

1. INTRODUÇÃO

O câncer de colo uterino é o segundo mais comum entre as mulheres no mundo com cerca de 471 mil casos novos por ano. Quase 80% ocorrem em países em desenvolvimento onde, em algumas regiões, é o tumor maligno mais comum entre as mulheres (IARC, 2005).

A Organização Pan-Americana de Saúde o identifica como grave problema de saúde na América Latina e no Caribe, reconhecendo-o como uma das prioridades na formulação de política de controle oncológico (RESTREPO et al., 1987). O mesmo reconhecimento há no Brasil, com destaque para os sérios reflexos sócio-econômicos decorrentes de sua expressiva morbidade (KLIGERMAN, 1998).

Tal problema adquire maior relevância por se saber que o câncer do colo uterino é evitável e curável e, portanto, com grandes chances de êxito em seu controle.

No Brasil, estima-se que seja a terceira neoplasia maligna mais comum entre as mulheres, sendo superado pelo câncer de pele (não-melanoma) e da mama, correspondendo à quarta causa de morte por câncer em mulheres. O número de casos novos esperados para 2006 é de 19.260 e, o estado de Minas Gerais, tem estimativa de taxa bruta de incidência de 14,47 por 100.000 mulheres (BRASIL, 2006).

Sua mortalidade é substancialmente menor do que a incidência. Em países desenvolvidos, a sobrevida média estimada em cinco anos varia de 50 a 69%. Nos países em desenvolvimento os casos são diagnosticados em estádios avançados e, conseqüentemente, a sobrevida média é de cerca de 49% em cinco anos (IARC, 2005).

Inquérito domiciliar promovido pelo IBGE, em 2004, mostrou, para as 16 localidades analisadas, cobertura estimada do exame de Papanicolaou entre 74% a 93%.

Entretanto, o percentual de realização deste exame pelo SUS variou entre 33% a 64% do total. O que em parte explica o diagnóstico tardio e a manutenção das taxas de mortalidade, bem como, as altas taxas de incidência observadas em nosso meio.

A história do câncer de colo uterino tem marco importante quando, em 1941, PAPANICOLAOU & TRAUT analisando esfregaços citológicos vaginais, demonstraram a presença de células atípicas, sem características evidentes de malignidade, mas que julgaram ser modificações malignas incipientes. A partir daí tiveram início o diagnóstico e o estudo das formas iniciais da neoplasia do colo uterino, uma vez que, até aquele momento, praticamente só se diagnosticava o carcinoma invasor clinicamente manifesto.

A citologia cérvico-vaginal é poderosa arma na detecção das lesões cancerosas e pré-cancerosas do colo uterino. Entretanto, numerosos estudos demonstraram significantes taxas de resultados falso-negativos e mais de 1/3 das mulheres que desenvolveram a doença tinham relato recente de exame citológico normal. A revisão de exames citológicos anteriores ao diagnóstico de câncer nessas mulheres, demonstrou que as células atípicas não estavam presentes ou não foram reconhecidas como tal, levando a diagnóstico falso-negativo (CARMICHAEL et al., 1984; NASCA et al., 1991; JANERICH et al., 1995; DEMAY, 1997).

Os erros decorrentes de falha de colheita são duas vezes mais frequentes do que aqueles provenientes da interpretação diagnóstica equivocada (GAY, DONALDSON, GOELLNER, 1985). Erros de colheita ocorrem quando o material da lesão não é colhido ou quando as células atípicas não são transferidas para a lâmina de vidro, onde se faz o esfregaço. Por sua vez, escrutínio e interpretação diagnóstica não-eficientes

também estão relacionados à adequação do espécime, isto é, à qualidade da amostra propriamente dita e à sua preparação.

Apesar dessas dificuldades, o teste de Papanicolaou tem sido preconizado para o rastreamento de lesões precursoras do câncer de colo uterino. De acordo com estudo de metanálise realizado por FAHEY, IRWIG, MACASHILL (1995), a média da especificidade encontrada para a citologia oncótica foi de 98% e a da sensibilidade de 51%. Portanto, de acordo com este estudo, deixa-se de diagnosticar metade das lesões, fato que precisaria ser profundamente analisado na busca da melhoria da eficácia do método. Também, COHN & HERZOG (2001), em rigorosas revisões, relatam índices de sensibilidade da ordem de poucos 51 a 58%.

Sabe-se que à medida que a mulher vai repetindo o exame citológico, aumenta a proteção contra o desenvolvimento de um carcinoma, o que é devido, principalmente, ao longo período de tempo da fase pré-invasiva desta neoplasia (WHO, 1986; MURTHY et al., 1993). O tempo médio da evolução das lesões precursoras do carcinoma do colo uterino é longo. Estima-se que a neoplasia intra-epitelial cervical grau três tem duração média de cerca de 10 anos, o que torna esta lesão detectável e tratável ao longo deste período (ZEFERINO et al., 1998).

A eficácia do exame citológico está sujeita a múltiplos fatores: a técnica de colheita e o instrumental nela utilizado, como, por exemplo, o tipo de espátula e de escova; qualidade da fixação e coloração dos esfregaços; formação profissional e educação continuada dos profissionais que realizam as leituras das lâminas (CENTER FOR DISEASE CONTROL, 1992; WILBUR et al., 1997). A amostra colhida, aleatorizada, pode não refletir a real condição do colo uterino, pois as células alteradas podem ter ficado na espátula ou na escova e, dessa forma, serem desprezadas. Assim,

somente 20% do material colhido é analisado (HUTCHINSON et al., 1992). Além disso, as células ressecam rapidamente com o ar, o que pode distorcer a morfologia e dificultar a interpretação microscópica. A qualidade da citologia convencional também depende da distribuição do material colhido sobre a lâmina e da presença de vários elementos que podem prejudicar a avaliação celular, dentre esses os leucócitos, o muco, o sangue e a sobreposição de celular. Dessa forma, cerca de 10% a 30% dos esfregaços apresentam algum tipo de limitação, com quase 2% de casos insatisfatórios (NAGY, COLLINS, WILSON, 1996).

Alguns métodos de abordagem para a redução de resultados falso-negativos foram testados por meio de sistemas automatizados, para o reconhecimento de padrões citológicos de importância diagnóstica. Embora tenham apresentado bons resultados, particularmente para os laboratórios de grande porte, a utilização destes métodos é restrita pelo alto custo dos equipamentos e de sua operacionalização (ROSENTHAL, ACOSTA, PETERS, 1996; MELAMED et al., 1998; VOOIJS et al., 1998; BERGERON et al., 2000).

Os métodos de citologia em meio líquido ou em base-líquida para mostras colhidas do colo uterino foram, inicialmente, desenvolvidos para facilitar a automação do escrutínio citológico (WHEELESS & ONDERDONK, 1974; GARCIA & TOLLES, 1977; HUSAIN, PAGE-ROBERTS, MILLET, 1978). Em particular, eles reduziram os problemas relacionados a alguns erros de colheita e, principalmente, da preparação da amostra (HUTCHINSON et al., 1992). O FDA, nos Estados Unidos da América, aprovou, em maio de 1996, métodos de citologia em meio líquido para espécimes ginecológicos como forma alternativa para o esfregaço cérvico-vaginal convencional.

De maneira geral, os sistemas de citologia em meio líquido baseiam-se na colheita, por meio de diferentes tipos de escova, de material da ectocérvice e da endocérvice. Após a colheita, a escova é imediatamente colocada dentro de tubo contendo meio de fixação, o qual tem composição química distinta na dependência do fabricante. Com isso, a fixação celular é imediata, preservando-se a morfologia e 100% das células colhidas permanecem suspensas no meio líquido (HUTCHINSON et al., 1994). A preparação das lâminas também varia de método para método, deste a centrifugação automatizada até o *imprint* manual, com o que se reduz a presença de muco, leucócitos e sangue, resultando em lâminas contendo as células de interesse em fundo limpo. Essa preparação também produz lâmina para leitura com o espécime disposto de forma fina e homogênea, erroneamente designado como monocamada. Essa disposição otimiza a coloração tornando os detalhes celulares arquiteturais mais claros, supostamente reduzindo os esfregaços classificados como insatisfatórios ou satisfatórios limitados. Vale ressaltar que qualquer que seja a técnica escolhida, a lâmina confeccionada apresenta amostra aleatorizada do universo de células epiteliais colhidas. Dessa forma, aumentam as chances de se detectar anormalidades presentes no epitélio do colo uterino. Além disso, 100% da amostra colhida fica à disposição para a confecção de esfregaços adicionais ou outros testes, que eventualmente possam ser necessários (SPRENGER et al., 1996; BISHOP et al., 1998).

