

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

BEATRIZ DOS SANTOS

AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE A IDADE E O TAMANHO
COLPOSCÓPICO DAS LESÕES DO COLO UTERINO NAS MULHERES COM
EXAME CITOPATOLÓGICO ALTERADO

CURITIBA

2018

BEATRIZ DOS SANTOS

AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE A IDADE E O TAMANHO
COLPOSCÓPICO DAS LESÕES DO COLO UTERINO NAS MULHERES COM
EXAME CITOPATOLÓGICO ALTERADO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Tocoginecologia, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Tocoginecologia.

Orientadora: Rita Maira Zanine

CURITIBA

2018

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELO SISTEMA DE BIBLIOTECAS/UFPR -
BIBLIOTECA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE, BIBLIOTECÁRIA: RAQUEL PINHEIRO COSTA JORDÃO
CRB9/991 COM OS DADOS FORNECIDOS PELA AUTORA

S237 Santos, Beatriz dos
Avaliação da associação entre a idade e o tamanho colposcópico das
lesões do colo uterino nas mulheres com exame citopatológico alterado /
Beatriz dos Santos. – Curitiba, 2018.
96f.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Rita Maira Zanine
Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em
Tocoginecologia. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal
do Paraná.

1. Doenças do colo do útero. 2. Colo uterino. 3. Colposcopia.
4. Curva ROC. I. Zanine, Rita Maira. II. Programa de Pós-Graduação
em Tocoginecologia. Setor de Ciências da Saúde. Universidade
Federal do Paraná. III. Título.

NLMC: WP 440




MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO TOCGINECOLOGIA

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em TOCGINECOLOGIA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da Dissertação de Mestrado de **BEATRIZ DOS SANTOS**, intitulada: **AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE A IDADE E O TAMANHO COLPOSCÓPICO DAS LESÕES DO COLO UTERINO NAS MULHERES COM EXAME CITOPATOLÓGICO ALTERADO**, após terem inquirido a aluna e realizado a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de Mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

Curitiba, 11 de Maio de 2018.


RITA MAIRA ZANINE(UFPR)
(Presidente da Banca Examinadora)


LUIZ MARTINS COLLAÇO(UFPR)


MERI BORDIGNON NOGUEIRA(UFPR)

Dedico esta dissertação aos meus pais, Aristeu e Alci e ao meu irmão, Cid pelo
apoio incondicional.

Aos amigos, pela paciência e compreensão, quando, por várias vezes, não pu estar
com vocês.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todas as pessoas que, de alguma maneira, estiveram presentes nessa trajetória.

À Profª Dra. Rita Maira Zanine por ter aceitado este desafio comigo, pelo empenho e pela orientação.

Agradeço à Profª Dra Marcia Olandoski que abraçou meu trabalho com comprometimento e dedicação.

À banca examinadora da qualificação, Prof. Dr. Renato Nishiara, Profª Dra. Meri Bordignon Nogueira e Prof. Dr. Rafael Frederico Bruns, pelas contribuições para o aprimoramento deste estudo.

À banca que fará a arguição, Prof. Dr. Luiz Martins Collaço, Profª Dra. Meri Bordignon Nogueira, Prof. Dr. Jan Pawel Andrade Pachnicki, pela disponibilidade em avaliar meu trabalho e, com certeza, pelas futuras considerações.

A minha família e amigos agradeço pela compreensão, carinho e por acreditarem que eu poderia chegar até aqui.

Às pacientes, que nos confiam suas vidas, nos permitem estudar e aprender com suas moléstias.

Aos meus colegas de pós-graduação por compartilharem essa experiência comigo.

Ao Prof. Dr. Newton Sérgio de Carvalho pelo seu comprometimento com este programa e ao servidor Vinícius Machado Mikosz sempre disposto a solucionar nossas demandas.

À UFPR, ao Hospital de Clínicas e ao colegiado, agradeço por enriquecerem a ciência e estarem dispostos a fazer o melhor pela pós graduação.

*“...Valeu à pena? Tudo vale a pena
Se a alma não é pequena.
Quem quer passar além do Bojador
Tem que passar além da dor.
Deus ao mar perigo e abismo deu,
Mas nele é que espelhou o céu.”*

Fernando Pessoa

RESUMO

Objetivo: Avaliar a associação entre a idade e o tamanho colposcópico das lesões do colo uterino nas mulheres com exame citopatológico alterado e a acurácia da citopatologia e da colposcopia. **Material e método:** Estudo retrospectivo, comparativo e de acurácia. A análise estatística foi conduzida com base nos dados de 428 mulheres com laudos de citopatologia alterados. Para avaliar os achados colposcópicos foram consideradas somente as mulheres com alteração na colposcopia (n= 411). A análise histopatológica foi restrita às pacientes que realizaram tratamento excisional (n= 345). Foram excluídas: grávidas, menopausadas, com história prévia de neoplasia intraepitelial cervical ou cicatriz no colo uterino, com colposcopia inadequada ou zona de transformação do tipo 3. As pacientes incluídas nesta pesquisa foram agrupadas de acordo com a idade, nos seguintes grupos: < 21 anos; 21 a 24 anos; 25 a 35 anos e > 35 anos de idade e, em dois grupos: ≤ 24 anos e ≥ 25 anos de idade. O tamanho da lesão foi avaliado, subjetivamente, a partir do desenho colposcópico registrado no prontuário e conforme o número de quadrantes da superfície total do colo acometido por alterações colposcópicas. O padrão ouro foi a histopatologia. Para os cálculos de VPP e VPN foram consideradas as prevalências estimadas pela amostra do estudo. Valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística. **Resultados:** A avaliação da associação entre a idade (em anos) e o tamanho colposcópico das lesões do colo uterino (em quadrantes) nas mulheres com exame de citopatologia alterado não variou com a idade. Os valores obtidos para (AUC) sinalizaram que as associações entre tamanho de lesão versus idade representaram o acaso e tiveram pequeno valor diagnóstico. A avaliação da acurácia do exame citopatológico e da colposcopia revelou: para a citopatologia (≤ 24 anos), sensibilidade de 55,8%; especificidade de 62,5%; acurácia de 59,2%. Para ≥ 25 anos, os valores foram: sensibilidade de 65,1%; especificidade de 56,1%; acurácia de 61,2%. A sensibilidade da colposcopia para mulheres ≤ 24 anos foi de 97,4%; especificidade de 25%; acurácia de 60,5%. Para ≥ 25 anos de idade, sensibilidade de 94,3%; especificidade de 37,8%; acurácia de 69,7%. **Conclusão:** O tamanho da lesão que ocupa a superfície do colo uterino não está relacionado com a idade. A acurácia da citopatologia e colposcopia versus idade, mostrou maior sensibilidade da citopatologia nas pacientes com 25 anos ou mais e a colposcopia foi mais específica para as pacientes com 25 anos ou mais.

Descritores: Tamanho da lesão do colo uterino, idade, colposcopia, curva ROC, acurácia.

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the association between age and colposcopic size of cervical lesions in women with altered cytopathological examination and the accuracy of cytopathology and colposcopy. **Material and Method:** Retrospective, comparative and accuracy study. Statistical analysis was conducted based on data from 428 women evaluated with altered cytopathology reports. To evaluate the colposcopic findings, only women with a change in colposcopy (n = 411) were considered. The histopathological analysis was restricted to patients who underwent excisional treatment (n = 345). The following were excluded: pregnant women, menopausal women, with previous history of cervical intraepithelial neoplasia or scar on the uterine cervix, with inadequate colposcopy or type 3 transformation zone. The patients included in this study were grouped according to age, in the following groups: <21 years; 21 to 24 years; 25 to 35 years and > 35 years of age and in two groups: ≤ 24 years and ≥ 25 years of age. The lesion size was subjectively assessed from the colposcopic drawing recorded on the chart and according to the number of quadrants of the total neck surface affected by colposcopic changes. The gold standard was histopathology. For the calculations of PPV and NPV, the prevalences estimated by the study sample were considered. Values of $p < 0.05$ indicated statistical significance. **Results:** The assessment of the association between age (in years) and colposcopic size of cervical lesions (in quadrants) in women with altered cytopathology did not vary with age. The values obtained for (AUC) indicated that associations between injury size and age were chance and had a small diagnostic value. The evaluation of the accuracy of cytopathological examination and colposcopy revealed: for cytopathology (≤ 24 years), sensitivity of 55.8%; specificity of 62.5%; accuracy of 59.2%. For ≥ 25 years, the values were: sensitivity of 65.1%; specificity of 56.1%; accuracy of 61.2%. The sensitivity of colposcopy for women ≤ 24 years was 97.4%; specificity of 25%; accuracy of 60.5%. For ≥ 25 years of age, sensitivity of 94.3%; specificity of 37.8%; accuracy of 69.7%. **Conclusion:** The size of the lesion occupying the surface of the cervix is not related to age. The accuracy of cytopathology and colposcopy versus age showed greater sensitivity of cytopathology in patients 25 years of age or older and colposcopy was more specific for patients 25 years of age or older.

Key words: **cervical lesion size, age, colposcopy, roc curve, accuracy.**

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1-	CICLO DE VIDA DO HPV E INTEGRAÇÃO DO SEU GENOMA.....	22
FIGURA 2-	ZONA DE TRANSFORMAÇÃO TIPO 1.....	25
FIGURA 3-	JUNÇÃO ESCAMOCOLUNAR.....	26
FIGURA 4-	COLO UTERINO NORMAL.....	26
FIGURA 5-	ACHADOS COLPOSCÓPICOS MENORES (EABT).....	27
FIGURA 6-	ACHADOS COLPOSCÓPICOS MAIORES (EABD).....	28
FIGURA 7-	ACHADOS COLPOSCÓPICOS MAIORES	28
FIGURA 8-	MOSAICO FINO.....	30
FIGURA 9-	PONTILHADO FINO.....	30
FIGURA 10-	MOSAICO IRREGULAR E PONTILHADO GROSSEIRO.....	31
FIGURA 11-	VASOS ATÍPICOS – FILTRO VERDE.....	31
FIGURA 12-	ACHADOS COLPOSCÓPICOS DE INVASÃO.....	32
FIGURA 13-	ACHADOS COLPOSCÓPICOS DO IODO.....	33
FIGURA 14-	COLO UTERINO DE ADOLESCENTE.....	39
FIGURA 15-	TIPOS DE (ZT) E (EZT).....	47
FIGURA 16-	ESQUEMA ICONOGRÁFICO DO COLO UTERINO.....	49
FIGURA 17-	FLUXOGRAMA DE PACIENTES.....	53
FIGURA 18-	TAMANHO DA LESÃO ATÉ 1 QUADRANTE DO COLO UTERINO OU TAMANHO MAIOR QUE 1 QUADRANTE.....	56
FIGURA 19-	TAMANHO DA LESÃO ATÉ 2 QUADRANTES DO COLO UTERINO OU TAMANHO MAIOR QUE 2 QUADRANTES.....	56
FIGURA 20-	TAMANHO DA LESÃO ATÉ 3 QUADRANTES DO COLO UTERINO OU TAMANHO MAIOR QUE 3 QUADRANTES.....	57
FIGURA 21-	CITOPATOLOGIA X IDADE.....	61
FIGURA 22-	COLPOSCOPIA X IDADE.....	62
FIGURA 23-	HISTOPATOLOGIA X IDADE.....	62
FIGURA 24-	CITOPATOLOGIA X HISTOPATOLOGIA X IDADE.....	64
FIGURA 25-	COLPOSCOPIA X HISTOPATOLOGIA X IDADE.....	64

LISTA DE TABELAS

TABELA 1- MODELO DE <i>SWEDE SCORE</i>	34
TABELA 2- ETAPAS DA COLPOSCOPIA.....	35
TABELA 3- DISTRIBUIÇÃO DA AMOSTRA POR 4 GRUPOS ETÁRIOS.....	54
TABELA 4- DISTRIBUIÇÃO DA AMOSTRA POR 2 GRUPOS ETÁRIOS.....	54
TABELA 5- DISTRIBUIÇÃO DA AMOSTRA CONFORME TAMANHO DA LESÃO COLPOSCÓPICA.....	54
TABELA 6- COMPARAÇÃO DOS 4 GRUPOS DEFINIDOS PELA IDADE EM RELAÇÃO AO TAMANHO COLPOSCÓPICO DA LESÃO.....	55
TABELA 7- COMPARAÇÃO DOS 2 GRUPOS DEFINIDOS PELA IDADE EM RELAÇÃO AO TAMANHO COLPOSCÓPICO DA LESÃO.....	55
TABELA 8- AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE O TAMANHO DA LESÃO E A GRAVIDADE DA CITOPATOLOGIA, COLPOSCOPIA E HISTOPATOLOGIA COM IDADE.....	58
TABELA 9- COMPARAÇÃO DOS 4 GRUPOS DEFINIDOS PELA IDADE EM RELAÇÃO À GRAVIDADE DA CITOPATOLOGIA, COLPOSCOPIA E HISTOPATOLOGIA.....	59
TABELA 10- COMPARAÇÃO DOS 2 GRUPOS DEFINIDOS PELA IDADE EM RELAÇÃO À GRAVIDADE DA CITOPATOLOGIA, COLPOSCOPIA E HISTOPATOLOGIA.....	59
TABELA 11- FREQUÊNCIAS E PERCENTUAIS DE CASOS DE ACORDO COM OS RESULTADOS DA HISTOPATOLOGIA E FAIXAS ETÁRIAS.....	60
TABELA 12- QUALIDADE DA CITOPATOLOGIA E COLPOSCOPIA X HISTOPATOLOGIA X IDADE.....	63

LISTA DE SIGLAS

- ASC-H- Células escamosas atípicas de significado indeterminado quando não se pode excluir lesão intraepitelial de alto grau
- ASCUS - Células escamosas atípicas de significado indeterminado, possivelmente não neoplásicas
- AUC- Área sob a curva
- CONITEC- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
- CURVA ROC- *Receiver Operator Curve*
- DNA- Ácido Desoxirribonucleico
- DP- Desvio padrão
- EAB- Epitélio acetobranco
- EZT- Exérese da Zona de Transformação
- HC- Hospital de Clínicas
- HSIL- Lesão intraepitelial de alto grau
- HPV- *Human Papillomavirus*
- IC- Intervalo de confiança
- IFPCPC- Federação Internacional de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia
- INCA- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
- JEC- Junção Escamocolunar
- LSIL- Lesão intraepitelial de baixo grau
- NIC- Neoplasia Intraepitelial Cervical
- OD- *Odds Ratio*
- RCI- *Reid's Colposcopic Index*
- RR- Risco Relativo
- UFPR- Universidade Federal do Paraná
- VPN- Valor Preditivo Negativo
- VPP- Valor Preditivo Positivo
- RVN- Razão de Verossimilhança Negativo
- RVP- Razão de Verossimilhança Positivo
- ZT- Zona de Transformação

LISTA DE SÍMBOLOS

$>$ -	Maior
$<$ -	Menor
\geq -	Maior ou igual
\leq -	Menor ou igual
%-	Porcentagem

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
1.1	JUSTIFICATIVA	15
1.2	OBJETIVO GERAL.....	16
1.3	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.	16
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	18
2.1	O CÂNCER DE COLO UTERINO.	18
2.2	HISTÓRIA NATURAL DA INFECÇÃO HPV	19
2.3	COLPOSCOPIA.....	22
2.4	O COLO UTERINO E AS INFECÇÕES POR HPV DA ADOLESCENTE	34
2.5	CITOPATOLOGIA, COLPOSCOPIA E HISTOPATOLOGIA EM ADOLESCENTES.....	36
2.6	FATORES DE RISCO.....	38
2.7	IMPLICAÇÕES DO TAMANHO DA LESÃO COM A CITOPATOLOGIA, COLPOSCOPIA E HISTOPATOLOGIA.....	40
2.8	ACURÁCIA DA CITOPATOLOGIA, COLPOSCOPIA E HISTOPATOLOGIA..	41
3	MATERIAL E MÉTODO	45
3.1	ASPECTOS ÉTICOS.....	45
3.2	PACIENTES	45
3.3	PROCEDIMENTOS DO ESTUDO.....	46
3.4	ANÁLISE ESTATÍSTICA	49
4	RESULTADOS	52
4.1	PARTICIPANTES	52
4.2	RESULTADOS	53
5	DISCUSSÃO	65
6	CONCLUSÕES	73
	REFERÊNCIAS	75
	ANEXO 1 - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	83
	ANEXO 2- TERMINOLOGIA COLPOSCÓPICA DO COLO UTERINO.....	86
	ANEXO 3 – NOMENCLATURAS CITOPATOLÓGICA E HISTOPATOLÓGICA....	87

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

O câncer de colo uterino continua sendo um problema de saúde pública no Brasil. É o terceiro tumor mais frequente na população feminina, atrás do câncer de mama e do colorretal, e a quarta causa de morte de mulheres por câncer no país (INCA, 2016). O número absoluto de casos de carcinoma de útero e cérvix, em adolescentes e adultos jovens, por faixas etárias, pela Classificação de Adolescentes e Adultos Jovens, sexo feminino, 2009-2011, foi de 15 casos entre 15 e 19 anos; 246 casos entre 20 e 24 anos e 1024 casos nas mulheres de 25 a 29. Nos Estados Unidos, entre 1975 e 2000, os tumores do trato genital feminino representaram 18% de todos os cânceres invasivos em mulheres de 15 a 19 anos. E, dentre esses, os tumores do colo uterino corresponderam a 22% (INCA, 2017).

É precedido por longa fase de doença intraepitelial cervical. O ciclo inicia quando as mulheres são infectadas com um ou mais tipos de Papilomavírus Humano (HPV). Mas, somente quando desenvolvem infecção persistente, é que poderão evoluir para uma lesão pré-invasora ou câncer do colo uterino (BOSCH et al, 2002; WALBOOMERS et al, 1999; JERONIMO et al, 2007). Pode ser prevenido pela triagem. Estratégias de prevenção ótimas devem identificar as alterações cervicais que podem progredir para câncer invasivo, evitando o tratamento destrutivo de anormalidades não precursoras (LOOPIK et al, 2016).

A citopatologia é um bom exame para rastreamento, porque é barato, fácil de realizar, bem tolerado e não impõe risco importante à paciente (APGAR et al, 2010b). Prova de que o país avançou na sua capacidade de realizar diagnóstico precoce é que na década de 1990, 70% dos casos diagnosticados eram de doença invasiva. Atualmente 44% dos casos são de lesão precursora do câncer, chamada *in situ* (INCA, 2016). Ressalta-se, entretanto, que a citopatologia tem alta especificidade (faixa de 79-100%, média de 95%) e uma sensibilidade aceitável, mas não ideal (faixa de 30-80%, média de 47%) (NANDA et al, 2000). A taxa de falso-negativos associada ao exame de Papanicolaou foi reconhecida como uma de suas principais limitações como exame de rastreamento (APGAR et al, 2010b).

As diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo uterino, 2016, preconizam o início da triagem aos 25 anos. O rastreio cervical de mulheres com idade inferior a 25 anos é controverso e varia internacionalmente. Na Nova Zelândia,

inicia-se a partir de 20 anos de idade; na Austrália aos 18 anos; o Canadá e os Estados Unidos da América recomendam iniciar o *screening* aos 21 anos e o Reino Unido indica aos 25 anos de idade. A decisão no Reino Unido de começar o rastreio aos 25 anos foi feita com base em uma análise que não demonstrou redução na incidência de câncer cervical em mulheres selecionadas com menos de 25 anos (WILKINSON et al, 2015).

Destaca-se, que os benefícios do rastreio nesta faixa etária podem ser limitados e se for realizado, há uma forte obrigação de minimizar os danos de tratamento desnecessário (WILKINSON et al, 2015). Além da baixa incidência de câncer nessa população, há evidências de que o rastreamento nas adolescentes e mulheres jovens é menos eficiente para detectar lesões e que o diagnóstico de uma doença sexualmente transmissível pode causar impacto psíquico negativo para estas jovens (BRASIL, Ministério da Saúde, 2016). Recomenda-se, que a abordagem das anormalidades citopatológicas nas adolescentes e mulheres jovens seja conservadora, evitando o excesso de diagnóstico e tratamento. Pois, o tratamento excisional dessas lesões aumenta o risco de trabalho de parto prematuro, ruptura prematura de membranas, baixo peso ao nascer, ou seja, pode causar danos na vida reprodutiva dessas mulheres (PIRIS et al, 2014; LOOPIK et al, 2016).

Vale explicar que, na literatura a denominação “adolescentes e mulheres jovens” é variável. Alguns autores classificam entre 15 e 19 anos, outros em 15 a 24 anos, de 15 a 29 anos e até 15 a 39 anos (INCA, 2016). Neste estudo, adotou-se a classificação de 15 a 24 anos de idade para caracterizar as adolescentes e mulheres jovens.

