferentes concentrações de vírus HPV do grupo oncogênico. Todos os testes virais foram realizados pela mesma bioquímica em laboratório privado na cidade de Curitiba.

O material para coleta de captura híbrida para HPV e os *kits* para a realização dos exames foram cedidos pela empresa Digene do Brasil detentora da patente do método.

Após a coleta as pacientes eram submetidas ao exame colposcópico de rotina, procurando-se identificar alterações colposcópicas com aplicação de solução de ácido acético a 5 % . Quando do encontro de atipias colposcópicas maiores, de acordo com a Classificação de Roma (ANEXO 2), as pacientes foram submetidas ao tratamento cirúrgico conforme protocolo descrito.

Procedia-se à identificação do lábio anterior da peça cirúrgica com um pequeno ponto de tinta de nanquim e colocação em solução de formol a 10 %. No pós-operatório não foram utilizados tampões ou cremes vaginais. Proibiram-se coitos por quatro semanas após a data da cirurgia e coitos posteriores foram liberados com o uso de condom. Após, solicitava-se o retorno da paciente em 30 dias com a finalidade de

se verificar o estado de cicatrização do colo uterino e o resultado do exame anatomo-patológico.

Os estudos histológicos das peças cirúrgicas foram realizados dentro de critérios estabelecidos para os programas de prevenção do câncer cervical, Viva Mulher e Protegendo a Vida, e sistematizados pela Associação Paranaense de Patologia, com rigoroso controle de qualidade das amostras. Dentro do estudo histológico das margens cirúrgicas consideraram-se margens comprometidas quando a incisão cirúrgica coincidia com a margem da lesão ou estava por ela comprometida.

Novo retorno foi agendado para quatro meses. Neste, realizou-se nova coleta de DNA-HPV para pesquisa viral através de Captura Híbrida e coleta citológica. Para a amostra citológica utilizaram-se de metodologia padronizada, obtendo-se amostras citológicas de ectocérvix e zona de transformação com espátula de Ayre e, de canal endocervical, com escova endocervical de cerdas de nylon. Confeccionou-se o esfregaço em lâmina única pré-identificada com as iniciais da paciente em sua margem fosca. Realizou-se esfregaço no sentido vertical do material obtido de ectocérvix e zona de transformação, e na outra metade da lâmina, distensão cuidadosa do material obtido pela escova endocervical no sentido horizontal. Obtida a lâmina procedeu-se a sua imediata fixação através de *spray* fixador, seguindo-se o acondicionamento em porta lâmina. As lâminas citológicas foram encaminhadas para leitura por patologistas cadastrados no programa de prevenção do câncer. Todas as amostras com resultados citológicos alterados foram revisadas pelo serviço de controle de qualidade da Associação Paranaense de Patologia.

Procedeu-se revisão das pacientes quatro meses após a CAF com nova coleta de material para pesquisa viral e citológica, e 1 ano após para coleta citológica. Estabeleceu-se como critério de recidiva da doença cervical a presença após um ano da CAF de citologia com qualquer grau de anormalidade, a saber: ASCUS – AGUS – HPV – NIC I – NIC II – NIC III ou carcinoma invasor. De acordo com a nomenclatura de Bethesda, as rubricas HPV e NIC I foram denominadas lesões de baixo grau (LBG), e as rubricas NIC II e NIC III, lesão de alto grau (LAG).

Os serviços referenciados após o preenchimento pelas pacientes de consentimento informado (ANEXO 3) detalhando os procedimentos diagnósticos e terapêuticos, utilizaram ficha padrão (ANEXO 4) para o preenchimento de dados de anamnese, tratamento e resultados dos exames.

3.6 FLUXOGRAMA

Dentre as 140 pacientes inicialmente propostas para o estudo 10 pacientes não preencheram os critérios de inclusão. Em 130 pacientes foram realizados os procedimentos anteriormente enumerados. Na revisão de quatro meses, houve a exclusão de quatro pacientes por perda de seguimento e de uma paciente devido à peça operatória não apresentar condições técnicas de determinação das margens cirúrgicas. Realizou-se citologia e pesquisa viral em 125 pacientes. Posteriormente, na revisão decorrido um ano pós-CAF tivemos a perda de seguimento de 11 pacientes que não compareceram aos ambulatórios e não foram localizadas pelo serviço social das entidades referendadas, como também não responderam ao envio de correspondência

aos endereços por elas fornecidos. A citologia um ano após a CAF foi realizada em 114 pacientes ou 81,4% das amostragens iniciais, pacientes que constituíram o grupo de estudo. A seguir, sintetizamos o fluxograma graficamente.

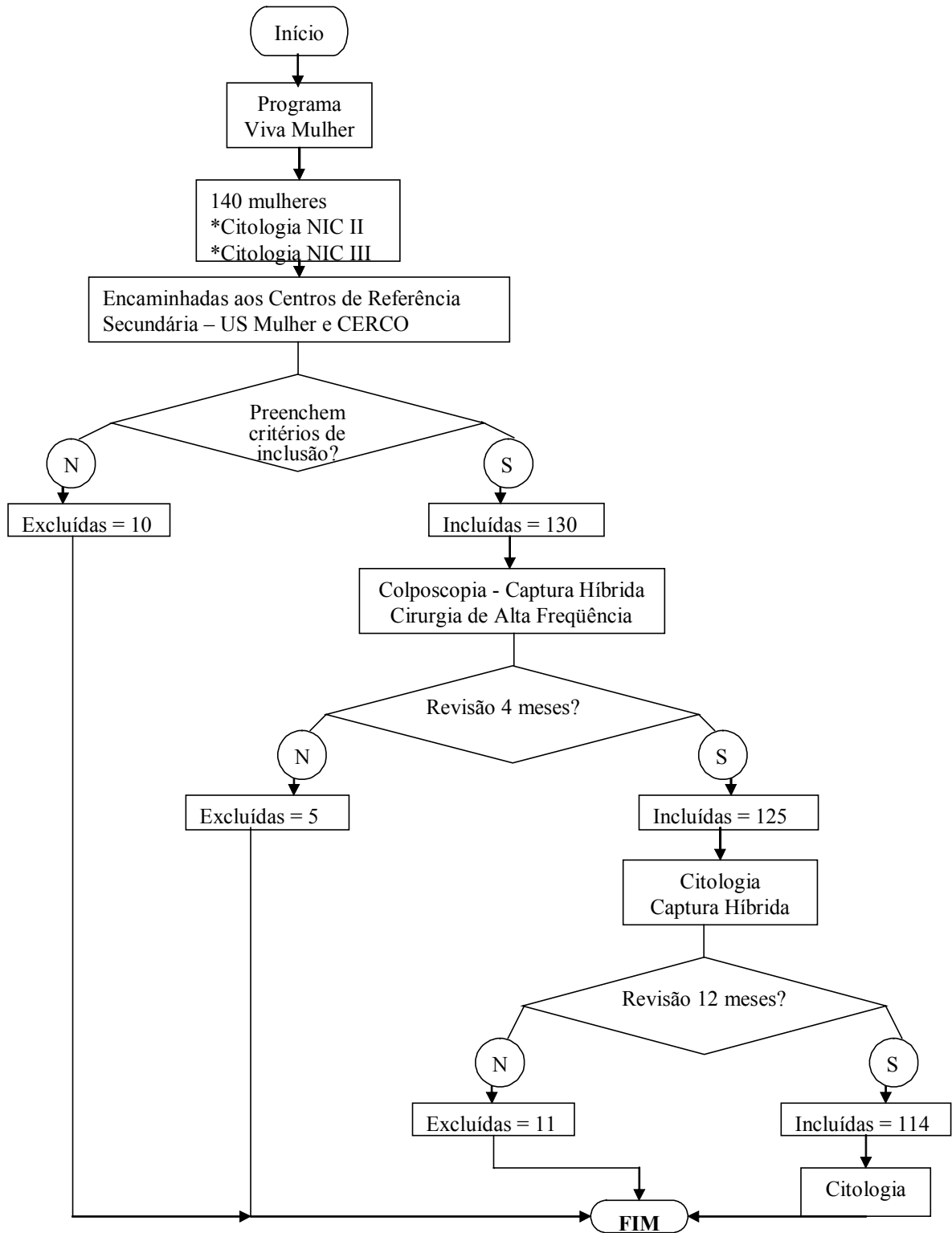


FIGURA 1 – FLUXOGRAMA

3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Utilizamos o índice de Performance dos exames realizados com o objetivo de prever a ocorrência ou ausência de eventos clínicos futuros. Determinamos o espectro de probabilidade de reeditar alterações citológicas que possam levar ao carcinoma da cérvix, considerando como teste aceitável de comparação à citologia oncológica de Papanicolaou obtida um ano depois de realizado o tratamento cirúrgico. Consideramos indivíduos Verdadeiros Positivos (VP) aqueles com alteração citológica após um ano e presença de margens cirúrgicas comprometidas, citologia ou pesquisa viral após quatro meses positivas. Consideramos indivíduos Verdadeiros Negativos (VN) aqueles sem alterações citológicas após um ano e ausência de comprometimento de margens cirúrgicas, citologia ou pesquisa viral negativas após quatro meses. Consideramos indivíduos Falso Positivos (FP) os indivíduos sem alterações citológicas após um ano, mas com margens cirúrgicas comprometidas, citologia ou pesquisa viral após quatro meses positivas. Consideramos indivíduos Falsos Negativos (FN) os indivíduos com alterações citológicas após um ano, mas com margens cirúrgicas livres, citologia ou pesquisa viral após quatro meses negativas.

Com estes dados foram calculados os índices de Sensibilidade, Especificidade, Valor Preditivo Positivo e Valor Preditivo Negativo do estudo das margens cirúrgicas, da citologia e pesquisa viral 4 meses após a cirurgia. Obteve-se a Sensibilidade pela razão $VP / (VP + FN)$; a Especificidade pela razão $VN / (VN + FP)$; o Valor Preditivo Positivo pela razão $VP / (VP + FP)$; o Valor Preditivo Negativo pela razão $VN / (VN + FN)$.

4 RESULTADOS

A idade variou entre 17 e 59 anos, com maior concentração de pacientes na faixa de 21 a 40 anos de idade. A média de idade foi de 35,5 anos. Dentre elas, apenas 9,5 % eram nulíparas; 44,3 % tinham de uma a duas gestações; e 46,2 % mais de três gestações. A maioria, 77,7 %, havia apresentado parto normal .

Não houve casos de gravidez durante o período de seguimento do trabalho. Entre os métodos anticoncepcionais utilizados, 40,0 % das mulheres utilizavam contraceptivo hormonal e, apenas 7,8 %, relataram uso freqüente de condom.

Na população estudada, destaca-se o grande número de fumantes (41,0 %) O número de parceiros sexuais, em 67,7 % das vezes esteve entre um ou dois parceiros. A idade do primeiro coito situou-se abaixo de 17 anos em 45,2 % e a idade da primeira gravidez abaixo de 17 anos em 24,0%. As idades mais precoces foram respectivamente 9 anos para o primeiro coito e 13 anos para a primeira gravidez. A prevalência de DST previamente detectada informada pelas mulheres foi de apenas 18,3% .

O resultado do exame anátomo-patológico da peça cirúrgica da CAF em 6,1 % das pacientes demonstrou ausência de alterações histológicas ou lesões de baixo grau (TABELA 1).

TABELA 1 – RESULTADO ANÁTOMO - PATOLÓGICO DO CONE CIRÚRGICO

RESULTADO	FREQÜÊNCIA	%
Normal	3	2,6
LBG	4	3,5
LAG	103	90,4
Micro-carcinoma	4	3,5
Total	114	100,0

As margens cirúrgicas da CAF, excetuando-se o caso de carcinoma micro-invasor, estavam livres de lesão residual em 69,3 % e comprometidas em 30,7 % dos exames histológicos (TABELA 2).

TABELA 2 – MARGENS CIRÚRGICAS

RESULTADO ANÁTOMO-PATOLÓGICO	FREQÜÊNCIA	%
Livres	79	69,3
Comprometidas	35	30,7
Total	114	100,0

A pesquisa viral foi realizada no momento da CAF e 4 meses após a cirurgia. Observou-se redução significativa da presença viral, de um percentual inicial de 93,9% para 40,4% no seguimento pós – cirúrgico (TABELA 3).

TABELA 3 – PESQUISA DE HPV ANTES DA CAF E QUATRO MESES APÓS

PRESENÇA VIRAL	FREQÜÊNCIA ANTES	%	FREQÜÊNCIA 4 MESES	%
Negativa	7	6,1	68	59,6
Positiva	107	93,9	46	40,4
Total	114	100,0	114	100,0

Correlacionando-se os dados da pesquisa viral, obtivemos um caso no qual a pesquisa inicial foi negativa, mas que apresentou positividade na segunda coleta. Este dado espelha provavelmente uma falha de coleta da primeira amostra.

Comparamos a seguir os resultados da citologia após 1 ano da CAF com os resultados das margens cirúrgicas da peça operatória (TABELA 4). Os dados evidenciam uma baixa sensibilidade do método (33,3%), assim como um baixo valor preditivo (5,5%).

TABELA 4 – COMPARAÇÃO ENTRE MARGENS CIRÚRGICAS COM CITOLOGIA APÓS UM ANO DA CAF

MARGENS CIRÚRGICAS	CITOLOGIA EM 1 ANO ALTERADA	CITOLOGIA EM 1 ANO NORMAL	TOTAL
COMPROMETIDAS	2	33	35
LIVRES	4	75	79
Total	6	108	114

NOTA: Sensibilidade= 33,3%; Especificidade= 69,4%; Valor preditivo positivo =5,7%;
Valor preditivo negativo= 94,9%

Confrontando-se os dados da citologia quatro meses após a CAF com os dados da citologia após um ano, observamos uma boa especificidade do método (93,5%). No entanto, está aliada a um baixo valor preditivo positivo (36,4%) (TABELA 5).

TABELA 5 – COMPARAÇÃO ENTRE CITOLOGIA QUATRO MESES APÓS CAF COM CITOLOGIA APÓS UM ANO DA CAF

CITOLOGIAS EM 4 MESES	CITOLOGIA EM 1 ANO ALTERADA	CITOLOGIA EM 1 ANO NORMAL	TOTAL
ALTERADA	4	7	11
NORMAL	2	101	103
Total	6	108	114

NOTA: Sensibilidade= 66,6%; Especificidade= 93,5%; Valor preditivo positivo =36,4%;
Valor preditivo negativo= 98,0%

Resultados semelhantes no tocante à sensibilidade, especificidade e valores preditivos negativos foram obtidos entre a pesquisa viral por captura híbrida e a citologia, obtidas quatro meses após a CAF. No entanto, a captura híbrida apresentou uma performance superior no valor preditivo positivo (50,0 % X 36,0 %) (TABELA 6).

TABELA 6 – COMPARAÇÃO ENTRE PESQUISA DE HPV QUATRO MESES APÓS CAF COM CITOLOGIA APÓS UM ANO DA CAF

CAPTURA HÍBRIDA EM 4 MESES	CITOLOGIA EM 1 ANO ALTERADA	CITOLOGIA EM 1 ANO NORMAL	TOTAL
POSITIVA	4	42	46
NEGATIVA	2	66	68
Total	6	108	114

NOTA: Sensibilidade= 66,6%; Especificidade= 94,2%; Valor preditivo positivo =50,0%;
Valor preditivo negativo= 97,0%

Conforme especificado anteriormente, consideramos seis pacientes como sendo portadoras de recidiva da doença cervical a partir dos resultados citológicos

alterados obtidos na citologia um ano após a realização da CAF, correspondendo a 5,26% da amostragem inicial (QUADRO 1).

QUADRO 1 – TIPOS DE ALTERAÇÕES CITOLÓGICAS RECIDIVADAS UM ANO APÓS CAF

PACIENTE	ALTERAÇÃO CITOLÓGICA
AS	ASCUS
JA	ASCUS
MAK	ASCUS
NL	ASCUS
SCB	LAG
TR	AGUS

Por último apresentamos quadro descritivo correlacionando-se os três métodos utilizados, estudo das margens cirúrgicas, citologia e pesquisa viral quatro meses após a CAF com os casos de recidivas. Destacamos que em nenhum dos casos houve concomitância de acerto dos três métodos estudados (QUADRO 2).

QUADRO 2 – COMPARAÇÃO DAS MARGENS CIRÚRGICAS, CITOLOGIA E PESQUISA VIRAL QUATRO MESES APÓS A CAF, COM OS RESULTADOS CITOLÓGICOS ALTERADOS EM UM ANO APÓS CAF

PACIENTE	MARGENS CIRÚRGICAS	CITOLOGIA QUATRO MESES	PESQUISA VIRAL QUATRO MESES
AS	LIVRES	ALTERADA	NEGATIVA
JA	COMPROMETIDAS	NORMAL	POSITIVA
MAK	LIVRES	ALTERADA	NEGATIVA
NL	COMPROMETIDAS	ALTERADA	POSITIVA
SCB	LIVRES	ALTERADA	POSITIVA
TR	LIVRES	NORMAL	POSITIVA

As margens cirúrgicas das peças operatórias obtidas pela CAF apresentaram comprometimento em suas margens em apenas 2 dos 6 casos (33,3 %) com posterior evidenciação citológica de anormalidades em um ano após o tratamento.

Considerando-se apenas as citologias obtidas quatro meses após a cirurgia e as pesquisas virais de HPV pela captura híbrida, houve uma distribuição igual nos valores alterados em relação à posterior comparação com as citologias alteradas um ano após a cirurgia. Detalhando-se, tivemos entre as pacientes com citologias alteradas após um ano, dois casos em que as citologias obtidas em quatro meses estavam alteradas concomitantemente às pesquisas virais por captura híbrida negativas; dois casos com pesquisas virais por captura híbrida positivas concomitantemente às citologias obtidas em quatro meses normais; e, dois casos em que ambos os exames mostravam-se alterados. Por último, ressaltamos que entre as pacientes com citologias alteradas após um ano, em nenhum destes casos ambos os exames, citologias obtidas em quatro meses e pesquisas virais de HPV por captura híbrida, estavam simultaneamente discordantes, ou seja, normais nos casos das citologias ou negativos nos casos das pesquisas virais (QUADRO 2).