Vários estudos mostram que o uso da citologia em meio líquido reduz a frequência de ASC-US e AGUS, pois presumem que a centrifugação e a lavagem do esfregaço permitem melhor avaliação das células e menor dúvida diagnóstica (PAPILLO, ZARKA e ST. JOHN, 1998; HATCH, 2000; VASSILAKOS et al., 2000; PARK et al., 2001). Outros autores não encontraram diferença quanto ao diagnóstico de

ASC-US e AGUS dentre os preparados citológicos (HUTCHINSON et al. ,1999; BERNSTEIN, SANCHES-RAMOS, NDUBISI , 2001; OBWEGESER & BRACK, 2001).

A sensibilidade e a especificidade para detectar lesões intra-epiteliais parecem ser mais altas quando a análise citológica é realizada em esfregaços preparados a partir do meio líquido, em comparação ao convencional. Também o diagnóstico de infecções específicas por *Candida sp* e *Trichomonas vaginalis* estariam otimizados (WILBUR et al., 1997; HOWELL t al., 1998).

ALVES, LONGATTO FILHO & SCHIMITT (2003) ressaltam as vantagens potenciais da citologia em amostra líquida como sendo a simplificação na colheita, segurança no transporte e redução das amostras insatisfatórias, das amostras com restrições e do tempo de análise microscópica, além de possibilitar a reserva de material para preparo de novas lâminas, novo estudo citológico, análises citoquímicas e imunocitoquímicas e, especialmente, ácidos nucléicos, DNA e RNA, para captura de híbridos e de reação em cadeia de polimerase. Desta forma, amostra cervical preservada em meio líquido pode ser aproveitada para diagnóstico de *Chlamydia trachomatis* (CT), *Neisseria gonorrhoeae* (NG) e tipagem do Papilomavírus humano(HPV).

Ressalte-se que sobre essas duas bactérias a técnica clássica, a cultura, é demorada, dispendiosa com sensibilidade baixa, ao redor de 70%, porém sua a especificidade é máxima. Por sua vez, técnicas de biologia molecular, como a captura de híbridos apresenta, para a CT, sensibilidade e especificidade de 95,4% e 99%, respectivamente, e para a NG sensibilidade de 92,2% e especificidade de 99,3% (KEVIN et al., 1999).

A infecção pelo Papilomavírus humano é responsável por 95% a 100% dos casos de câncer cervical (PARKIN, PISANI, FERLAY, 1999; WALBOOMERS et al., 1999). Em estudos epidemiológicos, dos quarenta tipos de HPV sexualmente transmissíveis conhecidos, aproximadamente quinze foram estabelecidos como tipos oncogênicos de alto risco (BOSCH et al., 1995; MUNOZ et al., 2003; IARC, 2005). Pesquisas internacionais caso-controle demonstraram a proporção aproximada de cada tipo de HPV com o câncer de colo de útero: HPV 16 causa mais de 50% dos cânceres; HPV 18 causa entre 10 a 15%; HPV 45 em aproximadamente 7% e o HPV 31 é responsável por 3% dos tumores (CLIFFORD et al., 2003; BOSCH & SANJOSE, 2003). Outros tipos de HPV oncogênicos são associados com menos de 2% dos carcinomas escamosos cervicais (MUNOZ et al., 2003). Além disso, o HPV 18 é responsável por mais de 35% dos adenocarcinomas, que é difícil de ser detectado pelos métodos de rastreio convencionais (BOSCH & SANJOSE, 2003). Observam-se, também, que os tipos de HPV 16 e 18 são os mais comuns de serem encontrados em mulheres sem câncer (HERRERO et al., 2000).

Na história natural do HPV a maioria das infecções é transitória, especialmente entre as mulheres jovens. A integração do genoma do HPV ao da célula hospedeira, é condição indispensável para o desenvolvimento do câncer invasor (BAUER, TING, GREER, 1991). Estudos epidemiológicos têm demonstrado associação entre as lesões precursoras, o câncer cervical e vários fatores sociais (DISAIA & CREASMAN, 1997; FOCCHI & MARTINS, 1995). Por isso, a prevalência é maior nas mulheres de classe social baixa, com início precoce da atividade sexual, multiplicidade de parceiros, número de gestações, uso de contraceptivo oral e outros fatores hormonais. Dessa forma, essa doença se comporta como uma DST (CREMONESI et al., 2004). Pode-se

dizer ainda que a imunidade do hospedeiro desempenha papel fundamental e pode modificar o curso da infecção viral (WOODMAN, 2001).

Somente pequena parte destas infecções persiste e pode progredir para câncer cervical, freqüentemente, após uma década. Estudos atuais revelam que existe eliminação espontânea do vírus, através da ativação do sistema imune, em mais de 90% dos indivíduos infectados no período de 24 meses. FRANCO et al (1999) avaliaram 1.425 mulheres brasileiras em relação à aquisição e a eliminação do vírus. Verificaram existir 1,3% de novas infecções por HPV por mês, com taxa cumulativa de 38% após 18 meses e que apenas 35% permaneceram infectadas após um ano. O tempo médio de infecção para os tipos oncogênicos foi de 15,5 e, de 8,2 meses, para os não-oncogênicos. Essa é uma das razões pelas quais o FDA aprovou o uso do teste de HPV em associação com a citologia somente para as mulheres com 30 anos ou mais (FDA, 2003; ACOG, 2003; WRIGHT et al. 2004).

O único teste de DNA HPV aprovado nos Estados Unidos para rastreamento primário juntamente com a citologia é a Captura Híbrida 2[®]. Essa técnica é um ensaio simples, rápido, seguro e reprodutível que utiliza células esfoliadas obtidas tanto do trato genital feminino como do masculino. Pode ainda ser realizada em material de biópsia. Utiliza sondas de RNA altamente específicas para detectar 18 tipos de HPV que mais comumente infectam o trato anogenital. O teste diferencia dois grupos virais: o grupo A, que possui sondas para HPV de baixo risco (6, 11, 42, 43, 44) e o grupo B, que possui sondas para HPV de risco intermediário e alto (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68). O teste não distingue tipos individuais de HPV. A sensibilidade é de 1 pg/ml de DNA-HPV, equivalente a 0,1 cópia de vírus por célula. Por essa sensibilidade, os estudos têm mostrado estreita relação com a evolução clínica da doença HPV-

induzida. Todos os testes de CH 2[®] são, ao mesmo tempo, quantitativos e qualitativos (CREMONESI et al., 2004). Vários autores referem como sendo de 85% a sensibilidade para a detecção de HSIL e câncer (CUZICK et al., 1999; SCHIFFMAN et al., 2000; SOLOMON, SCHIFFMAN, TARONE, 2001; CUZICK, 2002).

Numerosos estudos de rastreamento primário foram realizados com o teste de HPV (CUZICK, 2000; PETRY et al., 2002), acompanhamento de pacientes com citologia de ASC-US e LSIL (MANOS et al., 1999; SOLOMON, SCHIFFMAN, TARONE, 2001) e como marcador de doença residual ou recorrente após tratamento (NOBBENHUIS et al., 2001). Embora muitos pesquisadores estejam convencidos da utilidade do teste de HPV (MEIJER et al., 1998; CUZICK, 2002), outros não estão (CAIN & HOWETT, 2000; HERBST et al., 2001).

SHERMAN et al (2003) realizaram uma coorte de 10 anos, incluindo 20.810 mulheres com idade mínima de 16 anos objetivando avaliar a eficácia do rastreamento simultâneo com o Papanicolaou e a CH 2[®] na análise de risco para NIC III ou câncer cervical. Estes autores concluíram, após acompanhamento médio de 45 meses, que quando os dois testes são negativos, o risco é baixo para desenvolvimento de NIC III ou câncer.

BORGES et al. (2004) realizaram estudo em 110 pacientes para avaliar a acuidade do teste de CH 2[®] na predição das NIC. A sensibilidade da CH 2[®] para detecção de NIC foi de 87,7% e a da citologia convencional foi de 72,8%. Concluíram que a CH 2[®] é um bom teste para rastreamento de DNA HPV, com alta sensibilidade principalmente em pacientes portadores de HSIL (85,9%).

UTAGAWA et al. (2004) realizaram estudo com 925 casos em população de alto risco para neoplasia cervical, comparando a citologia convencional com a citologia

líquida e o teste para HPV de alto risco. Todas as mulheres foram submetidas a colposcopia e biópsia quando necessário. O padrão ouro foi o resultado anátomo-patológico. Este estudo constatou que a citologia líquida foi superior a convencional na detecção de lesões com elevada concordância com o teste para HPV de alto risco. A citologia convencional também exibiu elevada concordância com o teste para HPV de alto risco, porém com desempenho inferior para detecção de lesões do colo.