A colposcopia, por sua vez, é o padrão ouro na investigação de exames citopatológicos alterados e para guiar biópsias incisórias de lesões suspeitas (MEEVASANA et al, 2014; KUSHWAH et al, 2017). A sensibilidade (87-99%) e a especificidade (23-87%) da colposcopia se comparam de forma favorável a outros métodos de teste diagnóstico (MITCHEL et al, 1998). No entanto, segundo Bowring et al (2010), a acurácia da colposcopia, que é operador-dependente, tem sido questionada, particularmente, no que diz respeito ao local da biópsia e pela falta de concordância diagnóstica entre os colposcopistas. Reid e Scalzi (1985) propuseram o *Reid's Colposcopic Index* (RCI) para tornar o diagnóstico da colposcopia menos

subjetivo. Mais tarde, o reconhecimento de que o tamanho da lesão poderia estar relacionado a lesões de alto grau, fez com que Strander et al (2005) planejassem um novo sistema de pontuação, o *Swede Score* incluindo o tamanho da lesão como a quinta variável ao (RCI).

1.1 JUSTIFICATIVA

O tamanho da lesão tem sido negligenciado nos estudos da história natural da neoplasia intraepitelial cervical (NIC) e no rastreamento do câncer de colo uterino, mas, ele oferece explicações para as discrepâncias entre citopatologia, colposcopia e histopatologia (JARMULOWICZ et al, 1989). Ainda, estudos citaram que lesões pequenas poderiam progredir mais lentamente ou teriam menor risco de evoluírem para câncer (McINDOE et al, 1984). E, que podem justificar os resultados falso-negativos nas citopatologias (BARTON et al, 1989; GILES et al, 1988; APGAR et al, 2010c).

Alguns autores acreditam que as adolescentes e mulheres jovens, por terem menor tempo de história natural de doença, teriam lesões menores (APGAR et al, 2010e). Porém, são escassos os estudos que avaliaram a associação entre a idade e o tamanho da lesão.

Este trabalho propõe avaliar se as adolescentes e mulheres jovens têm lesões colposcópicas menores, fato este, que poderia justificar a menor eficácia da citopatologia nas pacientes até 24 anos de idade.

1.2 OBJETIVO GERAL

Avaliar a associação entre a idade e o tamanho colposcópico das lesões do colo uterino nas mulheres com exame citopatológico alterado.

1.3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Comparar as associações do tamanho da lesão com a citopatologia, colposcopia e histopatologia nos grupos etários até 24 anos e com 25 anos ou mais e nos grupos com < 21, 21 a 24, 25 a 35 e > 35 anos de idade.
2. Avaliar a associação entre os achados citopatológicos, colposcópicos e histopatológicos em relação aos grupos etários supracitados.
3. Definir os valores da *Receiver Operator Curve* (Curva ROC) (idade em anos) para citopatologia, colposcopia e histopatologia.
4. Avaliar a acurácia da citopatologia e colposcopia.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 O CÂNCER DE COLO UTERINO

O carcinoma de colo uterino é, no Brasil, o tumor maligno mais frequente no aparelho genital feminino (INCA, 2016; FEBRASGO, 2010). Em todo o mundo, a cada ano, meio milhão de mulheres são vítimas de câncer de colo do útero, chegando-se a uma taxa de mortalidade média de 50% desta população (INCA, 2016). O Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) estimou, para o ano de 2016, taxas brutas de incidência por 100 mil habitantes de 16.340 novos casos de câncer de colo uterino em mulheres brasileiras.

Em geral, as incidências mais altas são encontradas nos países em desenvolvimento, os quais representam 83% dos casos notificados anualmente. Países com melhores indicadores econômicos possuem taxas menores de câncer uterino e contribuem com apenas 3,6% dos novos casos da neoplasia. Essa discrepância na incidência destaca os sucessos alcançados nos programas de rastreamento (PARKIN, et al, 2005).

Para desenvolver o câncer cervical ou as lesões precursoras, é necessário uma infecção persistente por HPV de alto risco (BRASIL, Ministério Saúde, 2011; JEMAL et al, 2006). Os HPV tipos 16 e 18 são responsáveis por cerca 70% de todos os cânceres cervicais (DE SANJOSE et al, 2007). O HPV tipo 16 é o mais carcinogênico, responsável por cerca de 55% a 60% de todos os cânceres cervicais (WALBOOMERS et al, 1999; MUNOZ et al, 2003) e tem sido detectado em 24% das mulheres infectadas por HPV (CROSBIE et al, 2013). O HPV tipo 18 é o segundo mais carcinogênico e representa 10% a 15% dos cânceres do colo do útero (WALBOOMERS et al, 1999; MUNOZ et al, 2003) e é encontrado em cerca de 9% das mulheres com HPV (CROSBIE et al, 2013). Aproximadamente, outros 10 tipos de HPV alto risco, respondem por 25% a 35% das demais neoplasias cervicais (WALBOOMERS et al, 1999; MUNOZ et al, 2003).

A metanálise de De Sanjose et al (2007) estimou uma taxa de prevalência de infecção HPV, em todo mundo, de 10,4%, sendo mais alta nas mulheres com menos de 25 anos de idade (16,9%). Nos países desenvolvidos, espera-se que essa prevalência reduza após os 35 anos de idade (CROSBIE et al, 2013).

2.2 A HISTÓRIA NATURAL DA INFECÇÃO HPV

O HPV, vírus que contém um genoma circular de Ácido Desoxirribonucléico (DNA) de cadeia dupla (IARC 2017), infecta as células epiteliais e depende da diferenciação dessas células para completar seu ciclo de vida. O vírus chega a camada basal das células epiteliais através de microtraumas da superfície epitelial (DE MARTEL et al, 2012). As etapas subsequentes no ciclo de vida do vírus são: estabelecimento, manutenção e produção (IARC, 2017).

2.2.1 Estabelecimento do estado infeccioso não produtivo

Quando uma partícula de HPV entra na célula hospedeira, ela deve se basear principalmente na maquinaria celular para replicar seu DNA. Nas células basais infectadas, o genoma do HPV se estabelece como um plasmídeo nuclear de baixo número de cópias. Dentro destas células, apenas os produtos genéticos virais iniciais são expressos.

2.2.2 Manutenção do estado infeccioso não produtivo

Uma característica marcante da infecção por HPV é sua persistência, que no caso de tipos de alto risco, é um pré-requisito para o desenvolvimento do câncer. É necessário que o genoma viral seja mantido em várias divisões celulares. Como isso é alcançado ainda não está claro.

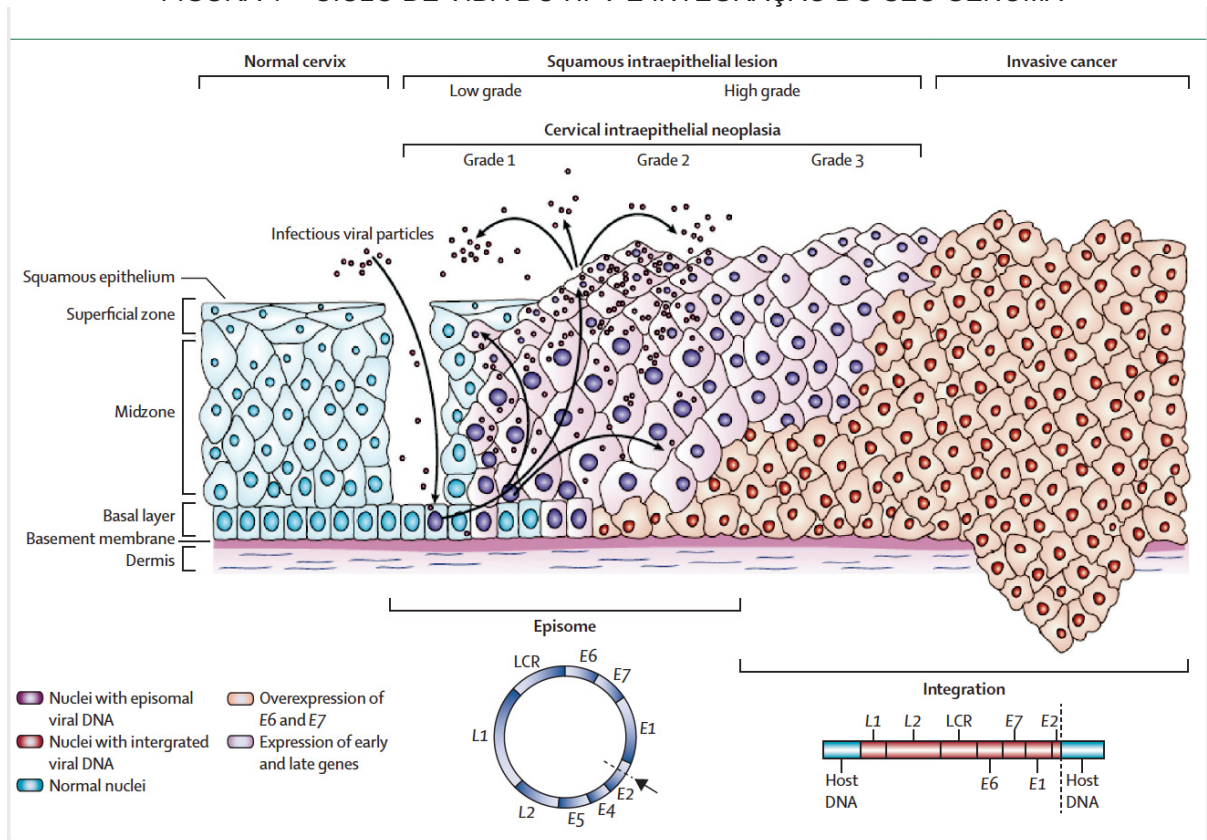
2.2.3 Estágio produtivo

Começa quando as células filhas derivadas das células basais infectadas começam a se diferenciar. O vírus retarda o programa de diferenciação terminal da célula e redireciona a capacidade de replicação do DNA da célula. Então, permite a amplificação do genoma viral e a expressão dos genes virais tardios necessários para a produção e liberação viral (IARC, 2017). Isto é, conforme demonstrado na (FIGURA 1), o HPV codifica duas proteínas precoces, E6 e E7, que juntas promovem a proliferação celular, prolongam a progressão do ciclo celular e previnem a apoptose. A célula se torna permissiva para replicação viral de genomas HPV. As

proteínas de fase tardia, L1 e L2, são expressas nas camadas mais superficiais do epitélio, onde ocorre a montagem viral. E, finalmente, novas partículas virais infecciosas (vírions) são eliminadas da superfície epitelial. O ciclo de vida do HPV leva de 2 a 3 semanas, para uma célula migrar da camada basal para a maioria das camadas superficiais do epitélio (CROSBIE et al, 2013).

Para completar o ciclo de vida infeccioso do vírus, a célula deve passar por uma diferenciação terminal. Contudo, para algumas infecções por HPV de alto risco, as proteínas, E6 e E7, são tão eficazes em bloquear reguladores negativos que as células infectadas nunca amadurecem. Essa instabilidade genômica permite que as alterações genéticas se acumulem e o surgimento das lesões precursoras e malignas. E6 e E7 codificados iniciam a oncogênese por meio de interações com genes supressores de tumor TP53 para E6 e proteínas de retinoblastoma para E7. TP53 tem um papel crucial na proteção da integridade genômica (forçando apoptose ou induzindo parada do ciclo celular até que erros de replicação do DNA possam ser reparados). A ação do E7 resulta na liberação e ativação da transcrição de E2F (proteína que tem três funções importantes no ciclo de vida viral: o primeiro é regular os níveis de expressão de produtos gênicos virais, podendo atuar como repressor ou ativador transcricional. Em segundo lugar, recruta E1 de origem viral, aumentando assim a replicação do DNA viral. Terceiro, tem um papel crítico na transferência do genoma viral para as células filhas durante a divisão da célula hospedeira). O desenvolvimento do câncer depende não somente de regulação negativa do suporte ao controle do ciclo celular ao acúmulo de danos genéticos, mas também de técnicas sofisticadas de evasão imune que permitem que o vírus não seja detectado por longos períodos (CROSBIE et al, 2013).

FIGURA 1 – CICLO DE VIDA DO HPV E INTEGRAÇÃO DO SEU GENOMA



As células basais do epitélio cervical repousam na membrana basal, que é sustentada pela derme. Acredita-se que o HPV tenha acesso às células basais através de microabrasões no epitélio cervical. Após a infecção, os primeiros genes do HPV E1, E2, E4, E5, E6 e E7 são expressos e o DNA viral replica do DNA episomal. Nas camadas superiores do epitélio (zona intermediária e zona superficial), o genoma viral é replicado posteriormente, e os genes tardios L1 e L2 e E4 são expressos. L1 e L2 encapsidam os genomas virais para formar vírions progênie no núcleo. Os vírions eliminados podem, então, iniciar uma nova infecção. As lesões intraepiteliais suportam a replicação viral produtiva. Um número desconhecido de infecções por HPV de alto risco progride para infecções cervicais de alto grau. A progressão de lesões não tratadas para o câncer invasivo e microinvasivo está associada à integração do genoma HPV nos cromossomos do hospedeiro (núcleos vermelhos), com perda ou rompimento associado de E2 e subsequente regulação positiva da expressão dos oncogenes E6 e E7.

Reproduzido de Woodman et al, 2007.

FONTE: Adaptado de CROSBIE et al, 2013.

Waxman et al (2012) resumiram a história natural do HPV em duas fases: infecciosa ou produtiva e persistente. A fase infecciosa resulta em mudanças celulares, incluindo proliferação das células basais resultante da expressão do produto gênico de E6 e E7 e alterações citopáticas, como halos perinucleares causados pela expressão de E4. As alterações citopatológicas se manifestam como lesão intraepitelial de baixo grau (LSIL) e as histopatológicas como NIC 1. Como essas lesões iniciais podem ser pequenas e a citopatologia é relativamente insensível, nem todas as lesões produtivas são identificadas. As infecções produtivas também podem se desenvolver e regredir entre as triagens e também não serão detectadas. A fase de infecção persistente por HPV de alto risco consiste no verdadeiro risco de lesão pré-câncer com considerável potencial de progressão quando não tratadas e são representadas citopatologicamente pelas lesões intraepiteliais de alto grau (HSIL) e histopatologicamente por NIC 2 e NIC 3.

O HPV está implicado na carcinogênese em diversos sítios, tais como: anal (88%), vagina (70%), pênis (50%), vulva (43%) e orofaringe (26%) (DE MARTEL et al, 2012).

Ressalta-se ainda, que grande parte das alterações cervicais decorrentes da infecção pelo HPV tem pouca probabilidade de progredir (SELLORS et al, 2003). Mais de 90 % das mulheres infectadas por esse vírus terão clareamento das lesões em até dois anos (JERONIMO et al, 2007).

2.3 COLPOSCOPIA

Quando anormalidades são detectadas durante o rastreamento, a avaliação visual ampliada do colo uterino (colposcopia) tem papel importante no algoritmo para diagnosticar câncer ou pré-câncer de colo uterino (JERONIMO et al, 2007). Segundo Zahm et al (1998) a colposcopia é considerada a técnica mais sensível para detectar lesões invasivas e pré-invasivas do colo uterino. Jeronimo et al (2007), encontraram sensibilidade de 70 % para o referido método.

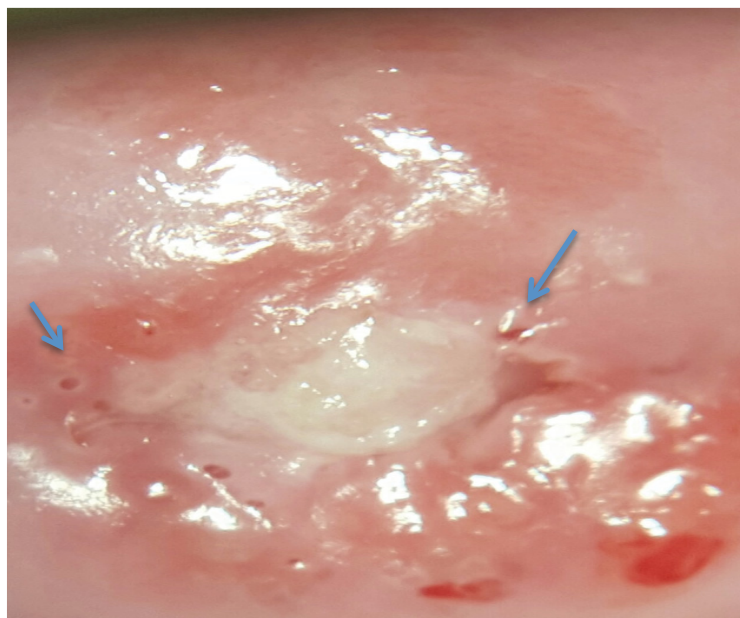
O exame colposcópico implica em avaliação sistemática do trato genital inferior com ênfase especial no epitélio superficial e nos vasos sanguíneos do estroma subjacente. O principal objetivo da colposcopia é localizar o epitélio anormal e direcionar as biópsias para as áreas suspeitas de NIC 2, NIC 3 ou câncer invasor (APGAR et al, 2010f).

A colposcopia foi idealizada por Hans Hinselmann, em 1925, como um meio para examinar o colo uterino. Juntamente com a empresa Leitz optical desenvolveram o modelo final do trabalho, o qual consistiu em um sistema de lente estereoscópica, montado em um suporte móvel, com uma fonte de luz branca. As lentes tiveram ampliações variáveis de 10x, 20x, 30x, e 40x. Após tentar vários agentes líquidos para remover o muco e agir como um leve contraste, Hinselmann decidiu que o iodo e o ácido acético eram ótimos para visualizar pequenas lesões (POWEL, J.L, 2004; MADDIX et al, 1994). Baseia-se na absorção variável e reflexão da luz branca dos vasos subjacentes e da superfície. O ácido acético, desnatura proteínas nucleares e desidrata o citoplasma celular, fazendo os tecidos com relações nucleocitoplasmáticas aumentadas refletirem a luz branca projetada e parecerem brancos (acetobrancas) (APGAR et al, 2010d).

Logo, o colposcópio óptico moderno é um microscópio binocular com uma fonte de luz e uma lente objetiva convergente fixada a um aparato de apoio. É equipado com lentes binoculares e tubos ópticos com ajustes para dioptria individual (e, assim, corrigir o erro refratário de cada olho). A distância interpupilar também pode ser, individualmente, ajustada. O colposcópio apresenta distância focal fixa determinada pelas lentes objetivas (geralmente de 300mm). Além disso, a maioria dos colposcópios é equipada com foco de ajuste grosseiro (conseguido com a simples movimentação do aparelho) e foco de ajuste fino (obtido movendo o ajuste de foco fino). Oferecem magnificação variável, sendo que a baixa ampliação (2-6x) normalmente é utilizada para o exame da vulva e da genitália masculina; a média (8-15x) é usada para examinar vulva, vagina e colo e a alta (15-25x) para avaliar pequenos detalhes dos padrões vasculares, como os vasos atípicos. O filtro verde também amplia os detalhes dos padrões vasculares do epitélio-alvo. É possível que a luz (que pode ser incandescente, tungstênio, xênon ou halogênica) precise ser intensificada enquanto o filtro verde estiver sendo utilizado. Ele absorve determinados comprimentos de onda de luz, tornando a cor vermelha dos vasos mais escura e acentuando o contraste com epitélio circundante. Em relação à videocolposcopia (que não usa lentes binoculares e fornece imagem bidimensional), o colposcópio tem a vantagem de fornecer imagem tridimensional, tornando a avaliação do contorno e da densidade da lesão mais fácil (APGAR et al, 2010d).

A zona de transformação (ZT) é definida do ponto de vista colposcópico como a área delimitada lateralmente pela junção escamocolunar (JEC) original e medialmente pela nova JEC. Consiste na reepidermização da ectopia do epitélio glandular (quando a mucosa glandular não está no local onde deveria estar) pelo epitélio pavimentoso. Essa substituição é realizada pelo processo de metaplasia escamosa, a qual, no colo do útero, é definida como a transformação de epitélio colunar secretor em célula escamosa estratificada (pavimentosa), a partir das células de reserva situadas sob as células glandulares. Trata-se de uma área com células com maior volume nuclear e menor citoplasma, por isso apresenta-se, colposcopicamente como uma área de acetobranqueamento tênue. O limite da ZT é o local entre a parte do colo onde estão encontrados orifícios glandulares, cistos (elementos glandulares) e a região onde não mais existem essas alterações. Esta última glândula é de grande importância na gênese das displasias (CARTIER et al, 2000). É justamente na ZT, porém não exclusivamente nela, que as principais lesões causadas pelo HPV surgem (SELLORS et al, 2003). (FIGURA 2).

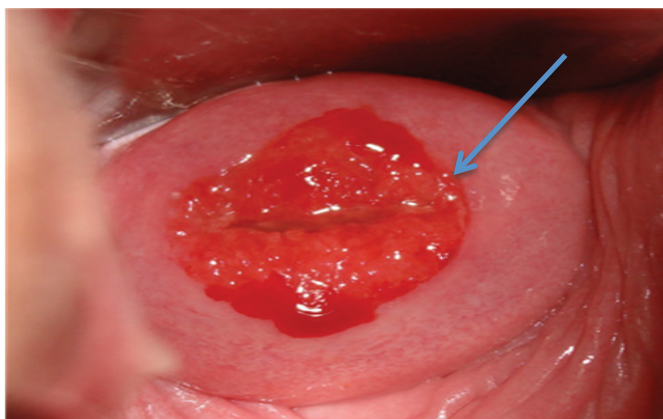
FIGURA 2 – ZONA DE TRANSFORMAÇÃO TIPO 1 (ZT1)



ZT 1 = JEC visível ao nível do OCE . Notar a última glândula.
FONTE: ZANINE, R.M

A JEC é o local onde se unem o epitélio pavimentoso estratificado e o epitélio glandular do colo uterino. Neste local as células pavimentosas têm um citoplasma desprovido de glicogênio e um grande núcleo, como nas camadas basais. Assim, esboçam uma coloração fraca de iodo. Os três elementos que permitem reconhecer a JEC após aplicação do ácido acético são: aspecto papilar da mucosa glandular; diferença de nível entre a mucosa glandular e o epitélio pavimentoso e a orla branca, que é encontrada igualmente em torno do orifício glandular (CARTIER et al, 2000). (FIGURA 3).