5 DISCUSSÃO

As entidades governamentais da esfera federal e estadual finalmente despertaram para a realização de programas de prevenção do câncer do colo uterino. No Estado do Paraná formaram-se vinculações entre a Associação Paranaense de Patologia, Universidade Federal do Paraná e Sociedade de Ginecologia e Obstetrícia do Paraná, que juntamente com a Secretaria de Estado da Saúde desenvolveram as diretrizes do programa de prevenção do câncer do colo uterino.

A partir de uma visão crítica da citologia oncótica de Papanicolaou, desenvolvida há mais de sessenta anos (PAPANICOLAOU, 1941), resgatou-se o retumbante sucesso deste exame, considerado uma das maiores conquistas de todos os tempos da medicina preventiva (KOSS, 1989).

O programa de prevenção do câncer do colo uterino do Estado do Paraná iniciou-se em 1997 como parte do “Programa Estadual Protegendo a Vida”, desenvolvido pela Secretaria de Estado da Saúde. Posteriormente houve a sua incorporação ao “Programa Viva Mulher” do Ministério da Saúde, que incluiu Curitiba como uma das cinco cidades piloto do programa de prevenção (BRASIL, 1997).

Dados obtidos, através da análise de 2.244.158 exames citológicos realizados no Estado do Paraná entre 1997 e 2002, mostraram incidência de lesões precursoras do câncer de colo em 2,0% dos casos, que corresponderam a 44.621 casos merecedores de estudo colposcópico para complementação diagnóstica e, quando necessário, para o tratamento adequado (TORRES, WERNER, TOTSUGUI, COLLAÇO, ARAÚJO, HUÇULAK, BOZA, FISCHER, DE LAAT, SOBBANIA, RAGGIO, 2003).

Nos últimos anos esse programa permitiu um grande avanço na cobertura do rastreamento primário do câncer do colo uterino através da citologia oncótica de Papanicolaou sob um prisma de coleta ideal e total controle de qualidade dos resultados. Essa experiência paranaense veio enfatizar o precioso intercâmbio entre os ginecologistas e patologistas.

Na obra intitulada “Citologia e Histologia Básicas do Colo Uterino para Ginecologistas” (ARAÚJO, 1999) é ressaltada a necessidade de uma visão citológica e histológica pelo ginecologista clínico. No prefácio, o qual tive a honra de escrever, relembro os célebres dizeres de Olson e Nichols: “o ginecologista que não usa colposcópio é como o astrônomo que continua a observar as estrelas sem usar o telescópio”, aos quais acrescento “que olhar e imaginar a estrutura citológica e histológica é estar muito perto de alcançar as estrelas com as pontas de nossos dedos”. Estes dizeres demonstram que não iríamos muito além no controle do carcinoma da cérvix se não houvesse a percepção dos ginecologistas e patologistas da necessidade de integrarem as disciplinas e, principalmente, se não houvesse um programa de prevenção de câncer do colo uterino que movesse simultaneamente os profissionais de saúde pública, as sociedades de especialidades e as universidades num modelo abrangente e de qualidade.

O primeiro passo desse grupo multidisciplinar foi a elaboração de um criterioso programa de reavivamento do rastreamento primário do câncer da cérvix através da atualização dos conceitos da citologia oncótica de Papanicolaou. Grupos de trabalho organizaram-se com o intuito de atingir dentro dos critérios de Bethesda o que se denominou de coleta ideal, diminuindo de forma considerável o número de

esfregações insatisfatórias ou inadequados para o correto estudo citológico. Ao mesmo tempo ampliou-se a abrangência das coletas citológicas, motivando-se os serviços médicos locais, as comunidades de base, os auxiliares de serviços médicos e as famílias dos trezentos e noventa e nove municípios paranaenses. O Manual do Programa de Prevenção e Controle do Câncer Ginecológico da Secretaria de Estado da Saúde do Paraná (PARANÁ, 1997) detalhou as bases imprescindíveis para a melhoria das coletas citológicas.

Devemos estar atentos aos principais fatores que podem influenciar a interpretação dos esfregaços citológicos das LAG, tais como: a presença de células metaplásicas imaturas, células endometriais estromais, alterações secundárias ao uso de dispositivo intra-uterino, amostra reduzida de células alteradas na lâmina, células pouco preservadas, grande número de células inflamatórias ou sangue, e esfregaço atrófico (KINI, 1999). Estas condições se aliadas às alterações reparativas desencadeadas após o tratamento das LAG enfatizam a limitação da citologia como método único rastreador ou de seguimento.

O controle rigoroso da coleta de amostra é fundamental para o desempenho da citologia no rastreamento do câncer cervical. As taxas de falso negativo podem variar de 1,5 a 50% das lâminas, sendo na maioria das vezes devidas a erro de amostragem. Ao lado da alta prevalência de exames falsos negativos temos que considerar também como dificuldades para a interpretação clínica as possibilidades de exames falsos positivos em torno de 12% e lâminas insatisfatórias em 4 % dos casos (QUEIROZ, 2001; ROBERTO NETO, RIBALTA, FOCCI e BARACAT, 2001). Desta forma deve-

se ter em foco as várias possibilidades de reduzir erros como os de amostragem, leitura e interpretação, através de métodos de controle de qualidade regulares e sistemáticos.

A coleta em lâmina única apresenta boas condições de representatividade celular demandando menor tempo ao citopatologista com maior objetivação da leitura. O adequado mapeamento das áreas do colo do útero mais susceptíveis às transformações oncogênicas é fundamental para que células indicadoras de neoplasias intra-epiteliais cervicais sejam obtidas. A espátula de Ayre e a escova endocervical (*cytobrush*) ou alternativamente a escova de Accelon utilizada no Programa de Prevenção do Câncer do Colo Uterino do Paraná (FISCHER, JIMENEZ, ANDRADE, TIZZOT e CÚRCIO JR.,1998) são fundamentais para esta obtenção. A utilização de cotonetes para obtenção de material endocervical é nitidamente inferior. As escovas citológicas contêm cerdas que, quando rodadas no canal endocervical, deslocam efetivamente as células epiteliais, que ficam retidas em suas fibras podendo ser distendidas satisfatoriamente na lâmina (CARVALHO, PIAZZA, COLLAÇO, CHUERY, UTIDA, SCHWARZ e SCHWARZ JR., 2002).

O Programa de Prevenção do Câncer do Colo Uterino do Paraná, visando um controle efetivo de qualidade dos diagnósticos citológicos tem-se firmado como modelo em nível nacional. Fazem parte deste programa a análise inicial de todas as citologias consideradas positivas – ASCUS, AGUS, HPV, NIC I, NIC II, NIC III e carcinoma invasor - por dois citopatologistas selecionados pelo seu grau de conhecimento na matéria e, havendo discordância, a avaliação de mais um citopatologista sênior é requisitada, para só então se chegar à conclusão diagnóstica a ser relatada ao ginecologista clínico. Da mesma forma são analisadas ao acaso 10 %

das citologias consideradas inicialmente normais. Collaço (2002) analisando os resultados de 65.735 citologias cervicais obtidos através deste programa encontrou taxa de discordância nos diagnósticos de 2,91%. As categorias diagnósticas com maior índice de discordância foram HPV, ASCUS e NIC I. A amostragem de 10 % dos esfregaços sem alterações citológicas foi suficiente para validar os resultados dentro de um grau de confiabilidade de 95 %. A padronização dos critérios de diagnóstico e nomenclatura citológica tem sido regularmente revista. Sebastião (2003) considera os números de exames tidos como insatisfatórios, os diagnósticos discordantes e a falta de consenso das rubricas ASCUS e AGUS como as principais motivações para a manutenção da metodologia de controle de qualidade dentro do Programa de Prevenção do Câncer do Colo Uterino do Paraná.

O aprendizado e aperfeiçoamento trocados entre comunidade e universidade têm sido uma das principais chaves para o sucesso do programa de prevenção. Dados recentes mostram em nosso estado um número de mais de dois milhões de coletas com índice de esfregaços inadequados inferiores a 5 %, o que vai de encontro aos melhores serviços de prevenção do mundo (TORRES, WERNER, TOTSUGUI, COLLAÇO, ARAÚJO, HUÇULAK, BOZA, FISCHER, DE LAAT, SOBBANIA, RAGGIO, 2003).

Igualmente marcante, é a nítida observação da queda de mortalidade pelo carcinoma de colo uterino no nosso estado. Dados do INCA mostravam na análise das Estimativas da Incidência e Mortalidade por Câncer no Brasil uma linha praticamente horizontal em relação à mortalidade pelo carcinoma de colo uterino nos últimos 10 anos (BRASIL, 2001). O atual programa de prevenção do Estado do Paraná, apesar de

ter um seguimento relativamente curto para demonstrar mudanças desse panorama, já mostra uma inequívoca tendência para a queda desta linha (BOZA, FISCHER, ANDRADE, CURCIO JR. e TIZZOT, 2001a).

Estes resultados estão sendo obtidos graças a uma intensa revisão de todas as etapas da prevenção do carcinoma do colo, medidas que se iniciaram com a busca de um rastreamento eficaz pela citologia de Papanicolaou. Fischer, Jimenez, Andrade, Tizzot, e Cúrcio Jr. (1998), revendo a casuística do Programa de Prevenção do Câncer do Colo Uterino do Paraná relacionaram a eficácia do diagnóstico citológico com a relação do número de células por esfregaço. A qualidade na obtenção da amostra foi o maior fator de contribuição para esta variabilidade. Segundo os autores a observação de regras básicas da coleta como a utilização de material adequado e o local do colo de obtenção das células são fundamentais. A introdução dos critérios citológicos do Sistema de Bethesda contemplando a qualidade da amostragem a ser analisada trouxe várias discordâncias quanto à obtenção da lâmina ideal, em especial em referência à técnica de coleta. A tradicional coleta tríplice envolvendo amostragem de fundo de saco vaginal ecto e endo cérvix passou a ser desestimulada. Introduziu-se o conceito de coleta em lâmina única com amostragem adequada de material endo e ectocervical. O esfregaço em lâmina única, a fixação por *spray* e acondicionamento em caixas descartáveis têm melhorado o diagnóstico, evitando perdas por lâminas insatisfatórias e reduzindo os custos. Estes foram os principais tópicos observados após extenso programa de treinamento de profissionais de saúde para a coleta ideal e mostrou ser o indicador mais eficaz da qualidade dos esfregaços obtidos quando se comparam amostragens coletadas por diversos profissionais de saúde. Mesmo ginecologistas

experientes podem, a depender dos cuidados técnicos utilizados, terem índices de satisfatoriedade das suas lâminas inferiores aos obtidos por auxiliares de serviços médicos tecnicamente capacitados (ANDRADE, CÚRCIO JR., TIZZOT, CHUERY, e RIBEIRO, 1998).

Um segundo passo foi dado no sentido de proporcionar o adequado atendimento em nível secundário das pacientes com alterações citológicas visando adequada avaliação colposcópica, conforme o estabelecido pelo Fluxograma do Programa Viva Mulher do Ministério da Saúde (ANEXO 1).

Criaram-se vários Centros Regionais de excelência em colposcopia e Cirurgia de Alta Frequência para que a descoberta destas lesões não repousasse na antiga inércia de nada poder fazer, ocorrendo desestímulo e desmoronamento de todo o programa de prevenção de câncer do colo uterino. Cursos teórico-práticos foram desenvolvidos, tornando as diversas Regionais de Saúde do Paraná adequadas para agirem como nível secundário de atendimento. Passamos a integrar uma equipe composta por docentes da Universidade Federal do Paraná, da Pontifícia Universidade Católica e médicos técnicos da Secretaria de Saúde do Estado do Paraná, difundindo os conceitos da moderna prevenção e tratamento das lesões precursoras do câncer do colo uterino. A cirurgia de alta frequência pelas suas vantagens anteriormente já proferidas foi amplamente difundida.

A partir da experiência obtida nos Ambulatórios de Patologia do Trato Genital Inferior do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, da Santa Casa de Misericórdia da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, da Unidade de Saúde da Mulher da Prefeitura Municipal de Curitiba, e do Centro de Referência de Patologias

do Colo Uterino do Instituto Curitiba de Saúde, elaboraram-se as rotinas de atendimento colposcópico e de realização de cirurgias de alta frequência (TIZZOT e CURCIO JR., 2002).

A avaliação preliminar de 463 mulheres tratadas com esta metodologia no Paraná comprovou a adequação do método. Houve concordância entre os resultados citológicos, colposcópicos e histológicos das lesões intra-epiteliais escamosas de alto grau (LAG) em 79,0% dos casos. O índice de complicação pós-cirúrgica foi inferior a 2,0% (CÚRCIO JR., ANDRADE e TIZZOT, 1998).

Os bons resultados obtidos com a CAF, com um índice cada vez menor de supertratamento aliados aos baixíssimos índices de complicação coroaram os esforços até então realizados (ANDRADE, CÚRCIO JR., TIZZOT, CHUERY, RIBEIRO, 1998; FISCHER, JIMENEZ, ANDRADE, TIZZOT, CÚRCIO JR., 1998; BOZA, FISCHER, ANDRADE, CÚRCIO JR., TIZZOT, 2001a; BOZA, FISCHER, ANDRADE, CURCIO JR., TIZZOT, 2001b; TIZZOT, SPAUTZ, BORDIGNON, TIZZOT, 2001).

Inevitável seria que após a concretização e solidificação do programa de prevenção de câncer do colo, da avaliação colposcópica e da realização de cirurgia de alta frequência, abordássemos a correlação epidemiológica e as implicações terapêuticas decorrentes a partir da etiologia das lesões do colo uterino.

Os fatores etiológicos historicamente relacionados ao câncer cervical foram a presença de clamídea, do herpes simples, do tricomonas vaginalis, da sífilis, e do esmegma. Nos dias de hoje está bem consagrada na literatura médica a presença do HPV como elemento indispensável para a evolução das neoplasias epiteliais cervicais

em todos os casos de carcinoma invasor de colo uterino. As características do carcinoma de colo como uma doença sexualmente transmissível estabelece a importância do HPV como o seu principal fator predisponente.

O pretoso esquecimento inicial do HPV nas campanhas de prevenção foi voluntário e é perfeitamente desculpável e entendível. Como poderíamos nos direcionar a este ponto tão precoce da oncogênese convivendo-se com tenebrosos casos de carcinoma invasor e crescente números de carcinomas *in situ*? Mas, obtido o apaziguamento de nossos espíritos na certeza de que os casos mais graves seriam agora cada vez menos freqüentes, pudemos voltar toda a carga de nossas lutas para a linha inicial da oncogênese.

Poucas neoplasias do corpo humano apresentam a real oportunidade de se poder construir não apenas um diagnóstico precoce como um verdadeiro diagnóstico pré-clínico. No câncer do colo o diagnóstico das neoplasias intra-epiteliais cervicais, ou seja, das lesões pré-invasivas do colo uterino, cede a este desafio. Podemos, no entanto, nos antecipar ainda mais na linha da oncogênese cervical. O diagnóstico mais inicial que poderíamos chamar de preditivo, baseia-se na identificação da presença do HPV. É ele o agente indispensável para a presença e progressão das NIC ao carcinoma invasor.

A característica primordial de transmissão sexual do HPV o torna um tema de grande contemporaneidade. A exposição sexual mais freqüente e de forma irresponsável dentro dos modernos ditames de “ficar” consagrado pela mídia, com multiplicidade de parceiros, que não raras vezes apresentam multiplicidade de parceiras, interfere de forma desastrosa na cadeia de transmissão do HPV. O início da

atividade sexual em fases precoces torna viva a possibilidade de formação das neoplasias intra-epiteliais, principalmente na sociedade atual em que termos como “ficar” ou “sexo casual” tornam-se cada vez mais familiares às adolescentes. Em reportagem estampada em revista de grande circulação nacional levantou-se a polêmica da incorporação do sexo casual, realizado ao acaso, sem compromisso, de mero intuito prazeroso, antes restrito em nossa cultura aos adolescentes masculinos, como um ganho social das adolescentes (REVISTA VEJA, 2003). Como consequência teríamos a exposição a maior e diversa carga viral de HPV no período em que as jovens freqüentemente apresentam ectopias cervicais fisiológicas decorrentes dos níveis crescentes de estrógenos a partir da puberdade. O início precoce da atividade sexual, abaixo de 17 anos em nosso estudo ocorreu em 45,2 % da população estudada. Estes dados aliados ao pequeno percentual referido de uso de condom pelos parceiros sexuais, demonstram a maior exposição das nossas jovens às doenças cervicais.

A avaliação do parceiro sexual não diminui o risco de recidivas de lesões por HPV na parceira, o que fragiliza a hipótese da participação dos homens não avaliados como fator causal importante de recidivas em suas parceiras (TEIXEIRA, DERCHAIN, TEIXEIRA, SANTOS, PANETTA e ZEFERINO, 2002). Em decorrência destas evidências, não incluímos em nosso estudo a investigação rotineira dos parceiros sexuais, mas alertamos de forma bastante enfática a característica de doença sexualmente transmissível destas lesões. Neste aspecto, ressaltamos que, ao contrário da expectativa de encontrar-se um grande número de parceiros sexuais no grupo de mulheres estudadas, a grande maioria (67,7%) relacionou um número máximo de dois parceiros sexuais até o momento dos seus diagnósticos.

O uso de contraceptivos orais como fator de risco é controvertido. Identifica um grupo de mulheres que não usa métodos de barreiras e que habitualmente realiza exames ginecológicos com mais frequência, permitindo a identificação de neoplasias intra-epiteliais mesmo quando transitórias. Ambos os fatores podem induzir a uma falsa relação causal com o aparecimento e desenvolvimento das NIC. Os métodos hormonais corresponderam a 43,5% da nossa casuística, não representando caráter conclusivo, não só pelos fatores anteriormente citados, como por serem os mais utilizados na nossa população.

O tabagismo como fator isolado não pode igualmente ser analisado. No entanto, é interessante observar que dentre as mulheres que utilizavam métodos de anticoncepção hormonais 61,1 % eram tabagistas, sugerindo uma combinação de fatores facilitadores à presença do HPV.