DALSTEIN et al. (2004) realizaram uma coorte de agosto de 1997 a julho 2002 com 6.691 mulheres comparando a citologia líquida, a convencional e o teste para HPV de alto risco. Verificaram que a combinação da citologia líquida com teste para HPV de alto risco elevou para 100% o VPN e a sensibilidade. Por seus resultados, estes pesquisadores sugerem alteração de algoritmo para o rastreamento primário do câncer cervical. Ao invés de realizar ao mesmo tempo o duplo teste, citologia e DNA-HPV, indicam que o exame para a identificação do DNA-HPV seja realizado primeiro. As pacientes com teste positivo para HPV devem se submeter a exame colpocitológico. Se a citologia for alterada deve-se encaminhar a paciente para a colposcopia. Esta estratégia, segundo estes pesquisadores, é mais efetiva e menos dispendiosa.

Na detecção precoce do câncer do colo do útero e suas lesões precursoras, estudo recente realizado no INCA por GIRIANELLI et al. (2004) comparou o desempenho do teste de CH 2[®], colhido por profissional de saúde (CHPS) e pela própria paciente (CHPP), com o preparado em meio líquido e o convencional, em 1.777 mulheres, entre 25 a 59 anos, residentes na região metropolitana do Rio de Janeiro. A colposcopia foi realizada em todas as mulheres com algum teste anormal e o exame anátomo-patológico foi definido como padrão ouro. Concluiu-se que a concordância entre os preparados citológicos foi fraca (Kappa 0,26) e entre a CHPS e a CHPP foi razoável (Kappa 0,51).

A CHPS apresentou sensibilidade superior aos demais exames, enquanto a maior especificidade foi observada com o emprego do preparado convencional, embora muito próxima da observada com o uso da CHPS. Os VPP mais elevados foram obtidos com o uso da CHPS e o preparado convencional, enquanto os VPN, para as quatro estratégias, apresentaram valores semelhantes. Neste estudo o material para o preparado líquido foi colhido após a realização da lâmina convencional o que determinou maior número de casos insatisfatórios, devido a esfregaços hemorrágicos. Não houve conclusão quanto a melhor estratégia a ser adotada para o rastreamento populacional do câncer de colo porque a análise de custo-efetividade estava ainda em curso.

Todavia, em estudo realizado pela Harvard School of Public Health e pela Columbia University (2004) foi recomendado a associação da Captura Híbrida 2[®] e da CO, convencional ou líquida, para redução da incidência do câncer cervical. A pesquisa concluiu que comparada à citologia anual, a citologia realizada com o preparado em meio líquido, a cada dois ou três anos, com a CH 2[®], aumenta a identificação de mulheres com potencial de desenvolver o câncer de colo, reduzindo, assim, a média de “lifetime” do custo por mulher associado ao rastreamento. A pesquisa usou modelos matemáticos que compararam vários cenários de rastreamento. A maior redução de câncer, 93,4%, ocorreu quando, anualmente, mulheres com 30 anos ou mais realizam o teste para os tipos de alto risco do HPV em conjunto com a citologia líquida. Neste cenário, a média de custo “lifetime” por mulher foi da ordem de 3.575 dólares norte-americanos. Entretanto, conduzindo este rastreamento a cada dois ou três anos, o custo cai para 2.151 e 1.647 respectivamente, com redução de risco ainda alto: 92,9% e 91,9%. Os autores relatam que o pior cenário é quando a aplicação da metodologia

convencional é realizada anualmente. Neste caso a redução de risco é cerca de 87,4% e o custo médio por vida de U\$ 2.457 (GOLDIE, KIM, WRIGHT, 2004).

Em reunião conjunta do Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos da América, a Sociedade Americana de Colposcopia e Patologia Cervical, a Sociedade Americana de Câncer e o Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia, em abril de 2004, elaborou-se protocolo de consenso baseado na revisão de literatura e na opinião de estudiosos do assunto. Este protocolo orienta que o teste de DNA HPV deve ser somado à citologia cervical em mulheres com 30 anos ou mais. Mulheres com os dois testes negativos devem se submeter a novo exame em três anos. Se os testes forem positivos, deve-se encaminhar a mulher para o exame colposcópico (WRIGHT, et al., 2004).

A OMS (2005) através da Agência Internacional de Pesquisa em Câncer reconhece o alto valor preditivo negativo do teste de HPV e sugere que sua utilização possa reduzir a incidência e a mortalidade pelo câncer cervical. O desafio da IARC é desenvolver um teste simples para HPV que possa ser disponível em todo mundo, mesmo em áreas com poucos recursos.

O risco de câncer cervical associado à infecção por tipo-específico de HPV foi examinado em estudos caso-controle e transversais, mas poucos estudos examinaram os riscos prospectivos associados com tipos individualizados de HPV na população em geral. Em uma coorte com 1.075 mulheres, de 15 a 19 anos, WOODMAN et al. (2001), demonstraram que, comparadas as mulheres HPV negativas, aquelas infectadas com HPV 16 e 18 têm razão de risco relativo de 8,5% (95% IC = 3,7-19,2) e 3,3% (95% IC =1,4-8,1), respectivamente, para o desenvolvimento de NIC II ou III em três anos após a infecção primária. WINER et al (2005), em estudo prospectivo com 603 estudantes

universitárias, relatou taxa de incidência acumulada para HSIL de 27,2% (95% IC = 16,3 – 43,3) após infecção por HPV 16 e 18.

KHAN et al. (2005), avaliaram o desempenho do teste de HPV em 20.810 mulheres em estudo prospectivo de 19 meses e verificaram que a CH 2[®] possui sensibilidade e valor preditivo negativo superiores ao da citologia isolada. Para esclarecer se o teste de HPV poderia ser otimizado detectando-se apenas os tipos 16 e 18, utilizaram sondas específicas para esse vírus. As interpretações citológicas e os resultados dos testes DNA HPV foram comparados aos resultados histológicos de NIC III ou lesão mais grave durante os 19 meses de pesquisa. Nesse período, a incidência acumulada para NIC III ou lesão maior foi de 17,2% (95% IC = 11,5%-22,9%) entre as mulheres HPV 16 positivas; 13,6% (95% IC = 3,6%-23,7%) entre aquelas HPV 18 positivas e, de somente 3% (95% IC = 1,9-4,2%) entre mulheres CH 2[®] positivas, mas negativas para os tipos 16 e 18. Esses autores concluíram que o rastreamento específico para o DNA HPV dos tipos 16 e 18 pode identificar mulheres com risco maior para NIC III ou lesão mais grave e, com isso, permitir menor agressividade no manejo das mulheres com infecções pelos outros tipos de HPV oncogênicos.

Apesar das vantagens da citologia em meio líquido, da CH 2[®] e do teste para HPV específicos, 16, 18 e 45, sua real utilidade clínica e o custo-efetividade, em particular, devem ser avaliados através da experiência obtida com a metodologia em estudos prospectivos controlados.

Objetivando avaliar os novos métodos utilizados no diagnóstico das lesões pré-cancerosas e do câncer do colo uterino foi proposto estudo cuja população alvo seriam mulheres encaminhadas ao serviço de referência em Patologia Cervical do Hospital

Universitário da UFJF, onde se desconhecem as características da prevalência de tipos virais do HPV em lesões intra-epiteliais.

Além disso, como os novos testes diagnósticos, citologia em meio líquido, CH 2[®] e exames para HPV específicos não fazem parte da rotina atual do Serviço de Ginecologia dessa Universidade e nem tão pouco tal tecnologia foi transferida para o ensino, mister se fazia sua introdução nesta unidade universitária.

2. OBJETIVOS

O presente estudo objetiva, em mulheres com diagnóstico citopatológico anormal por ocasião de exame de rastreamento do câncer cervical, encaminhadas por diferentes postos de atendimento do SUS para serviço universitário de referência e, com diagnóstico definitivo de HSIL ou câncer, avaliar:

- 2.1.** A eficácia diagnóstica de métodos morfológicos e biomoleculares utilizados de maneira isolada ou em associação.
- 2.2.** Verificar a prevalência do HPV tipos 16,18 e 45, estratificados em duas faixas etárias.