FIGURA 3 – JUNÇÃO ESCAMOCOLUNAR (JEC)

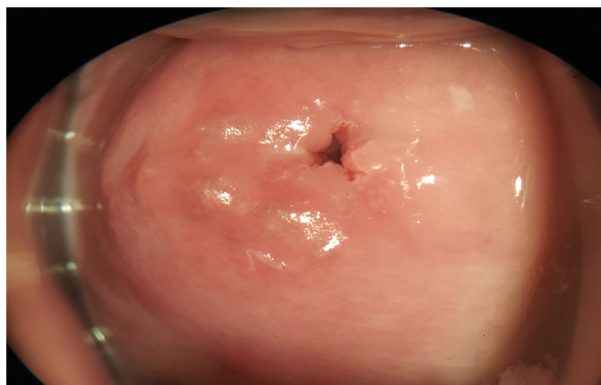


ZT 1 (JEC -2)

FONTE: ZANINE, R.M.

A aparência colposcópica do epitélio normal (FIGURA 4) é relativamente translúcida e permite que a luz incidente possa refletir no estroma subjacente, desse modo, ele exibe uma coloração rósea por conta da rica vascularização do colo.

FIGURA 4 – COLO UTERINO NORMAL



Colo uterino normal – JEC 0

FONTE: ZANINE, R.M.

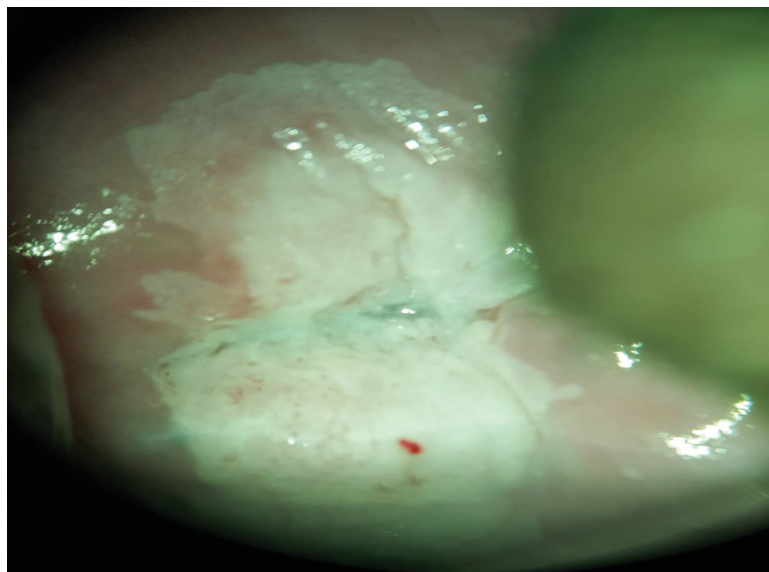
Entretanto, em epitélios com alterações consistentes com NIC, a camada epitelial é espessada e contém células com grande relação núcleo citoplasma e maior densidade nuclear. As proteínas nucleares precipitadas das células neoplásicas obscurecem a visão dos vasos subjacentes do estroma, e, consequentemente o epitélio acetobranco (EAB) é visto. Essas mudanças são evidenciadas pela adição de ácido acético de 3 a 5% que aparentemente leva a coagulação reversível das citoqueratinas epiteliais e estromais. Nas LSIL, as alterações celulares acometem apenas a camada basal do epitélio fazendo com que o efeito de acetorreação seja tênue e demore mais para aparecer (FIGURA 5). Por outro lado, quando uma HSIL (FIGURA 6) está presente as alterações celulares acometem todas as camadas do epitélio causando o aparecimento de lesões acetobrancas bem demarcadas e com tempo de aparecimento mais rápido (APGAR et al, 2010c; SELLORS et al, 2003). Os efeitos do ácido acético durarão mais, porque essas células teriam pouco líquido citoplasmático para rehidratar (O'CONNOR, D.M, 2008) (FIGURA 7). Desse modo, a intensidade do acetobranqueamento, torna-se diretamente proporcional à gravidade da lesão intraepitelial, sendo mais pronunciado na HSIL e no câncer de colo uterino. Atipia inflamatória e metaplasia imatura são condições benignas de acetobranqueamento (SELLORS et al, 2003).

FIGURA 5 – ACHADOS COLPOSCÓPICOS MENORES – LSIL



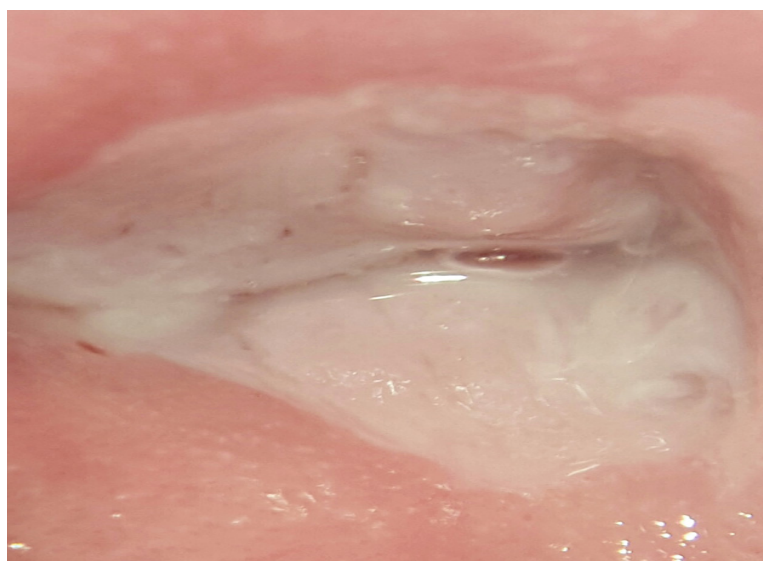
EAB Tênu em lábio superior
FONTE: ZANINE, R.M.

FIGURA 6 – ACHADOS COLPOSCÓPICOS MAIORES – HSIL



EAB Denso em lábios superior e inferior
FONTE: ZANINE, R.M.

FIGURA 7 – ACHADOS COLPOSCÓPICOS MAIORES – HSIL

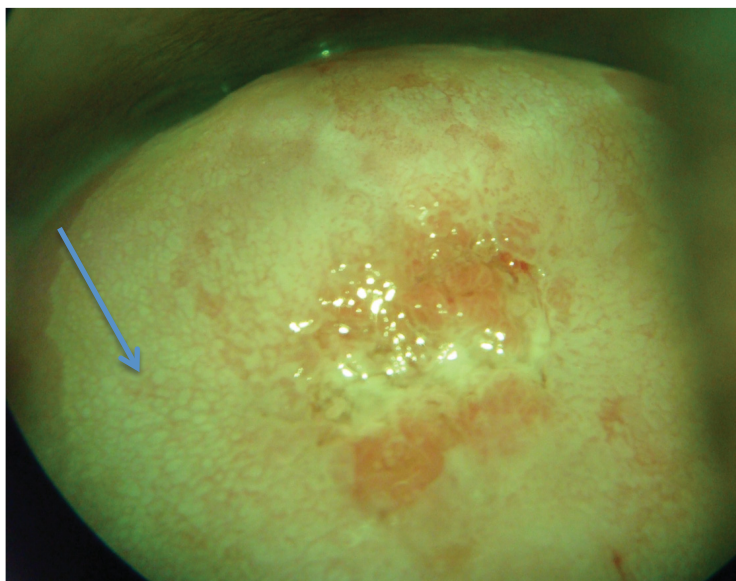


EAB Denso adentrando o canal
FONTE: ZANINE, R.M.

Como já citado, a visualização dos padrões vasculares requer a utilização do filtro verde, e por vezes maiores magnificações. As anormalidades de interesse são: pontilhados, mosaicos e vasos atípicos. Sabe-se, que subjacente ao epitélio escamoso original, uma rede de capilares está presente na divisa entre o estroma e o epitélio e é visualizada como uma rede fina de capilares ramificados. No epitélio colunar, o quadro vascular é completamente diferente. Em cada uma das estruturas

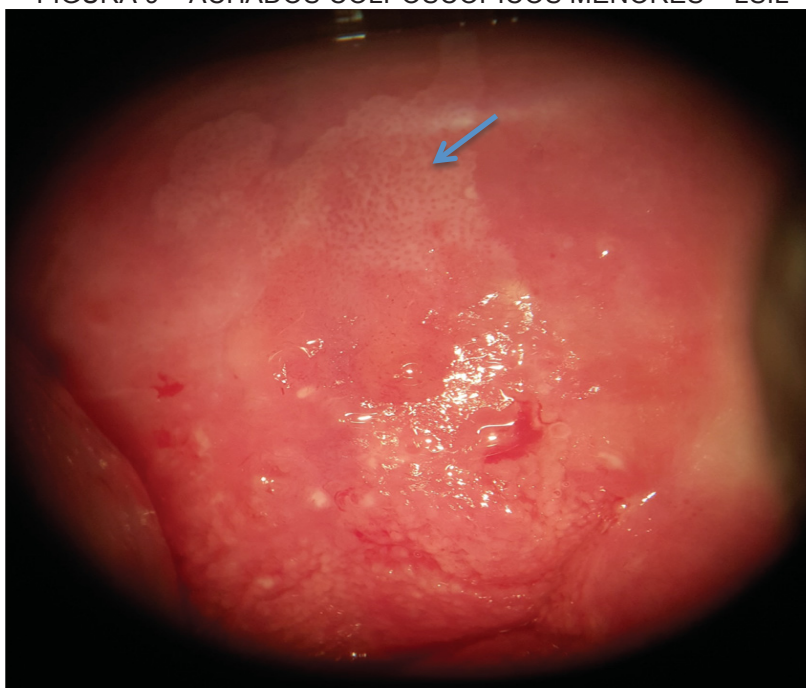
semelhantes a cachos de uva do epitélio colunar há um feixe de capilares, o qual é separado do observador apenas por uma camada de células colunares, isto explica o aspecto vermelho do epitélio colunar quando observado a olho nu (reflete a proximidade dos vasos à visão do observador). O epitélio metaplásico, por sua vez, preenche todas as fendas e pregas do epitélio colunar. Por compressão simétrica destas estruturas vasculares, ocorre o desenvolvimento do pontilhado. Em algumas lesões, as estruturas do epitélio colunar são comprimidas a ponto de desaparecerem, o que aumenta a distância intercapilar. O aumento da distância intercapilar, correlaciona-se a maior gravidade histopatológica. Nos padrões em mosaico, os vasos ao redor dos blocos de epitélio patológico formam estruturas de aspecto entrelaçado e as ramificações dos vasos são irregulares. Logo, a porção terminal desses vasos na papila estromal abaixo do epitélio fino se apresentam como pontilhados vistos pela visão panorâmica do colposcópio. Internamente os vasos estromais que conectam as papilas correm em paralelo a superfície do epitélio, são observadas colposcopicamente, como padrão mosaico. O mosaico e o pontilhado finos estão geralmente associados a LSIL (FIGURAS 8 e 9). O pontilhado e o mosaico grosseiros são formados por vasos de maior calibre e com maior distância intercapilar, ocorrem em lesões de maior gravidade como HSIL e carcinoma de colo (FIGURA 10). Os denominados vasos atípicos (neovascularização) são caracterizados por vasos calibrosos visualizados do início ao fim com calibre semelhante, exibem padrões como: em grampo, saca-rolhas, raiz, entre outros e estão associados aos estágios iniciais da doença invasora (SELLORS et al, 2003). (FIGURAS 11 e 12). Os vasos atípicos também podem estar relacionados a condições benignas, tais como: inflamação, efeito pós-radiação, condiloma e até mesmo ao epitélio normal (APGAR et al, 2010e).

FIGURA 8 – ACHADOS COLPOSCÓPICOS MENORES – LSIL



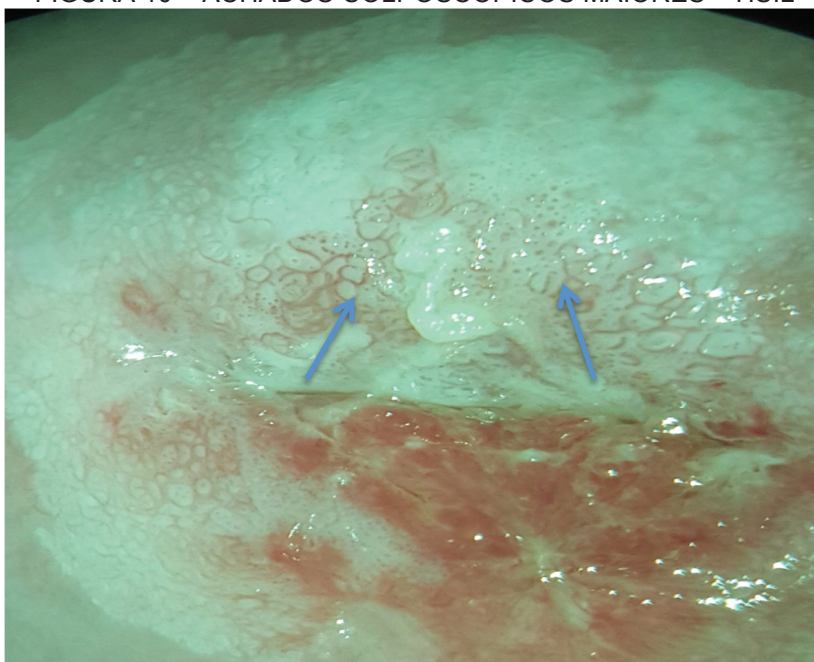
Área extensa de mosaico fino em lábio superior e inferior. Notar a regularidade e o relevo do mesmo.
FONTE: ZANINE, R.M.

FIGURA 9 – ACHADOS COLPOSCÓPICOS MENORES – LSIL



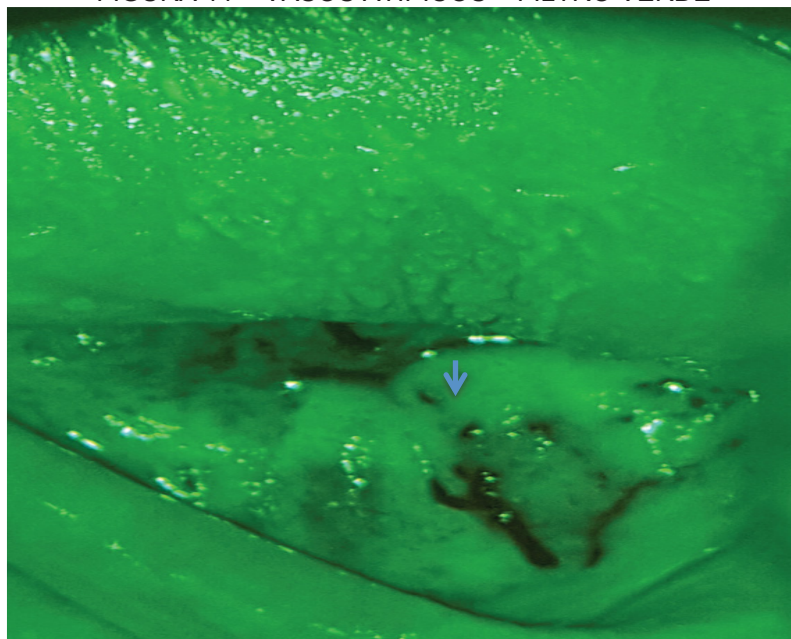
Pontilhado fino em lábio superior distante da JEC
FONTE: ZANINE, R.M.

FIGURA 10 – ACHADOS COLPOSCÓPICOS MAIORES – HSIL



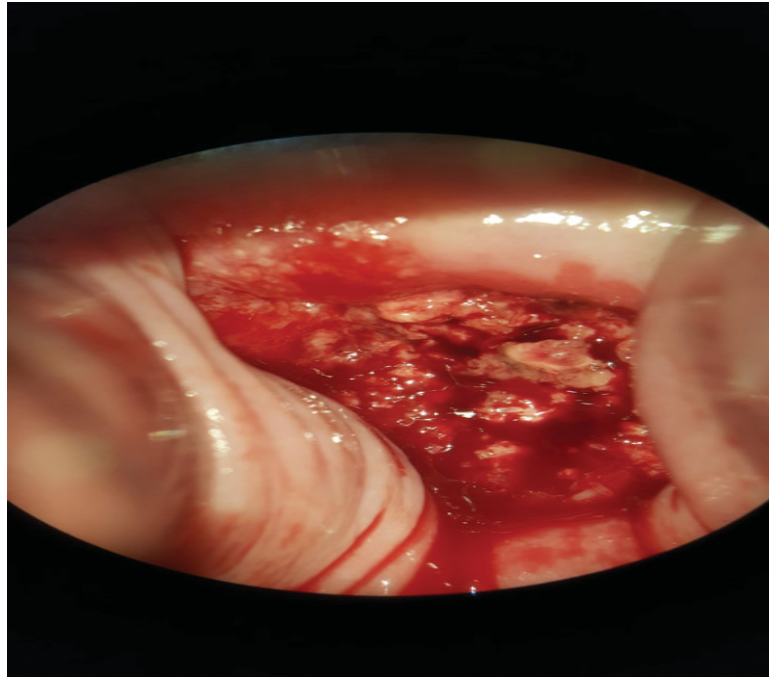
Mosaico irregular grosseiro e pontilhado grosseiro em lábio superior
FONTE: ZANINE, R.M.

FIGURA 11 – VASOS ATÍPICOS – FILTRO VERDE



FONTE: ZANINE, R.M.

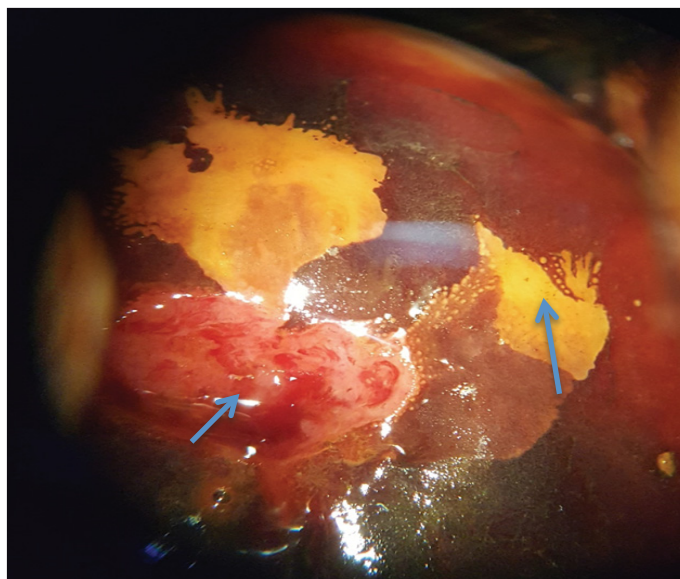
FIGURA 12 – ACHADOS COLPOSCÓPICOS DE INVASÃO



FONTE: ZANINE, R.M.

Na sequência é realizado o teste de Schiller que consiste na aplicação de solução de lugol/iodo diluído, com o objetivo de delimitar mais precisamente o tecido lesionado. O lugol contém iodo que cora de castanho escuro o glicogênio presente nas células epiteliais escamosas normais. O epitélio glandular por não conter glicogênio não é corado pelo lugol (FIGURA 13), enquanto a metaplasia escamosa imatura e os epitélios em regeneração possuem muito pouco ou nenhum glicogênio e por vezes podem não se corar, ou corar muito pouco com o lugol. O grau de diferenciação das células em uma lesão escamosa pré-neoplásica determina a quantidade de glicogênio intracelular e, portanto, a intensidade de coloração observada (APGAR et al, 2010e).

FIGURA 13 - ACHADOS COLPOSCÓPICOS DO IODO – TESTE DE SCHILLER



FONTE: ZANINE, R.M.

Diferentes índices de graduações colposcópicas foram testados, mas o menos subjetivo foi o índice de Reid (KIERKEGAARD et al, 1995). Esse índice é destinado a padronizar a avaliação colposcópica. Avalia quatro aspectos colposcópicos (margens, cor, vasos e iodo) cada achado recebe pontuação de 0 a 2 e no seu score máximo possui acurácia de 97% para NIC 2 ou mais (BOWRING et al, 2010). Posteriormente, o índice de Reid modificou e foi eliminado os aspectos relacionados a coloração pelo iodo, que já havia sido excluído por vários colposcopistas, e os três aspectos restantes receberam pontuação de 0 a 3 (MASSAD et al, 2008). As áreas com achados suspeitos ou com alto escore para lesão de alto grau devem ser biopsiadas. A conduta, nessas situações, será determinada a partir da impressão colposcópica e histopatologia incisinal (JERONIMO et al, 2007; NAM et al, 2012).