Conclusivamente podemos citar que o perfil epidemiológico de nossas pacientes vai de encontro ao relatado na literatura tanto quanto à precocidade do início da vida sexual (45,2 % abaixo de 17 anos), como à idade baixa na primeira gravidez (77,8 % abaixo de 23 anos) e tabagismo (41 % das pacientes). No entanto, como já ressaltamos, os dados quanto a uma maior promiscuidade sexual não foram observados. Apenas um terço das pacientes referiam mais do que dois parceiros sexuais e o relato de doenças sexualmente transmissíveis anteriores foi de apenas 18,3 % das pacientes.

Apesar do alerta dado no sentido de proteção no coito com o uso de condom, não podemos afastar a possibilidade de reinfecção pelo HPV no período de estudo.

Esta possibilidade é detectável pela pesquisa viral, que contribui desta forma para o levantamento dos casos que necessitam de um seguimento mais rigoroso.

Analisados os fatores epidemiológicos, vê-se que indubitavelmente a prevenção do carcinoma do colo uterino, ou seja, a detecção das lesões não invasivas, continua sendo prioritária. O primeiro passo, a citologia oncótica, permanece com a primazia de ser a mais importante conquista na prevenção. O esfregaço de Papanicolaou mudou radicalmente o prognóstico do câncer, tornando-se o teste de rastreamento de câncer mais efetivo até hoje criado. No entanto, a sensibilidade e especificidade da citologia oncótica de Papanicolaou têm sido questionadas, particularmente quanto à possibilidade de resultados falsos negativos que induziriam a falsas sensações de segurança ao ginecologista e de proteção à paciente.

Citam-se percentuais de 13 a 31 % de esfregaços cervicais negativos durante o período anterior a três anos antes da constatação clínica de carcinoma cervical. As causas para os exames falsos negativos relacionar-se-iam a erros envolvendo a coleta das amostras citológicas, esfregaços paucicelulares, ausência de representatividade celular endocervical, lesões de pequena extensão, e erros diagnósticos do citologista (SINGER, 1995). No carcinoma invasor os índices de falsos negativos podem chegar a 55 %. Nas neoplasias intra-epiteliais cervicais índices elevados de até 69 % já foram relatados (PAIRWUIT, 1991).

A expectativa das mulheres é de que o esfregaço cervical seja um teste definitivo em seu diagnóstico de normalidade. A confiança da comunidade médica no esfregaço de Papanicolaou reforça esta visão. A atenção recente para com as limitações da citologia do esfregaço cervical criou uma visão crítica deste teste,

contestando a sua aura de pretensa infalibilidade. O esfregaço de Papanicolaou apresenta conhecidas taxas de falso negativo para as lesões precursoras e para o câncer cervical invasivo. Para a sua própria proteção, no que concerne aos problemas legais em que pode ver-se envolvido, o médico que realiza este exame deve ter uma apreciação realística das verdadeiras características da performance do esfregaço de Papanicolaou.

A interpretação dos resultados da citologia oncótica não ficou impassível aos avanços médicos. Diversas foram as terminologias propostas. Inicialmente utilizou-se a classificação de Papanicolaou que englobava cinco classes: classe I – epitélio normal; classe II – presença de alterações inflamatórias; classe III – suspeita; classe IV – sugestiva de carcinoma *in situ*; classe V – sugestiva de carcinoma invasor. A classificação posterior das alterações citológicas em displasias leves, moderadas, acentuadas e carcinomas *in situ*, não levaram em consideração a unidade da doença no que se refere a sua continuidade morfológica. Coube a Richart (1967) o mérito de introduzir a nomenclatura de neoplasia intra-epitelial cervical, destacando-se o agrupamento das displasias severas e do carcinoma *in situ* em uma única sigla, neoplasia intra-epitelial grau III ou NIC III.

O conceito de NIC como um processo contínuo foi revisto pelo próprio Richart (1990) a partir de evidências de que a maior variável preditiva do curso clínico das NIC seria a associação com HPV oncogênico. A associação de tipos oncogênicos de HPV seria predominante nas lesões classificadas como NIC II e NIC III. Em mais da metade das mulheres pode ser detectado NIC II ou NIC III sem que tenham apresentado NIC I. Isto indica que infecções com vírus de alto risco podem levar

rapidamente a graus mais severos de NIC. A progressão para NIC II e NIC III a partir de NIC I ocorrerá preferencialmente nas pacientes portadoras de HPV de alto risco (GAARENSTROOM, MELKERT, WALBOOMERS, VAN DEN BRULE, VAN BOMMEL, MEYER, VOORHARST, KENEMANS, HELMERHORST, 1994).

Estas conclusões contribuíram para a criação do Sistema de Bethesda (KURMAN e SOLOMON, 1994) e suas recentes revisões (SOLOMON, DAVEY, KURMAN, MORIARTY, O'CONNOR, PREY, RAAB, SHERMAN, WILBUR, WRIGHT JR., YOUNG, 2002). O Sistema de Bethesda foi desenvolvido de modo a ser flexível abrangendo tanto as novas necessidades no rastreamento do câncer cervical como os avanços no campo da patologia cervical. A classificação de Bethesda não é histológica, ela foi proposta para facilitar a classificação e a descrição dos diagnósticos citológicos. O diagnóstico final é baseado na presença das células com maiores alterações, independentemente do seu número. O local de origem destas células nem sempre pode ser especificado. Tumores morfológicamente idênticos podem surgir na vagina, cérvix, endométrio ou ovário, ressaltando-se, portanto, a característica iminentemente citológica do Sistema de Bethesda.

Podemos resumir a criação desta nova nomenclatura citológica em dois aspectos: a necessidade de elementos descritivos detalhados e os aspectos médicos legais do diagnóstico citológico. A partir de uma descrição de todos os elementos presentes na lâmina em estudo passou-se a contar com a citologia oncológica como verdadeira consulta médica, muito mais ampla do que a simples observação da presença ou não de células alteradas. Dados como satisfatoriedade da amostra no que concerne à presença de células realmente representativas para um adequado exame

citológico completaram esta nova nomenclatura, e em especial neste último aspecto tornaram a análise do citologista a mais isenta possível de responsabilidades, em especial nos casos de falso negativos por insuficiente amostragem celular. Ao clínico coube o prêmio de receber resultados citológicos não mais restritos a oncogenicidade, mas também rico em elementos que lhe permitem compor junto com o exame ginecológico efetuado, avaliação ampla do trato genital inferior. Cabe a ele a criteriosa escolha de quem vai ler as suas lâminas, com a mesma discricionariedade de quem indica um outro profissional para realizar um tratamento em uma paciente sob sua responsabilidade inicial.

O erro laboratorial é um dos fatores contribuintes para a citologia cervical falsa negativa. Os mecanismos de controle de qualidade nos laboratórios desenvolveram-se no sentido de tentar minimizar o efeito destes diagnósticos. Trabalho exemplar tem sido realizado pela Associação Paranaense de Patologia e a Universidade Federal do Paraná. Procura-se enfatizar a necessidade de uma abordagem sistemática na interpretação dos resultados citológicos assim como uma rotina obrigatória da revisão de todas os esfregaços alterados e 10 % ao acaso dos esfregaços normais (COLLAÇO, 2002). O fato de todas as nossas citologias ter passado por este crivo as autenticas como adequadas para o estudo proposto. No entanto, mesmo com esta metodologia rigorosa de controle, ressaltamos o achado de dois casos de diagnóstico citológico normal na avaliação de quatro meses após o CAF, que, após um ano, mostraram alterações. Este dado enfatiza a limitação do método no seu valor preditivo para atestar a cura definitiva da lesão cervical. Na nossa casuística, ao incorporarmos à citologia a pesquisa viral na avaliação de quatro pós-CAF,

observamos que entre os casos alterados em um ano, somente em dois, ambos os testes haviam apresentado anteriormente resultados simultaneamente alterados.

Estudos epidemiológicos do Instituto Nacional de Câncer (INCA, 2003) demonstraram que apenas a inserção da citologia oncótica de Papanicolaou no exame ginecológico de rotina não é suficiente para causar impacto positivo no perfil de incidência e mortalidade do carcinoma invasor do colo uterino. É preciso organizar e articular ações preventivas em todo o território nacional para reconhecer as mulheres mais vulneráveis à doença e preparar uma rede quantitativa e qualitativamente capacitada para a realização do exame, oferecendo um encaminhamento adequado para as citologias alteradas. Esta necessidade enfatiza-se com a evidência da elevação da taxa de mortalidade pelo carcinoma do colo uterino de 29 % em 20 anos, passando à taxa de mortalidade de 3,44 em 1979 para 4,45 por 100.000 mulheres em 1998. Os dados atualizados sistematicamente pelo programa denominado SISCOLO - Sistema de Informações do Câncer do Colo do Útero - levaram ao desencadeamento de uma série de ações visando o aumento da eficiência da rede de atenção ao câncer. Entre estas se destaca o estudo denominado de ação cinco, para o planejamento de pesquisa de eficácia da captura híbrida no controle do câncer do colo do útero visando avaliação e incorporação desta tecnologia a fim de suprir uma possível deficiência do exame citológico (INCA, 2003).

A avaliação colposcópica definindo a necessidade de ressecção cirúrgica a partir do reconhecimento da lesão cervical, está firmemente arraigada em nosso meio. A razão pela qual a colposcopia é contemplada como o grande norte da conduta terapêutica atual das neoplasias intra-epiteliais cervicais no Brasil apresenta raízes

históricas. A partir dos estudos iniciais de Hinselmann na Alemanha na década de 20, a colposcopia foi pouco a pouco ganhando confiança para a detecção das lesões precursoras do câncer do colo.

Um dos grandes empecilhos históricos para a difusão inicial da colposcopia fora da Alemanha, foi sem dúvida nenhuma, o afastamento dos países ocidentais, com o advento do nazismo e da Segunda Guerra Mundial, o que fez com que os importantes conhecimentos de Hinselmann não se difundissem rapidamente para os demais países europeus e para as Américas. No entanto, estes obstáculos não foram tão notórios no Brasil.

Podemos citar dois fatores que contribuíram para a rápida integração da colposcopia no estudo das patologias do trato genital inferior no nosso país. Primeiro, o expatriamento de muitos alemães que em movimentos migratórios fixaram-se em nosso país, despertando o interesse pela compreensão da cultura alemã. Em segundo, citamos o fato de eminentes professores como João Rieper, do Rio de Janeiro, e Alberto Henrique Rocha, de Minas Gerais, discípulos diretos de Hinselmann, terem devotado vários trabalhos científicos aos seus ensinamentos. O Professor Alberto Henrique Rocha em 1946 publicava o seu clássico trabalho “A colposcopia no diagnóstico precoce do câncer do colo” (ROCHA, 1946) que veio solidificar definitivamente a escola mineira como uma das principais difusoras da colposcopia no Brasil.

É imprescindível citar a contribuição contemporânea da Universidade Federal de São Paulo, tendo como principal destaque o Professor José Focci, autor de inúmeros trabalhos na área e igualmente fundador e principal expoente da Sociedade

Brasileira de Colposcopia, hoje denominada mais apropriadamente de Sociedade Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia.

Não por outras razões a colposcopia difundiu-se intensamente no Brasil, representando na atualidade fator preponderante para o embasamento da conduta terapêutica quando da identificação de alterações da superfície do epitélio cervical.

O exame colposcópico oferece a possibilidade de observar-se *in vivo* o comportamento biológico do epitélio escamoso cervical. O deslizamento do epitélio endocervical para a ectocérvix, local inadequado para a sua aposição, o que denominamos de ectopia, desencadeará o processo de transformação epitelial denominado de metaplasia escamosa que a depender de fatores externos, em especial a presença viral, poderá culminar em transformações atípicas originando as chamadas neoplasias intra-epiteliais cervicais. Este processo é gradativo e pode ser desnudado à nossa observação através do seguimento colposcópico que nos dá esta maravilhosa oportunidade de acompanhar e entender todo o processo reparativo desencadeado no colo uterino.

Segundo Hinselmann existiriam as zonas matrizes, ou mães, que originariam o câncer do colo sempre que presentes, seria só uma questão de tempo para a evolução. No entanto, com o aperfeiçoamento das técnicas do exame colposcópico demonstrou-se que na verdade nem todas as chamadas lesões matrizes evoluíram de fato para o carcinoma do colo. Tais evidências foram sucessivamente contempladas pelas classificações colposcópicas, que evoluíram para a classificação aprovada no 7º Congresso Mundial de Patologia Cervical e Colposcopia em Roma (1990) (ANEXO 2).

A interpretação correta das imagens colposcópicas é fruto da observação cuidadosa e contínua de colos alterados. Somente com a experiência adquirida através de exames sucessivos, aliada a estudos com Atlas de Colposcopia e a monitorização dos exames por colposcopistas mais experientes, poderemos tirar reais vantagens deste método. A classificação de Roma (1990) para as imagens colposcópicas permanece atual tendo como principal trunfo a colocação da presença do HPV como determinante das variáveis classificatórias. Aqui vale lembrar a sutil diferenciação entre os termos atípico e anormal a caracterizar a zona de transformação. A denominação atípica parece inapropriada, pois caracterizaria um estado precursor imediato de uma neoplasia, ao passo que o termo anormal, fora do padrão, melhor se enquadraria para abordarmos modificações epiteliais que ainda não foram definidas (BURGHARDT, 1991).

Deste modo a denominação mais adequada dentro da Classificação de Roma (1990) para os achados colposcópicos não classificados como normais, seria o de achados colposcópicos anormais ao invés de atípicos como o eram originalmente denominados nas classificações colposcópicas anteriores. A partir da descoberta destes achados e tendo sido os mesmos valorados como alterações maiores podemos inferir a presença de LAG.

A colposcopia foi critério seletivo para a inclusão das pacientes no estudo, no entanto, não utilizamos os dados colposcópicos nas revisões posteriores, dando a prioridade para a citologia nos controles tardios. Esta medida foi adotada para simular a rotina de seguimento das pacientes do Programa de Prevenção do Câncer do Colo Uterino conforme fluxograma proposto pelo Ministério da Saúde (ANEXO 1). As

pacientes depois de tratadas pela CAF nos serviços de referência secundária são reconduzidas aos ambulatórios de atendimento primário para seguimento, retornando para colposcopia apenas na vigência de alterações citológicas.

Estabelecida a concordância entre o achado citológico inicial e a colposcopia, identificando a lesão cervical e a enquadrando colposcopicamente entre as alterações maiores da classificação de Roma, objetivou-se encontrar uma forma de tratamento eficaz e prática.

O tratamento do câncer do colo uterino tem sido ao longo dos anos objeto de grandes transformações. As formas invasoras infelizmente ainda não apresentam melhoras terapêuticas substanciais. Elas permanecem sendo tratadas por cirurgias pélvicas extensas e/ou radioterapia que além de uma eficácia reduzida promovem pela sua agressividade um enorme comprometimento na qualidade de vida restante destas desafortunadas pacientes.

As grandes modificações ocorreram na abordagem das lesões precursoras, em especial no carcinoma *in situ* do colo uterino. A cirurgia de Werthein-Meigs, pan-histerectomia com linfadenectomia pélvica, e, ou, a radioterapia foram os primeiros métodos de tratamento preconizados. Com o tempo, verificou-se que essa doença não produzia metástase linfonodal, conseqüentemente, a cirurgia radical foi substituída pela histerectomia total com anexectomia bilateral. Na década de 70, como conduta padrão permanecia a histerectomia total, agora sem a retirada dos anexos, mas englobando-se a exérese de manguito vaginal. Finalmente, a abordagem cirúrgica restrita ao colo uterino passou a ganhar corpo, encontrando-se na literatura nacional descrições detalhadas da amputação cônica e da conização cervical (SALVATORE,

1974 e BARROS, 1977). Fator preponderante para a solidificação desta terapêutica é a constatação de que a conização permite que carcinomas invasores não diagnosticados previamente sejam posteriormente à sua realização, tratados corretamente através de métodos cirúrgicos ou radioterápicos complementares, o que não ocorre ao lançar-se da histerectomia como primeira opção.

Consagrada a conização cervical, também denominada de conização clássica a bisturi, como método diagnóstico e terapêutico ideal, passou-se a olhar a morbidade pós-operatória. Considerando-se a ocorrência de LAG em idades cada vez mais precoces a morbidade tardia ganhou uma grande importância. Estes dados são ressaltados em nossa casuística com os achados de um quarto de pacientes abaixo de 30 anos. A presença de um grupo de 34,8 % de pacientes nuligestas ou primíparas, desejosas de terem outra gravidez, enfatiza a necessidade de estudo de métodos cirúrgicos ainda mais conservadores do que a conização clássica. A partir da década de 80 iniciou-se a utilização da cirurgia de alta frequência (CAF) na terapêutica das lesões de alto grau do colo uterino, como método cirúrgico conservador alternativamente à conização cervical clássica.

Uma vantagem que deve ser destacada da CAF é a manutenção da fertilidade nas pacientes tratadas. O câncer do colo uterino é uma doença que acomete a jovem, na maioria das vezes com prole não constituída, merecendo portando uma avaliação cuidadosa da influência do tratamento sobre o futuro reprodutivo da mulher. Este aspecto deve ser destacado principalmente por ser freqüente a possibilidade de incompetência istmo-cervical após a conização clássica.

O exame ginecológico tardio após a realização de uma conização clássica mostra em geral um colo uterino com entrópio que dificulta a avaliação colposcópica da junção escamo colunar. Por outro lado, os colos pós-cirurgia de alta frequência em geral apresentam boas reconstituições anatômicas, resultando em JEC visíveis e adequadas para o seguimento colposcópico. A estas evidências clínicas somam-se as anteriormente apresentadas, elevando a relevância da escolha da CAF no tratamento das LAG das pacientes na menacme.