3. PACIENTES E MÉTODOS

3.1. Pacientes

No presente estudo, prospectivo, comparativo e descritivo, entre novembro de 2002 e dezembro de 2003, 167 mulheres, provenientes do Sistema Único de Saúde, com idade entre 17 e 73 anos, submeteram-se à avaliação no ambulatório de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia do Serviço de Ginecologia da Universidade Federal de Juiz de Fora - Hospital Universitário (HU -UFJF). Essas mulheres eram provenientes dos postos de saúde do município de Juiz de Fora, que somam 59, sendo 15 situados na zona rural, 35 na urbana e de duas policlínicas (situadas em zona urbana). Cada caso incluído na pesquisa recebeu um número seqüencial, anotado em caderno próprio, cujo manuseio e conhecimento foi exclusivo da pesquisadora.

3.1.1 Critérios de inclusão

Mulheres, de qualquer idade, que apresentavam qualquer alteração citológica que não inflamatória, virgens de tratamento de neoplasias intra-epiteliais e invasoras da vulva, da vagina ou do colo uterino.

3.1.2 Critérios de exclusão

Foram excluídas do presente estudo as pacientes encaminhadas que apresentassem uma das condições abaixo:

Ausência de colo uterino.

Histerectomia total.

Qualquer tratamento quimioterápico e/ou radioterápico.

Gravidez.

3.2 Métodos

3.2.1 Consulta ginecológica

Na primeira consulta, as pacientes que se apresentassem usando creme vaginal, menstruadas, tendo tido relações sexuais ou feito uso de duchas vaginais até três dias antes da consulta, eram orientadas e nova consulta era marcada.

As mulheres que satisfizeram os critérios de inclusão, após terem concordado em participar da pesquisa e assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 1), responderam a questionário de acordo com formulário apresentado no Anexo 2 e foram submetidas a exame colposcópico. O exame ginecológico geral precede o exame colposcópico, sendo realizado em outro setor do serviço de ginecologia do HU-UFJF.

3.2.2 Colposcópico

Com a paciente em decúbito dorsal, em posição ginecológica, o exame colposcópico foi realizado com aparelho da marca Olympus Optical modelo OCS- 3, constituiu-se dos seguintes tempos:

1. Exame das estruturas da vulva com a limpeza por meio de soro fisiológico.
2. Introdução de espéculo vaginal, sem prévia lubrificação.

3. Observação do colo uterino e da vagina.
4. Limpeza do colo com algodão seco para a retirada do excesso de muco e conteúdo amorfo.
5. Colheita de material para exame colpocitológico convencional e em meio líquido.
6. Limpeza das estruturas com soro fisiológico.
7. Estudo da vascularização com auxílio do filtro verde.
8. Embrocação do colo e da vagina com solução de ácido acético a 3%, seguida de avaliação das imagens.
9. Teste de SCHILLER, pela aplicação de solução iodo-iodetada.
10. Biópsia dirigida com pinça de GAYLOR-MEDINA ou por meio de alças diatérmicas conectadas a geradores para cirurgia de alta frequência quando da visibilização de qualquer atipia colposcópica.
11. Tamponamento vaginal em face de sangramento anormal.
12. Estudo das estruturas vulvares após aplicação de ácido acético a 5%.
13. Biópsia de vulva com bisturi quando do encontro de áreas aceto-reatoras suspeitas ao colposcópico.

Na eventualidade da realização de biópsia dirigida, o material oriundo era introduzido, para sua fixação, em frasco, identificado, com 20 mililitros de formol à 10% e, assim, encaminhado para análise histopatológica.

Os aspectos colposcópicos encontrados foram classificados de acordo com a Nomenclatura Internacional dos Achados Colposcópicos da Federação Internacional de

de Patologia Cervical e Colposcopia (Barcelona, 2002) que está descrito no Anexo 3.

3.2.3 Citológico

3.2.3.1 Colheita do preparado convencional

Colheu-se, primeiramente, material para a realização do preparado convencional, pelo raspado da ectocérvice com espátula de AYRE e, da endocérvice, por escova apropriada. Após esse procedimento, efetuou-se esfregação em lâmina de vidro única, sendo essa fixada em solução de álcool absoluto.

3.2.3.2 Colheita do preparado em meio líquido

Em seguida à primeira colheita, obteve-se segunda amostra por meio de escova apropriada para colheita cervical que acompanha o kit UCM (Digene Brasil). Essa escova foi introduzida entre 1 a 1,5 centímetros no interior do canal endocervical, fazendo-se cinco rotações no sentido horário. Após, retirava-se a escova e, imediatamente, ela era introduzida em frasco contendo um mililitro de líquido preservante, o UCM. As FIGURAS 1, 2 e 3 ilustram os procedimentos.



Figura 1. Material utilizado para a colheita pelas duas técnicas: espéculo, espátula de Ayre, escova endocervical, escova UCM, frasco contendo meio líquido e lâmina de vidro.



Figura 2. Escova sendo desconectada do cabo.



Figura 3. Escova imersa no frasco.

3.2.3.3 Preparo e coloração das lâminas citológicas

O preparado convencional não sofreu qualquer processamento visto que as lâminas já eram confeccionadas após a colheita.

No que respeita ao preparado em meio líquido, seu processamento seguiu a metodologia preconizada para o Sistema DNA-Citoliq[®] (Digene do Brasil, SP, Brasil). Nesta, o primeiro passo para a confecção das lâminas foi a montagem dos equipamentos utilizados no procedimento. Um aparato denominado Prepgene foi aberto na bancada e equipado com um Filtrogene, dispositivo de filtração e absorção contendo 12 membranas de policarbonato de 25 mm de diâmetro cada, e com um Lamigene, régua plástica onde estão inseridas 12 lâminas de vidro para microscopia.

A seguir, as amostras colhidas em UCM foram homogeneizadas em vórtex por 20 segundos, a velocidade máxima, cerca de 3200 rpm . Imediatamente antes da pipetagem, nova homogeneização por cinco segundos era realizada, também a velocidade máxima e uma alíquota de 200 µl da suspensão celular era retirada do frasco e uniformemente distribuída sobre a primeira membrana do Filtrogene. Cada uma das 11 amostras subseqüentes seguiu o mesmo procedimento, individualmente, até que o Filtrogene estivesse completo.

Em seguida, o aparato do Prepgene era fechado e travado e, assim, mantido 10 segundos. Nesta etapa, por pressão, o material celular presente sobre as membranas do Filtrogene é filtrado e transferido para as lâminas de vidro. Finalmente, o Prepgene era aberto e cada uma das 12 lâminas de vidro era retirada e colocada, por 20 minutos, em recipiente contendo álcool etílico absoluto para que houvesse a fixação do material celular.

A figura 4 ilustra os aparelhos utilizados nesse processamento.



Figura 4. Aparelho de Prepgene, Filtrogene e Lamigene.

As lâminas de ambos os preparados foram manualmente coradas segundo a técnica de Papanicolaou e analisadas ao microscópio óptico Olympus BX – 40.

O material remanescente do tubo com UCM, de 800 a 600 µl foi encaminhado para análise biomolecular do HPV.

3.2.3.4 Diagnóstico citopatológico

As lâminas foram escrutinadas de forma cega. Dessa forma, citotécnicas e citopatologistas não tinham conhecimento dos casos, como também, do par de lâminas. Do mesmo modo, não houve troca de informações e discussão sobre cada lâmina. Todos os profissionais envolvidos na avaliação citopatológica pertenciam ao quadro funcionários e professores da universidade.

O resultado do exame citológico foi classificado com base no Sistema de Bethesda 2001 (SOLOMON et al., 2001) o qual está apresentado no Anexo 4. As alterações inflamatórias, para os propósitos deste estudo, foram consideradas em conjunto com as citologias normais.

Durante a tabulação de dados, quando do encontro de discordância diagnóstica entre as citopatologistas, uma terceira profissional era convocada para nova leitura, também de maneira cega. Nesta eventualidade, considerou-se como diagnóstico verdadeiro aquele dado por dois profissionais.

As Figuras 5 e 6 mostram uma visão macroscópica e microscópica das lâminas pelas técnicas em meio líquido e convencional.