Um sistema de escore colposcópico facilita o aprendizado, sistematiza observações, compara performance da colposcopia e possibilita selecionar as pacientes que poderão ser submetidas ao “ver e tratar”. Strander et al (2005) desenvolveram o *Swede Score*, índice colposcópico que incluiu o tamanho da lesão às variáveis do índice de Reid (TABELA 1). O *Swede Score* tem especificidade de 90% para excluir lesão maior ou igual a NIC 2 quando o escore for menor que 5. Também mostraram que 70% das lesões maiores revelam escore mínimo de 2

pontos, resultando em lesões histopatológicas maiores ou iguais a NIC2 (BOWRING et al, 2010).

TABELA 1 – MODELO *SWEDE SCORE*

	0	1	2	Score
Absorção de ácido acético	Nenhuma/ Transparente	Sombra/ Não transparente e nem opaco	Opaco Branco demarcado	
Margens/superfície	Difusa	Marcada, mas irregular, “chanfrada” lesões satélites	Marcada e regular, diferença de nível	
Vasos	Finos e regulares	Ausentes	Grosseiros ou atípicos	
Tamanho da lesão	< 5 mm	5-15 mm ou 2 quadrantes	> 15 mm ou 3-4 quadrantes ou endocervical	
Coloração de iodo	Castanho	Amarelo fraco ou Irregular	Sem captação	
Total de pontos				

FONTE: Adaptado de Bowring et al (2010)

A (TABELA 2) descreve os passos da colposcopia.

TABELA 2 – ETAPAS DA COLPOSCOPIA

Etapas da avaliação colposcópica	Achados normais	Achados anormais
1. Limpar colo uterino com solução salina 0,9%*	Epitélios colunar e escamoso maduro	Leucoplasia Pólipos Cisto de Naboth
2. Avaliar colo uterino com o filtro verde antes da aplicação do ácido acético	--	Padrões anormais de vasos. Vasos atípicos
3. Examinar o colo do útero após a aplicação de ácido acético 3 a 5%	Aberturas glandulares Metaplasia escamosa JEC Alterações acetobranças inespecíficas	Condiloma acuminado Alterações EAB, NIC Doença de alto e baixo grau Carcinoma cervical Padrões anormais de vasos Vasos atípicos Ulcerações
4. Avaliar colo uterino após a aplicação solução iodada *	Coloração castanho escuro (epitélio glicogenado)	Ausência de coloração multicores (epitélio não glicogenado)
5. Coletar amostra endocervical * (escova endocervical)	--	--
6. Realizar biópsia guiada pela colposcopia (pinça Gaylor e Prof. Medina de 5mm.)	--	--
7. Hemostasia (pressão direta, tampão vaginal, solução de percloroeto férrico 80%)	--	--
EAB, epitélio aceto branco NIC, neoplasia intraepitelial cervical		
* Não é exigido		

FONTE: Adaptado de Apgar et al (2010d).

2.4 O COLO UTERINO E AS INFECÇÕES POR HPV DA ADOLESCENTE

O colo adolescente é biologicamente diferente do colo adulto. Durante o desenvolvimento embrionário, o colo é inicialmente revestido por epitélio colunar mülleriano, e mais tarde substituído por epitélio escamoso urogenital a partir da vagina na direção do orifício interno do colo. A substituição é incompleta, com uma JEC visualizada na ectocérvice na maioria das recém-nascidas; a qual, permanece, relativamente, inalterada até a puberdade. A adolescente entra na puberdade com

áreas grandes de epitélio colunar (colo imaturo) e à medida que envelhece, o colo sofre mudanças decorrentes, principalmente, da ação do estrogênio, o qual induz o processo de metaplasia escamosa (zona de transformação) e a formação da nova JEC (HWANG, et al, 2013; APGAR et al, 2010d).

Biologicamente, o tipo celular predominante em adultas é a célula escamosa madura e na adolescente são as células colunares e escamosas metaplásicas. O acesso fácil às células basais, devido à fragilidade e fina espessura do epitélio colunar metaplásico, quando comparado ao epitélio escamoso mais espesso, é considerado importante para o estabelecimento das infecções pelo HPV, caracterizando uma das vulnerabilidades das adolescentes a esse vírus. Ressalta-se, que as adolescentes têm maior área de ectopia quando comparada às adultas. Por anos, a presença de ectopia foi relacionada a uma maior facilidade para infecção pelo HPV. Entretanto, cientificamente, faltam comprovações da associação entre ectopia e infecção pelo HPV (HWANG et al, 2013; APGAR et al, 2010e).

Segundo estudo prospectivo de Hwang, et al (2013), a alta incidência e prevalência de HPV em adolescentes pode ser atribuída à vulnerabilidade biológica da adolescente para adquirir o vírus e à diferença na proteção imunológica. O estudo mostrou que a mulher jovem tem seu trato genital virgem de exposições ao HPV, enquanto a mulher mais velha já foi, previamente, exposta, já realizou clareamento de infecções e, também, já adquiriu memória imunológica. Portanto, a imunidade das adolescentes tem sido o principal fator envolvido na aquisição do vírus neste grupo etário. Soma-se ao exposto, o fato de que a metaplasia escamosa em atividade esteja mais relacionada ao risco de infecção por HPV que a ectopia. Pois, baseia-se na análise do ciclo de vida viral, o qual requer células hospedeiras para se replicar e se diferenciar, processo acelerado durante a metaplasia escamosa. Segundo Singer (1975) e Moscicki et al (2001), a adolescente com exposição a múltiplos parceiros sexuais tem colo que se assemelha ao colo da mulher adulta; isto é: com pouca a nenhuma ectopia.

O HPV é, predominantemente, uma infecção de mulheres mais jovens; com taxas seis a oito vezes mais altas de infecção viral em adolescentes que em mulheres adultas. Os índices variaram de 12 a 56% em mulheres com menos de 21 anos, em comparação com 2 a 7% nas acima de 35 anos (MOSCICKI et al, 1990).

Mas, a maioria das infecções nas adolescentes são transitórias, com apenas 5-10% de persistência (MOSCICKI et al, 2008).

Insiga et al (2004) em um estudo de coorte observacional, avaliaram os dados de 150.052 mulheres americanas e demonstraram que a taxa anual de rastreamento de câncer cervical de rotina foi de 294,7 por 1.000. Destas, 14,9 por 1000 tiveram citopatológico alterado. A incidência anual de NIC 1 foi de 1,2 por 1.000 e uma taxa de 1,5 por 1.000 para NIC 2/3. A incidência de NIC 1 atingiu o pico entre as mulheres de 20 a 24 anos (5,1 por 1.000), com as taxas de NIC 2/3 mais elevadas entre os 25 e os 29 anos (8,1 por 1.000).

2.5 CITOPATOLOGIA, COLPOSCOPIA E HISTOPATOLOGIA EM ADOLESCENTES

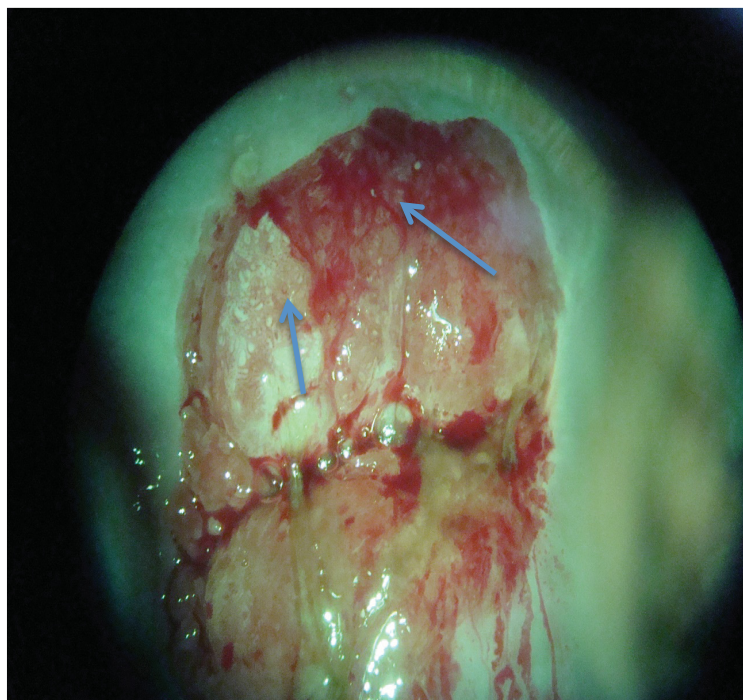
O rastreamento com citopatologia em mulheres com menos de 25 anos não tem impacto na redução da incidência e/ou mortalidade por câncer do colo do útero. Estima-se, que ao iniciar o rastreamento aos 25 anos de idade, e não aos 20 anos, perde-se apenas 1% de redução da incidência cumulativa do câncer do colo uterino (IARC, 1986). Além da baixa incidência de câncer em mulheres jovens, há evidências de que o rastreamento nessa população seja menos eficiente que na mulher adulta (BRASIL, Ministério da Saúde, 2016; MOSCICKI et al, 2010). Sasieni et al (2009) acreditam que possam haver razões biológicas para o rastreio ser mais efetivo nas mulheres mais velhas. É certo, que a especificidade do rastreio é menor em mulheres mais novas, porque as infecções por HPV são muito mais comuns neste grupo etário. Isso, no entanto, não explica por que a sensibilidade do rastreio é menor. Esses autores descreveram que os programas de triagem em mulheres de 34 a 64 anos, reduz o risco de câncer cervical nos próximos 5 anos em 60-80% e o risco de câncer avançado em cerca de 90%. Já, ao avaliarem os casos de câncer diagnosticados em mulheres com menos de 25 anos de idade, observaram que, dentre os 73 casos encontrados entre 20 e 24 anos de idade: 15 casos foram considerados como câncer de intervalo (último preventivo normal). E, dos 75% de todos os cânceres na referida faixa etária, 76% classificados no estadiamento 1A e 81% no estágio $\geq 1B$ ocorreram apesar do rastreio. Ressaltaram, ainda, que a maioria dos casos de câncer detectados entre 20-24 anos de idade estão no

estadiamento 1A. E, o rastreio nessa faixa etária, só seria benéfico de fato, se fossem encontrados casos $\geq 1B$.

Sabe-se também, que as características colposcópicas das NIC, se expressam de maneira diferente nas diferentes fases da vida reprodutiva da mulher. Cor, padrão de superfície, captação de iodo ou todos os três são menos pronunciados no epitélio cervical mais fino (ZAHM et al, 1998). A espessura do epitélio depende do estado hormonal da paciente. Nas mulheres jovens e nas idosas o epitélio, geralmente, não é estimulado (há apenas algumas camadas de células espessas e indiferenciadas), com glicogênio ausente. No menacme, entretanto, todas as camadas respondem diferentemente à estimulação com estrogênios. Produzem proliferação, maturação completa de todas as camadas do epitélio e descamação. Em contraste, a progesterona atua na camada intermediária causando espessamento, mas não leva a maturação completa (KONISHI et al, 1991).

A colposcopia na adolescente, muitas vezes, é desafiadora (FIGURA 14). A metaplasia atípica ou imatura, comum nas adolescentes, expressa achados, como: EAB denso, pontilhado e mosaico grosseiros, que podem ser difíceis de distinguir de NIC 2,3. Esse processo de metaplasia pode ser dividido em 5 fases. As fases podem coexistir numa mesma paciente. Sucintamente, pode-se dizer, que as etapas são assim caracterizadas: fase 1, vilos pálidos compostos de epitélio colunar (semelhantes a uva); fase 2, o epitélio escamoso começa a crescer; fase 3, a fusão se completa (novo epitélio liso e róseo); fase 4, maturação continua, mas as redes de capilares permanecem perto da superfície e dão aspecto de pontilhado e mosaico; fase 5, os capilares se comprimem e o novo epitélio fica indistinguível do original (APGAR et al, 2010c; JORDAN et al, 2006). Freeman- Wang et al (2011) afirmaram que, a metaplasia escamosa ativa, típica da adolescência, quando associada à infecção ativa pelo HPV pode mimetizar os achados colposcópicos da lesão de alto grau.

FIGURA 14 – COLO UTERINO DE ADOLESCENTE



JEC = -3, sangrante presença de mosaico irregular, grosseiro em lábio superior as 11 horas
Biópsia = NIC 1.

FONTE: ZANINE, R.M.

Em relação a histopatologia, as NIC em adolescentes, são menos reprodutíveis que na mulher adulta. A metaplasia escamosa, por sua vez, também pode ser confundida, histologicamente, com neoplasia ou adenocarcinoma. Especialmente, quando há componentes adjacentes de epitélio colunar e metaplásico (características iniciais, encontradas nas fases 1 e 2) (APGAR et al, 2010c).

2.6 FATORES DE RISCO

O HPV é causa de câncer cervical e a infecção sexualmente transmitida mais comum (SASIENI et al, 2009). É adquirido no início da atividade sexual e novas infecções estão fortemente associadas com novos parceiros sexuais (MOSCICKI et al, 2008). Sugere-se, que um novo parceiro sexual parece ser mais importante, que o número de parceiros sexuais em toda a vida (MOSCICKI et al, 2001 e MOSCICKI et al, 2008). Evander et al (1995) em um estudo de coorte com 276 mulheres jovens detectaram que uma nova infecção HPV foi detectada em 7,2% das mulheres e foi associada, independentemente, a um novo parceiro sexual ou a história prévia de

citopatológico alterado. Segundo manual publicado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) em 2015, o risco estimado de contágio do HPV é de 15 a 25% a cada novo parceiro sexual.

Munoz et al (2003), ressaltaram que a sexarca com idade inferior a 18 anos, em comparação com a coitarca com idade superior a 20 anos, parece aumentar o risco de desenvolver câncer invasor em cerca de 3 a 4 vezes. Piris et al (2014) relataram que as adolescentes têm alto risco para aquisição do HPV devido às características do epitélio cervical, as quais facilitam as infecções, e ao comportamento sexual; os quais podem deixar até 70% das mulheres jovens infectadas por esse vírus.

Segundo Crosbie et al (2013), os únicos fatores de risco claramente relacionados com persistência e progressão do HPV são: a imunodeficiência (HIV, transplantadas) e o tipo de HPV. Embora, fatores reprodutivos, comportamento sexual, uso de contraceptivo oral, tabagismo e infecção por *Chlamydia trachomatis* também possam estar implicados. Em Crosbie et al (2013) está descrito que uma mulher com persistência do HPV tipo 16 (teste DNA HPV positivo para o tipo 16 durante 1 ano) tem incidência cumulativa, em 3 anos, de 40% para desenvolver NIC 2 ou mais grave. A incidência cumulativa foi de 18 % para o tipo 18 e 9% para os demais tipos de HPV de alto risco. Moscicki et al (1998) em estudo de coorte, com 618 mulheres jovens com teste para DNA do HPV positivo, mostraram que 70% das mulheres se tornaram negativas em um período de 24 meses. Testes positivos persistentes, com tipos de HPV oncogênicos, representaram um risco significativo para o desenvolvimento de HSIL. No entanto, 88% das mulheres jovens com testes de HPV positivos persistentes não apresentaram HSIL citologicamente perceptível durante um período de 2 anos. Nenhum fator associado à regressão do tipo HPV de alto risco foi identificado, exceto por uma associação negativa com uma história incidente de condiloma vulvar (RR = 0,5 [IC de 95%: 0,3 a 0,8]).

Hwang et al (2009) relataram que, dentre outras causas, o tabagismo e o uso de anticoncepcional hormonal aparecem como fatores facilitadores para aquisição do HPV. Loopik et al (2016) identificaram o tabagismo como um fator de risco para progressão da doença. Entretanto, Furber et al (1997), através do teste de Logrank mostraram que, independentemente da idade, o tabagismo, uso prévio ou atual de contraceptivo oral, história de verrugas genitais ou tricomoníase, biópsia

compatível com HPV não estão relacionados com progressão ou regressão de lesão. Algumas evidências sugerem que a infecção com múltiplos tipos virais e a infecção por *Chlamydia trachomatis* parecem retardar o desaparecimento do HPV (SILINS et al, 2005; MOSCICKI et al, 2004).

2.7 IMPLICAÇÕES DO TAMANHO DA LESÃO COM A CITOPATOLOGIA, COLPOSCOPIA E HISTOPATOLOGIA

Os mecanismos que justificam a ausência de NIC nas histopatologias de exames excisionais após biópsia incisional com lesão, ainda são desconhecidos, pouco estudados e controversos. Tem sido reportado, que 13-30% das mulheres com histopatologias confirmadas previamente por biópsia, têm mostrado espécimes cirúrgicos sem lesões (negativos ou normais). Mesmo que a exérese da zona de transformação (EZT), técnica principal de tratamento das NIC, seja considerada um procedimento conservador e seguro, está associada a riscos variáveis de hemorragia, estenose cervical, subinfertilidade e morbidade gestacional. Logo, os fatores associados à ausência de doença na histopatologia da peça precisam ser identificados. As principais hipóteses, até o momento, são: a regressão da NIC no período entre os procedimentos ou a exérese total da lesão na biópsia (MUNMANY et al, 2016). Mas, outros fatores têm suscitado interesse clínico; tais como: tamanho da lesão (ocupando até 1 quadrante do colo uterino) (NAM et al, 2012; CHEN et al, 2016), características das lesões, genótipo do HPV e baixa carga viral estariam relacionados com maior regressão da NIC (MUNMANY et al, 2016).

Estudos sinalizam que o tamanho da lesão cervical tem sido negligenciado. A dimensão da lesão está diretamente relacionada com a história natural da NIC e o rastreamento do câncer de colo uterino. Ele pode explicar as discrepâncias existentes entre citopatologia, colposcopia e histopatologia (JARMULOWICZ et al, 1989). Além disso, presume-se que, as lesões pequenas talvez possam estar em estágio precoce do desenvolvimento ou ter uma progressão mais lenta e têm pouca chance de se transformar em câncer invasivo (McINDOE et al, 1984; JARMULOWICZ et al, 1989). Portanto, lesões pequenas na colposcopia não necessitam de tratamento cirúrgico (MUNMANY et al, 2016).

O tamanho da lesão é preditor importante de acurácia da citopatologia e da colposcopia. Falsos-negativos, de NIC 3, ocorrem com mais frequência nos

esfregaços cérvico-vaginais de lesões pequenas (NAM et al, 2012; GILES et al, 1988). Giles et al (1988) sugeriram que a esfoliação insuficiente de células anormais capazes de serem detectadas na citopatologia possa ser a explicação para o índice de 58% de falso-negativo nas citopatologias de lesões pequenas.

A colposcopia também tem sua acurácia afetada na presença de lesões pequenas. A sensibilidade colposcópica decresce quando lesões envolvem poucos quadrantes (NAM et al, 2012; PRETORIUS et al, 2011; PRETORIUS et al, 2001; BELINSON et al, 2001). Segundo Pretorius et al (2001); Pretorius et al (2011) e Chen et al (2016) a colposcopia é menos sensível para detectar NIC 3 ou câncer quando a lesão envolve apenas um quadrante do colo uterino. E, quando engloba 25 a 50% do colo uterino, conforme Nam et al (2012). Belison et al (2001) encontraram sensibilidade da colposcopia para detectar lesões NIC ≥ 2 de 65% para lesões pequenas e de 89% para as lesões maiores.

2.8 ACURÁCIA DA CITOPATOLOGIA, COLPOSCOPIA E HISTOPATOLOGIA

Amostragem inadequada e transferência de amostra são as principais causas de resultados falso-negativos na citopatologia oncológica convencional. (APGAR et al, 2010a). Ainda, erros de interpretações do citopatologista, tipo da espátula e do *cytobrush*, experiência do coletador também influenciam os achados citológicos (JARMULOWICZ et al, 1987). Pesquisadores presumem, que as citopatologias com resultados falso-negativos são mais comuns nas lesões pequenas, independente da idade.

Akhter et al (2015) em estudo de coorte *cross-section*, com 147 mulheres entre 25 e 72 anos de idade, ao comparar a citopatologia e histopatologia incisinal encontraram 20 casos (28%) com resultados falso-positivos na citopatologia, sensibilidade de 38,8% e especificidade de 71,8% para a citopatologia.

Pressupõe-se, que o tamanho da lesão, a idade da paciente e a distribuição das NIC no colo uterino possam influenciar o desempenho da colposcopia. A acurácia da colposcopia é relatada pela literatura entre 30 a 93% (MITCHELL et al, 1996). Esta grande variabilidade no desempenho do exame colposcópico parece ser influenciada por características relacionadas a lesão, às características sociodemográficas da população de estudo, bem como a fatores externos como a experiência do examinador e adoção de índices colposcópicos.

Yang et al (2008) concluíram que falso-negativos nas impressões colposcópicas podem ser decorrentes da espessura mais fina do epitélio ou de lesões que não são necessariamente finas, mas são mais tênues que o epitélio normal e, assim, não produzem o contraste entre os achados. Cartier et al (2000) explicaram que colo da mulher na menopausa tem tecido conjuntivo mais denso e menos vascularizado e um epitélio pavimentoso mais delgado e pobre em glicogênio. Alguns autores sugerem, que mulheres com ≥ 35 anos de idade devam ser submetidas a biópsias colpodirigidas em situações de colposcopia com achados menores duvidosos, independente do laudo da citopatologia (ZAHM et al, 1998).