O equipamento da CAF por nós utilizado é composto de uma parte geradora de corrente alternada de alta frequência de diversos comprimentos de onda, indo de 500 KHz a 5,4 MHz. A fonte geradora produz uma mistura (*blend*) de comprimentos de ondas, que são conduzidas por um cabo até a caneta, onde é adaptada ponteira contendo alça de tungstênio. Ao atingir o tecido a passagem da corrente alternada provoca a polarização de íons (eletrólise). A polaridade da corrente muda tão rapidamente que os íons intracelulares não têm tempo suficiente para se deslocarem aos seus respectivos pólos. Os íons movem-se rapidamente para trás e para diante tentando alinhar com o campo elétrico. O intenso movimento dos íons produz calor acima da temperatura de 100° C, o que irá determinar o corte cirúrgico (WRIGHT JR., RICHART e FERENCZY, 1992).

Devido à alta frequência da corrente alternada os efeitos eletrolíticos são mínimos. Os efeitos térmicos teciduais quando a temperatura eleva-se são dependentes tanto do grau como da extensão do aumento térmico. Quando a temperatura eleva-se lentamente a água intra e extracelular evapora-se em uma escala suficientemente necessária para manter a temperatura abaixo de 100° C. O tecido é dissecado e as

proteínas presentes no tecido são coaguladas pelo calor, levando a hemostasia e morte celular sem causar destruição física do tecido.

Na CAF o tecido é aquecido a altas temperaturas rapidamente. A evaporação e a transferência de calor não mantêm o equilíbrio térmico interno, a temperatura intracelular aumenta acima de 100° C e a rápida vaporização da água intracelular provoca uma mudança brusca e acentuada do volume intracelular. Nesta temperatura haverá a vaporização dos líquidos intracelulares e extracelulares, e, como o vapor expande-se em seis vezes o volume do líquido que o originou, a pressão intracelular atinge níveis nos quais as membranas celulares são rompidas, fazendo com que seja obtida a destruição tissular necessária para um bom corte eletro-cirúrgico. Neste momento, simultaneamente ao corte cirúrgico, ocorre a hidratação pelo vapor dos tecidos circunjacentes o que em muito irá facilitar a recomposição cervical pós – cirúrgica, além de obtermos um espécime sem fulguração ou carbonização, permitindo um adequado exame anátomo-patológico. A ressecção cirúrgica deve contemplar a retirada da zona de transformação e do canal endocervical com uma profundidade mínima de 4 mm, o que permitirá a ressecção de praticamente 99 % do tecido portador de neoplasia intra-epitelial cervical (DÔRES, 1994).

O dano térmico maior ocorre no epitélio endocervical devido a sua menor espessura, o que pode ser minimizado com a alça térmica passando a pelo menos um milímetro da margem externa da lesão ou por uma pequena diminuição da potência do aparelho gerador de onda de alta frequência. Isto deve ser especialmente observado ao se realizar de forma complementar a retirada do canal endocervical com alça retangular.

Taha, Focchi, Ribalta, Stávale, Dôres e Lima (2001) alertam para os efeitos térmicos indesejáveis que podem ocorrer na CAF. São apontados como suas principais causas: o uso de potência muito elevada para a alça selecionada para a excisão; passagem da alça com movimento muito lento; interrupção da excisão antes de completá-la, motivando novos movimentos; uso de alça inadequada quer pela sua espessura ou por apresentar seu filamento carbonizado. Acreditam que em praticamente todos os casos de ressecções por cirurgia de alta frequência ocorra algum grau de dano térmico tecidual na peça cirúrgica excisada. No entanto, demonstraram que em 91 % dos casos este dano é insignificante não prejudicando a avaliação histológica do grau da neoplasia ou das margens cirúrgicas.

Em apenas um caso de nosso grupo de pesquisa inicial houve a necessidade de exclusão da paciente devido aos intensos artefatos térmicos em canal endocervical impedindo a avaliação das margens cirúrgicas.

A observação de alguns preceitos técnicos é indispensável para o sucesso da ressecção da zona de transformação através da CAF. A colposcopia realizada por colposcopista experiente é essencial para delinear precisamente a zona de transformação e confirmar o resultado citológico de neoplasia intra-epitelial cervical. Ao mesmo tempo deve-se afastar o diagnóstico de carcinoma invasor, e identificar patologias cervicais que contra-indicariam o método. São contra-indicações alterações atróficas importantes, e alterações inflamatórias e infecciosas. Estas condições foram consideradas como excludentes em nossa metodologia.

Deve-se remover toda a ZT incluindo-se uma margem adequada circunjacente ao epitélio alterado, obtendo-se uma peça cirúrgica sem artefatos térmicos e zelando para que o dano tecidual ao colo remanescente seja mínimo.

Uma outra causa importante por nós considerada em nossa amostragem de exclusão inicial de pacientes com LAG citológico constitui-se no grupo em que a JEC não era visualizada. Estas pacientes classificadas como de colposcopia insatisfatória apresentam na grande maioria das vezes a JEC a 20 mm ou menos do orifício cervical externo. Portanto, para uma técnica adequada a profundidade do cone deve alcançar 20 mm de modo a permitir a completa remoção da lesão endocervical. As mulheres com idade superior a 40 anos apresentam uma possibilidade maior de apresentar margens cirúrgicas endocervicais comprometidas assim como doença residual (CARDOSO, RIBALTA, TAHA, FOCCHI, BARACAT e LIMA, 2001). Com o aumento da idade aumenta o comprometimento das criptas glandulares pela neoplasia intra-epitelial, podendo chegar a profundidade de até 5,2 mm (ANDERSON e HARTLEY, 1980). Estes casos necessitam uma criteriosa avaliação para a decisão terapêutica que poderá pender ou para CAF, com a necessidade de complementar a cirurgia com a ressecção profunda do canal endocervical, ou conização clássica. Optamos por manter em nossa casuística as pacientes com colposcopia satisfatória independentemente da faixa de idade em que se encontravam.

No grupo de pacientes estudadas que apresentaram margens comprometidas a idade média foi de 36 anos, semelhante a idade média geral (35,5 anos). Esta semelhança leva-nos a concluir que a presença de margens comprometidas esteve

neste grupo relacionada muito mais a uma possível falha de técnica cirúrgica do que a idade.

Em alguns programas de prevenção do câncer do colo uterino, como os implementados já há alguns anos no Canadá e na Inglaterra e mais recentemente no Brasil no Programa Viva Mulher, tem-se prescindido da biópsia. Com o diagnóstico citológico e a confirmação colposcópica passa-se direto à retirada da lesão colposcopicamente evidenciável, método denominado ver e tratar (*see and treat*). Essa forma de diagnosticar / tratar é excelente arma, principalmente em países com as nossas condições sócio-econômicas. Porém, para que não caia em descrédito, seu uso deve ser criterioso e ficar restrito a serviços que possuam citopatologistas e colposcopistas devidamente capacitados. Indica-se seu emprego somente quando a citologia e a colposcopia sugerirem a presença de lesão de alto grau (WRIGHT JR., RICHART, FERENCZY, 1992; DÔRES, 1996). O baixo percentual de resultado anatomo-patológico normal (2,6%) encontrado nas peças cirúrgicas das pacientes com citologia de NIC II ou NIC III, demonstra a pertinência desta abordagem.

No que diz respeito aos resultados terapêuticos nas lesões de alto grau, é imprescindível tecer algumas considerações. Utilizando-se qualquer método cirúrgico conservador, como conização clássica a bisturi ou cirurgia de alta frequência, em quase um quarto dos casos, pode-se observar lesão residual comprometendo as margens cirúrgicas. Figueiredo, Gontijo, Derchain, Nakano, Teixeira e Martinez (2002) observaram números próximos a 50 % de comprometimento das margens, significativamente maiores que os que observaram nas conizações clássicas. Porém, o aprimoramento técnico leva a um índice gradativamente menor de margens

comprometidas, tornando-o aceitável dentro do contexto geral quando analisamos as vantagens inerentes à cirurgia de alta frequência (CÚRCIO JR., ANDRADE, TIZZOT, 1998). Na nossa amostragem, que reflete diferentes períodos de aperfeiçoamento técnico, observamos uma sensível redução do comprometimento das margens cirúrgicas das peças operatórias a partir do primeiro ano de observação, permitindo um percentual médio final de 30,7% de comprometimento das margens.

Com o intuito de diminuir a possibilidade de se deixar lesão residual Murata, Nisid, Pereyra, Ramires, Piatto e Pinotti (1998) sugeriram o que denominaram de “excisão eletrocirúrgica com alça dirigida”, que consiste basicamente na avaliação colposcópica intraoperatória da peça cirúrgica e do colo remanescente. Havendo comprometimento da margem cirúrgica a complementação cirúrgica é realizada de imediato. Esta técnica levou a obtenção de 94,3 % de margens livres de neoplasia no exame histológico. No entanto, como descreveremos a seguir, este aprimoramento técnico não é fundamental pois o impacto inicial de um percentual elevado de margens cirúrgicas comprometidas não diminui a eficiência final do tratamento proposto. O seguimento das pacientes com margens comprometidas no nosso estudo mostrou ser este achado o de menor valor preditivo da persistência de lesão quando comparado à citologia e à pesquisa viral por captura híbrida.

A não detecção tardia de doença residual pode ser justificada de duas formas: uma inerente ao ato operatório e, outra, pelas alterações biológicas do processo de cicatrização. É parte integrante das técnicas cirúrgicas de conização ou ressecção da zona de transformação, a cauterização ou fulguração hemostática do leito cirúrgico e

da borda ectocervical, levando ao desaparecimento de possíveis focos residuais da doença.

A justificativa biológica foi detalhadamente revista e debatida na tese de Dôres (1996). Vannagell, Parker, Hicks (1976) e White, Cooper e Willians (1991) sugeriram que a retirada da maior porção do epitélio anormal permitiria que o restante fosse destruído pelos mecanismos imunológicos do hospedeiro. Por sua vez, a associação direta entre o número de células inflamatórias no colo e a regressão espontânea foi referida por White, Macatol e Josef (1992).

A conduta terapêutica frente a margens comprometidas até hoje é controversa. Indica-se desde a complementação terapêutica pela histerectomia total ou reconização até o simples acompanhamento das pacientes (AHLGREN, INGEMARSSON, LINDBERG, NORDQVIST, 1975; RIEPER e FONSECA, 1978; BUXTON, LUESLEY, EVANS, JORDAN, 1987; DÔRES, 1996). O fluxograma do Programa Viva Mulher do Ministério da Saúde (ANEXO 1) impõe a realização de colposcopia imediata frente ao resultado anátomo-patológico de margens comprometidas, podendo levar à nova CAF desnecessária. No nosso seguimento das 35 pacientes com margens comprometidas observamos apenas em duas alterações um ano após a CAF, correspondendo a 5,7 %.

No estudo prospectivo de 214 pacientes com lesões de alto grau submetidas à cirurgia de alta frequência, Dôres (1996) não encontrou diferença estatística na resposta ao tratamento entre as pacientes com margens comprometidas que foram reoperadas e aquelas em que se fez só seguimento. Neste último grupo, onde a única

conduta foi o seguimento, encontrou 72,0% de ausência de lesão residual no seguimento cirúrgico tardio.

Analisando isoladamente a idade das pacientes, Dôres (1996) observou que o resultado terapêutico na menopausa independe do comprometimento ou não das margens e de possível terapia complementar, sendo significativamente pior do que o observado no menacme. Isso mostra que a pós-menopausa, isoladamente, configura-se como fator de má evolução. Para explicar-se esse achado, aventou-se dois fatores que agiriam sinergicamente: a prolongada persistência da infecção pelo HPV e a diminuição da resposta imunológica local.

No grupo em que observamos persistência de lesão cervical um ano após a CAF a idade média foi de 36,5 anos, com todas mantendo ciclos menstruais regulares.

A obtenção de laudo histológico de margens cirúrgicas livres nem sempre apontam para a erradicação da doença. Phelps, Ward, Sziget II, Bowland e Mayer (1994) relataram o achado de doença residual em 22% das pacientes que tiveram diagnóstico histológico de cones com margens livres. Na nossa casuística encontramos a persistência de lesão em 5% das margens livres.

Somando-se estas evidências clínicas com a já relatada potencialização do processo imunológico local após a cirurgia, pode-se concluir que o re-tratamento imediato de pacientes com margens comprometidas se caracterizaria em um supertratamento. Ressalta-se mais ainda que, além de inadequada, a conduta agressiva imediata pode conduzir à esterilidade por alterações estruturais e anatômicas importantes da cérvix (BUXTON, LUESLEY, EVANS, JORDAN, 1987;

COPPLESON, ATKINSON, DALRYMPLE, 1992; SHAFI, DUNN, BUXTON, FINN, JORDAN, LUESLEY, 1993; PRENDIVILLE, 1995).

Em relação à ocorrência de câncer invasor posteriormente ao tratamento do carcinoma *in situ* do colo uterino, Dôres (1996) revendo a literatura faz referência a sua existência após o uso de qualquer método terapêutico, com seu diagnóstico ocorrendo depois de oito meses até 15 anos do tratamento das lesões intra-epiteliais. A possibilidade de se tratar de recidiva ou nova doença fica interrogada. Na verdade, o fundamental é a interpretação de que as pacientes portadoras de lesões intra-epiteliais de alto grau, independentemente do tratamento realizado, devem ser consideradas sempre de alto risco para o desenvolvimento da lesão invasora. Paraskevaidis, Lolis, Koliopoulos, Alamanos, Fotiou e Kitchener (2000) apontam como causas de falha de tratamento, em pacientes com margens cirúrgicas livres, a possível presença de lesões satélites por HPV. A detecção da presença da viral no pós-operatório implicaria num maior risco de falha do tratamento. Na atualidade a maioria dos autores concorda que a excisão incompleta da neoplasia intra-epitelial cervical merece um seguimento cuidadoso, mas não um re-tratamento imediato (FIGUEIREDO, GONTIJO, DERCHAIN, NAKANO, TEIXEIRA e MARTINEZ, 2002).

Encontramos no nosso estudo entre as pacientes com citologia alterada, após um ano, quatro mulheres com margens cirúrgicas livres e duas mulheres com margens cirúrgicas comprometidas, o que confirma a fragilidade da utilização deste dado como valor prognóstico. Conclusivamente podemos demonstrar a insatisfatoriedade do critério de comprometimento ou não de margens cirúrgicas como principal indicativo da conduta a ser tomada após a CAF. O desenvolvimento de novas formas de

seguimento que venham a preencher a lacuna deixada pelos achados histológicos controversos de comprometimento de margens cirúrgicas deve ser aprimorado.

Os exames morfológicos como a citologia e a histologia apresentam incontestáveis limitações como indicadores preditivos da doença invasiva. Os métodos morfológicos não detectam a partícula viral propriamente dita, o que só é possível através da microscopia eletrônica. Igualmente não definem o tipo de HPV, se de alto ou baixo risco. São limitações inerentes ao método. A utilização de um método mais específico torna-se necessária, permitindo a diferenciação do material genético destes vírus, o que só é possível através de métodos moleculares.

Os métodos moleculares baseiam-se essencialmente no princípio de hibridização de sondas específicas contendo os tipos de HPV a serem pesquisados (SCHIFFMAN, 1992B). Entende-se por sondas seqüências nucleotídicas conhecidas de RNA ou DNA de filamentos simples que apresentam complementaridade ao genoma viral. O princípio da hibridização baseia-se na capacidade que uma molécula de DNA, constituída de duplo filamento tem para se ligar quando desnaturada, tornando-se molécula constituída de um filamento único, a outros fragmentos ou moléculas de DNA ou RNA complementar, formando híbridos de DNA – DNA ou DNA – RNA.

O método de detecção viral pela captura híbrida é o método mais utilizado em diagnóstico clínico, com a propriedade de ser o único quantitativo e que não apresenta limitações como os demais métodos de hibridização molecular (LÖRINCZ, 1996).

Captura Híbrida é um ensaio de hibridização com amplificação de sinal e captura de híbridos em microplaca por anticorpos monoclonais, aderidos a uma fase

sólida, e detecção por quimioluminescência dando a leitura em RLU (unidades de luz relativa). A quantidade de DNA- HPV é diretamente proporcional à intensidade de luz emitida. São utilizadas sondas de RNA na detecção de DNA-HPV para formação dos híbridos. Estas sondas têm 8.000 pb que correspondem a toda extensão do genoma viral, permitindo a ligação de um segundo anticorpo conjugado com múltiplas moléculas de fosfatase alcalina que reconhece pequenas seqüências no híbrido RNA sonda-DNA, fazendo desta maneira que milhares destes anticorpos conjugados se liguem a um único híbrido de RNA-DNA, constituindo a fase de amplificação do sinal. Estas sondas de RNA são mais específicas permitindo trabalhar em condições de alta estringência, com pareamento perfeito dos pares de base. São mais estáveis, evitando reações paralelas como o re-anelamento de sonda que geraria resultados falsos negativos.

A descoberta das lesões intra-epiteliais cervicais, somadas ao conhecimento da oncogenicidade viral, e às circunstâncias que envolvem a persistência e progressão das lesões, devem se constituir nos principais objetivos do controle do câncer do colo. Não persistem dúvidas de que as lesões de alto grau são as verdadeiras precursoras do câncer invasor, por isso devem ser tratadas sempre. No entanto, alguns autores mostram que o fator principal para a compreensão do desenvolvimento das lesões estaria relacionado à atividade viral do HPV.

A oncogênese é um processo multifatorial com acúmulo de eventos que irão interferir com as funções essenciais da célula. Este processo tem uma progressão relativamente lenta. Portanto, é bastante razoável assumir medidas para controlar tais infecções e detectá-las da forma mais precoce possível.

É oportuno ressaltar que apenas infecções virais persistentes do epitélio cervical desencadeariam a oncogênese cervical (FRANCO, 1996). Somando-se a este fator, os estudos epidemiológicos virais demonstram que o denominador comum do potencial oncogênico das lesões cervicais é a presença dos tipos virais oncogênicos. A persistência da infecção viral, em especial dos tipos 16 e 18, é o fator predominante para a incidência de lesões de alto grau (SCHLECHT, KULAGA, ROBITAILLE, FERREIRA, SANTOS, MIYAMURA, FRANCO, ROHAN, FERENCZY, VILLA e FRANCO, 2001).