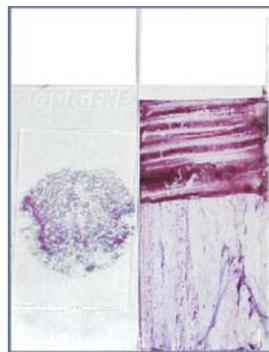


Figura 5. Visão macroscópica das lâminas pelas técnicas em meio líquido e convencional, respectivamente

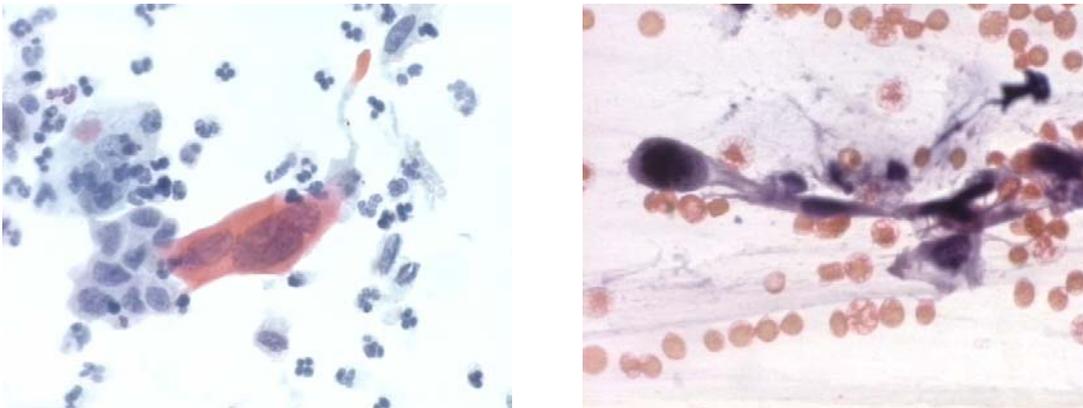


Figura 6. Visão microscópica das lâminas pelas técnicas em meio líquido e convencional, respectivamente (ampliação de 400x).

3.2.4 Determinação DNA-HPV alto risco

A detecção da presença do DNA-HPV de alto risco oncogênico nas amostras

cérvico-vaginais colhidas em UCM foi feita pela técnica da Captura Híbrida 2[®] (Digene Corporation, USA) com pool de sondas para os seguintes tipos virais: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 e 68.

As amostras foram processadas de acordo com as recomendações do fabricante sendo que o teste compreendeu cinco passos principais: desnaturação, hibridização, captura dos híbridos, amplificação do sinal e detecção dos híbridos.

A desnaturação foi obrigatoriamente realizada no próprio tubo de coleta, juntamente à escova, pois a solução conservante já continha elementos importantes para o favorecimento dessa fase do teste. Nela, adicionava-se ao espécime, volume de reagente de desnaturação, solução de NaOH com pH entre 13 e 14, correspondente a 50% do conteúdo residual de solução. Em seguida, as amostras eram incubadas por 45 minutos em banho-maria à temperatura de 65^oC. Saliente-se que a utilização de solução de NaOH nesse pH específico, associada à temperatura elevada, induz o rompimento celular, bem como de vírus e bactérias presentes na amostra, além da quebra das pontes de hidrogênio existentes na molécula de DNA, permitindo que haja separação das duas fitas complementares. Adicionalmente, há também a desnaturação de RNAases, proteínas, fosfatase alcalina e híbridos RNA-DNA celulares previamente existentes. A permanência da solução de NaOH impede que as fitas simples de DNA voltem a se anelar após o resfriamento.

A conseqüente exposição das bases nitrogenadas favorece a etapa seguinte, denominada de hibridização. Nesta, adiciona-se volume de 25 µl da sonda, diluída em tampão apropriado, a volume de 75 µl da amostra desnaturada e o pH se torna neutro. A microplaca é incubada por uma hora a temperatura de 65^oC em aquecedor de placas denominado *microplate heater*. Nesta etapa, as seqüências-alvo de DNA viral

combinavam-se com o pool de sondas de RNA específicas, criando híbridos RNA-DNA.

Depois de hibridizado, o volume total de 100 µl do material era transferido para uma microplaca específica, a qual tinha suas paredes recobertas por anticorpos monoclonais universais específicos para híbridos RNA-DNA. Essa etapa, denominada de captura de híbridos, realizada à temperatura entre 20 a 25°C, também durava uma hora e era executada com auxílio de um *rotary-shaker*, calibrado para 1.100 rpm.

Em seguida, o material era descartado e a microplaca batida diversas vezes sobre camadas de papel absorvente para se retirar possíveis resíduos líquidos.

Para a etapa de detecção dos híbridos capturados, adicionava-se 75 µl de reagente de detecção 1, constituído por solução contendo anticorpo monoclonal anti-híbridos RNA-DNA conjugado a fosfatase alcalina, à microplaca, incubando-a por 30 minutos à temperatura entre 20 a 25°C. Nesta fase, os anticorpos monoclonais conjugados ligavam-se em diferentes sítios dos híbridos capturados.

Findo este período, a microplaca era colocada em lavadora automática de placas para a retirada do excesso do reagente de detecção 1 e dos anticorpos monoclonais não ligados ao complexo.

Finalmente, para a amplificação do sinal detectado, adicionava-se na microplaca volume de 75 µl do reagente de detecção 2, constituído pelo substrato quimioluminescente Dioxetano, incubando-se, novamente entre 20 a 25°C por cerca de 15 e 30 minutos. A fosfatase alcalina clivava o substrato, produzindo luz, cuja intensidade estava na dependência direta da quantidade de enzima ligada ao complexo, resultando em uma amplificação de sinal de até 3000 vezes. A luz emitida era

medida de forma totalmente automatizada pelo quimioluminômetro DML-2000 em Relative Light Units (RLU). Os valores lidos pelo quimioluminômetro eram transmitidos a computador, dotado de programa específico, que analisava os números recebidos e fazia os cálculos de validação do ensaio e a quantificação dos controles positivos, negativos e amostras. O valor de corte da reação (*cutoff*) foi expresso pela média dos controles positivos. O software executava o relatório final do teste e sua impressão.

O teste foi considerado positivo quando a relação entre leitura em RLU do espécime e o *cutoff* foi igual ou maior que a unidade.

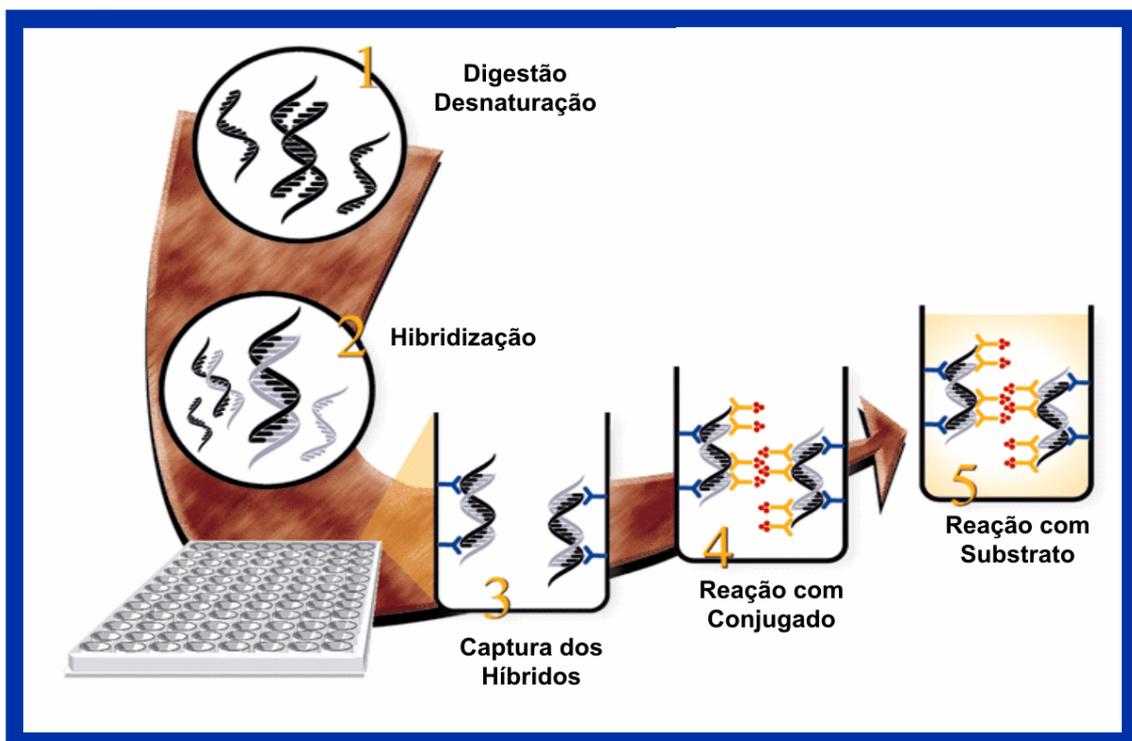


Figura 7 Sistema de Captura Híbrida 2[®].

3.2.5 Determinação DNA-HPV alto risco específico

As amostras positivas para o teste de DNA-HPV alto risco foram submetidas à nova reação de Captura Híbrida 2[®] utilizando-se de sonda denominada Probe Pack. Esta é composta por pool de sondas de RNA específicas para os três tipos de HPV mais prevalentes nos tumores invasivos do colo uterino, 16, 18 e 45.