Pretorius et al (2006) identificaram que a distribuição das NIC 2, 3 no colo uterino foi simétrica nos quatro quadrantes e em ambos os lados (esquerdo e direito). Ao se analisar, dividindo o colo em anterior e posterior, foram visualizadas 52,9% na porção superior e 47,2% na posterior. Deduziram que a pequena diferença na prevalência das lesões seja secundária ao viés de verificação, pois como na maioria das vezes, o útero é anteversofletido, ele propicia uma visão mais perpendicular para a região superior. Ressaltaram ainda, que a histopatologia detectou lesões \geq NIC 2 na parte posterior. Logo, sugeriram que a biópsia deveria ser randômica e não colpodirigida para aumentar a chance do diagnóstico de lesões cervicais.

Moss et al (2008), em estudo prospectivo, demonstraram que a colposcopia manteve a eficácia em detectar todos os graus de anormalidades cervicais nas mulheres que haviam recebido tratamento prévio para NIC desde que a JEC estivesse visível. No entanto, sugeriu uma sensibilidade reduzida e especificidade aumentada em diferenciar colo normal e achados menores de invasão e lesão de alto grau, provavelmente devido ao maior número de mulheres com doença de baixo grau no grupo tratado quando comparado ao grupo virgem de tratamento.

Ao comparar a colposcopia com histopatologia incisional, Akhter et al (2015), encontraram 15% de falso-negativos (10 casos de 66 mulheres com colposcopia normal e histopatologia alterada), sensibilidade de 86% e especificidade de 76% para a colposcopia. Barut et al (2015) demonstraram alta acurácia da colposcopia quando comparada a histopatologia e boa correlação entre os referidos exames.

No entanto, Iared e Valente (2009), citaram que é difícil realizar revisões sistemáticas de estudos de acurácia devido à avaliação crítica dos estudos, na

combinação da análise estatística dos resultados, na elaboração de estratégias de busca e na apresentação de resultados. Para contornar essas dificuldades, surgiram iniciativas como STARD (Malta et al, 2010; BOSSUYT et al, 2015 e BRASIL, Ministério da Saúde, 2014).

3 MATERIAL E MÉTODO

3 MATERIAL E MÉTODO

3.1 ASPECTOS ÉTICOS

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê Ética e Pesquisa do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC / UFPR), sob o número 54037716.1.0000.0096 (ANEXO 1). Por se tratar de estudo retrospectivo e em grupo vulnerável (adolescentes e mulheres jovens) o termo de consentimento livre esclarecido foi dispensado.

3.2 PACIENTES

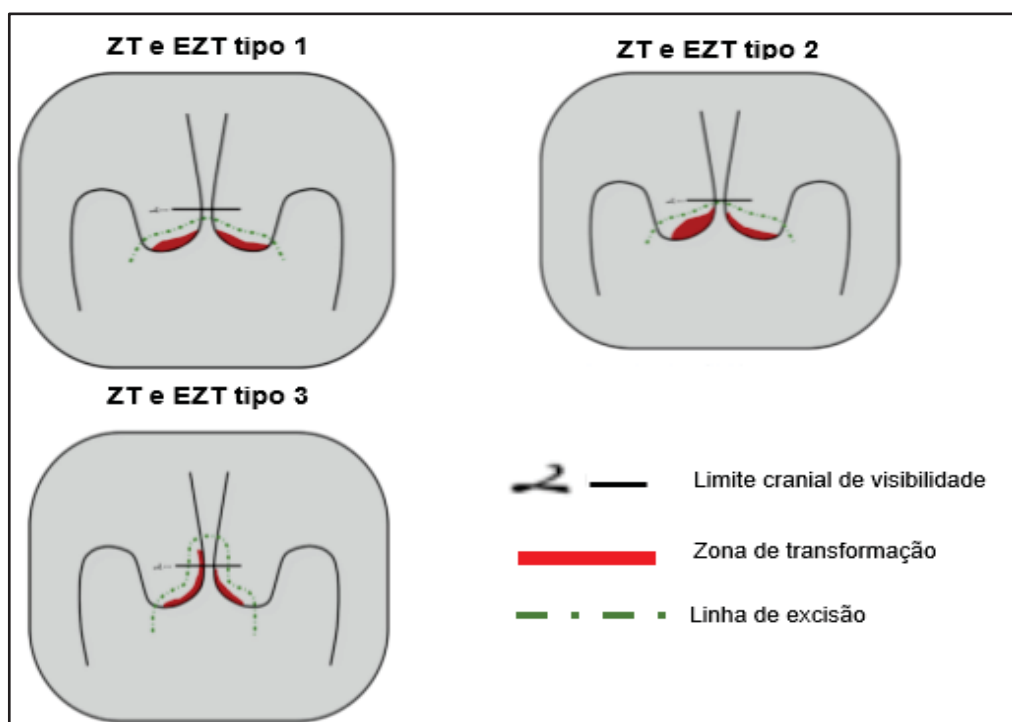
Trata-se de um estudo retrospectivo, comparativo e de acurácia.

Envolveu amostra de pacientes que foram encaminhadas da rede básica de saúde ao Ambulatório de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia, do HC / UFPR, por alteração no exame citopatológico convencional, no período de fevereiro de 2011 a agosto de 2017. As citopatologias foram classificadas pelo Sistema Bethesda (2001) ou Classificação Citológica Brasileira (2006).

Foram analisados os prontuários de todas as adolescentes e mulheres jovens (14 a 24 anos de idade), atendidas no referido serviço, no período supracitado. O limite de 24 anos de idade foi determinado, considerando-se a idade de início do rastreamento para câncer de colo uterino no Brasil. Esse grupo foi comparado a uma amostra de mulheres em idade fértil (menacme), obtido por randomização simples a partir do registro hospitalar das pacientes.

Foram excluídas as pacientes com condições clínicas que pudessem acarretar viés ou mensuração imprecisa do tamanho da lesão no colo uterino, tais como: gestantes, imunossuprimidas, menopausadas, com história prévia de cirurgia ou doença no colo uterino, colposcopia inadequada (cérvix obscurecida por inflamação, sangramento ou cicatrizes), com zona de transformação do tipo 3 (junção escamocolunar não é visível na ectocérvice) (FIGURA 15); além das participantes com prontuários incompletos.

Figura 15 – TIPOS de (ZT) e (EZT)



FONTE: Adaptado de Tatti et al. (2013).

3.3 PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

3.3.1 Colposcopia

As pacientes com resultado citopatológico anormal foram encaminhadas ao Ambulatório de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia do HC / UFPR para serem submetidas ao exame colposcópico. A colposcopia foi realizada sob a supervisão do mesmo colposcopista, com mais de 40 anos de experiência na área.

Nesta consulta foram coletados e registrados em prontuário dados de idade, paridade, tabagismo, anticoncepção, *status* menopausal, histórico de tratamentos anteriores para displasias cervicais, história pregressa de infecções sexualmente transmissíveis, imunossupressão, número de parceiros sexuais e tempo com parceiro sexual mais recente.

Os exames foram realizados com as pacientes em posição de litotomia modificada, com os pés apoiados. Após introdução do espéculo vaginal e identificação do colo uterino, foi posicionado o aparelho colposcópico do fabricante DF Vasconcelos LTDA na distância focal de 300mm com ajuste da distância interpupilar e de foco fino conforme a necessidade do examinador. Em seguida, aplicava-se o filtro verde para avaliar os padrões vasculares no colo. Após, aplicava-

se o ácido acético a 5% diretamente no colo e paredes vaginais ou embebido em um algodão. Realizava-se, então, inspeção da ZT com a finalidade de avaliar o efeito de acetobranqueamento no colo uterino e paredes vaginais. Na sequência, era aplicado a solução de lugol (teste de Schiller) e a interpretação de seus achados ocorria de forma conjunta aos achados obtidos pelo ácido acético. A interpretação desses achados seguiu a nomenclatura da Federação Internacional de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia (IFPCPC), 2011 (ANEXO 2). Estes achados foram então devidamente representados em prontuário médico de forma iconográfica.

3.3.2 Biópsias

Nos casos em que achados colposcópicos maiores foram identificados, procedeu-se a realização de biópsias colpodirigidas com pinças de Gaylor e Prof. Medina de 5mm. As peças de biópsia foram fixadas em solução de formalina e encaminhadas para posterior análise pelo Serviço de Anatomia Patológica HC / UFPR. Quando positivas para lesão intraepitelial de alto grau estas mulheres foram submetidas ao tratamento excisional mais adequado. As com ZT do Tipo 1 ou 2, foram submetidas a EZT, sob anestesia local, do Tipo 1 ou 2, respectivamente, enquanto as com ZT do tipo 3 foram submetidas a EZT do tipo 3 realizada no serviço pela técnica clássica com bisturi frio. As peças cirúrgicas receberam marcação na posição das 12 horas e foram encaminhadas ao Serviço de Anatomia Patológica HC / UFPR para análise devidamente identificadas e imersas em solução de formalina.

As pacientes que necessitaram de biópsias colpodirigidas e tratamento excisional tiveram seus procedimentos realizados no ambulatório de patologia do trato genital inferior e colposcopia e no centro cirúrgico do HC / UFPR, respectivamente.

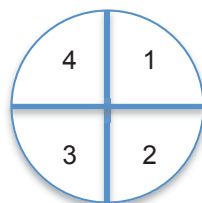
Os laudos histopatológicos obedeceram a Classificação de Richart (1967). (ANEXO 3).

3.3.3 Revisão de prontuários

Dos casos selecionados foram coletados, pela revisão manual de prontuários, no Serviço de Arquivo Hospitalar, os seguintes dados: idade, número de quadrantes que a lesão ocupava na superfície do colo uterino, achados citopatológicos, colposcópicos e dados da histopatologia.

O tamanho da lesão foi avaliado, subjetivamente, a partir do desenho colposcópico registrado no prontuário e conforme o número de quadrantes da superfície total do colo acometido por alterações colposcópicas. Foi considerado o somatório das anormalidades colposcópicas (FIGURA 16).

FIGURA 16 – ESQUEMA ICONOGRÁFICO DO COLO UTERINO



A citopatologia foi definida como: “grupo baixo grau” (células escamosas atípicas de significado indeterminado, possivelmente não neoplásicas (ASCUS) e LSIL, “grupo alto grau” (células escamosas atípicas de significado indeterminado, que não se pode excluir lesão intraepitelial de alto grau (ASCH), células glandulares atípicas de significado indeterminado, quando não se pode excluir lesão intraepitelial de alto grau e HSIL) e “grupo câncer”.

A colposcopia foi classificada em: “grupo normal”; “grupo baixo grau / achados menores” (epitélio do tipo papilar, EAB tênue, mosaico ou pontilhado finos); “grupo alto grau / achados maiores” (EAB denso, mosaico e pontilhado grosseiros ou orifício cornificado) e grupo câncer (vasos atípicos).

A histopatologia foi classificada em: “grupo normal” (negativa ou cervicite); “grupo baixo grau” (NIC 1), “grupo alto grau” (NIC 2, NIC 3, carcinoma *in situ*) e “grupo câncer” (microinvasor, invasor).

3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As principais variáveis avaliadas foram o tamanho da lesão no colo uterino *versus* idade.

As pacientes incluídas nesta pesquisa foram agrupadas de acordo com a idade, nos seguintes grupos: < 21 anos; 21 a 24 anos; 25 a 35 anos e > 35 anos de idade e, em dois grupos: ≤ 24 anos e ≥ 25 anos de idade.

A análise estatística foi conduzida com base nos dados de 428 mulheres avaliadas com laudos de citopatologia alterados. Para avaliar os achados colposcópicos foram consideradas somente as mulheres com alteração na colposcopia (N= 411). A análise histopatológica foi restrita às pacientes que realizaram tratamento excisional (N= 345).

Os resultados das variáveis analisadas foram descritos por frequências e percentuais. Para avaliação da associação entre duas variáveis categóricas foi usado o teste de Qui-quadrado ou o teste exato de *Fisher*. As comparações múltiplas foram feitas usando o modelo de Regressão Logística e teste de *Wald*.

Para cada uma das variáveis analisadas, testou-se a hipótese nula de que as distribuições sobre as classificações da variável são iguais para os 4 grupos ou (2 grupos) definidos pela faixa etária, *versus* a hipótese alternativa de que as distribuições não são todas iguais.

Para determinar os pontos de corte para idade associados aos resultados de citopatologia, colposcopia ou histopatologia, foram ajustadas as curvas ROC e área sob a curva (AUC). Para cada curva ajustada, testou-se a hipótese nula de que a AUC é igual a 0,5 (o ajuste não é adequado, ou seja, a idade não discrimina bem entre os dois resultados da avaliação), *versus* a hipótese alternativa de que a AUC é maior do que 0,5 (o ajuste é adequado, isto é, a idade discrimina bem entre os dois resultados da avaliação).

A qualidade dos exames de citopatologia e colposcopia, considerando-se os resultados da histopatologia como padrão ouro, foi avaliada estimando os valores de sensibilidade, especificidade e acurácia. Foram estimados, também, os valores preditivos positivo (VPP) e negativo (VPN) e razões de verossimilhança positivo (RVP) e negativo (RVN). Para os cálculos de VPP e VPN, foram consideradas as prevalências estimadas pela amostra do estudo. Para as definições acima, foi

considerarado as classificações “negativo/baixo grau” como NEGATIVO e “alto grau/câncer” como POSITIVO. Citopatologia e Colposcopia podem ser entendidos como TESTE.

O padrão ouro adotado para avaliar a qualidade da citopatologia e colposcopia foi a histopatologia da peça cirúrgica. Pois, a biópsia colpodirigida, frequentemente adotada como padrão ouro, tem as mesmas limitações dos testes de rastreamento (nas situações em que houver erro na colposcopia e/ou biópsia realizada em local incorreto, poderia considerar a citopatologia como falsamente positiva).

Valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística. Quando a comparação permitiu, foi estimado o *Odds ratio* (OR), com intervalo de confiança (IC) de 95%. Os dados foram analisados com o programa computacional Stata/SE v.14.1. StataCorpLP, USA.

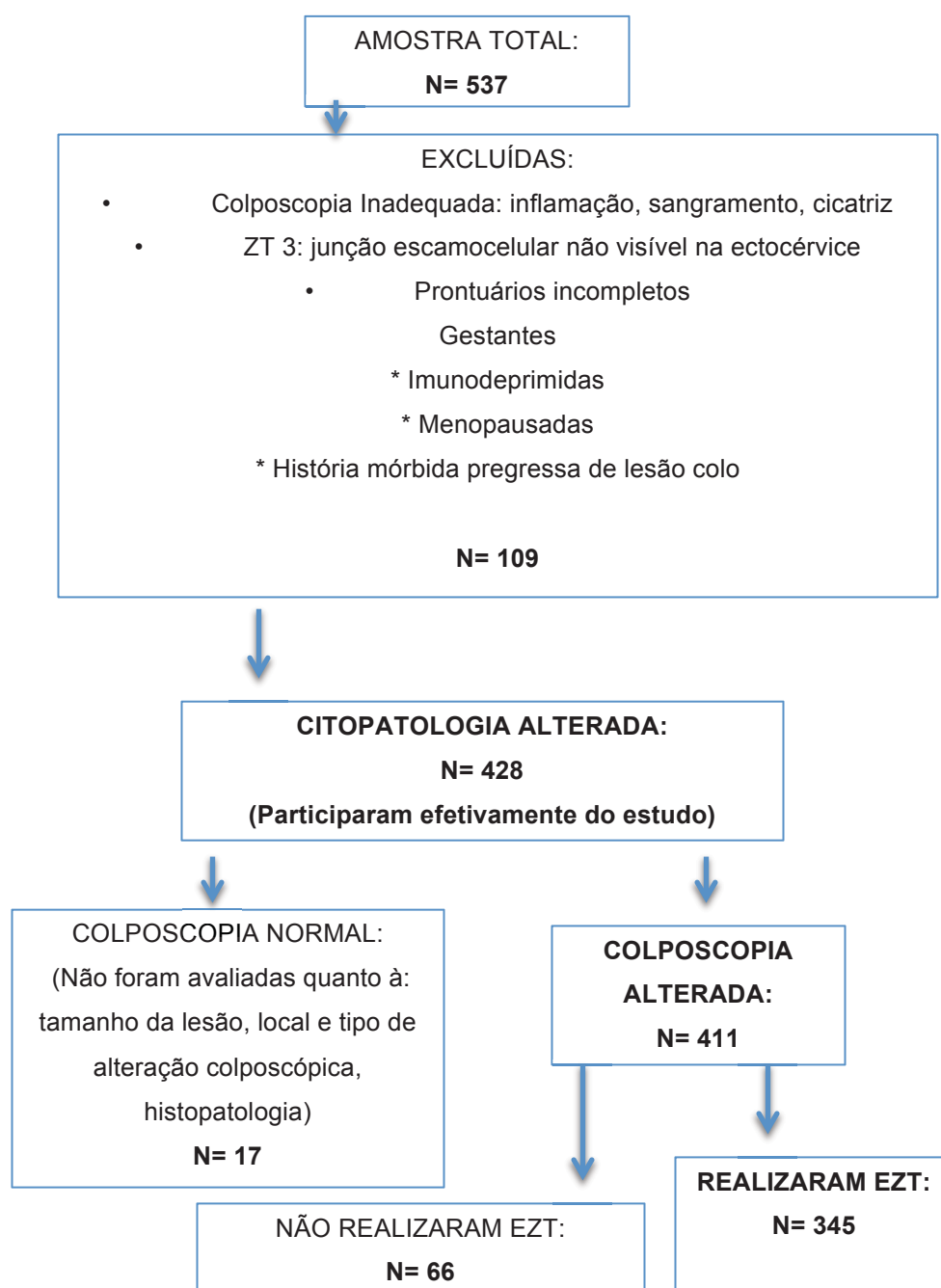
4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 PARTICIPANTES

Todas as participantes do estudo foram encaminhadas da rede básica de saúde, para o serviço de patologia do trato genital inferior e colposcopia do HC / UFPR, no período de fevereiro de 2011 à junho de 2017 e tiveram seus prontuários revisados de maio de 2016 até setembro de 2017.

FIGURA 17 – FLUXOGRAMA DE PACIENTES



4.2 RESULTADOS

A idade média da amostra foi de 25,8 anos, com idade mínima de 14 e máxima de 49 anos de idade (DP: 6,9 anos).

A análise estatística foi conduzida comparando os achados em 4 grupos etários e em 2 faixas etárias. As (TABELAS 3 e 4) demonstram os tamanhos amostrais de cada grupo.

TABELA 3 – DISTRIBUIÇÃO DA AMOSTRA POR 4 GRUPOS ETÁRIOS

< 21 anos	21 a 24 anos	25 a 35 anos	> 35 anos
N= 99; 23,1%	N= 140; 32,7%	N= 145; 33,9%	N= 44; 10,3%

TABELA 4 – DISTRIBUIÇÃO DA AMOSTRA POR 2 GRUPOS ETÁRIOS

≤ 24 anos	≥ 25 anos
N= 239; 55,8%	N= 189; 44,2%

O tamanho colposcópico da lesão foi descrito como: ocupando 1 quadrante, dois quadrantes, três quadrantes e quatro quadrantes do colo uterino. Os tamanhos amostrais, independente da idade, estão descritos na (TABELA 5).

TABELA 5 - DISTRIBUIÇÃO DA AMOSTRA CONFORME O TAMANHO DA LESÃO COLPOSCÓPICA

1 quadrante	2 quadrantes	3 quadrantes	4 quadrantes
N= 103; 25,1%	N= 170; 41,4%	N= 43; 10,5%	N= 95; 23,1%

A avaliação da associação entre a idade (em anos) e o tamanho colposcópico das lesões do colo uterino (em quadrantes) nas mulheres com exame de citopatologia alterado não variou com a idade (TABELAS 6 e 7).

TABELA 6 - COMPARAÇÃO DOS 4 GRUPOS DEFINIDOS PELA IDADE EM RELAÇÃO AO TAMANHO COLPOSCÓPICO DA LESÃO (EM QUADRANTES OCUPADOS)

	< 21 N= 92	21 a 24 N= 130	25 a 35 N= 145	> 35 N= 44	Valor de p*
ÁREA (quadrantes)					0,648
1 quadrante	22 (23,9)	35 (26,9)	33 (22,8)	13 (29,5)	
2 quadrantes	37 (40,2)	49 (37,7)	63 (43,4)	21 (47,7)	
3 quadrantes	13 (14,1)	15 (11,5)	11 (7,6)	4 (9,1)	
4 quadrantes	20 (21,7)	31 (23,8)	8 (26,2)	6 (13,6)	
*Teste de Qui-quadrado, p<0,05					

TABELA 7 - COMPARAÇÃO DOS 2 GRUPOS DEFINIDOS PELA IDADE EM RELAÇÃO AO TAMANHO COLPOSCÓPICO DA LESÃO (EM QUADRANTES OCUPADOS)

	≤ 24 anos N= 222	≥ 25 anos N= 189	Valor de p*
ÁREA (quadrantes)			0,389
1 quadrante	57 (25,7)	46 (24,3)	
2 quadrantes	86 (38,7)	84 (44,4)	
3 quadrantes	28 (12,6)	15 (7,9)	
4 quadrantes	51 (23,0)	44 (23,3)	
*Teste de Qui-quadrado, p<0,05			

Na investigação da existência de pontos de corte para idade, que estivessem associados aos resultados do tamanho da lesão, ajustaram-se curvas ROC para idade (em anos). Os valores obtidos para AUC sinalizaram que as associações entre tamanho de lesão versus idade representaram o acaso e tiveram pequeno valor diagnóstico (FIGURAS 18, 19, 20).