Elaboradas nos centros de referência desta pesquisa, destacamos duas teses que se embrenharam no caminho para a compreensão efetiva da participação viral no carcinoma do colo uterino através da pesquisa do HPV pela captura híbrida. A primeira, demonstrou a presença de HPV de tipos oncogênicos em 90 % das lesões de baixo grau (CÚRCIO JR., 2000). Os dados encontrados revelam a importância destes agentes ao mesmo tempo em que mostram que os tipos de HPV considerados não oncogênicos, pouca ou nenhuma importância apresentam para o estudo do câncer da cérvix. O segundo estudo destacado mostrou a prevalência de 94,5 % de HPV do tipo oncogênico nas lesões de alto grau histológico (ANDRADE, 2000). Demonstrou ainda uma alta média numérica da carga viral que foi relacionada a variáveis epidemiológicas como o início de atividade sexual com idade acima de 20 anos e nuliparidade ou primiparidade. O autor, ao encontrar variáveis epidemiológicas diversas das que normalmente são consideradas na literatura médica mundial, justificou que a importância maior relacionada a estas variáveis estaria na presença de

HPV e sua alta carga viral determinando o desenvolvimento das NIC, mesmo em populações consideradas inicialmente como de menor risco.

No nosso estudo ressaltamos o resultado inicial negativo da captura híbrida em sete pacientes selecionadas com LAG citológica. Destas, em apenas uma foi encontrado LAG no anatomo-patológico. Nenhuma delas demonstrou a persistência de lesão após a CAF. Todos os casos que apresentaram alteração citológica após um ano apresentavam determinações virais iniciais positivas.

A possibilidade da detecção viral no pós-operatório tardio representar uma nova infecção e não falha do tratamento é remota (PARASKEVAIDIS, KOLIOPOULOS, ALAMANOS, MITSI, LOLIS e KITCHENER, 2001).

Dados conclusivos da importância da detecção viral foram apresentados por Ylitalo, Sorensen, Josefsson, Magnusson, Andersen, Ponten, Adami, Gyllensten, e Melbye (2000) ao analisarem através de metodologia de PCR para detecção viral esfregaços antigos de citologia oncológica de Papanicolaou de mulheres que apresentaram carcinoma *in situ*. Foram analisados esfregaços citológicos obtidos até 26 anos antes do diagnóstico de NIC III. Mulheres com alta carga viral para o HPV tipo 16 apresentavam já uma década antes um risco relativo de apresentarem carcinoma *in situ* do colo uterino, 30 vezes maior quando comparadas com as HPV negativas. No grupo de mulheres que apresentavam alta carga viral antes dos 25 anos, 25% desenvolveram carcinoma *in situ* dentro do período de 15 anos. Os dados demonstram que a infecção viral persistente é um dos pré-requisitos mais significativos para o desenvolvimento da doença, e, provavelmente, a carga viral elevada seja um dos principais fatores envolvidos na perpetuação viral.

Confrontada a idéia que originalmente perdurava de que o estudo das margens cirúrgicas pós-conização ou CAF demonstrando ausência de doença residual seria o suficiente para indicar a cura definitiva, o passo contínuo foi determinar-se a influência do tratamento por CAF na carga viral apresentada pelas pacientes com lesões de alto grau, relacionando-o com o seguimento pós-operatório. A principal preocupação foi a de tentar-se estabelecer critérios mais exatos para atestar o controle definitivo da neoplasia intraepitelial cervical.

Neste momento dois pontos devem ser considerados. Primeiro, a conclusão inequívoca de que o laudo histológico de excisão incompleta da neoplasia intraepitelial cervical, demonstrada pelo comprometimento histológico das margens cirúrgicas, não equivale à doença residual. A excisão incompleta ocorre com maior freqüência nas lesões extensas e com envolvimento do canal endocervical. No entanto, a destruição térmica das margens após a excisão com a fulguração hemostática, e a resposta inflamatória cicatricial da hospedeira, criam uma margem extra de segurança (MURDOCH, MORGAN, LOPES e MONAGHAN, 1992).

Por último, como anteriormente referimos, vários pesquisadores mostraram inoportunas e inesperadas recidivas de lesões do tecido escamoso, quer no colo residual, ou na cúpula vaginal em pacientes com margens cirúrgicas livres. Shafi, Chenoy, Buxton e Luesley (1992) relatam um caso de carcinoma cervical invasor dois anos após a cirurgia de alta freqüência com citologia e colposcopia normais seis meses após a cirurgia. Apesar da possibilidade de existência de um alto percentual de comprometimento de margens cirúrgicas após a CAF já está bem demonstrado que na

sua grande maioria estas pacientes não vão apresentar lesões residuais nos seguimentos tardios.

A citologia mostrou-se inferior à colposcopia no seguimento das pacientes tratadas conservadoramente para o carcinoma *in situ* cervical. Flannelly, Langhan, Jandial, Mann, Campbell e Kitchener (1997) ao preconizarem seguimentos de até seis anos após a cirurgia de alta frequência, encontraram entre 59 mulheres com esfregaços cervicais pós-conização normais, 28 com colposcopias anormais posteriormente comprovadas como decorrentes da efetiva persistência da neoplasia intraepitelial cervical. O tratamento conservador do carcinoma *in situ* do colo uterino, incluindo-se vaporização a laser, conização clássica, criocauterização e cirurgia de alta frequência, mostrou reduzir em 95 % a incidência de carcinoma invasor nos primeiros oito anos após o tratamento. No entanto, estes grupos de pacientes tratadas, mesmo com um seguimento longo e cuidadoso, têm uma taxa de risco cinco vezes maior de desenvolver a doença invasiva do que a população geral, risco este que não se reduz com o passar dos anos (SOUTTER, LOPES, FLETCHER, MONAGHAN, DUNCAN, PARASKEVAIDIS e KITCHENER, 1997).

Paraskevaidis, Lolis, Koliopoulos, Alamanos, Fotiou e Kitchener (2000) ressaltam como sendo três os principais fatores de risco da recorrência da neoplasia intraepitelial cervical após cirurgia de alta frequência com margens cirúrgicas livres: idade superior a 40 anos, presença de comprometimento glandular e presença de lesões satélites. Estas condições estão relacionadas à manutenção de reservatórios de células anormais no tecido glandular que invadiriam a nova zona de transformação. Os

pesquisadores concluem que o marcador mais sensível desta doença residual oculta é a detecção de HPV. Ele é o melhor indicativo para a falha terapêutica.

No nosso estudo determinamos o prazo de quatro meses para a revisão cirúrgica, período suficiente para que as alterações reparativas definam o resultado terapêutico final. Ante a hipótese de que a persistência do HPV após a completude do processo cicatricial, em especial havendo a persistência de alta carga viral traduzir-se-ia no fator de prognóstico mais importante para se estabelecer um critério de cura da lesão, voltamos nossa pesquisa para a pesquisa antes e depois de desencadeado este processo. Selecionamos o método de captura híbrida para pesquisa viral por ser considerado o mais efetivo tanto para a detecção do HPV como de sua carga viral (REID e LORINCZ, 1995). O encontro de cepas oncogênicas em altas concentrações indicaria a probabilidade de recidiva (HO, BURK, KLEIN, KADISH, CHANG, PALAN, BASU, TACHEZY, LEWIS e ROMNEY, 1995).

Além da constatação do grande número de negatização viral após a realização da CAF, não encontramos variáveis significativas da carga viral. Observamos que entre as pacientes que permaneceram com citologia alterada após um ano da CAF, 33,3% haviam obtido resultados citológicos normais em 4 meses, resultados semelhantes quando a variável estudada foi a presença de HPV no mesmo período, contra 66,6 % quando o critério utilizado foi o de margens livres.

Portanto, para fins de traçarmos um prognóstico mais seguro, concluímos que somente a utilização da citologia aliada à pesquisa viral irá demonstrar as pacientes com a maior possibilidade de terem obtido a cura definitiva da LAG após a CAF. Nos casos por nós observados com alterações celulares persistentes em um ano, em apenas

dois deles tanto a citologia no quarto mês como a pesquisa viral foram indicativos simultâneos da persistência da lesão. Nos demais casos houve uma interessante alternância de um ou de outro método indicando a provável persistência da lesão.

A observação após a cirurgia no prazo de um ano mostrou ser a mais adequada. No seguimento de um ano observamos somente um caso de LAG, os demais permaneceram com atipias citológicas, não havendo nenhum caso de carcinoma invasor neste período. Este fato já havia sido demonstrado na tese de DÔRES (1996), que, com um seguimento médio de 18,8 meses, não encontrou nenhum caso de lesão invasora. A avaliação pós-CAF entre quatro e seis meses apresentaria o potencial de induzir ações propedêuticas ou terapêuticas desnecessários. Racionalizando-se o fluxo para o seguimento da paciente com LAG submetida a CAF, impõem-se um seguimento estendido para um ano, o que sem dúvida alguma irá resultar em uma grande diminuição de custo operacional ao nível de saúde pública, com a redução de citologias, colposcopias, e até mesmo novas cirurgias indicadas intempestivamente.

Frente às evidências aqui demonstradas propomos o desenho de um novo fluxograma para as alterações cervicais delineado no ANEXO 7. Este fluxo parte do reconhecimento de que o estudo das margens cirúrgicas são inadequadas para o seguimento pós-CAF e que somente aliando-se as modernas conquistas tecnológicas, tanto da citologia como da pesquisa viral, podemos de fato detectar a paciente com risco real de desenvolver carcinoma do colo uterino. A conveniência do seu uso assim como a determinação do momento mais adequado para revisão das pacientes

portadoras de LAG e tratadas por CAF deverá se constituir numa meta a ser desenvolvida.

Da mesma forma, podemos conceber que o uso da citologia concomitantemente ao teste de Captura Híbrida ®, já consagrada pelo *Food and Drug Administration* (FDA, 2003), é a metodologia mais eficaz. A idade de 30 anos, proposta como limite para não incluir as mulheres com primo –infecção por HPV, assemelha-se com as idades das nossas pacientes com lesões persistentes após uma ano, idades que estiveram em todos os casos acima de 31 anos. A paciente portadora de citologia normal, concomitantemente com ausência de detecção viral, provavelmente nos autorize a aplicar o protocolo da Organização Mundial de Saúde, corrigindo-se, no entanto inicialmente a revisão para 12 meses, até que se obtenham maior números de casos, e não três anos como preconizado, (ANEXO 7).

A atenção destacada para as mulheres que foram portadoras de lesão de alto grau dentro de um novo fluxograma que ao mesmo tempo contemple os avanços científicos atuais aliados, à necessidade de otimização dos custos em saúde pública, desponta como a nova fronteira na compreensão da oncogênese cervical uterina e certamente merecerá novos e definitivos estudos.

6 CONCLUSÕES

- O estudo histológico das margens cirúrgicas da peça obtida na cirurgia de alta frequência demonstrou ser inadequado no sentido de predizer a recorrência da neoplasia intra-epitelial cervical.

- A persistência após quatro meses da cirurgia de alta frequência do HPV oncogênico, determinada pela captura híbrida, revelou-se superior à citologia coletada no mesmo período como valor preditivo positivo das alterações celulares tardias.

- Os achados de alterações citológicas, assim como a positividade da presença viral, quatro meses após a cirurgia de alta frequência, quando analisados separadamente, falharam na detecção das pacientes que viriam a apresentar anormalidades citológicas um ano após o tratamento.

- Podemos considerar como tendo obtido o controle da doença cervical apenas as pacientes que apresentaram no seguimento pós-cirúrgico de quatro meses, tanto a citologia normal como a pesquisa viral, negativas.

- O fluxograma do manejo das pacientes com neoplasia intra-epitelial cervical pode ser simplificado a partir da observação da performance clínica em predizer a ausência ou recorrência da doença, da associação entre citologia e pesquisa viral de HPV por captura híbrida.

REFERÊNCIAS

AHLGREN, M.; INGEMARSSON, I.; LINDBERG, L.G.; NORDQVIST, S.R.B. Conization as treatment of carcinoma *in situ* of the uterine cervix. **Obstet.Gynecol.**, New York, v. 46, p. 135 – 140, 1975.

ANDERSON, G.H.; BOYES, D.A.; BENEDET, J.L.; LE RICHE, J.C.; MATISIC, J.P.; SUEN, K.C.; WIRTH, A.J.; MILLNER, A.; BENNETT, O.M. Organization and results of the cervical cytology screening programme in British Columbia, 1955-85. **Br. Med J.** London, v. 296, n.6627, p. 975 – 978, 1988.

ANDERSON, M.C.; HARTLEY, R.B. Cervical crypt involvement by intraepithelial neoplasia. **Obstet. Gynecol.** New York, v. 55, p. 546 – 550, 1980.

ANDRADE, C.S. **Prevalência do Papilomavírus Humano do tipo oncogênico nas lesões de alto grau histológico do colo uterino.** Curitiba, 2000. 93p. Dissertação (Mestrado). Instituto de Pesquisas Médicas, Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, Faculdade Evangélica de Medicina do Paraná.

ANDRADE, C.S; CÚRCIO, L.R; TIZZOT, E.L.A; CHUERY, A. C.S.; RIBEIRO, R.C. Análise da coleta citológica em lâmina única por 3 categorias de profissionais da área da Saúde. CONGRESSO BRASILEIRO DE PATOLOGIA DO TRATO GENITAL INFERIOR E COLPOSCOPIA, 11., 1998, Brasília. **Resumo de Temas Livres...** Brasília: sn., 1998. p.16

ARAÚJO, S.R. **Citologia e Histologia Básicas do Colo Uterino para Ginecologistas:** uma sessão de slides. Curitiba: VP, 1999.100 p.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 14724:** informação e documentação – trabalhos acadêmicos – apresentação. Rio de Janeiro, ago., 2002.

BARROS, P. Amputação Cônica de Colo – ca “*in situ*”. *In:* ————. **Atlas de Operações Ginecológicas.** 2.ed. São Paulo: Sarvier, 1977. p.468 – 471.

BARTON, S.E.; MADDEN P.H.; JENKIN, J. The effect of smoking on cervical epithelial immunity: A mechanism for neoplastic change? **Lancet.** London, v.2, n.8612, p. 652 – 654, 1988 .

BERNARD, H.U.; CHAN, S.Y.; MANOS, M.M.; ONG, C.K.; VILLA, L.L.; DELIUS, H.; PEYTON, C.L.; BAUER, H.M.; WHEELER, C.M. Identification and assessment of known and novel human papillomaviruses by polimerase chain reaction,

restriction digestion fingerprinting, nucleotide sequence, and phylogenetic algorithms. **J.Infect.Dis.** Chicago, v.170, p.1077 – 1085, 1994.

BLOMFIELD, P.I.; BUSTON, J.; DUNN, J.; LUESLEY, D.M. Pregnancy outcome after large loop excision of the cervical transformation zone. **Am.J.Obstet.Gynecol.** Saint Louis, v.169, p. 620 – 625, 1993.

BORNSTEIN, J.; SCHWARTZ, J.; PERRI, A.; HARROCH, J.; ZARFATI, D. Tools for post LEEP surveillance. **Obstet.Gynecol. Surv.** Baltimore, v.59, n.9, p.663 – 668, 2004.

BOSCH, F.X.; MANOS, M.M.; MUNOZ, N.; SHERMAN, M.; JANSEN, A.M.; PETO, J.; SCHIFFMAN, M.H.; MORENO, V.; KURMAN, R.; SHAH, K.V. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. **J. Natl. Cancer Inst.** Bethesda, v.87, n.11, p. 796 – 801, 1995.

BOZA, E.J.; FISCHER, R.M.; ANDRADE, C.S.; CURCIO JR, L.R.; TIZZOT, E.L.A. O impacto de um programa de grande abrangência para a prevenção do câncer cervical. CONGRESSO BRASILEIRO DE PATOLOGIA DO TRATO GENITAL INFERIOR E COLPOSCOPIA, 12, 2001. Curitiba. **Anais ...** Curitiba: s.n., 2001A.. p.89

BOZA, E.J.; FISCHER, R.M.; ANDRADE, C.S.; CURCIO JR, L.R.; TIZZOT, E.L.A. Análise de 1.511.410 citologias oncóticas de Papanicolaou do Programa de Prevenção do Câncer do Colo Uterino do Estado do Paraná. CONGRESSO BRASILEIRO DE PATOLOGIA DO TRATO GENITAL INFERIOR E COLPOSCOPIA, 12., 2001, Curitiba. **Anais ...** Curitiba: s.n., 2001B. p.89

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Ary Frauzino para Pesquisa e Controle do Câncer. Instituto Nacional de Câncer. **Viva Mulher** : Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo Uterino. Rio de Janeiro, 1997. 76 p.

—————. —————. Instituto Nacional de Câncer – INCA. **Estimativas da incidência e mortalidade por câncer.** Rio de Janeiro, 2001. 83p.

—————. Sociedade Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia. Ministério da Saúde. Secretarias de Políticas de Saúde **Recomendações para o Programa Nacional de Combate ao Câncer do Colo do Útero: Cirurgia de Alta Frequência para o Tratamento das Lesões Pré – Invasoras do Colo do Útero.** Brasília, 1998. 30p.

BURGHARDT, E. Terminology colposcopy. *In:* —————. **Colposcopy cervical pathology:** textbook and atlas. New York : Theme Medical, 1991. p.134 – 137.

BURGHARDT, E.; GIRARDI, F. Conization of the uterine cervix. In: NICHOLS, D.H. **Gynecologic and Obstetrics Surgery**. St. Louis: Mosby-Year Book, 1993. p. 264 – 272.

BUTTERWORTH, C.E.; HATCH, K.D.; MACALUSO, M.; COLE, P.; SAUBERLICH, H.E.; SOONG, S.J.; BORST, M.; BAKER, V.V. Folate deficiency and cervical dysplasia. **JAMA**. Chicago, v.267, n.4, p. 528-533, 1992.

BUXTON, E.J.; LUESLEY, D.M.; EVANS, W.T.; JORDAN, J.A. Residual disease after cone biopsy: completeness of excision and follow up cytology as predictive factors. **Obstet.Gynecol.** New York, v.70, p. 529 – 531, 1987.

CARDOSO, M.S.; RIBALTA, J.C.L.; TAHA, N.S.A.; FOCCHI, J.; BARACAT, E.C.; LIMA, G.R. Resultado da cirurgia com alça de alta frequência e localização colposcópica da área com atipia ectocervical. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.** Rio de Janeiro, v. 23, n.6, p. 349 – 354 , 2001.