A metodologia foi idêntica àquela anteriormente descrita à exceção do uso da nova sonda e da etapa de hibridização ter sido feita a 80^o C, o que tem por objetivo aumentar a estringência do ensaio. Vale salientar que a relação de positividade também foi idêntica a utilizada para a Captura Híbrida 2[®] convencional.

3.2.6. Histopatológico

Todo o material obtido para avaliação histológica foi fixado em formol a 10% e encaminhado para o Serviço de Patologia e Citopatologia “Prof. Paulo Torres” do Hospital Universitário da UFJF para avaliação diagnóstica. O diagnóstico histopatológico de neoplasia intra-epitelial baseou-se nos critérios de RICHART (1990) em: sem neoplasia; lesão baixo grau(NIC I); lesão de alto grau (NIC II, NIC III ou câncer in situ); câncer.

3.2.6.1 – Material de Biópsia

O produto da biópsia foi desidratado em álcool etílico, diafanizado em xilol e impregnado em parafina, à temperatura de 59°C. Após esse banho, o material foi incluído em parafina. Os blocos foram cortados com micrótomo tipo MINOT, marca American Optical, modelo 820, ajustado para 4 micrômetros de espessura, corando-se

as lâminas pelo método de hematoxilina-eosina, de acordo com a técnica de MICHALANY (2000).

3.2.6.2 – Material de Conização

O material obtido na conização por cirurgia de alta frequência, que variou de um a quatro fragmentos, foi afixado com alfinetes de aço a uma placa de espuma de poliestireno (Isopor[®]) de forma quadrada, na qual se anotava o número 12 no centro de um de seus lados. Essa marca visava a nortear o patologista por ocasião do corte da peça, procurando mimetizar o ponto de orientação dado classicamente nas peças de conização com bisturi. Vale salientar que esses fragmentos eram dispostos de acordo com a sua posição anatômica original.

Após esse procedimento, o material era acondicionado em recipiente contendo formol a 10% para sua fixação.

Ao se retirar o material da placa, marcavam-se as margens de ressecção com nanquim. A seguir, inseria-se uma pinça anatômica no orifício do canal, abrindo-se a peça na posição de 12 horas. Cortava-se o colo em seções paralelas de dois a três milímetros ao longo do plano do canal.

Cada secção foi desidratada em álcool etílico, diafanizada em xilol e impregnada em parafina à temperatura de 59°C. Após esse banho, o material foi incluído em parafina. Realizou-se o corte de cada secção e a coloração das lâminas da mesma forma anteriormente descrita para o material de biópsia.

Obtinham-se novas lâminas quando da necessidade de melhor avaliação histopatológica.

3.2.6.3 – Material de Peça Cirúrgica

O material previamente fixado foi descrito e seccionado conforme protocolo do Manual de Padronização de Laudos Histopatológicos da Sociedade Brasileira de Patologia, processado para ser colocado em blocos de parafina e os cortes corados pelo método de hematoxilina-eosina.

3.2.7. Método de conduta e tratamento

As mulheres tiveram o diagnóstico determinado pelos exames citológico, colposcópico e histológico, conforme estabelece a rotina do ambulatório da UFJF, resumida a seguir:

1. Exame citológico de ASC-US, ASC-H e LSIL e colposcopia normal: essas mulheres são acompanhadas com citologia e colposcopia semestrais.

2. Exame citológico de LSIL confirmado por biópsia: essas mulheres são acompanhadas semestralmente pela colposcopia e citologia. Caso a lesão permaneça por mais de um ano, a paciente é submetida a retirada da zona de transformação.

3. Exame citológico de AGUS com colposcopia normal: orienta-se para a realização de ultra-sonografia transvaginal, com a finalidade de se estudar o endométrio e os ovários. A normalidade desse exame faz com que as pacientes sejam orientadas a realizar novo exame colposcópico e citológico em seis meses. Caso o exame citológico de AGUS se repita, essa paciente é submetida a conização à frio.

4. Exame citológico de HSIL confirmado por biópsia e exame colposcópico classe II, achados maiores, as mulheres foram submetidas a conização com alça diatérmica. Na eventualidade, nesta mesma condição histológica porém com a

colposcopia denotando ser classe III ou IV, a paciente é submetida a conização clássica à bisturi.

5. Exame citológico e histopatológico de câncer invasor, a paciente foi submetida a estadiamento da neoplasia e a orientação apropriada para o quadro clínico.

Outras alterações do trato genital inferior, tais como infecções e outras doenças sexualmente transmissíveis foram adequadamente tratadas conforme o resultado dos exames utilizados na prática assistencial.

As mulheres foram orientadas a retornar para as consultas de acompanhamento com intervalo de até 30 dias, enquanto o diagnóstico e tratamento das lesões neoplásicas não estivessem concluídos ou para tratamento das infecções existentes.

3.2.8 Processamento e análise dos dados

Os formulários foram ordenados numericamente para facilitar o seu manuseio. Inicialmente as informações foram revisadas manualmente para se detectar possíveis erros de preenchimento e de seleção, que foram então corrigidos.

Após essa fase, os dados anotados nas fichas foram codificados e digitados em banco de dados no *software* Excel[®]. Finda a digitação, realizaram-se tabelas descritivas para a verificação da consistência dos dados para cada variável do estudo. Os casos que apresentaram dúvidas ou não-conformidades foram revisados.

Os parâmetros diagnósticos sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo e acurácia foram calculados para citologia convencional, citologia em meio líquido, DNAPAP[®] (soma de citologia em meio líquido com CH2[®]) teste de CH2[®] em relação ao achado histológico (padrão-ouro)

disponível (biópsia, material obtido na conização ou peça cirúrgica). Caso se dispusesse de resultado histopatológico de mais de um espécime, usou-se o resultado de maior gravidade como padrão-ouro. Para tanto, as citologias, convencional e em meio líquido, foram agrupadas em PREPARADO POSITIVO, englobando os diagnósticos de ASC-H, AGUS, LSIL, HSIL e câncer, e PREPARADO NEGATIVO, englobando-se os diagnósticos de ASC-US e normal. Por sua vez, os diagnósticos anátomo-patológicos (padrão-ouro) foram agrupados em POSITIVO compreendendo HSIL ou câncer e NEGATIVO compreendendo LSIL ou normal. CH2[®] foi considerada positiva se a leitura expressa em RLU/CO foi superior ou igual a 1. DNAPAP[®] foi considerado positivo quando a citologia em meio líquido fosse PREPARADO POSITIVO (ASC-H, AGUS, LSIL, HSIL e câncer) ou CH2[®] fosse maior ou igual a 1. Os parâmetros diagnósticos das quatro estratégias de rastreamento, assim como os percentuais de ProbePack[®] positivo nas diversas faixas etárias, foram comparados através do teste do Qui-Quadrado. Foram considerados significantes testes com erro tipo I inferior a 5%. Os intervalos de confiança foram calculados com um nível de confiança de 95%.

Os dados foram armazenados em EXCEL e analisados no programa estatístico SPSS, versão 1.2 para Windows.

3.3. Aspectos éticos

Os exames citológicos são realizados rotineiramente no rastreamento do câncer do colo uterino e nos ambulatórios de referência em patologia cervical do SUS. Esta pesquisa destinou-se a testar o desempenho diagnóstico de duas técnicas de colheita e preparo do esfregaço citológico, além da verificação da presença de HPV de alto risco, verificação da presença individualizada dos HPV 16, 18 e 45. Todos os exames de fácil aplicação, sem efeitos indesejáveis ou risco para as mulheres. Na rotina do atendimento não foi adicionado qualquer procedimento experimental. É rotina nos Ambulatórios de Patologia Cervical colher uma nova citologia quando a paciente tem uma alterada. Eventuais tratamentos foram realizados conforme necessário para cada caso, de acordo com o protocolo de conduta do serviço, o qual não foi alterado em função deste estudo.

A pesquisa preservou o anonimato da mulher e a aceitação da paciente em participar inclui também o direito de ser tratada e acompanhada por outro ginecologista após o diagnóstico. A não aceitação em participar da pesquisa não implicou que a paciente não tenha continuado o tratamento no serviço. A inclusão da paciente na pesquisa foi realizada após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 1). Cumpriram-se as recomendações do *Guiding Medical Doctors in Biomedical Research involving human Subjects* da DECLARAÇÃO DE HELSINQUE, 2001 e, também, observada a Resolução 196/96 do Ministério da Saúde (BRASIL, 1996a). Esta pesquisa foi aprovada pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, registro 4090, em parecer número 824/2002 (ANEXO 5).