FIGURA 18 – TAMANHO DA LESÃO ATÉ 1 QUADRANTE DO COLO UTERINO OU TAMANHO MAIOR QUE 1 QUADRANTE
Sensibilidade x (1-especificidade)
AUC: 0,51 sem significância estatística ($p=0,698$).

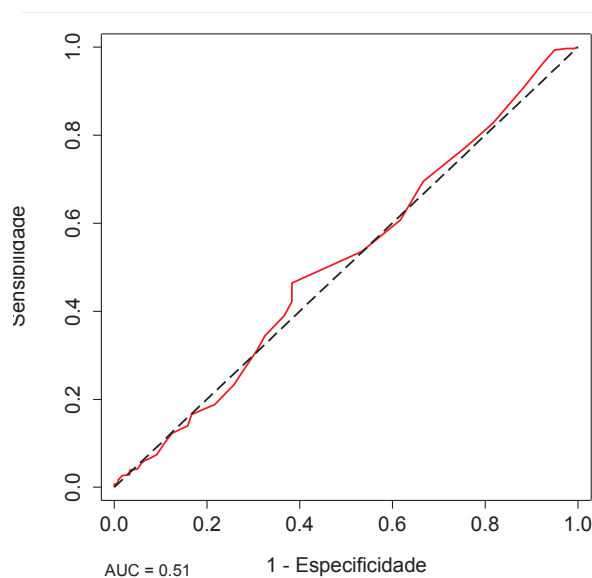


FIGURA 19 - TAMANHO DA LESÃO ATÉ 2 QUADRANTES OU TAMANHO MAIOR QUE 2 QUADRANTES
Sensibilidade x (1-especificidade)
AUC: 0,52 sem significância estatística ($p=0,575$).

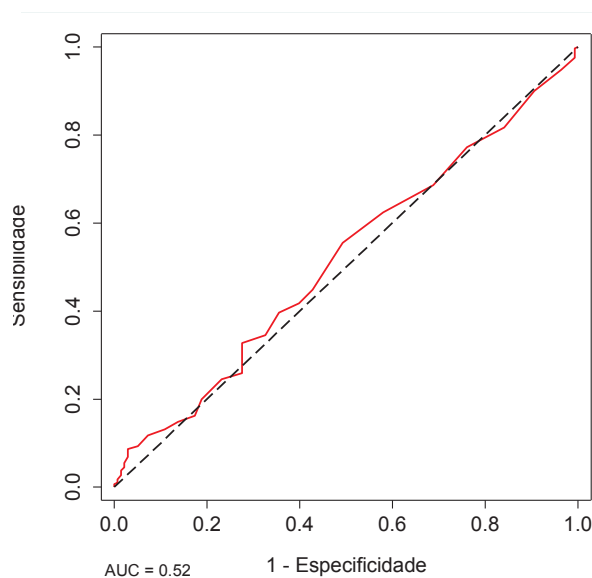
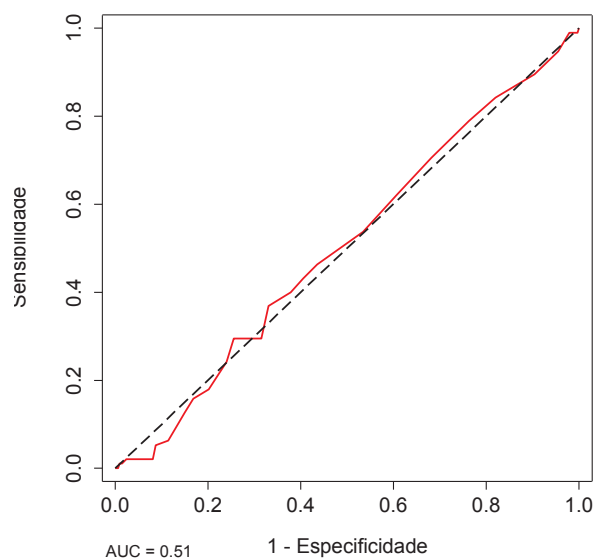


FIGURA 20 – TAMANHO DA LESÃO ATÉ 3 QUADRANTES OU TAMANHO MAIOR QUE 3 QUADRANTES

Sensibilidade x (1-especificidade)
AUC: 0,51 sem significância estatística ($p=0,879$).



A avaliação da associação entre o tamanho da lesão e a gravidade dos laudos da citopatologia, colposcopia e histopatologia, para as faixas etárias ≤ 24 anos ou ≥ 25 anos de idade, sugeriu relação direta entre o tamanho da lesão e a gravidade da lesão (TABELA 8).

TABELA 8- AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE O TAMANHO DA LESÃO E DA GRAVIDADE DOS LAUDOS DA CITOPATOLOGIA, COLPOSCOPIA E HISTOPATOLOGIA COM A IDADE

	1 quadrante	2 quadrantes	3 quadrantes	4 quadrantes	Valor de p*
CITOPATOLOGIA (até 24 anos)					0,037
Baixo Grau	39 (68,4)	47 (54,7)	20 (71,4)	23 (45,1)	
Alto Grau	18 (31,6)	39 (45,3)	8 (28,6)	28 (54,9)	
TOTAL	N= 57	N= 86	N= 28	N= 51	
CITOPATOLOGIA (25 anos ou mais)					0,567
Baixo Grau	21 (45,7)	41 (48,8)	5 (33,3)	17 (38,6)	
Alto Grau	25 (54,3)	43 (51,2)	10 (66,7)	27 (61,4)	
TOTAL	N= 46	N= 84	N= 15	N= 44	
COLPOSCOPIA (até 24 anos)					0,055
Baixo Grau	22 (38,6)	19 (22,1)	6 (21,4)	9 (17,6)	
Alto Grau / Câncer	35 (61,4)	67 (77,9)	22 (78,6)	42 (82,4)	
TOTAL	N= 57	N= 86	N= 28	N= 52	
COLPOSCOPIA (25 anos ou mais)					0,533
Baixo Grau	10 (21,7)	19 (22,6)	1 (6,7)	8 (18,2)	
Alto Grau / Câncer	36 (78,3)	65 (77,4)	14 (93,3)	36 (81,8)	
TOTAL	N= 46	N= 84	N= 15	N= 44	
HISTOPATOLOGIA (até 24 anos)					0,190
Negativo / Baixo Grau	19 (59,4)	35 (57,4)	10 (43,5)	16 (39)	
Alto Grau / Câncer	13 (40,6)	26 (42,6)	13 (56,5)	25 (61)	
TOTAL	N= 32	N= 61	N= 23	N= 41	
HISTOPATOLOGIA (25 anos ou mais)					0,003
Negativo / Baixo Grau	27 (58,7)	41 (48,8)	3 (20)	11 (25,6)	
Alto Grau / Câncer	19 (41,3)	43 (51,2)	12 (80)	32 (74,4)	
TOTAL	N= 46	N= 84	N= 15	N= 43	
* Teste de Qui-quadrado, $p < 0,05$					

A avaliação das associações entre a gravidade de lesão e a idade sugeriu que as lesões de baixo grau predominaram nos extremos de idade, enquanto as lesões de alto grau foram mais prevalentes nas pacientes de 21 a 35 anos de idade, especialmente nas pacientes com 25 anos ou mais (TABELAS 9 e 10).

TABELA 9 - COMPARAÇÃO DOS 4 GRUPOS DEFINIDOS PELA IDADE EM RELAÇÃO À GRAVIDADE DA CITOPATOLOGIA, COLPOSCOPIA E HISTOPATOLOGIA

	< 21 anos	21 a 24	25 a 35	> 35	Valor de p*
CITOPATOLOGIA					<0,001
Baixo Grau	68 (68,7)	77 (55,0)	59 (40,7)	25 (56,8)	
Alto Grau	31 (31,3) N= 99	63 (45,0) N= 140	86 (59,3) N= 145	19 (43,2) N= 44	
COLPOSCOPIA					0,005
Baixo Grau	30 (32,6)	26 (20)	23 (15,9)	15 (34,1)	
Alto Grau / Câncer	62 (67,4) N= 92	104 (80) N= 130	122 (84,1) N= 145	29 (65,9) N= 44	
HISTOPATOLOGIA					0,008
Baixo Grau	34 (59,6)	46 (46)	55 (38,2)	27 (61,4)	
Alto Grau	23 (40,4) N= 55	54 (54) N= 100	89 (61,8) N= 120	17 (38,6) N= 32	

* Teste de Qui-quadrado, p<0,05

TABELA 10- COMPARAÇÃO DOS 2 GRUPOS DEFINIDOS PELA IDADE EM RELAÇÃO À GRAVIDADE DA CITOPATOLOGIA, COLPOSCOPIA E HISTOPATOLOGIA

	≤ 24 anos	≥ 25 anos	Valor de p*
CITOPATOLOGIA			0,001
Baixo Grau	145 (60,7)	84 (44,4)	
Alto Grau	94 (39,3) N= 239	105 (55,6) N= 189	
OR: 1,93 (IC%: 1,31 – 2,84) = chance a favor de ter citopatologia com alto grau nas mulheres com ≥ 25 anos de idade em relação a mulheres com ≤ 24 anos			
COLPOSCOPIA			0,240
Baixo Grau	56 (25,2)	38 (20,1)	
Alto Grau / câncer	166 (74,8) N= 222	151 (79,9) N= 189	
HISTOPATOLOGIA			0,194
Baixo Grau	80 (51)	82 (43,6)	
Alto Grau	77 (49) N= 157	106 (56,4) N=188	

* Teste exato de Fisher, p<0,05

A avaliação da associação entre os achados histopatológicos discriminados em negativo, baixo grau, alto grau e câncer com 4 grupos etários demonstra que os achados de alto grau e câncer predominaram nas idades acima de 21 anos (TABELA 11).

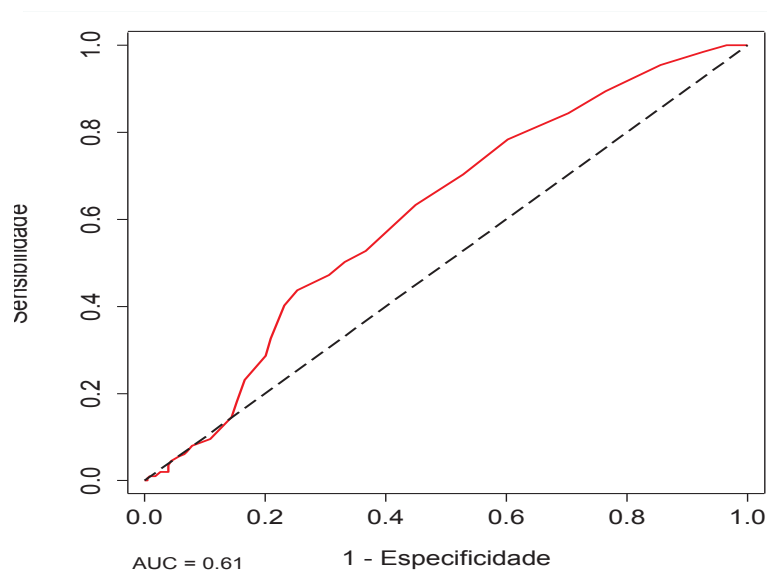
TABELA 11 - FREQUÊNCIAS E PERCENTUAIS DE CASOS DE ACORDO COM OS RESULTADOS DISCRIMINADOS DA HISTOPATOLOGIA E FAIXAS ETÁRIAS.

	< 21 N= 57	21 a 24 N= 100	25 a 35 N= 144	> 35 N= 44
HISTOPATOLOGIA				
Negativa	4 (7)	6 (6)	3 (2,1)	3 (6,8)
Baixo Grau	30 (52,6)	40 (40)	52 (36,1)	24 (54,5)
Alto Grau	23 (40,4)	51 (51)	86 (59,7)	16 (36,4)
Câncer	0 (0)	3 (3)	3 (2,1)	1 (2,3)

Ainda, foram ajustadas curvas ROC para idade (em anos) para investigar a existência de pontos de corte que estivessem relacionados aos resultados da citopatologia (LSIL e HSIL / câncer), colposcopia (normal e alterada) e histopatologia (negativo / NIC 1 e NIC 2, NIC 3 / câncer). O ponto de corte para citopatologia foi de 24 anos. Isso é, pacientes com idade < 24 anos têm maior chance de ter citopatologia de baixo grau, enquanto as mulheres ≥ 24 anos apresentam predominância de lesões de alto grau e câncer. Os valores encontrados para AUC, sensibilidade, especificidade, VPP e VPN respectivamente foram: 0,61 ($p < 0,001$); 63,3%; 55%; 63,3% e 46,5%. A prevalência de citopatologia com alto grau neste estudo foi 46,5% (FIGURA 21).

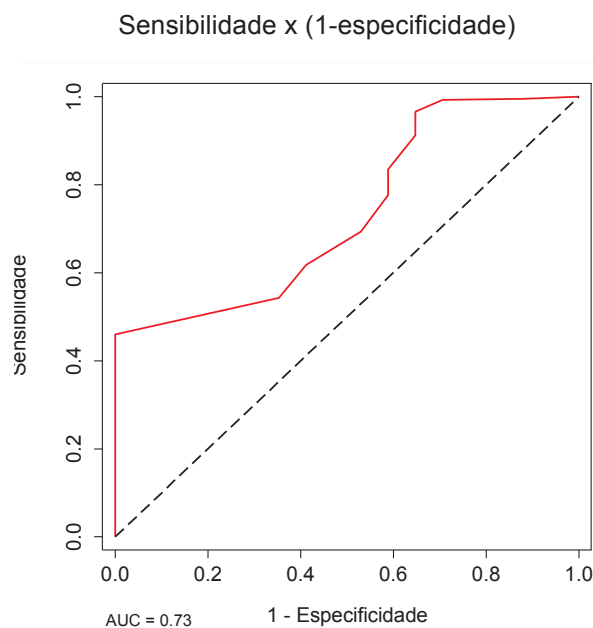
FIGURA 21 - CITOPATOLOGIA (BAIXO GRAU OU ALTO GRAU/CÂNCER) X IDADE

Sensibilidade x (1-especificidade)



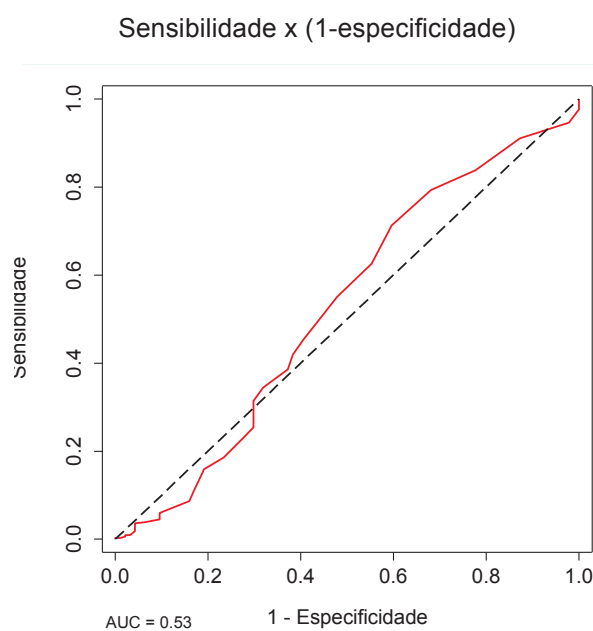
Para a colposcopia, o ponto de corte foi de 25 anos. Isso significa, que pacientes com menos de 25 anos têm tendência a ter colposcopia normal e as mulheres com ≥ 25 anos apresentam colposcopia com alterações. A (AUC) foi de 0,73 com ($p= 0,001$). Os valores obtidos para sensibilidade, especificidade, VPP e VPN foram respectivamente de: 46%; 100%; 100% e 7,1%. A prevalência de colposcopia alterada neste estudo foi de 96% (FIGURA 22).

FIGURA 22 - COLPOSCOPIA (NORMAL OU ALTERADA) X IDADE



Não foi encontrado ponto de corte para histopatologia. A (AUC) foi de 0,52 e ($p=0,422$) (FIGURA 23).

FIGURA 23 - HISTOPATOLOGIA (NEG/BAIXO GRAU OU ALTO GRAU/CÂNCER) X IDADE



A acurácia da citopatologia e da colposcopia, conforme a idade, na predição do resultado da histopatologia como padrão ouro encontrou maior sensibilidade da citopatologia nas pacientes com 25 anos ou mais e a colposcopia foi mais específica para as pacientes com 25 anos ou mais. Os achados estão descritos na (TABELA 12) e (FIGURAS 24, 25).

TABELA 12 – QUALIDADE DA CITOPATOLOGIA E COLPOSCOPIA X HISTOPATOLOGIA X IDADE

ÍNDICE CITOPATOLOGIA	VALOR ESTIMADO	IC 95%
(≤ 24 ANOS)		
Sensibilidade	55,8%	44,8% - 66,9%
Especificidade	62,5%	51,9% - 73,1%
Acurácia	59,2%	51,5% - 66,9%
VPP	58,9%	47,6% - 70,2%
VPN	59,5%	49,0% - 70,0%
Razão de verossimilhança positivo	1,5	
Razão de verossimilhança negativo	0,7	
Prevalência de alto grau / câncer	49%	
ÍNDICE CITOPATOLOGIA		
(≥ 25 ANOS)		
Sensibilidade	65,1%	56,0% - 74,2%
Especificidade	56,1%	45,4% - 66,8%
Acurácia	61,2%	54,2% - 68,1%
VPP	65,7%	56,6% - 74,8%
VPN	55,4%	44,7% - 66,1%
Razão de verossimilhança positivo	1,5	
Razão de verossimilhança negativo	0,6	
Prevalência de alto grau / câncer	56,4%	
ÍNDICE COLPOSCOPIA		
(≤ 24 ANOS)		
Sensibilidade	97,4%	93,8% - 100%
Especificidade	25,0%	15,5% - 34,5%
Acurácia	60,5%	52,9% - 68,2%
VPP	55,6%	47,2% - 63,9%
VPN	90,9%	78,9% - 100%
Razão de verossimilhança positivo	1,3	
Razão de verossimilhança negativo	0,1	
Prevalência de alto grau / câncer	49,0%	
ÍNDICE COLPOSCOPIA		
(≥ 25 ANOS)		
Sensibilidade	94,3%	89,9% - 98,7%
Especificidade	37,8%	27,3% - 48,3%
Acurácia	69,7%	63,1% - 76,3%
VPP	66,2%	58,7% - 73,8%
VPN	83,8%	71,9% - 95,7%
Razão de verossimilhança positivo	1,5	
Razão de verossimilhança negativo	0,1	
Prevalência de alto grau / câncer	56,4%	

FIGURA 24 - CITOPATOLOGIA x HISTOPATOLOGIA x IDADE

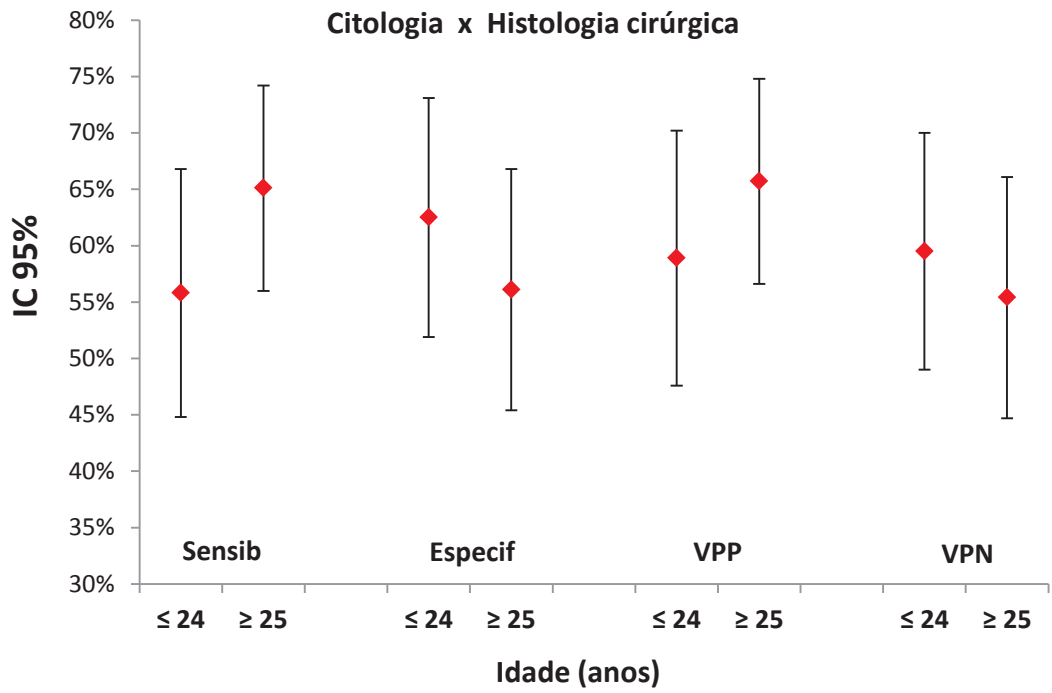
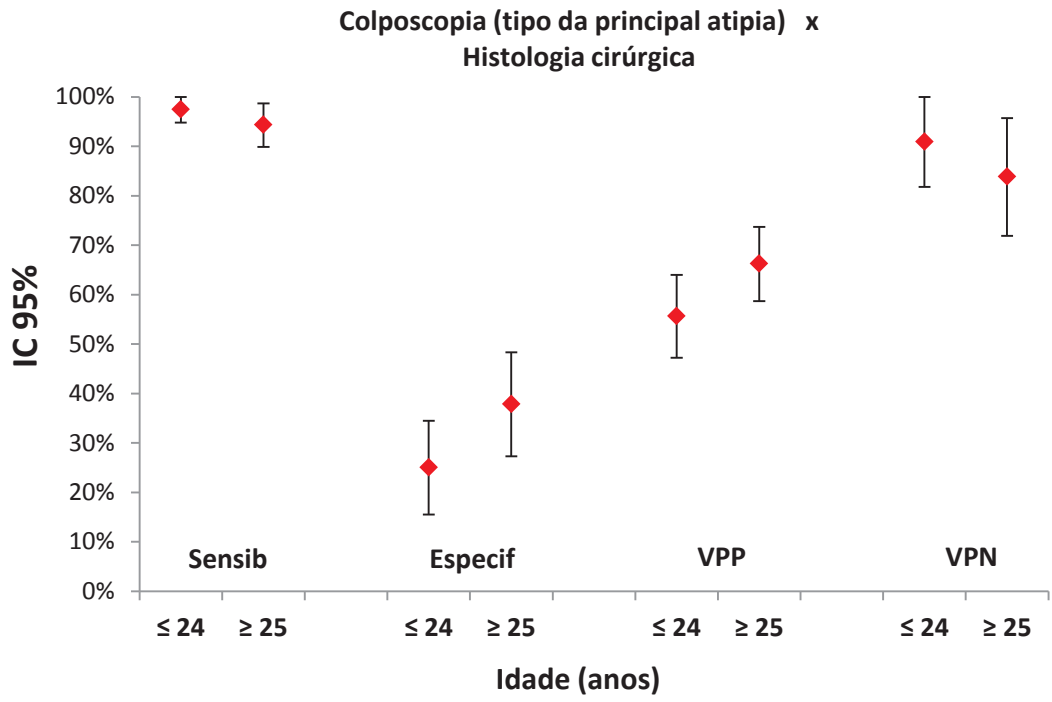