CARVALHO, N.S.; PIAZZA, M.J.; COLLAÇO, L.M; CHUERY, A.C.S.; UTIDA, G.M.; SCHWARZ,R.; SCHWARZ JR, G. Citologia Oncótica. Qual a Metodologia ideal de coleta? **Femina**. Rio de Janeiro, v.30, n.1, p. 9-12, 2002.

CECCHINI, S.; CAROZZI, F.; CONFORTINI, M.; ZAPPA, M.; CIATTO, S. Persistent human papilloma virus infection as na indicator of risk of recurrence of high-grade cervical intraepithelial neoplasia treated by the loop electrosurgical excision procedure. **Tumori**. Milano, v.90, n.2, p. 225 – 228, 2004.

CHAO, A.; LIN, C.T.; HSUEH, S.; CHOU, H.H.; CHANG, T.C.; CHEN, M.Y.; LAI CH. Usefulness of human papillomavirus testing in the follow-up of patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia after conization. **Am. J. Obstet. Gynecol.** Saint Louis, v.190, n.4, p.1046 – 1051, 2004.

CHUA, K.L.; HJERPE, A. Persistence of human papillomavirus (HPV) infections preceding cervical carcinoma. **Cancer**. Philadelphia, v.77, n.1, p.121– 127, 1996.

COLLAÇO, L. M. **Monitoramento externo da qualidade em citopatologia cérvico-vaginal**. Curitiba, 2002. 132p. Tese (Doutorado). Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

COPPLESON, M.; ATKINSON, K.H.; DALRYMPLE, F.C. Cervical squamous and glandular intraepithelial neoplasia: clinical features and review of management. In: COPPLESON, M.; MONAGHAN, J.M.; MORROW, C.P.; TATTERSALL, M.H.N. **Gynecologic Oncology**. 2.ed. Hong Kong: Churchill Livingstone, 1992. p. 571 – 607.

COPPLESON, M.; PIXLEY, E.; REID, B. **Colposcopia**. Barcelona: Toray, 1974. 332p.

COX, J.T. Clinical role of HPV testing. *In*: LÖRINCZ, A.; REID, R. **Obstetrics and Gynecology Clinicas of North America: Human papillomavirus II**. Philadelphia: W. B. Saunders, 1996. p. 811- 851.

COX, J.T. Management of women with cervical cancer precursor lesions. *In*: LÖRINCZ, A.; REID, R. **Obstetrics and Gynecology Clinicas of North America: Human papillomavirus II**. Philadelphia : W. B. Saunders, 1996. p. 787 – 816.

COX, J.T. Epidemiologia da neoplasia intra-epitelial cervical : papel do papilomavírus humano. *In*: JONES III, H.W. **Neoplasia Intra – Epitelial Cervical**. Rio de Janeiro : Interlivros, 1995. v.1, p.1 – 37.

CÚRCIO JR, L.R. **O papel do HPV nas lesões citológicas de baixo grau**: correlação entre tipo e carga viral, dados epidemiológicos e gravidade das lesões colposcópicas. Curitiba, 2000. 129p. Dissertação (Mestrado). Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

CÚRCIO JR., L.R.; ANDRADE, C.S.; TIZZOT, E.L.A. Avaliação de 463 casos de cirurgia de alta frequência com o método “ver e tratar” em lesões de alto grau, no período de jan. 96 a julho 98. CONGRESSO BRASILEIRO DE PATOLOGIA DO TRATO GENITAL INFERIOR E COLPOSCOPIA, 11., Brasília, 1998. **Resumo de Temas Livres...**, Brasília : s.n., 1998. p.17.

DE PALO, G. **Colposcopia e Patologia do Trato Genital Inferior**. Rio de Janeiro: Medsi., 1993. 435 p.

DIGENE. **Hybrid Capture II HPV Test**. Catalog N.: 5101 – 1096IVT. Gaithersburg: Digene Corporation, 2001. 14p.

DÔRES, G.B. **Cirurgia de Alta Frequência no tratamento de neoplasia intra-epitelial grau III do colo uterino**. São Paulo, 1996. 85p. Tese (Doutorado). Escola Paulista de Medicina. Universidade Federal de São Paulo.

DÔRES, G.B. **HPV na Genitália Feminina** : Manual e Guia Prático de Cirurgia de Alta Frequência. São Paulo: Multigraf Editora, 1994. 109 p.

FDA NEWS. **FDA approves expanded use of HPV test**. Disponível em: <http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2003/new00890.html>. Acesso em: 31.03.03.

FERENCZY, A.; JENSON, A.B. Tissue effects and host response. The key of the rational triage of cervical neoplasia. *In: LÖRINCZ, A.; REID, R. **Obstetrics and Gynecology Clinicas of North America: Human papillomavirus II.** Philadelphia : W. B. Saunders, 1996. p.759-782.*

FIGUEIREDO, P.G.; GONTIJO, R.C.; DERCHAIN, S.F.M.; NAKANO, F.Y.; TEIXEIRA, J.C.; MARTINEZ, E.Z. Carcinoma microinvasor no cone pós-biopsia dirigida compatível com NIC 3. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.** Rio de Janeiro, v.24, n.1, p. 37– 43, 2002.

FISCHER, R.M.; JIMENEZ, E.J.B.; ANDRADE, C.S.; TIZZOT, E.L.A.; CÚRCIO JR., L. Sistematização da coleta para exames preventivos de câncer de colo no Estado do Paraná. CONGRESSO BRASILEIRO DE PATOLOGIA DO TRATO GENITAL INFERIOR E COLPOSCOPIA, 11., Brasília, 1998. **Resumo de Temas Livres...**, Brasília : s.n., 1998. p.58.

FLANNELLY, G.; LANGHAN, H.; JANDIAL, L.; MANN, E.; CAMPBELL, M.; KITCHENER, H. A study of treatment failures following large loop excision of the transformation zone for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. **Brit. J. Obstet. Gynaecol.** Osney, v.104, n.6, p. 718–722, 1997.

FRANCESCHI, S. The IARC commitment to cancer prevention: the example of papillomavirus and cervical cancer. **Recent Results Cancer Res.**, Heidelberg, v.166, p. 277 – 297, 2005.

FRANCO, E.L. Epidemiology of anogenital warts and cancer. *In: LÖRINCZ, A.; REID, R. **Obstetrics and Gynecology Clinicas of North America: Human papillomavirus I.** Philadelphia : W. B. Saunders, 1996. p. 597 – 623.*

—————; VILLA, L.L.; RUIZ, A.; COSTA, M.C. Transmission of cervical human papillomavirus infection by sexual activity: differences between low and high oncogenic risk types. **J. Infect. Dis.** Chicago, v.172, n.3, p. 756 – 763, 1995.

GAARENSTROOM, K.N.; MELKERT, P.; WALBOOMERS, J.M.M.; VAN DEN BRULE, A.J.; VAN BOMMEL, P.F.; MEYER, C.J.; VOORHARST, F.J.; KENEMANS, P.; HELMERHORST, T.J. Human papilomavirus DNA genotypes: prognostic factors for progression of cervical intraepithelial neoplasia. **Int. J. Gynecol. Cancer.** Cambridge, v.4, n.2, p. 73 – 78, 1994.

HAGEN, B.; SKJELDESTAD, F.E. The outcome of pregnancy after CO₂ laser conization of the cervix. **Brit.J.Obstet.Gynaecol.** Osney, v.100, p.717–720, 1993.

HERNADI, Z.; SZOKE, K.; SAPY, T.; KRASZNAI, Z.T.; SOOS, G.; VERESS, G.; GERGELY, L.; KONYA, J. Role of human papillomavirus (HPV) testing in the follow-up of patients after treatment for cervical precancerous lesions. **Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.** Amsterdam, v.118, n.2, p. 229 – 234, 2005.

HO, G.Y.F.; BURK, R.D.; KLEIN, S.; KADISH, A.S.; CHANG, C.J.; PALAN, P.; BASU, J.; TACHEZY, R.; LEWIS, R.; ROMNEY, S. Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia. **J.Natl.Cancer.Inst.** Bethesda, v.87, p.1365 – 1371, 1995.

HODINKA, R.L. The clinical utility of viral quantification using molecular methods. **Clin.Diagn. Virol.** Amsterdam, v.10, p. 25 – 47, 1998.

HOWLEY, P.M. *Papillomavirinae: the viruses and their replication.* In: FIELDS, B.N.; KNIPE, D.M.; HOWLEY, P.M. **Fields – Virology.** 3.ed. Lippincot: Raven, 1996. p. 2045 – 2076.

INSTITUTO Nacional de Câncer. Disponível em: <http://www.inca.org.br>. Acesso em: 10.03.03.

JOHNSON, N.; KHALILI, M.; HIRSCHOWITZ, L.; RALLI, F.; PORTER, R. Predicting residual disease after excision of cervical dysplasia. **Brit. J. Obstet. Gynaecol.** Osney, v.110, p. 952 – 955, 2003.

JONES, M.; SINGER, A.; JENKINS, D. Patient's acceptance of diathermy loop treatment. **Lancet.** London, n.8716, p. 698, 1990.

KENNEDY, S.; ROBINSON, J.; HALLAM, N. Lletz and infertility. **Brit. J. Obstet. Gynaecol.** Osney, v.100, p. 965, 1993.

KINI, S.R. Squamous lesions. In: ————. **Of differential diagnosis in exfoliative and aspiration cytopathology.** Lippincott : Williams & Wilkins, 1999. p. 41-106.

KISTNER, R.W. **Gynecology. Principles and Practice.** 4.ed. Chicago :Year Book Medical , 1986. p.128.

KOSS, L.G. The Papanicolaou test for cervical cancer detection: a triumph and a tragedy. **JAMA.** Chicago, v.261, p. 737-743, 1989.

KRISTENSEN, J.; ROOS, L.J.; WITTRUP, M.; BOCK, J.E. Cervical conization and preterm delivery/low birth weight. **Acta Obstet. Gynecol.Scand.,** Stockholm, v.72, p. 640 – 644, 1993.

KUCERA, E.; SLIUTZ, G.; CZERWENKA, K.; BREITNECKER, G.; LEODOLTER, S.; REINTHALLER, A. Is high risk human papillomavirus infection associated with cervical intraepithelial neoplasia eliminated after conization by large loop excision of the transformation zone ? **Eur.J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.** Amsterdam, v.100, n.1, p. 72 – 76, 2001.

KURMAN, R.J.; SOLOMON, D. **The Bethesda System for Reporting Cervical/Vaginal Cytologic Diagnoses**. New York :Springer, 1994. 81p.

LÖRINCZ, A.T. Molecular methods for the detection of human papillomavirus infection. *In: ————— ; REID, R. **Obstetrics and Gynecology Clinicasof North America: Human papillomavirus I***. Philadelphia : W. B. Saunders, 1996. p.707-730.

LORINCZ, A.T.; REID, R.; JENSON, A.B.; GREENBERG, M.D.; LANCASTER, W.; KURMAN, R.J. Human papillomavirus infection of the cervix: relative risk associations of 15 common anogenital types. **Obstet.Gynecol.** New York, v. 79, n.3, p.328 – 337, 1992.

MITTAL, R.; TSUTSUMI, K.; PATER, A.; PATER, M. Human papillomavirus type 16 expression in cervical keratinocytes: role of progesterone and glucocorticoid hormones. **Obstet. Gynecol.** New York, v.81, p. 5 – 12, 1993.

MORENO, V.; BOSCH, F.X.; MUNOZ, N.; MEIJER, C.J.; SHAH, K.V.; WALBOOMERS, J.M.; HERRERO, R.; FRANCESCHI, S. International Agency for Research on Cancer. Multicentric Cervical Cancer Study Group. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. **Lancet**. London, v.359, n.9312, p.1085-1092, 2002.

MORTOZA JR.; BORGES, S.C.V.; ABRANCHES, A.A.; TARCISO, A.M.; LIRA NETO, J.B.; TRIGUEIRO, M.C.; TAROMARU, E.K. Efeito sobre a carga viral do papiloma vírus humano (HPV) após tratamento das neoplasias intra-epiteliais cervicais (CIN) com cirurgia de alta frequência (CAF). **ENCONTRO MINEIRO DE GINECOLOGISTAS E OBSTETRAS NA REGIÃO SUDESTE**, 25., 2000, Poços de Caldas. **Tema livre ...** Poços de Caldas : Febrasgo, 2000.

MOSCICKI, A.B. Genital HPV infections in children and adolescents. *In: LÖRINCZ, A.; REID, R. **Obstetrics and Gynecology Clinicasof North America: Human papillomavirus I***. Philadelphia : W. B. Saunders, 1996. p. 675 – 697.

MUÑOZ, N.; BOSCH, F.X.; DE SANJOSE, S.; TAFUR, L.; IZARZUGAZA, I.; GILI, M. The causal link between human papillomavirus and invasive cervical cancer.

A population based case – control study in Columbia and Spain. **Int. J. Cancer**. New York, v. 52, n.5, p. 743 – 749, 1992.

MUÑOZ, N.; BOSCH, F.X.; DESANJOSÉ, S.; SHAH, K.V. The role of HPV in the etiology of cervical cancer. **Mutation Res**. Amsterdam, v.305, p. 93 – 301, 1994.

MURATA, M.H.S.; NISID, A.C.T.; PEREYRA, E.A.G.; RAMIRES, R.C.; PIATO, S.; PINOTTI, J.A. Excisão eletrocirúrgica com alça dirigida. **Rev. Bras. Med. Ginecol. Obstet**. São Paulo, v.9, n.3, p.105 – 112, 1998.

MURDOCH, J.B.; MORGAN, P.R.; LOPES, A.; MONAGHAN, J.M. Histological incomplete excision of CIN after large loop excision of the transformation zone (LLETZ) merits careful follow up, not retreatment. **Brit. J. Obstet. Gynaecol**. Osney, v.99, n.12, p. 990 – 993, 1992.

MURTA, E.F.C.; SOUZA, M.A.H.; ADAD, S.J.; ARAUJO JR, E. Infecção pelo papilomavírus humano em adolescentes : relações com o método anticoncepcional, gravidez, fumo e achados citológicos. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet**. Rio de Janeiro, v.23, n.4, p. 217 – 221 , 2001.

PAIRWUIT, S. False – negative Papanicolaou smears from women with cancerous and precancerous lesions of the uterine cervix. **Acta Cytol.**, Chicago, p.35–40, 1991.

PAPANICOLAOU, G.N.; TRAUT, H.F. In carcinoma of the uterus. **Am.J.Obstet.Gynecol**. Saint Louis, v.42, p.193 –206, 1941.

PARANÁ. Grupo de Planejamento e Coordenação da Secretaria de Estado da Saúde do Paraná. **Manual do programa de prevenção e controle do câncer ginecológico**. Curitiba, 1997. 40 p.

PARASKEVAIDIS, E.; ARBYN, M.; SOTIRIADIS, A.; DIAKOMANOLIS, E.; MARTIN-HIRSCH, P.; KOLIOPOULOS, G.; MAKRYDIMAS, G.; TOFOSKI, J.; ROUKOS, D.H. The role of HPV-DNA testing in the follow-up period after treatment for CIN: a systematic review of the literature. **Cancer Treat. Rev**. London, v.30, n.2, p. 205 – 211, 2004.

PARASKEVAIDIS, E.; KOLIOPOULOS, G.; ALAMANOS, Y.; MITSI, V.M.; LOLIS, E. D.; KITCHENER, H. Human papillomavirus testing and the outcome of treatment for cervical intraepithelial neoplasia. **Obstet. Gynecol**. New York, v.98, n.5, p. 833 – 836, 2001.

PARASKEVAIDIS, E.; LOLIS, E.D.; KOLIOPOULOS, G.; ALAMANOS, Y.; FOTIOU, S.; KITCHENER, H.C. Cervical Intraepithelial Neoplasia Outcomes After

Large Loop Excision With Clear Margins. **Obstet. Gynecol.** New York, v.95, n.6, p. 828 – 831, 2000.

PHELPS, J.Y.; WARD, J.A.; SZIGET II, J.; BOWLAND, C.H.; MAYER, A.R. Cervical cone margins as a predictor for residual dysplasia in post-cone hysterectomy specimens. **Obstet.Gynecol.** New York, v.84, p. 128 – 130, 1994.

PRENDIVILLE, W. Excisão em alça larga da zona de transformação. *In.*: JONES III, H.W. **Neoplasia Intra – Epitelial Cervical.** Rio de Janeiro: Interlivros, 1995. v. 1, p.187 – 219 .

PRENDIVILLE, W.; CULLIMORE, J.; NORMAN, S. Large Loop Excision of Transformation Zone (LLETZ). A new method of management for women with cervical intra-epithelial neoplasia. **Brit J. Obstet. Gynaecol.** Osney, v.96, p. 1054 – 1060, 1989.

QUEIROZ, C. Resultados falso – negativos na citologia cervical: causas e como evitar. **Femina.** Rio de Janeiro, v.29, n.4, p. 211 – 217, 2001.

REID, R. The management of genital condylomas, intraepithelial neoplasia, and vulvodynia. *In.*: LÖRINCZ, A.; REID, R. **Obstetrics and Gynecology Clinicas North America: Human papillomavirus II.** Philadelphia: W. B. Saunders, 1996. p. 917 – 991.

REID, R.; LORINCZ, A.T. Human papillomavirus tests. **Clin.Obstet.Gynecol.** Philadelphia, v.38, n.1, p. 65 – 102, 1995.

RICHART, R. M. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia. **Clin. Obstet. Gynecol.** Philadelphia, v.10, p. 748 – 784, 1967.

———. A modified terminology of cervical intraepithelial neoplasia. **Obstet. Gynecol.** New York, v.75, p. 131, 1990.

RIEGER, J.P.; FONSECA, N.M. Tratamento das lesões do colo uterino. *In.*: ————. **Patologia Cervical.** São Paulo: Manole, 1978. p. 123 – 126.

ROBERTO NETO, R.A.; RIBALTA, J.C.L.; FOCCI, J.; BARACAT, E.C. Avaliação dos métodos empregados no Programa Nacional de Combate ao Câncer do Colo Uterino do Ministério da Saúde. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.** Rio de Janeiro, v.23, n.4, p. 209 – 215, 2001.