4. Resultados

4.1. Características da amostra

Cento e sessenta e sete mulheres foram incluídas no estudo. A idade variou entre 14 e 73 anos, com média de 34 anos. Sessenta e nove mulheres (41,3%) tinham até 30 anos e, as restantes, 98, acima dessa idade.

A maioria das mulheres não fumava (71,9%), não era alcoólatra (95,8%) e não usava drogas (98,8%). Cerca de 1/5 das mulheres (22,2%) iniciou sua atividade sexual antes dos 15anos (22,2%), porém 59,3% teve dois ou mais parceiros sexuais. A maioria das mulheres não relatou DST prévia (91,6%). O percentual das pacientes nulíparas foi de 32,3%. Apenas três pacientes apresentaram sorologia positiva para HIV. Todos os demais testes sorológicos empregados foram negativos.

Os diagnósticos dos exames cérvico-vaginais que motivaram o encaminhamento das mulheres estão listados na tabela 1.

TABELA 1
Diagnóstico citológico que motivou o encaminhamento das mulheres incluídas no estudo.

Diagnóstico	N	%
Insatisfatório	0	0,0
Normal	0	0,0
ASC-US	19	11,4
ASC-H	0	0,0
AGUS	9	5,4
LSIL	89	53,3
HSIL	46	27,5
Câncer	4	2,4
Total	167	100,0

Como pode ser visto, a maioria dos casos, 53,3%, apresentava LSIL. Vale ressaltar a alta percentagem de ASC-US (11.4%).

4.2. Resultados das citologias cérvico-vaginais convencional e em meio líquido

A tabela 2 lista os diagnósticos citológicos de acordo com o tipo de preparado, convencional e em meio líquido.

TABELA 2
Distribuição dos diagnósticos citológicos pelos preparados estudados, convencional e em meio líquido.

Diagnóstico	Convencional		Meio-Líquido	
	N	%	N	%
Insatisfatório	5	3,0	12	7,2
Normal	53	31,7	55	32,9
ASC-US	22	13,2	23	13,8
ASC-H	5	3,0	5	3,0
AGUS	7	4,2	3	1,8
LSIL	28	16,8	18	10,8
HSIL	37	22,2	42	25,1
Câncer	10	6,0	9	5,4
Total	167	100,0	167	100,0

Note-se que com o preparado convencional se obteve cinco lâminas (3%) classificadas como insatisfatórias e, no meio líquido esse achado ocorreu em 12 (7.2%). Apesar das mulheres terem sido encaminhadas por apresentarem exame citológico com algum grau de anormalidade, notou-se que em 31,7% das amostras convencionais e em 32,9% daquelas fixadas em meio líquido apresentavam células sem qualquer alteração. Saliente-se, também, que não houve redução importante no percentual de ASC-US.

4.3. Resultado da anatomia patológica.

Das 167 pacientes incluídas no estudo, 27 (16,2%) tinham colposcopia normal e, por isso, não foram submetidas à biopsia de colo uterino. A tabela 3 lista os diagnósticos anátomo-patológicos das 140 pacientes restantes.

TABELA 3
Distribuição do diagnóstico anátomo-patológico das 140 pacientes.

Diagnóstico	N	%
Normal	8	5,7
LSIL	65	46,4
HSIL	56	40,0
Câncer	11	7,9
Total	140	100,0

Pode se observar que 40,0% das pacientes tinham HSIL e, 46,4 % mulheres apresentavam LSIL.

4.4. Parâmetros diagnósticos das citologias, convencional e em meio líquido, em relação ao padrão ouro.

A tabela 4 mostra os resultados da citologia convencional confrontada com o padrão ouro.

TABELA 4
Performance diagnóstica do preparado convencional em relação ao padrão-ouro.

Diagnóstico	Padrão Ouro					
	POSITIVO		NEGATIVO		Total	
	N	%	N	%	N	%
Normal	12	18,8	29	40,8	41	30,4
ASC-US	1	1,6	17	23,9	18	13,3
ASC-H	5	7,8	0	0,0	5	3,7
AGUS	4	6,3	3	4,2	7	5,2
LSIL	6	9,4	13	18,3	19	14,1
HSIL	27	42,2	9	12,7	36	26,7
Câncer	9	14,1	0	0,0	9	6,7
Total	64	100,0	71	100,0	135	100,0

Como se observa na tabela acima, 12 casos (18,8%) em que a citologia convencional era normal o padrão ouro mostrou tratar-se de HSIL ou câncer, portanto tratam-se de resultados falso-negativos. Ressalte-se a importância do diagnóstico de ASC-H, pois dos cinco casos catalogados como tal, todos se referiam HSIL ou câncer. Por sua vez, entre as pacientes com ASC-US (18), somente um caso era de lesão grave.

Note-se que nessa análise os cinco casos com resultado insatisfatório foram excluídos. Ressalte-se que nessas mulheres os resultados anátomo-patológicos mostraram dois casos de LSIL, dois de HSIL e um câncer.

A tabela 5 evidencia os resultados do preparado em meio líquido comparados com padrão ouro.

TABELA 5

Performance diagnóstica do preparado em meio líquido em relação ao padrão ouro.

Diagnóstico	Padrão Ouro					
	POSITIVO		NEGATIVO		Total	
	N	%	N	%	N	%
Normal	16	26,2	28	40,6	44	33,8
ASC-US	0	0,0	18	26,1	18	13,8
ASC-H	4	6,6	1	1,4	5	3,8
AGUS	3	4,9	0	0,0	3	2,3
LSIL	3	4,9	10	14,5	13	10,0
HSIL	26	42,6	12	17,4	38	29,2
Câncer	9	14,8	0	0,0	9	6,9
Total	61	100,0	69	100,0	130	100,0

Das 44 citologias dadas como normais, 16 (26,2%) eram falso-negativos pois se referiam a mulheres com resultado anátomo-patológico de HSIL ou câncer. De modo análogo aos resultados da citologia convencional, 80% das citologias ASC-H tinham HSIL ou câncer no anátomo-patológico e nenhum caso entre as pacientes com ASC-US.

Tal como computado para o preparado convencional, no meio líquido se excluíram os 12 casos com resultado insatisfatório. Nesses, não se efetuou a biópsia por ausência de imagem colposcópica atípica em dois casos; quatro tiveram resultado anátomo-patológico de LSIL; cinco com HSIL e um caso de câncer.

Com a finalidade de calcular os parâmetros estatísticos analisados, confeccionou a tabela 6, comparando os resultados agrupados dos preparados, convencional e meio líquido, com o padrão ouro. Considerou-se PREPARADO POSITIVO as citologias cujo resultado foram ASC-H, AGUS, LSIL, HSIL e Câncer. PREPARADO NEGATIVO as citologias cujo resultado foram Normal e ASC-US.

TABELA 6
 Comparação dos resultados citológicos agrupados dos preparados, convencional e meio líquido, com o padrão ouro.

Preparado		Padrão Ouro		Total
		POSITIVO	NEGATIVO	
Convencional	POSITIVO	51	25	76
	NEGATIVO	13	46	59
	Total	64	71	135
Meio-Líquido	POSITIVO	45	23	68
	NEGATIVO	16	46	62
	Total	61	69	130

4.5. Resultado da Captura Híbrida 2[®] para vírus de alto risco

A tabela 7 mostra os resultados dos exames de captura híbrida 2[®] para vírus de alto risco em relação ao padrão ouro.

TABELA 7
 Relação entre os resultados dos exames de captura híbrida 2[®] para vírus de alto risco e o padrão ouro.

Captura Híbrida	Padrão Ouro		Total
	POSITIVO	NEGATIVO	
+	52	30	82
-	15	43	58
Total	67	73	140

Observa-se que os 15 casos em que a captura híbrida foi negativa tratavam-se, na realidade, de pacientes com HSIL ou câncer. Por outro lado, dos oitos casos em que o anátomo-patológico foi normal, em dois o exame de captura híbrida foi positivo e, negativo, nos seis restantes.

4.6. Resultado do DNA PAP[®]

A tabela 8 compara os resultados do DNA PAP com o padrão ouro. Saliente-se que foram excluídos quatro casos em que a citologia era insatisfatória e a captura híbrida negativa, pois nesses, não se pode catalogar um resultado para o DNA PAP.

Tabela 8
Comparação entre os resultados do DNA PAP[®] e o padrão ouro.

DNA PAP	Padrão Ouro		Total
	POSITIVO	NEGATIVO	
+	58	41	99
-	7	30	37
Total	65	71	136

Como pode ser visto na tabela 8, na presença de DNA PAP[®] negativo, o risco da paciente ter HSIL ou câncer é de 5.1%

4.7 Avaliação estatística dos parâmetros diagnósticos.

As tabelas 9 e 10 apresentam os resultados de sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo e acurácia dos métodos diagnósticos estudados.