FIGURA 25 - COLPOSCOPIA X HISTOPATOLOGIA X IDADE



5 DISCUSSÃO

O tamanho colposcópico das lesões do colo uterino nas mulheres com exame citopatológico alterado tem sido pouco estudado. Mas, ele pode fornecer informações importantes sobre a progressão da doença, a gravidade, as discrepâncias entre citopatologia, colposcopia e histopatologia e ainda poderia justificar resultados falso-negativos das citopatologias em todas as idades. (JARMULOWICZ et al, 1989; McINDOE et al, 1984; BARTON et al, 1989;. GILES et al, 1988). Além disso, no Brasil, preconizou-se, o início do rastreio do câncer de colo uterino aos 25 anos de idade, devido à baixa incidência de câncer em mulheres jovens e por existirem evidências de que o rastreamento nessa população é menos eficiente que na mulher adulta (BRASIL, Ministério da Saúde, 2016; MOSCICKI et al, 2010). Alguns autores acreditam que possam haver razões biológicas para o rastreio ser mais efetivo nas mulheres mais velhas (SASIENI et al 2009). E outros, consideram que as adolescentes e mulheres jovens teriam lesões em fases mais precoces da história natural e, conseqüentemente, de tamanho menor (APGAR et al, 2010c). Logo, pergunta-se: o pior desempenho da citopatologia em adolescentes e mulheres jovens poderia ser justificado pelo tamanho da lesão? O tamanho colposcópico das lesões do colo uterino é menor nas adolescentes e mulheres jovens? Na varredura realizada na literatura, não foram encontrados trabalhos que avaliassem o tamanho colposcópico das lesões do colo uterino em adolescentes e mulheres jovens, o que torna este trabalho bastante relevante e pioneiro neste tema.

A avaliação estatística deste trabalho evidenciou que o tamanho da lesão (quadrante / quartil) na colposcopia não variou conforme a idade. A comparação da variável quartil (1 quadrante, 2 quadrantes, 3 quadrantes e 4 quadrantes) *versus* idade estratificada em quatro grupos etários (< 21, 21-24, 25-35 e > 35 anos de idade) e em duas faixas etárias (\leq 24 anos e \geq 25 anos), apesar de não terem obtido significância estatística, sugeriram que a maioria das mulheres, independente da idade, tinham lesões que ocupavam 2 quadrantes do colo uterino. A investigação da existência de pontos de corte para a idade, através das curvas ROC e AUC, que estivessem associados aos resultados de tamanho de lesão, não encontrou idade que discriminasse os diferentes níveis de área de lesões avaliados. Os valores

obtidos para curva ROC e AUC sinalizaram que as associações entre tamanho de lesão e idade representaram o acaso e tiveram pequeno valor diagnóstico. Então, este estudo contrariou a proposta inicial desta análise. Nam et al (2012), em um estudo retrospectivo, avaliaram uma população de 108 mulheres, entre 22 e 76 anos (média de idade de 41,9), com NIC 3 em histopatologia da peça cirúrgica, e observaram que o tamanho da lesão não está associado à idade ou *status* menopausal. Apesar do desenho de estudo de Nam et al (2012) ter avaliado idade e *status* menopausal, esse foi o único trabalho encontrado que fez referência a idade e tamanho de lesão.

A presente pesquisa sugeriu que, independente da idade, o tamanho colposcópico das lesões do colo uterino está diretamente relacionado com a gravidade da lesão. A histopatologia mostrou a associação mais forte entre gravidade e tamanho da lesão. E isso, é um ponto positivo para este trabalho, já que a histopatologia é o padrão ouro para diagnóstico das lesões precursoras e do câncer de colo uterino. Destaca-se, que não foram encontrados outros trabalhos que correlacionassem as características citadas com idade. Kierkegaard et al (1995) analisaram a relação entre gravidade histopatológica das lesões e achados colposcópicos específicos, tais como: tamanho da ZT, tamanho da lesão, margens, vasos e intensidade do acetobranqueamento das lesões de 896 mulheres, entre 15 e 71 anos (média de 27,3), concluíram que o tamanho da lesão foi um fator prognóstico independente para a progressão das lesões e que está relacionado com gravidade das lesões histopatológicas. Kushwah et al (2017) relataram que pacientes com lesões NIC 3 que abrangem ≥ 3 quadrantes do colo uterino têm maiores chances de câncer invasor e devem ser submetidas a tratamento cirúrgico. Por outro lado, Nam et al (2012), não encontraram associação entre gravidade da citopatologia e tamanho colposcópico de lesão. Jarmulowicz et al (1989), por sua vez, analisaram a correlação entre a gravidade do esfregaço cervical e o tamanho da lesão, de 70 mulheres com alteração na citopatologia e com histopatologia de peça cirúrgica considerada tecnicamente satisfatória e demonstraram que o tamanho da lesão histopatológica pode influenciar a gravidade do esfregaço cervical. E, demonstraram que a discariose média das lesões pequenas seria o ponto de corte para explicar as discrepâncias entre a citopatologia, colposcopia e histopatologia. Neste trabalho, a citopatologia para mulheres ≤ 24 anos mostrou que as lesões de

baixo grau ocuparam ≤ 3 quadrantes do colo uterino. Para as mulheres adultas houve uma tendência das lesões de baixo grau ocuparem ≤ 2 quadrantes. Jarmulowicz et al (1989), observaram que, independente da idade, as citopatologias negativa ou de baixo grau não ocuparam ≥ 3 quadrantes do colo uterino. Na colposcopia, notou-se que, para os dois grupos etários, os achados colposcópicos maiores (alto grau ou câncer) foram encontrados em lesões que ocupavam ≥ 3 quadrantes. Kierkegaard et al (1995) demonstraram que a lesão que ocupa ≥ 2 quadrantes de visibilidade na cérvix uterina tem um OD de 3,6 (IC: 95% - 2,1 – 6,3) para determinar uma lesão de alto grau. Na histopatologia, tanto para pacientes ≤ 24 anos, quanto para as mulheres com ≥ 25 anos, evidenciou-se que as histopatologias de alto grau ou câncer prevaleceram nas lesões que ocupavam ≥ 3 quadrantes do colo. Bowring et al (2010) relataram que as lesões que ocupavam ≥ 2 quadrantes estavam associadas ao diagnóstico histopatológico de NIC 2 ou mais em 70% dos casos. Munmany et al (2016) citaram que lesões que ocupavam apenas um quadrante do colo uterino estavam associadas a maior chance de histopatologia negativa.

Ao apresentar um panorama da associação entre a gravidade das lesões com a idade, foi observado que tanto para citopatologia, quanto para colposcopia e histopatologia as lesões de baixo grau predominaram nas pacientes com <21 e >35 anos e as lesões de alto grau, nas pacientes de 21 a 35 anos. Destaca-se, que foi encontrado OR de 1,93 (IC95%: 1,31-2,84), indicando que as citopatologias de alto grau têm mais chances de ocorrer nas pacientes com ≥ 25 anos de idade. E, esses achados são condizentes com Insigna et al (2004), os quais afirmaram que o risco de HSIL varia com a idade e é maior nas mulheres mais velhas. No presente estudo houve o esperado predomínio de LSIL, que são a manifestação citopatológica da infecção HPV, nas pacientes com < 21 anos. Ressalta-se, que o pico de prevalência de infecção HPV é de 23% em mulheres com 21 anos de idade (PIRIS et al, 2014). As infecções incidentes em adolescentes e mulheres jovens têm natureza transitória; aproximadamente 50% das mulheres se livrarão da infecção dentro de 6 meses e 90%, dentro de 24 meses (MOSCICKI et al, 1998; EVANDER et al, 1995). Mas, vale ressaltar, que já foi constatado que algumas adolescentes desenvolvem NIC 3 alguns meses após uma infecção incidente por HPV. Porém, não se sabe o motivo e/ ou quais fatores de risco estão envolvidos nessa rápida evolução (MOSCICKI et

al, 2008). Em relação as HSIL, o pico da prevalência foi entre 25 e 30 anos de idade ZAHM et al (1998), entre 25 e 29 anos INSIGA et al (2004) e entre 25 e 35 anos WAXMAN et al (2012) e estão de acordo com os achados desta pesquisa.

Na população estudada foram registrados 7 casos de câncer, comprovados pela histopatologia, sendo 3 casos nas mulheres de 21 a 24 anos, 3 casos nas pacientes de 25 a 35 anos e 1 caso nas mulheres com > 35 anos. A literatura afirma que o câncer de colo uterino raramente ocorre antes de 20 anos de idade (MOSCICKI et al, 2008). Parte-se do pressuposto que, embora, a incidência de HPV seja maior entre as adolescentes, o risco de câncer cervical continua baixo devido a frequente regressão das lesões ou *clearence* do HPV (LOOPIK et al, 2016). O INCA (2016) relatou que o câncer do colo do útero é raro em mulheres até 30 anos e o pico de sua incidência se dá na faixa etária de 45 a 50 anos. A mortalidade aumenta progressivamente a partir da quarta década de vida, com expressivas diferenças regionais. Nos Estados Unidos, o risco de câncer invasivo entre 20 e 24 anos de idade é de 1,5 por 100.000 mulheres. Esse índice aumenta para 5,7 por 100.000 mulheres entre 25 e 30 anos. E a incidência é ainda maior para mulheres com mais de 30 anos que, a cada 5 anos de idade, a taxa é de 11 a 15 por 100.000 (WAXMAN et al, 2012).

Este estudo revelou que as mulheres > 35 anos de idade expressaram uma colposcopia com achados menores e as pacientes de 21 e 24 anos apresentaram uma colposcopia com achados maiores. Zahm et al (1998), demonstraram que a colposcopia varia com a fase reprodutiva da vida da mulher, pois depende da quantidade de estrogênio e espessura do epitélio cervical. Esse autores também definiram como ponto de corte, a idade de 35 anos, como demonstrativo de colposcopia com achados menores. O ponto de corte para Jeronimo et al (2007), foi de 30 anos. As adolescentes, por sua vez, podem evidenciar lesões com achados maiores, que mimetizam NIC de alto grau, especialmente quando a colposcopia é realizada na paciente com metaplasia escamosa ativa associada à presença do HPV (FREEMAN WANG et al, 2011).

Na tentativa de se avaliar o exame citopatológico e a colposcopia, investigou-se a existência de pontos de corte para idade (em anos) que estivessem associados a tais exames e pudessem atingir o comprometimento ideal entre sensibilidade e especificidade – a curva ROC. E, para se avaliar a performance

global do teste, utilizou-se a AUC. Neste trabalho a curva ROC para o exame citopatológico foi de 24 anos. Indicando, portanto que as lesões de baixo grau têm maior probabilidade de ocorrer nas mulheres com < 24 anos e as citopatologias de alto grau ocorrem com mais frequência nas mulheres com ≥ 24 anos de idade. A curva ROC para colposcopia, neste trabalho, foi de 25 anos de idade. Indicando que as pacientes com < 25 anos de idade têm maior probabilidade de apresentarem colposcopia normal e as mulheres ≥ 25 anos têm maiores chances de colposcopia alterada. Foi possível inferir, ainda, que no quesito performance global dos testes, a colposcopia parece ser melhor que a citopatologia, pois apresentou AUC maior. Mas, como exame de rastreamento, a citopatologia parece ser melhor para detectar HSIL ou câncer de colo uterino nas mulheres acima de 24 anos de idade.

Sabe-se, que um teste de rastreamento muito bom teria sensibilidade e especificidade muito altas (APGAR et al, 2010a). E, quando se tem uma doença muito prevalente e passível de tratamento efetivo, um teste de alta sensibilidade, com VPN moderada, especificidade e VPP reduzidos podem satisfazer esse quesito (APGAR et al, 2010a; IARED e VALENTE, 2009). A avaliação da acurácia do exame citopatológico e da colposcopia revelou: para a citopatologia (≤ 24 anos), sensibilidade de 55,8%; especificidade de 62,5%; acurácia de 59,2%. Para ≥ 25 anos, os valores foram: sensibilidade de 65,1%; especificidade de 56,1%; acurácia de 61,2%. Dados da literatura revelaram para a citopatologia, sensibilidade média de 47% e especificidade média de 95%, independente da idade (NANDA et al, 2000). Barut et al (2015) avaliaram a acurácia da citopatologia e da colposcopia, tendo a histopatologia como padrão de ouro, de 450 mulheres casadas, encaminhadas a unidade de colposcopia da Universidade de Dicle (Turquia) e encontraram sensibilidade, especificidade, VPP e VPN da citopatologia de 0,57%, 0,76%, 0,26% e 0,92%, respectivamente. Para a colposcopia os valores de sensibilidade, especificidade, VPP e VPN foram de 0,92%, 0,67%, 0,52%, 0,96%, respectivamente. Uma revisão sistemática com metanálise de 94 estudos observacionais sobre a avaliação da acurácia da citopatologia convencional, conduzida por Nanda et al (2000), revelou que os trabalhos de acurácia têm muitos vieses e a melhor seleção de estudos mostrou apenas uma concordância moderada sem alta acurácia, sensibilidade entre 30 e 70% e especificidade de 86 a 100%. Neste trabalho, a sensibilidade da colposcopia para mulheres ≤ 24 anos foi de 97,4%; especificidade

de 25%; acurácia de 60,5%. Para ≥ 25 anos de idade, sensibilidade de 94,3%; especificidade de 37,8%; acurácia de 69,7%. Logo, na análise geral a colpocopia foi mais eficaz para as pacientes com ≥ 25 anos. Moss et al (2008) citaram que, independente da idade, a sensibilidade e a especificidade da colposcopia em detectar qualquer anormalidade foi de 95% e 45%, respectivamente. Jeronimo et al (2007) encontraram sensibilidade de 70% para o referido método. A metanálise conduzida por Mitchell et al (1998) mostrou que a colposcopia tem sensibilidade de 96%, especificidade de 46% e AUC de 0,80 para diferenciar uma colposcopia normal de um exame com achados anormais. Akhter et al (2015) citaram que o melhor método de rastreamento para câncer cervical ainda é desconhecido.

Os pontos fortes deste estudo são: o padrão de referência adotado é capaz de identificar a condição alvo; as pacientes que necessitaram de amostra histopatológica foram submetidas ao mesmo padrão ouro; os resultados não interpretáveis ou intermediários foram relatados; os testes estatísticos foram ajustados para minimizar o acaso e viés; não participaram do estudo as pacientes com condições clínicas que pudessem alterar ou prejudicar a mensuração da área da lesão sob a superfície do colo; temática inquietante e pouco discutida até o momento.

As limitações deste estudo incluem: estudo retrospectivo, considerado menos confiável por refletir a prática clínica e os exames não terem sido realizados com o objetivo de serem avaliados; população-alvo ser oriunda de hospital terciário e menos representativa da realidade (mas, essa questão não interferiu nos objetivos deste trabalho); a leitura do padrão ouro e do método avaliado foi realizada por pessoas diferentes, mas não de maneira cegada em relação a condição clínica da paciente, podendo ter gerado o viés de inspeção (aumento da sensibilidade e redução especificidade dos métodos); colposcopista tem mais de 40 anos de experiência, o que pode superestimar a acurácia da colposcopia; não se pode afirmar, que todas as pacientes submetidas aos testes, tenham-no feito em período curto o suficiente para que a condição alvo não tenha se modificado; todas as pacientes que necessitaram realizar o padrão ouro, foram submetidas ao procedimento, mas, não abrangeu toda a amostra, podendo ter causado o erro de raciocínio circular (APAGAR et al, 2010a) ou de verificação (BRASIL, Diretrizes

metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos de acurácia diagnóstica, 2014).

Em suma, vários autores acreditam que as adolescentes e mulheres jovens têm lesões menores. Fato esse, que poderia justificar a menor eficácia da citopatologia nas mulheres até 24 anos de idade. Entretanto, este estudo mostrou que o tamanho da lesão colposcópica não varia com a idade. Logo, deixa-se a proposta para que novos trabalhos sejam feitos com o objetivo de avaliar quais fatores estariam relacionados com a menor efetividade da citopatologia nas pacientes até 24 anos de idade. Além disso, esta pesquisa chama a atenção para a importância do tamanho da lesão, frequentemente negligenciado na prática clínica.

6 CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

Pode-se concluir que:

1. o tamanho da lesão que ocupa a superfície do colo uterino não está relacionado com a idade.
2. o tamanho da lesão sugere estar diretamente relacionado com a gravidade das lesões citopatológicas, colposcópicas e histopatológicas, independente da idade.
3. as lesões citopatológicas, colposcópicas e histopatológicas de baixo grau foram mais prevalentes das mulheres com < 21 e > 35 anos de idade e as lesões de alto grau foram mais frequentes nas pacientes entre 25-35 anos.
4. a curva ROC para citopatologia foi de 24 anos, para a colposcopia foi de 25 anos e não foi encontrado idade que discriminasse a histopatologia.
5. a acurácia da citopatologia e colposcopia versus idade, tendo a histopatologia como padrão ouro mostrou maior sensibilidade da citopatologia nas pacientes com 25 anos ou mais e a colposcopia foi mais específica para as pacientes com 25 anos ou mais.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

- APGAR, B.S. et al. Principles and Practice. In: SCHIFFMAN, M.; JERONIMO, J. Epidemiology applied to colposcopy. São Paulo: Revinter, 2010, p. 1-19.
- APGAR, B.S. et al. Principles and Practice. In: DREW, P.A; WILKINSON, E.J. Conventional cytology, São Paulo: Revinter, 2010, p. 59-63.
- APGAR, B.S. et al. Principles and Practice. In: LONKY, N.M. Cervical screening with in vivo and in vitro modalities - speculum combined with cytology, São Paulo: Revinter, 2010, p. 91-92.
- APGAR, B.S. et al. Principles and Practice. In: APGAR, B. S; BROTZMAN, G.L; RUBIN, M. M. Principles and techniques of the colposcope examination. São Paulo: Revinter, 2010, p. 101-108.
- APGAR, B.S. et al. Principles and Practice. In: BROTZMAN, G.L; APGAR, B. S. Area of abnormal transformation. São Paulo: Revinter, 2010, p. 149-159.
- APGAR, B.S. et al. Principles and Practice. In: MOSCICKI, A.B. Papillomavirus infections in adolescents, São Paulo: Revinter, 2010, p. 437-49.
- BARTON, S.E. et. al. An explanation for the problem of false-negative cervical smears. **Br J Obstet Gynaecol**. V.96, n.4, p. 482-5, Apr 1989.
- BARUT, M.U. et al. Analysis of Sensitivity, Specificity, and Positive and Negative Predictive Values of Smear and Colposcopy in Diagnosis of Premalignant and Malignant Cervical Lesions. **Med Sci Monit**. V. 21, p. 3860-3867, Dec 2015.
- BELISON, J.L. et al. Cervical cancer screening by simple visual inspection after acetic acid. **Obstet Gynecol**, v. 98, n.3, p. 441-4, Sep 2001.
- BORNSTEIN, J. et al. Colposcopic terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. **American College of Obstetricians and Gynecologists**, v. 120, n. 1, p. 166-172, Jul 2012.
- BOSCH, F.X. et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. **J Clin Pathol**, v. 55, n.4, p.244-65, Apr 2002.
- BOSSUYT, PM. et al. STARD 2015: An Updated List of Essential Items for Reporting Diagnostic Accuracy Studies. **BMJ**, v. 351, p. H5527, Oct 2015, PMID: 26511519.
- BOWRING, J. et al. The Swede Score : Evaluation of a Scoring System Designed to Improve the Predictive Value of Colposcopy. **Journal of Lower Genital Tract Disease**, v. 14, n. 4, p. 301-305, Oct, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer [Internet]. Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero. Rio de Janeiro: INCA; 2011 [cited 2015 Nov 10]. Available from: http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/Diretrizes_rastreamento_cancer_colo_uterio.pdf.

BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos de acurácia diagnóstica. Brasília: 2014. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_estudos_acuracia_diagnostica.pdf

BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS- CONITEC. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Infecções Sexualmente Transmissíveis. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2015/Relatorio_PCDT_IST_CP.pdf.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer [Internet]. Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero. Rio de Janeiro: INCA; 2016 http://www.ans.gov.br/images/stories/Participacao_da_sociedade/2016_gt_oncologia/gt_oncorede_reuniao7_diretrizes_cancer_colo.pdf

CARTIER, R; CARTIER, I. Colposcopia prática. São Paulo: Roca, 2000 ISBN 85722410872.

CHEN, Q. et al. High-grade cervical intraepithelial neoplasia detected by colposcopy-directed or random biopsy relative to age, cytology, Human Papillomavirus 16, and lesion size. **Journal of Lower Genital Tract Disease**, v.20, n.3, p. 207-212, Jul, 2016.

CROSBIE, E. J. et al. Human Papillomavirus and cervical cancer. **Lancet Infect Dis**. v. 382, p. 889-99, Sep 2013.

DE MARTEL, C. et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. **Lancet Oncol**. v. 6, n.13, p. 607-15, Jun 2012.

DE SANJOSE, S. et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. **Lancet Infect Dis**. v. 7, n 7, p. 453-9, Jul 2007.

EVANDER, M. et al. Human papilloma-virus infection is transient in young women : a population-based cohort study. **J Infect Dis**, v. 171, n. 4, p. 1026-30, Apr 1995.

FURBER, S.E, et al. Progression and regression of low-grade epithelial abnormalities of the cervix. **Aust N Z J Obstet Gynaecol**. v.37, n 1, p. 107-12, Feb 1997.

FREEMAN-WANG, T; WALKER P. Colposcopy in special circumstances: Pregnancy, immunocompromise, including HIV and transplants, adolescence and menopause. **Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol**, v. 25, n. 5, p. 653-65. Oct 2011.

GILES, J.A. et. al. Colposcopic assessment of the accuracy of cervical cytology screening. **British Medical Journal**, v. 296, n. 6629, p. 1099-102, Apr 1988.

HWANG, L.Y, et al. Factors that influence the rate of epithelial maturation in the cervix in healthy young women. **Journal of Adolescent Health**, v. 44, n. 2, p. 103-110, Feb 2009.

HWANG, L.Y. et al. Cervical ectopy and the acquisition of human papillomavirus in adolescents and young human. **Obstet Gynecol**, v. 119, n.6, p. 1164-1170, Jun 2013.

IARED, W; VALENTE, O. Revisões sistemáticas de estudos de acurácia. Diagn Tratamento, v. 14, n.2, p: 85-8, Mar, 2009.

INSIGA, R.P. et al. Diagnoses and outcomes in cervical câncer screening: a population-based study. **Am J Obstet Gynecol**, v. 191, n.1, p. 105-113, Jul 2004.

International Agency of Research on Cancer IARC Working Group on Evaluation of Cervical Cancer Screening Programmes. Screening for squamous cervical cancer : duration of low risk after negative results of cervical cytologic and its implication for screening policies, **BMJ**, v. 293, n. 6548, p. 659-64, Sep1986.

Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2016: Incidência de Câncer no Brasil. Disponível online: http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/tbregioes_consolidado.asp (acesso em: 13/01/2018).

Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2016: Incidência de Câncer no Brasil. Disponível online: <http://www1.inca.gov.br/wcm/incidencia/2017/pdf/incidencia-resultados-comentarios.pdf> (acesso em: 27/02/2018).

Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2016: Incidência de Câncer no Brasil. Disponível online: <http://www1.inca.gov.br/wcm/incidencia/2017/pdf/anexo-apidices.pdf> (acesso em: 27/02/2018).

Instituto Nacional do Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2010: Incidência de Câncer no Brasil. In: FEBRASGO. Manual de orientação ginecologia oncológica, 2010.

JARMULOWICZ, M. R..et.al. Cytological status and lesion size: a further dimension in cervical intraepithelial neoplasia. **British Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 96, p. 1061-1066, Sep 1989.

JEMAL, A. et al. Cancer statistics, 2006. **CA Cancer J Clin**. v. 56, n.2, p.106-30, Mar-Apr 2006.

JERONIMO, J. et.al. Interobserver agrément in the evaluation of digitized cervical images. **American College of Obstetricians and Gynecologists**, v.110, n. 4, p.833-40, Oct 2007.

KIERKEGAARD, O. et.al. Association between colposcopic findings and histology in cervical lesions: the significance of the size of the lesion. **Gynecol Oncol**, v. 57, n. 1, p. 66-71, Apr 1995.

KONISHI, I. et al. Immunohistochemical analysis of estrogen receptors, progesterone receptors, Ki-67 antigen, and human papillomavirus DNA in normal and neoplastic epithelium of the uterine cervix. **Cancer**, v. 68, n, 6, p. 1340-50, Sep 1991.

KUSHWAH, S. et al. Correlation of two colposcopic indices for predicting premalignant lesions of cervix. **J Midlife Health**. v.8, n. 3, p.118-23, Jul-Sep 2017.

LOOPIK, D.L. et al. Regression and Progression Predictors of CIN2 in Women Younger Than 25 Years. **J Low Genit Tract Dis**. v.3, n. 20, p. 213-7, Jul 2016.

MADDOX, P. et. al. Cytokeratin expression.and acetowhite change in cervical epithelium. **J. Clin Pathol**, v. 47, n. 1, p. 15-7, Jan 1994

MALTA, M et al. Iniciativa STROBE: subsídios para a comunicação de estudos observacionais. **Rev. Saúde Pública**, v. 44, n.3, p. 559-65, Mar 2010.

MASSAD, L. S. et al. Interobserver agreement in the assessment of components of colposcopic grading. **Obstetrics and gynecology**, v. 111, n. 6, p. 1279–84, Jun 2008

McINDOE, W et. al. The invasive potential of carcinoma in situ of the cervix. **Obstet Gynecol**. v.64, n.4, p.451-8, Oct 1984.

MEEVASANA, V. Is the correlation between Papanicolaou smear and histopathology results affected by time to colposcopy? **Asian Pac J Cancer Prev**. v.15, n.4, p.1527-30, 2014.

MITCHELL, M.F. et al. Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. **Obstet Gynecol**, v. 91, n. 4, p. 626-31, Apr 1998.

MOSCICKI, A.B. et al. Human papillomavirus infection in sexually active adolescent females:prevalence and risk factors. **Pediatric Research**, v. 28, p. 507-513, Nov 1990.

MOSCICKI, A.B. et al. The natural history of human papillomavirus infection as measured by repeat DNA testing in adolescent and young human..**J Pediatr**, v. 132, n 2, p. 277-841 Feb 1998.

MOSCICKI, A.B. et al. Cervical ectopy in adolescent girls with and without human immunodeficiency virus infection. **Journal of Infectious Diseases**, v. 183, n. 6, p. 865–870, Mar 2001.

MOSCICKI A.B. et al. Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. **Lancet**, v.364, n. 9446, p.1678-1683, Nov 2004.

MOSCICKI, A.B. et al. Risks for cervical intraepithelial neoplasia-3 among adolescent and young women with abnormal cytology. **Obstet Gynecol**, v.112, n.6, p. 1335-1342, Dec 2008.

MOSCICKI, A.B. et al. The role of sexual behavior and human papillomavirus persistence in predicting repeated infections with new human papillomavirus types. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v. 19, n.8, p. 2055-65, Aug2010.

MOSS, E.L. et al. The diagnostic accuracy of colposcopy in previously treated cervical intraepithelial neoplasia. **Journal of Lower Genital Tract Disease**, v.13, n.1, p.5-9, Jan 2008.

MUNMANY, M. et al, Small lesion size measured by colposcopy may predict absence of cervical intraepithelial neoplasia in a large loop excision of the transformation zone specimen. **BJOG**, v. 124, n. 3, p. 495-502, Aug 2016.

MUNOZ, N. et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. **N. Engl. J Med**. v. 348, n.6, p. 518-527, Feb 2003.

NAM, K. et al. Human Papillomavirus type 16 causes larger colposcopic lesions than other HPV types in patients with grade 3 cervical intraepithelial neoplasia. **Journal of Lower Genital Tract Disease**, v. 17, n.1, p. 1-5, Jan 2013.

NANDA, K. et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and the follow-up of cervical cytologic abnormalities: A systemic review. **Ann Intern Med**, v. 132, n.10, p. 810-9, May 2000.

O'CONNOR, D.M. A tissue basics for colposcopic findings. **Obstet Gynecol Clin North Am**, v. 35, n. 4, p. 565-82, Dec 2008.

PARKIN, D.M; et. al. Global cancer statistics, 2002. **CA Cancer J Clin.**, v. 55, n.2, p. 74-108, Mar-Apr 2005.

PIRIS, S et al. Natural history of histologically moderate cervical dysplasia in adolescent and young women. **Onco Targets and therapy**, v. 7, p. 2101-2106, 2014; 7: 2101-2106. Nov 2014.

PRETORIUS, R.G. et al. The colposcopic impression. Is it influenced by the colposcopist's knowledge of the findings on the referral Papanicolaou smear? **J Reprod Med**, v. 46, n.8, p. 724-8 Aug 2001.

PRETORIUS, R.G. et al. Distribution of cervical intraepithelial neoplasia 2,3 and câncer on the uterine cervix. **Journal of Lower Genital Tract Disease**. v. 10, n. 1, p. 45-50, Jan 2006 .

PRETORIUS, R.G. et al. Regardless of skill, performing more biopsies increases the sensitivity of colposcopy. **Journal of Lower Genital Tract Disease**, v. 15, n.3, p. 180-8, Jul 2011.

POWELL, J.L, Biographic sketch: Powell's Pearls: Hans Peter Hinselmann. **Obstet Gynecol Surv**, v. 59, n. 10, p.693-5, Oct 2004.

REID, R; SCALZI, P. Genital warts and cervical câncer. VII. An improved colposcopic index for differentiating benign papillomavirus infections from high-grade cervical intraepithelial neoplasia. **Am J Obstet Gynecol**, v. 153, n.6, p.611-8, Nov 1985.

SASIENI, P. et al. Effectiveness of cervical screening with age: population based case-control study of prospectively recorded data. **British Medical Journal**, v 339, Jul 2009.

SELLORS, J.M. et al. Colposcopy and Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A beginners ' manual. International Agency for Research on Cancer, Lyon 2003. ISBN 92 832 0412 3.

SILINS, I. et al. Chlamydia trachomatis infection and persistence of human papillomavirus. **Int J Cancer**, v. 116, n.1, p. 110-5, Aug 2005.

SINGER A. The uterine cervix from adolescence to the menopause. **Br J Obstet GYNECOL**, v. 82, p. 81-99, Feb 1975.

STRANDER, B. et al. The performance of a new scoring system for colposcopy in detecting high-grade dysplasia in the uterine cervix. **Acta Obstet Gynecol Scand**. v.10, n. 84, p. 1013-7, Oct 2005.

TATTI, S.et al. Colposcopy: A Global Perspective. Introduction of the New IFCCPC Colposcopy Terminology. **Obstetrics and Gynecology Clinics of North America**, v. 40, n. 2, p. 235–250, Jun 2013.

WALBOOMERS, J.M. et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical câncer worldwide. **J Pathol**, v.189, n.1, p. 12-9, Sep 1999.

WAXMAN, A. G. et al. Revised terminology for cervical histopathology and its implications for management of high-grade squamous intraepithelial lesions of the cervix. **Obstet Gynecol**. v.6, n. 120, p. 1465-71, Dec 2012.

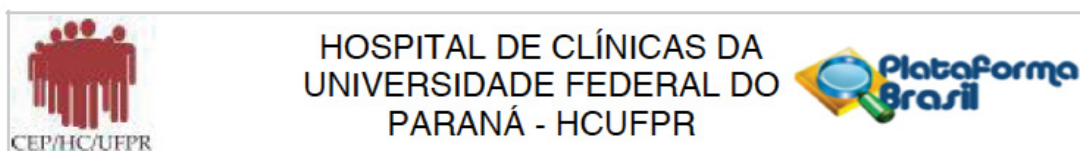
WILKINSON, T.M. et al. Recurrence of high-grade cervical abnormalities following conservative management of cervical intraepithelial neoplasia grade 2. **Am J Obstet Gynecol**. v. 6, n. 212, p. 769.e1-7, Jun 2015.

WOODMAN, C.B. et al. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. **Nat Rev Cancer**. v.1, n. 7, p.11-22, Jan 2007.

YANG, B. et al. False negative colposcopy is associated with thinner cervical intraepithelial neoplasia 2 and 3. **Gynecology Oncology**, v.110, p. 32-6, May 2008.

ZAHM, DM et.al. Colposcopic appearance of cervical intraepithelial neoplasia is age dependente. **Am J Obstet Gynecol**, v.179, n.5, p. 1298-1304, Apr, 1998.

ANEXO 1 - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: O COMPORTAMENTO DAS NEOPLASIAS INTRAEPITELIAIS CERVICAIS NA ADOLESCÊNCIA

Pesquisador: Rita Maira Zanine

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 54037716.1.0000.0096

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.508.463

Apresentação do Projeto:

O COMPORTAMENTO DAS NEOPLASIAS INTRAEPITELIAIS CERVICAIS NA ADOLESCÊNCIA

Objetivo da Pesquisa:

Este trabalho pretende avaliar se as lesões intraepiteliais nas adolescentes se comportaram de acordo com o que preconiza a literatura e comparar com o grupo controle. Determinar a prevalência das neoplasias intraepiteliais de baixo e alto grau nas mulheres de 13 a 21 anos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Não há

Benefícios:

Corroborar com os dados já descritos na literatura que não se deve rastrear câncer de colo uterino em adolescentes e mostrar o comportamento das lesões neste grupo etário comparando com mulheres em idade fértil.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trabalho observacional de avaliação em diferentes grupos de doença sexualmente transmissíveis.

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

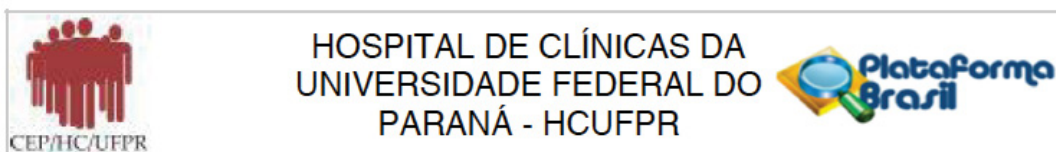
UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 1.508.463

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos de apresentação obrigatória foram cumpridos

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências ou inadequações.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012 e na Norma Operacional Nº 001/2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto conforme proposto para início da Pesquisa. Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos. Manter os documentos da pesquisa arquivado.

É dever do CEP acompanhar o desenvolvimento dos projetos, por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_674686.pdf	10/03/2016 22:54:13		Aceito
Folha de Rosto	folha_rosto.pdf	10/03/2016 22:53:38	Beatriz dos Santos	Aceito
Outros	carta_pesquisador_depto.pdf	10/03/2016 00:15:49	Rita Maira Zanine	Aceito
Outros	carta_pesquisador_comite.pdf	10/03/2016 00:15:22	Rita Maira Zanine	Aceito
Outros	carta_depto_comite.pdf	10/03/2016 00:14:54	Rita Maira Zanine	Aceito
Outros	termo_responsabilidade.pdf	10/03/2016 00:09:21	Rita Maira Zanine	Aceito
Outros	concordancia_unidades.pdf	09/03/2016 23:57:21	Rita Maira Zanine	Aceito
Outros	declaracao_orientador.pdf	09/03/2016 23:55:13	Rita Maira Zanine	Aceito

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

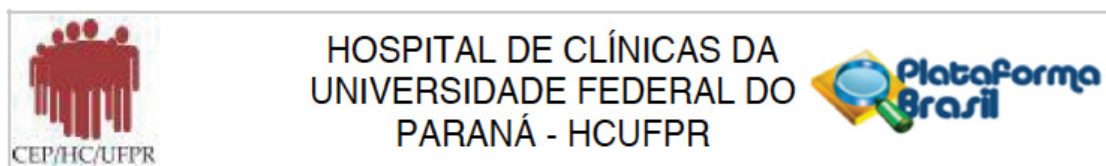
UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 1.508.463

Outros	declaracao_tornar_publico.pdf	09/03/2016 23:54:43	Rita Maira Zanine	Aceito
Outros	declaracao_uso_especifico.pdf	09/03/2016 23:54:13	Rita Maira Zanine	Aceito
Outros	ficha_pesquisa.pdf	09/03/2016 23:53:38	Rita Maira Zanine	Aceito
Outros	identificacao_projeto.pdf	09/03/2016 23:53:06	Rita Maira Zanine	Aceito
Outros	qualificacao_pesquisadores.pdf	09/03/2016 23:52:18	Rita Maira Zanine	Aceito
Outros	termo_compromisso_uso_prontuarios.pdf	09/03/2016 23:51:07	Rita Maira Zanine	Aceito
Outros	termo_confidencialidade.pdf	09/03/2016 23:50:37	Rita Maira Zanine	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracao_compromisso_pesquisadores.pdf	09/03/2016 23:48:27	Rita Maira Zanine	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	dispensa_termo_consentimento.pdf	09/03/2016 23:46:18	Rita Maira Zanine	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_especializacao.docx	09/03/2016 23:24:19	Rita Maira Zanine	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita apreciação da CONEP:

Não

CURITIBA, 20 de Abril de 2016

Assinado por:
maria cristina sartor
(Coordenador)

ANEXO 2- TERMINOLOGIA COLPOSCÓPICA DO COLO UTERINO

Avaliação Geral	Colposcopia adequada ou inadequada (especificar o motivo sangramento, inflamação, cicatriz, etc.)		
	Visibilidade da junção escamocolunar: completamente visível, parcialmente visível e não visível		
	Zona de transformação Tipo 1, 2 ou 3		
Achados colposcópicos normais	Epitélio escamoso Original: Maduro, Atrófico		
	Epitélio Colunar: Ectopia		
	Epitélio Escamoso Metaplásico: Cistos de Naboth, orifícios (glândulas) abertos		
	Deciduose na Gravidez		
Achados colposcópicos anormais	Princípios Gerais	Localização da lesão: Dentro ou fora da ZT e de acordo com a posição do relógio.	
		Tamanho da lesão: Número de quadrantes do colo uterino envolvidos pela lesão e tamanho da lesão em porcentagem do colo uterino	
	Grau 1 (Menor)	Epitélio acetobranco tênue, de borda irregular ou geográfica	Mosaico fino, pontilhado fino
	Grau 2 (Maior)	Epitélio acetobranco denso, Acetobranqueamento de aparecimento rápido, orifícios glandulares espessados	Mosaico grosseiro, pontilhado grosseiro Margem demarcada, Sinal da margem interna Sinal da crista (sobrelevado)
	Não específico	Leucoplasia (queratose, hiperqueratose), erosão, captação da solução de Lugol: positiva (corado) ou negativa (não corado) (teste de Schiller negativo ou positivo)	
	Suspeita de Invasão	Vasos atípicos Sinais adicionais vasos frágeis, superfície irregular, lesão exofítica, necrose, ulceração (necrótica), neoplasia tumoral/grosseira.	
Miscelânea	Zona de transformação congênita, condiloma, pólipos (ectocervical/endocervical), inflamação, estenose, anomalia congênita, sequela pós-tratamento, endometriose.		

FONTE: IFCPC (2011); BORNSTEIN et al, 2012

ANEXO 3 – NOMENCLATURAS CITOPATOLÓGICA E HISTOPATOLÓGICA

Classificação citológica de Papanicolaou (1941)	Classificação histológica da OMS (1952)	Classificação histológica de Richart (1967)	Sistema Bethesda (2001)	Classificação Citológica Brasileira (2006)
Classe I	-	-	-	-
Classe II	-	-	Alterações benignas	Alterações benignas
-	-	-	Atipias de significado indeterminado	Atipias de significado indeterminado
Classe III	Displasia leve	NIC I	LSIL	LSIL
	Displasia moderada e acentuada	NIC II e NICIII	HSIL	HSIL
Classe IV	Carcinoma <i>in situ</i>	NIC III	HSIL Adenocarcinoma <i>in situ</i> (AIS)	HSIL AIS
Classe V	Carcinoma invasor	Carcinoma invasor	Carcinoma invasor	Carcinoma invasor

FONTE: BRASIL, MINISTERIO SAÚDE, 2011