ROCHA, A.H. A colposcopia no diagnóstico precoce do câncer do colo. **Obstet.Ginecol.Lat.-Am.** Buenos Aires, v.4, p. 728, 1946.

SAIDI, M.H.; AKRIGHT, B.D.; SETZLER JR., F.D.; SADLER, R.K.; FARHART, S.A. Diagnostic and therapeutic conization using loop radiothermal cautery. **J.Reprod.Med.** Saint Louis, v.38, n.10, p. 775 – 779, 1993.

SALVATORE, C.A. Biópsia Cervical e Conização. In: ————. **Ginecologia Operatória**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1974. p. 32 – 33.

SARIAN, L.O.; DERCHAIN, S.F.; PITTA, D. R.; MORAIS, S.S.; RABELO, S.S.H. 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.** Amsterdam, v.31, n.4, p.270 – 274, 2004.

SARIAN, L.O.; DERCHAIN, S.F.; ANDRADE, L.A.; TAMBASCIA, J.; MORAIS, S.S.; SYRJANE, K.J. HPV DNA test and Pap smear in detection of residual and recurrent disease following loop electrosurgical excision procedure of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. **Gynecol. Oncol.** New York, v.94, n.1, p.181 – 186, 2004.

SCHIFFMAN, M.H.; HALEY, N.J.; FELTON, J.S.; ANDREWS, A.W.; KASLOW, R.A.; LANCASTER, W.D.; KURMAN, R.J.; BRINTON, L.A.; LANNOM, L.B.; HOFFMANN, D. Biochemical epidemiology of cervical neoplasia : Measuring cigarette smoke constituents in the cervix. **Cancer Res.** Baltimore, v.47, n.14, p. 3886 – 3888, 1987.

———. Recent progress in defining the epidemiology of human papillomavirus infection and cervical neoplasia. **J. Natl. Cancer Inst.** Bethesda, v.846, p. 394 – 398, 1992A.

———. Epidemiology of cervical human papillomavirus infections. In: ZUR HAUSEN, H. **Human pathogenic papillomaviruses**. Heidelberg: Springer – Verlag, 1994. p. 55 – 81.

———. Validation of hybridization assays: correlation of filter “in situ” Dot Blot and PCR with Southern Blot. In: MUÑOZ, N. **The epidemiology of cervical cancer and human papillomavirus**. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1992B. p. 169 – 179.

———; BAUER, H.M.; HOOVER, R.N.; GLASS, A.G.; CADELL, D.M.; RUSH, B.B.; SCOTT, D.R.; SHERMAN, M.E.; KURMAN, R.J.; WACHOLDER, S. Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. **J. Natl. Cancer Inst.** Bethesda, v.85, n.12, p. 958 – 964, 1993.

SCHLECHT, N.F.; KULAGA, S.; ROBITAILLE, J.; FERREIRA, S.; SANTOS, M., MIYAMURA, R.A.; FRANCO, E.D.; ROHAN, T.E.; FERENCZY, A.; VILLA, L.L.; FRANCO, E.L. Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia. **JAMA**. Chicago, v.286, n.24, p. 3106 – 3114, 2001.

SEBASTIÃO, A.P.M. **Estudo do diagnóstico citológico cervicovaginal de atipias indeterminadas escamosas e glandulares em relação à prevalência e à satisfatoriedade da amostra no programa de prevenção do câncer uterino do Paraná**. Curitiba, 2003. 88p. Dissertação (Mestrado). Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

SHAFI, M.I.; CHENOY, R.; BUXTON, E.J.; LUESLEY, D.M. Invasive cervical disease following large loop excision of the transformation zone. **Brit. J. Obstet. Gynaecol.** Osney, v.99, n.7, p.614, 1992.

SHAFI, M.I.; DUNN, J.A.; BUXTON, E.J.; FINN, C.B.; JORDAN, J.A.; LUESLEY, D.M. Abnormal cervical cytology following large loop excision of the transformation zone: a case controlled study. **Brit. J.Obstet. Gynaecol.** Osney, v.100, p. 145 – 148, 1993.

SINGER, A. Rastreo do Câncer Cervical : Estado Atual. *In.*: JONES III, H.W. **Neoplasia Intra – Epitelial Cervical**. Rio de Janeiro: Interlivros, 1995. p. 39 – 63.

SOLOMON, D.; DAVEY, D.; KURMAN, R.; MORIARTY, A.; O’CONNOR, D.; PREY, M.; RAAB,S., SHERMAN, M.; WILBUR, D.; WRIGHT JR., T.; YOUNG, N. Forum Group Members, Bethesda 2001 Workshop. **JAMA**. Chicago, v.287, n.16, p. 2114 – 2119, 2002.

SOUTTER, W.P.; LOPES, A.B.; FLETCHER, A.; MONAGHAN, J.M.; DUNCAN, I.D.; PARASKEVAIDIS, E.; KITCHENER, H.C. Invasive cervical cancer after conservative therapy for cervical intraepithelial neoplasia. **Lancet**. London, v.349, p. 978 – 980, 1997.

TAHA, N.S.A.; FOCCHI, J.; RIBALTA, J.C.L.; STÁVALE, J.N.; DÔRES, G.B.; LIMA, G.R. Avaliação do grau e da extensão das alterações térmicas produzidas pela cirurgia de alta frequência no colo uterino. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.** Rio de Janeiro, v. 23, n.1, p. 47 – 51, 2001.

TEIXEIRA, J.C.; DERCHAIN, S.F.M.; TEIXEIRA, L.C.; SANTOS, S.C.; PANETTA,K.; ZEFERINO, L.C. Avaliação do parceiro sexual e risco de recidivas em mulheres tratadas por lesões genitais induzidas por Papilomavírus Humano (HPV). **Rev.Bras.Ginecol.Obstet.** Rio de Janeiro, v.24, n.5, p. 315 – 320, 2002.

TIZZOT, E.L.A.; CURCIO JR., L.R. Cirurgia de Alta Frequência. *In.*: PIAZZA, M.J.; TEIXEIRA, A.C. **Rotinas Clínicas e Cirúrgicas em Ginecologia**. Curitiba: Revinter, 2002. p. 258 – 261.

TIZZOT, E.L.A.; SPAUTZ, C.C.; BORDIGNON, A. L.; TIZZOT, M.R.P.A. O significado do ASCUS em pacientes com alterações colposcópicas mínimas. CONGRESSO BRASILEIRO DE PATOLOGIA DO TRATO GENITAL INFERIOR E COLPOSCOPIA, 12., 2001, Curitiba. **Anais...** Curitiba : s.n., 2001. p. 102.

TORRES, L.F.B.; WERNER, B.; TOTSUGUI, J.; COLLAÇO, L.M.; ARAUJO, S.R.; HUÇULAK, M.; BOZA, E.J.; FISCHER, R.M.; DE LAAT, L.; SOBBANIA, L.C.; RAGGIO, A. Cervical cancer screening program of Paraná: cost-effective model in a developing country. **Diagn. Cytopathol.** New York, v. 29, n.1, p. 49 – 54, 2003.

TSENG, J.S.; HORNG, S.G.; SOONG, Y.K.; PAO, C.C. Negative predictor value of human papillomavirus test following conization of the cervix uteri. **Gynecol. Oncol.** New York, v.82, p.177 – 180, 2001.

VANNAGELL, J.R.; PARKER, J.C.; HICKS, J.P. Diagnosis and therapeutic efficiency of cervical conization. **Am.J.Obstet.Gynecol.** Saint Louis, v.124, p.134 – 140 , 1976.

VEJA. Beijinho, beijinho; tchau, tchau. **Revista Veja**. São Paulo, 12 mar. 2003. p. 96.

VILLA, L.L.; RAHAL, P.; FRANCO, E.L. **New developments in cervical cancer screening and prevention**. London: Blackwell, 1997. (WHO/EUROGIN monograph)

WHITE, C.D.; COOPER, W.L.; WILLIAMS, R.R. Cervical intraepithelial neoplasia extending to the margins of resection in conization of the cervix. **J. Reprod. Med.** Saint Louis, v.36, p. 635 – 639 , 1991.

WHITE, C.D.; MACATOL, F.R.; JOSEF, A.B. Inflammatory cell infiltrate in the cervix as a predictor of residual cervical intraepithelial neoplasia after conization. **J.Reprod.Med.** Saint Louis, v.37, p. 799 – 804 , 1992.

WIELAND, U.; PFISTIER, H. Papillomaviruses in human pathology: epidemiology, pathogenesis and oncogenic role. *In*: GROSS, G.; BARRASSO, R. **Human Papilloma Virus Infection**. Berlin, 1997. p. 1 – 16.

WRIGHT, JR, T.C.; RICHART, R.M; FERENCZY, A. **Electrosurgery for HPV : Related Diseases of The Lower Genital Tract. A Practical Handbook for Diagnosis and Treatment by Electrosurgical Excision and Fulguration Procedures**. New York: Arthur Vision, 1992. 272 p.

YLITALO, N.; SORENSEN,P.; JOSEFSSON, A.M.; MAGNUSSON, P.K.; ANDERSEN, P.K.; PONTEN, J.; ADAMI, H.O.; GYLLENSTEN, U.B.; MELBYE, M. Consistent high viral load of human papillomavirus 16 and risk of cervical carcinoma in situ: a nested case-control study. **Lancet**. London, v. 355, n.9222, p. 2194 – 2198, 2000.

ZIELINSKI, G.D.; BAIS, A.G.; HELMERHORST, T.J.; VERHEIJEN, R.H.; de SCHIPPER, F.A.; SNIJDERS, P.J.; VOORHORST, F.J.; VAN KEMENADE, F.J.; ROZENDAAL, L.; MEIJER, C.J. HPV testing and monitoring of women after treatment of CIN 3 review of the literature and meta-analysis. **Obstet. Gynecol. Surv.** Baltimore, v.59, n.7, p.543 – 553, 2004.

ZIELINSKI, G.D.; ROZENDAAL, L.; VOORHORST, F.J.; BERKHOF, J.; SNIJDERS, P.J.; RISSE, E.J.; RUSINK, A.P.; de SCHIPPER, F.A.; MEIJER, C.J. HPV testing can reduce the number of follow-up visits in women treated for cervical intraepithelial neoplasia grade 3. **Gynecol. Oncol.** Saint Louis, v.91, n1, p. 67 – 73, 2003.

ZUR HAUSEN, H. Human papillomaviruses in the pathogenesis of anogenital cancer. **Virology**. San Diego, v.184, p. 9 – 13, 1991.

———. Molecular pathogenesis of cancer of the cervix and its causation by specific human papillomavirus types. *In*: ————. **Human pathogenic papillomaviruses**. Heidelberg: Springer Verlag, 1994. p. 131 – 156.

ANEXOS

ANEXO 1 – FLUXOGRAMA DO PROGRAMA VIVA MULHER

ANEXO 2 – FICHA PADRÃO

ANEXO 3 – CONSENTIMENTO INFORMADO

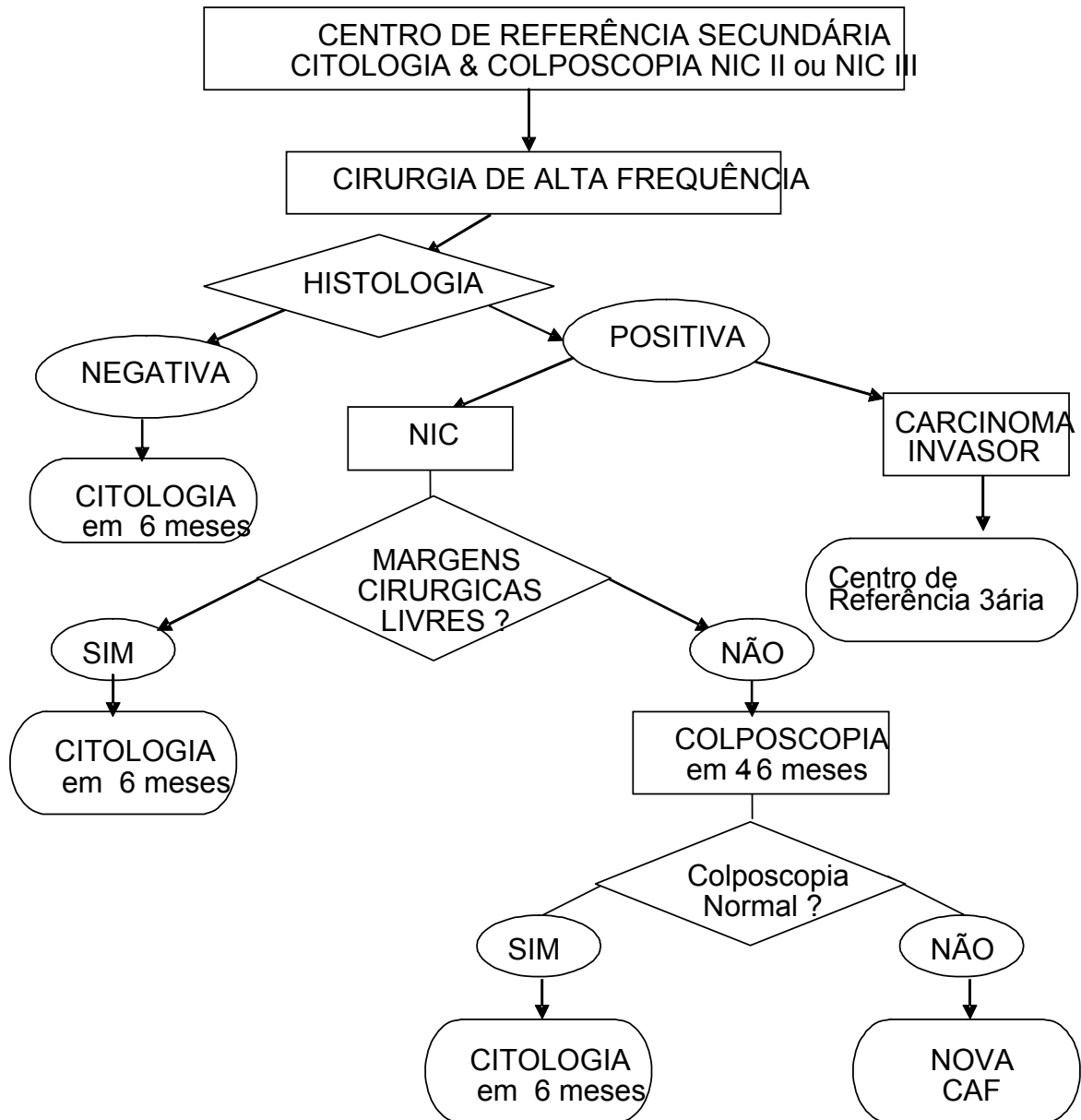
ANEXO 4 – CLASSIFICAÇÃO DE ROMA

ANEXO 5 – PLANILHA GERAL

ANEXO 6 – CÓDIGOS DA PLANILHA GERAL

ANEXO 7 – NOVO FLUXOGRAMA

ANEXO 1 – FLUXOGRAMA DO PROGRAMA VIVA MULHER



FLUXOGRAMA DO PROGRAMA VIVA MULHER

Adaptado a partir do Manual Viva Mulher – Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo Uterino (BRASIL, 1997).

ANEXO 2 – CLASSIFICAÇÃO DE ROMA (1990)

I – ACHADOS COLPOSCÓPICOS NORMAIS

Epitélio escamoso original
Epitélio colunar
Zona de transformação normal

II – ACHADOS COLPOSCÓPICOS ANORMAIS

A – DENTRO DA ZONA DE TRANSFORMAÇÃO

- 1 – Epitélio Aceto Branco *
 a) Plano. b) Micropapilar
2 – Pontilhado *
3 – Mosaico *
4 – Leucoplasia *
5 – Área Iodo Negativa
6 – Vasos Atípicos *

* Indicadores	
<u>Alterações Menores</u>	<u>Alterações Maiores</u>
epit.acet.br. tênue	epit.acet.br.denso
mosaico fino-regular	mos.denso-irregul
pontilhado fino	pont. grosseiro
leucoplasia plana	leucoplasia espessa
–	erosão/vasos atíp.

B – FORA DA ZONA DE TRANSFORMAÇÃO

- 1 – Epitélio Aceto Branco *
 a) Plano. b) Micropapilar
2 – Pontilhado *
3 – Mosaico *
4 – Leucoplasia *
5 – Área Iodo Negativa
6 – Vasos Atípicos *

III – ÁREAS COLPOSCÓPICAMENTE SUSPEITAS DE CARCINOMA INVASOR

IV – COLPOSCOPIA INSATISFATÓRIA

- A – Junção Escamo Colunar Não Visível
B – Inflamação Severa ou Atrofia
C – Colo Não Visível

V – MISCELÂNEA

- A – Superfície Micropapilar Não Aceto – Branca
B – Condiloma Exofítico
C – Inflamação
D – Atrofia
E – Úlceras
F – Outras

ANEXO 3 – CONSENTIMENTO INFORMADO

Declaro que me foi explicada a cirurgia que farei pelo Dr. _____, ou seu assistente, e entendo que minhas lesões precursoras, ou que precedem o câncer do colo uterino, serão removidas usando uma alça metálica e um eletrodo esférico com energia elétrica. Também fui informada que para este procedimento é necessária a aplicação de iodo no colo uterino e anestesia local na área a ser tratada. Declaro que não sou alérgica a iodo ou a anestésicos locais.

Também me foi explicado que após a cirurgia persistirá um corrimento sanguinolento e raramente pode ocorrer sangramento de maior intensidade, quando deverei retornar ao local onde realizei a cirurgia, ou se este local estiver fechado, para o serviço de emergência da Unidade de Saúde 24 horas Campo Comprido.

Também me foi dito que raramente poderá ocorrer infecção e estenose do canal cervical (obstrução do caminho entre vagina e útero).

Também me foi explicado que os efeitos a longo prazo deste tratamento na minha fertilidade são desconhecidos, e que deverei continuar fazendo consultas ginecológicas de prevenção periodicamente.

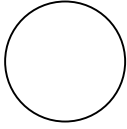
Eu aceito que o tratamento por eletrocirurgia usando alça diatérmica e eletrodo seja realizado pelo Dr. _____, bem como que os resultados do meu tratamento sejam utilizados para divulgação científica mantendo-se o meu anonimato.

Curitiba, ____ de _____ de ____.

PACIENTE

TESTEMUNHA

ANEXO 4 - FICHA PADRÃO

Nome : _____ no. _____
 Endereço: _____ tel. _____
 Local de atendimento : US Mulher Cerco
 Idade: _____; Gesta Para _____
 DUM: _____, Menopausa _____.
 Tabagismo: SIM NÃO - No. Parceiros - Idade 1º.coito - Idade 1ª. gestação
 Anticoncepção: NÃO SIM QUAL: condom - pílula - DIU - LT - Coito int - Injetável
 DST anterior: NÃO SIM QUAL: _____
 CITOLOGIA ATUAL – No. _____ DATA: _____
 Laudo : _____
 COLPOSCOPIA – DATA: _____
 Alterações maiores Alterações menores Outros _____
 Satisfatória Insatisfatória com lesão 
 CIRURGIA DE ALTA FREQUÊNCIA – DATA: _____
 1 peça 2 peças 3 peças CAF + canal
 HISTOLOGIA- No. _____ DATA: _____
 Laudo: _____
 CAPTURA HÍBRIDA
 1 DATA: _____
 LAUDO: Negativa Positiva
 Carga Viral: PCA _____
 PCB _____
 2 DATA: _____
 LAUDO: Negativa Positiva
 Carga Viral: PCA _____
 PCB _____
 CITOLOGIA
 1ª. REVISÃO – DATA: _____
 Laudo: _____
 2ª. REVISÃO – DATA: _____
 Laudo: _____
 PESQUISADOR: _____

ANEXO 5 – PLANILHA GERAL

NOME	ID	P	A	C	TAB	PARC	1COIT	1GEST	CON	JST	DATCAF	PCB1	HT	M	DAT1SEG	2CIT	PCB2	CITO1A
AMT	27	0	0	0	N	2	24	0	1	N	28/01/99	7,88	2	0	14/05/99	0	25,25	0
AMP	29	1	3	1	S	2	14	16	2	N	20/01/99	129,37	2	0	07/04/99	0	43,23	0
AS	32	0	0	1	N	2	22	30	1	N	17/12/98	1120,7	3	0	08/04/99	1	0,46	1
AC	28	0	0	0	S	35	20	0	3	N	01/10/98	3391,92	2	1	26/02/99	0	0,19	0
ASA	22	1	0	0	S	10	14	20	1	N	30/11/98	1053,82	2	0	01/03/99	0	1131,69	0
AR	40	0	0	2	S	4	19	23	1	N	11/02/99	331,55	4	1	20/05/99	1	0,34	0
AFR	43	3	0	1	N	2	13	15	2	S	19/05/98	1109,31	2	0	16/11/98	0	1,41	0
ARO	33	2	0	0	N	1	16	18	1	N	11/12/98	3,96	3	0	11/03/99	0	0,33	0
ANA	37	1	0	0	N	3	17	17	4	S	30/07/98	141,59	1	0	05/10/98	0	0,22	0
CMG	46	4	1	2	N	1	18	25	0	N	26/11/98	578,25	3	0	23/03/99	0	2,34	0
CS	20	1	0	0	N	3	16	18	1	N	05/11/98	8,14	3	0	26/02/99	0	0,23	0
CBP	38	5	0	0	N	2	14	16	0	N	16/06/98	298,62	3	1	02/12/98	0	3,26	0
CDS	37	1	0	0	S	1	21	24	1	N	29/09/98	230,72	3	1	18/12/98	0	0,42	0
CP	39	3	0	0	S	4	14	17	2	N	19/03/99	426,64	2	0	19/05/99	0	0,39	0
CC	39	1	0	0	S	12	15	16	1	N	05/03/99	423,24	3	0	10/06/99	0	1,03	0
DSG	47	2	3	0	N	1	18	26	0	N	28/01/99	461,84	3	0	28/04/99	0	54,53	0
DAL	40	1	0	1	S	3	19	20	0	S	13/10/98	822,09	3	1	04/12/98	3	602,89	0
DCS	42	3	0	0	S	3	16	17	5	N	27/10/98	85,45	3	1	04/02/99	0	0,22	0
ESA	33	2	1	0	S	1	16	18	1	N	18/06/98	33,22	2	0	02/10/98	0	57,24	0
EAC	22	1	0	0	N	1	15	15	1	N	23/02/99	931,86	2	0	25/05/99	0	45,43	0
EFC	28	2	1	0	S	2	14	16	1	N	18/01/99	140,69	3	1	19/04/99	0	196,51	0
EAC	25	1	1	0	S	5	18	19	1	N	22/01/99	2,72	2	0	06/04/99	2	0,28	0
EOS	37	4	0	0	N	1	17	18	2	N	14/08/98	475,32	2	1	10/11/98	0	1,49	0
EP	25	0	0	2	N	1	23	23	1	N	16/09/98	4,53	2	0	17/12/98	0	9,42	0
EG	36	1	0	0	S	2	20	21	4	N	15/04/99	10,92	2	1	20/07/99	0	0,68	0
ESS	52	3	0	2	N	1	17	18	0	N	28/01/99	468,54	3	0	05/05/99	0	0,89	0
ERL	49	4	0	0	S	1	18	19	0	N	20/11/98	104,52	3	0	03/03/99	0	1,93	0
ECF	48	3	0	0	N	2	14	17	2	N	07/01/99	15,87	2	0	02/04/99	0	0,18	0
FC	33	1	0	0	N	6	15	22	4	N	22/04/99	2440,26	3	0	10/09/99	0	99,04	0
GMR	48	2	0	1	N	1	23	24	0	N	19/06/98	111,91	3	1	15/09/98	0	0,14	0
GG	16	1	0	0	N	1	13	14	0	N	09/07/99	128,46	3	0	14/10/99	0	0,39	0
GK	30	0	0	0	S	15	16	0	0	S	21/01/99	234,5	3	1	13/04/99	0	0,87	0
HES	31	2	0	0	N	3	21	22	1	S	09/07/98	181,41	3	0	13/10/98	0	0,23	0
IFS	48	3	0	1	N	1	19	20	2	N	24/08/98	3,31	2	0	26/11/98	0	0,23	0
ID	47	2	0	0	N	1	18	22	0	N	18/01/99	112,7	3	1	15/04/99	3	167,04	0
IAP	20	1	0	0	S	2	16	16	1	N	12/11/98	220,58	2	0	02/07/99	0	0,34	0
ICS	41	4	0	1	M	2	15	24	3	N	06/07/98	1,07	3	0	04/01/99	0	0,23	0
IJC	44	8	0	1	N	2	14	16	0	N	19/01/99	222,06	2	0	19/04/99	3	8,42	0
IAS	32	1	0	0	S	8	14	17	1	N	21/09/98	0,43	2	0	21/12/98	0	0,43	0
IP	25	0	0	0	S	3	17	0	5	N	19/02/99	42,54	2	0	28/05/99	0	30,69	0
JCG	37	0	0	1	S	1	18	28	1	S	19/11/98	1149,17	2	0	23/02/99	0	0,72	0
JN	17	0	0	0	N	1	15	0	0	N	06/08/98	2518,3	2	0	09/02/99	0	8,79	0
JBM	43	2	1	2	N	2	18	18	0	N	28/07/98	95,79	3	1	09/03/99	0	0,26	0
JL	44	1	0	1	S	3	26	26	0	N	21/05/98	11,78	2	0	17/09/98	0	0,48	0
JA	31	4	0	0	N	1	17	20	1	N	23/11/98	700,73	3	1	23/02/99	0	78,22	1
JMH	47	8	0	0	N	1	16	18	0	N	17/11/98	255,34	4	1	19/03/99	0	0,26	0
KS	26	0	0	0	N	1	20	0	1	N	16/09/99	609,37	2	0	09/01/00	0	58	0
LSP	44	2	0	0	N	2	17	18	2	S	24/11/98	3,04	2	0	09/02/99	0	9,07	0
LMP	34	2	0	0	S	1	20	27	2	N	29/09/98	12,47	3	1	05/01/99	0	141,61	0
LMGA	20	0	0	0	S	5	18	0	1	N	25/11/98	2,68	2	1	25/02/99	0	0,24	0
LGC	34	0	0	3	N	1	18	18	0	N	16/09/98	0,31	1	0	04/03/99	0	0,19	0
MAS	31	0	0	0	S	2	19	0	0	N	10/12/98	169,53	2	0	08/04/99	0	3,58	0
MAR	31	3	0	0	N	4	17	17	1	S	28/10/98	69,62	3	0	04/02/99	0	0,47	0
MBC	39	3	0	0	N	3	19	20	2	N	30/11/98	191,95	2	0	01/03/99	0	0,22	0
MCC	25	1	0	0	N	3	19	20	0	N	03/07/98	0,42	2	0	06/10/98	0	17,59	0
MS	31	3	0	0	N	2	19	22	5	N	27/01/99	167,41	2	0	27/04/99	0	0,3	0

NOME	ID	P	A	C	TAB	PARC	1COIT	1GEST	CON	DST	DATCAF	PCB1	HT	M	DAT1SEG	2CIT	PCB2	CITO1A
MLS	42	7	0	1	S	2	9	10	2	N	13/10/98	15,49	3	0	12/04/99	0	0,2	0
MAS	33	0	0	0	N	1	21	0	4	N	12/01/99	1208,49	1	0	12/04/99	0	0,43	0
MADS	38	2	0	0	N	2	24	24	3	N	23/04/98	53,84	3	0	19/08/98	0	0,43	0
MAK	40	1	0	1	N	2	17	18	2	N	19/06/98	78,28	3	0	14/09/98	1	0,32	1
MCP	33	2	0	0	N	1	18	19	1	N	25/08/98	28,89	3	0	25/11/98	0	0,2	0
MCM	58	2	4	1	N	2	18	19	0	N	07/01/99	707,91	2	0	07/04/99	0	115,62	0
MDFA	28	2	0	0	N	3	14	16	1	S	03/12/98	49,03	2	0	26/03/99	0	0,34	0
MFN	34	3	2	0	S	2	15	16	1	N	25/11/98	399,04	3	1	05/03/99	0	591,03	0
MFRD	33	1	0	1	N	1	16	20	2	N	19/10/98	257,49	3	1	18/03/99	1	0,48	0
MJS	33	2	0	0	S	1	15	17	1	S	19/01/99	885,35	2	1	20/05/99	0	14,76	0
MERD	33	1	1	0	S	3	16	26	1	N	25/01/99	1297,2	2	0	26/04/99	0	0,97	0
MPB	52	2	0	0	N	1	24	24	0	N	29/06/98	418,8	2	0	20/10/98	0	0,57	0
MJO	35	3	1	0	N	3	15	17	1	S	30/07/98	37,28	4	1	02/10/98	0	0,22	0
MMS	49	8	0	0	N	2	16	16	0	S	16/11/98	25,15	0	0	21/06/99	0	395,39	0
MSRF	32	0	0	1	N	1	18	22	1	N	19/01/99	547,21	2	1	19/04/99	0	1,22	0
MSS	32	3	2	0	S	2	15	15	1	S	21/07/98	500,49	3	1	01/12/98	0	0,41	0
MLM	37	4	2	0	S	2	15	16	5	N	10/11/98	17,72	4	0	03/02/99	0	0,26	0
MD	23	1	1	0	N	1	16	16	4	N	29/10/98	1015,86	2	1	26/01/99	0	0,42	0
MS	37	2	0	0	N	1	17	18	3	N	07/05/98	156,76	3	0	23/11/98	0	0,25	0
MOC	22	2	0	0	S	3	15	17	4	N	18/09/98	1040,11	2	0	25/01/99	0	21,53	0
MB	39	6	1	0	S	2	16	16	2	S	09/09/99	358	2	1	28/03/00	0	0,22	0
MAR	26	2	0	0	N	1	19	19	1	N	18/11/98	58,12	3	0	18/02/99	0	0,19	0
MM	40	3	0	0	S	4	20	21	3	N	06/05/99	906	2	1	07/12/99	0	0,34	0
MW	42	0	0	0	N	2	31	0	0	S	03/12/98	1707,83	2	1	09/07/99	0	0,29	0
MMM	38	2	0	2	N	1	16	17	2	N	14/08/98	1,61	3	1	11/11/98	0	0,15	0
NG	37	2	0	0	N	1	22	25	1	N	05/11/98	304,94	2	1	26/02/99	0	26,51	0
NB	37	3	3	0	N	1	17	21	0	N	23/04/98	1162,21	3	0	18/09/98	0	0,84	0
NFCS	35	2	0	0	S	2	17	23	1	N	26/11/98	350,01	3	0	25/02/99	0	0,7	0
NL	35	3	0	0	S	2	16	16	2	N	30/04/98	329,03	3	1	27/08/98	1	138,18	1
NP	41	4	0	0	N	3	16	20	1	N	10/12/98	13,4	3	0	29/04/99	0	4,09	0
NV	23	2	0	2	N	1	14	14	2	N	02/12/98	1018,07	2	0	26/04/99	0	526,27	0
OS	42	1	1	0	S	2	21	27	0		14/07/98	6,35	3	0	11/01/99	0	0,53	0
PTZ	24	1	0	0	N	1	20	21	1	S	27/01/99	41,58	3	1	27/04/99	0	49,36	0
PCS	35	3	0	0	S	4	17	19	2	S	22/06/98	98,89	3	0	01/10/98	0	0,14	0
RTP	55	9	0	0	N	1	16	16	0	N	17/12/98	1369,88	3	0	17/03/99	0	0,26	0
RN	42	3	0	0	S	1	17	17	1	S	15/10/98	17,01	3	1	09/02/99	0	0,57	0
RW	35	1	0	0	N	3	23	23	1	N	17/09/98	3716,43	2	0	17/02/99	0	14,35	0
RP	33	1	1	0	N	2	24	30	1	S	12/03/98	457,68	3	0	18/06/98	0	0,31	0
RR	23	2	0	0	N	1	16	17	4	N	10/12/98	20,15	2	0	06/05/99	1	0,52	0
SR	23	1	0	0	S	2	14	17	1	N	20/07/98	11,35	3	0	20/10/98	0	3,77	0
SCB	34	0	1	1	S	3	14	24	4	N	13/09/98	1170,62	3	0	15/01/99	3	476,26	3
SP	33	1	0	0	N	1	20	22	1	N	27/08/98	1181,36	3	0	11/12/98	0	2,49	0
SM	26	0	0	0	S	4	18	0	1	N	25/02/99	667	3	0	27/05/99	0	1,84	0
SFP	20	3	0	0	S	3	15	15	6	N	09/11/98	1,18	1	0	15/03/99	0	0,37	0
SO	35	4	0	0	S	1	17	18	4	N	21/10/98	1,64	3	0	21/01/99	0	0,36	0
SMZ	33	2	0	0	N	1	19	21	1	N	08/12/98	62,45	3	1	12/03/99	0	0,37	0
STPS	38	5	0	0	N	2	14	14	0	N	03/08/98	0,58	3	0	10/11/98	0	0,22	0
SFSC	39	3	0	0	N	3	15	20	1	N	26/10/98	210,69	3	1	24/02/99	0	0,24	0
STS	29	3	0	0	N	1	18	19	1	N	23/11/98	103,21	3	0	02/03/99	0	0,3	0
TS	43	0	0	3	S	1	22	24	2		12/03/99	52,98	3	1	24/06/99	0	0,73	0
TN	36	6	0	1	N	3	16	16	2	N	04/11/98	826,09	3	0	22/02/99	0	1,01	0
TR	47	1	0	0	N	4	22	23	0	N	10/09/98	2886,3	3	0	18/12/98	0	0,56	0
TRL	45	5	0	0	S	2	15	16	0	N	13/07/98	100,93	2	0	15/01/99	0	0,36	0
TR	47	4	0	2	N	3	16	17	1	N	22/10/98	19,61	0	0	08/04/99	0	128,29	1
TS	59	5	3	0	S	1	25	27	0	N	14/05/98	0,18	2	0	25/08/98	0	0,58	0
VO	37	2	0	0	N	2	15	20	1	S	14/05/98	328,6	3	0	27/08/98	0	295,97	0
VSP	24	1	0	1	N	3	15	17	1	N	15/01/99	0,34	0	0	15/04/99	0	0,26	0
ZRT	31	2	0	0	S	4	15	16	0	S	09/11/98	150,11	2	0	08/03/99	0	3,23	0

ANEXO 6 – CÓDIGOS DA PLANILHA GERAL

ID – idade

P – número de partos normais

A – número de abortos

C – número de cesáreas

TAB – tabagismo

PARC – número de parceiros sexuais

1COIT – idade do primeiro coito

1GEST – idade da primeira gestação

CON – contracepção

0 – nenhuma

1 – pílula

2 – laqueadura

3 – DIU

4 – Condom

5 – Método injetável

6 – Coito interrompido

DST – Doenças Sexualmente Transmissíveis

N – não

S – sim

DATCAF – data da cirurgia de alta frequência

PCB1 – carga viral de HPV oncogênico – primeira determinação

HT – exame histológico da peça cirúrgica

- 0 – normal
- 1 – Lesão de baixo grau
- 2 – NIC II
- 3 – NIC III
- 4 - microcarcinoma

M – estado das margens da peça cirúrgica ao exame histológico

- 0 – livres
- 1 - comprometidas

DAT1SEG – data do primeiro seguimento

2CIT – citologia após quatro meses da cirurgia

- 0 – normal e, ou, inflamatório
- 1 – ASCUS e AGUS
- 2 – Lesão de Baixo Grau
- 3 – Lesão de Alto Grau

PCB2 – carga viral de HPV de médio e alto risco – segunda determinação

CITO1A – citologia 1 ano após a realização da cirurgia de alta frequência

- 0 – normal e, ou, inflamatório
- 1 – ASCUS e AGUS
- 2 – Lesão de Baixo Grau
- 3 – Lesão de Alto Grau

ANEXO 7 – NOVO FLUXOGRAMA