Tabela 9
Performance diagnóstica (sensibilidade e especificidade) dos preparados citológicos, convencional e meio líquido, da CH2[®] e do DNA PAP[®].

	Sensibilidade		Especificidade	
	%	IC 95%	%	IC 95%
Convencional	79,7	(0,7359-0,8580)	64,8*	(0,575-0,7204)
Meio Líquido	73,8	(0,6713-0,8047)	66,7*	(0,5955-0,7384)
CH2 [®]	77,6	(0,7069-0,8451)	58,9	(0,5075-0,6705)
DNA PAP [®]	89,2	(0,8398-0,9491)	42,3*	(0,3399-0,5060)

Tabela 10
Performance diagnóstica (VPP, VPN e Acurácia) dos preparados citológicos, convencional e meio líquido, da CH2[®] e do DNA PAP[®].

	VPP		VPN		Acurácia	
	%	IC 95%	%	IC 95%	%	IC 95%
Convencional	67,1	(0,5990-0,7422)	78,0	(0,7171-0,8422)	71,85	(0,6440-0,7929)
Meio Líquido	66,2	(0,5902-0,7337)	74,2	(0,6756-0,8084)	70,77	(0,6295-0,7858)
CH2 [®]	63,4	(0,5542-0,7155)	74,1	(0,6689-0,8136)	62,86	(0,5485-0,7086)
DNA PAP [®]	58,6	(0,5032-0,6688)	81,1	(0,7052-0,8768)	64,70	(0,5667-0,7273)

O cálculo de p(utilizando-se o teste qui-quadrado) entre todas as variáveis não mostrou significância estatística, à exceção da especificidade do DNA PAP[®] que foi significativamente menor que o do preparado convencional ($p = 0,03$) e o em meio líquido ($p = 0,01$).

A tabela 11 apresenta os resultados da razão de verossimilhança positiva (RVP) e razão de verossimilhança negativa(RVN) dos métodos diagnósticos estudados.

Tabela 11
Razão de verossimilhança

	RVP	RVN
Convencional	2,26	0,31
Meio Líquido	2,21	0,39
CH2 [®]	1,88	0,38
DNA PAP [®]	1,54	0,25

4.8. Resultado do teste Probe Pack[®]

Dentre as 30 mulheres com padrão ouro negativo e CH2[®] positiva para vírus de alto risco, somente quatro (13,3%) casos com resultado de Probe Pack[®] positivo. Dessas, três eram de pacientes acima dos 30 anos. Por outro lado, como seria de se esperar, nos 52 casos de padrão ouro e CH2[®] para vírus de alto risco positivos, 33 (63,5%) das mulheres tinham exame de Probe Pack[®] positivo. Todavia a percentagem não foi similar quando se variou a faixa etária. A tabela 10 apresenta os resultados do teste de Probe Pack[®] quando se estratificam as pacientes em duas faixas etárias, menor que 30 e maior ou igual a 30 anos.

Tabela 12
Distribuição dos resultados do teste de Probe Pack[®] em pacientes com padrão ouro positivo estratificado por faixa etária.

Faixa Etária		Padrão ouro POSITIVO	
		N	%
< 30 anos	+	16	88,9*
	-	2	11,1
	Total	18	
≥30 anos	+	17	50,0
	-	17	50,0
	Total	34	

(p = 0,02)

Pela tabela acima se pode notar que nas pacientes com menos de 30 anos 88,9% eram portadores dos HPV tipos 16, 18 ou 45, número significativamente maior do que o encontrado nas mulheres após os 29 anos (50,0%).

5- DISCUSSÃO

O câncer de colo uterino é doença que pode ser evitada e tratada adequadamente, quando diagnosticada precocemente, mas ainda se deixa, por razões sobejamente conhecidas, como a limitação da colpocitologia oncótica, de fazer muitos diagnósticos. Por isso, se procura aperfeiçoar as técnicas de colheita, fixação e preparo das lâminas na tentativa de diminuir os falso-negativos e, uma das técnicas recentes para esse fim é o preparado em meio líquido.

Além do aperfeiçoamento no preparo da amostra cervical, novos métodos diagnósticos na patologia cervical já estão sendo utilizados e foram aqui avaliados. Esses levam em consideração os conhecimentos atuais sobre a gênese do câncer do colo uterino, as assim chamadas lesões ou doenças HPV-induzidas. Dentre os testes que buscam o encontro do DNA do HPV em espécimes cervicais encontram-se a captura híbrida 2[®], o DNA PAP[®] e o recente Probe Pack[®], ainda não disponível para uso clínico em nosso meio.

A literatura está repleta de publicações que objetivam analisar esses ensaios sob o ponto de vista do rastreamento primário do câncer cervical (KUHN et al., 2000; GOLDIE et al., 2001; MANDELBLATT et al., 2002; GOLDIE et al., 2004; GOLDIE et al., 2005; SARIAN et al., 2005). Todavia, pouca ênfase tem sido dada quanto à performance desses exames em população já submetida ao escrutínio e que apresenta exame citopatológico anormal (NOBBENHUIS et al., 2001; ALTS Group, 2003).

Caso se leve em consideração que em nosso país, anualmente, se faz cerca de oito milhões de exames citopatológicos e que destes, 7 a 10% são anormais, pode-se ver que o número de mulheres nessa situação é alto, perfazendo, aproximadamente,

600.000. Como o serviço público é responsável pela maioria dos atendimentos médicos, essas são as pacientes rotineiramente encaminhadas aos centros de referências em patologia cervical, como o da Universidade Federal de Juiz de Fora, e representa o grande contingente de atendimentos.

Apesar de cada serviço ter seu protocolo diagnóstico e terapêutico, as variações não são grandes, fazendo com que as condutas sejam uniformes. Dentre elas está a repetição de certos exames, que já foram feitos nas unidades básicas de saúde ou mesmo em outros centros secundários de atendimento. O mais comum é a repetição do exame citológico.

Várias são as razões pelas quais isso é feito, dentre essas se pode citar o fato de não se acreditar na qualidade do exame prévio. Todavia a literatura não mostra estudos controlados que provem essa assertiva e, as repetições ocorrem, o custo do atendimento aumenta e posterga-se o desfecho para a paciente, acarretando transtornos vários, incluindo os de origem psicogênica, de difícil mensuração.

Apesar de se reconhecer esse fato, ele não é aqui objeto de análise, mas pela sua importância, com certeza fará parte de pesquisa futura.

O presente trabalho procurou avaliar a eficácia diagnóstica da metodologia tradicional e das novas, quer sejam morfológicas ou biomoleculares, usadas isoladamente ou em associação, naquele grupo de mulheres encaminhadas com citologia anormal.

Para que se julgue a eficácia dos procedimentos há necessidade de se ter um padrão ouro e, para isto, nas doenças do trato genital inferior, o estudo histopatológico é aceito pela grande maioria dos pesquisadores. Todavia ele pode ser feito com diversos espécimes, deste o material advindo de biópsia dirigida pela colposcopia, até aquele

feito na peça cirúrgica de histerectomia ou cirurgia mais ampla. Sabe-se que no atendimento da mulher com colpocitologia alterada, uma das primeiras condutas é se fazer o exame colposcópico. Quando do encontro de atipia é mister realizar a biópsia dirigida. O estudo histopatológico deste espécime pode levar a que se tenha que realizar uma conização ou, no encontro de maior gravidade da lesão, da retirada do útero. Com isso, uma mesma paciente pode ter dois resultados histopatológicos. Além disso, não é incomum que se tenha que fazer a histerectomia ou até cirurgia mais ampla, após o resultado anátomo-patológico da peça de conização. Então, uma mesma mulher terá três resultados, que podem ou não ser distintos.

Por isso, a nosso ver, os estudos que utilizam o resultado da biópsia do colo como desfecho final podem apresentar viés de interpretação e análise. Foi por essa razão, e para minimizar essa possibilidade, é que nesta pesquisa se considerou como diagnóstico definitivo para o padrão ouro o mais grave dentre os prováveis estudos histopatológicos que a mulher poderia ter.

Como referido, as pacientes desse estudo apresentavam citologias alteradas no encaminhamento e, com isso, se constitui em população de alto risco para neoplasia de colo de útero, o que foi aqui comprovado. De fato, das 140 mulheres submetidas a exame anátomo-patológico, somente em 5,7%, oito casos, não se evidenciou a presença de lesão HPV-induzida (Tabela 3).

A comparação dos achados citológicos entre o preparado convencional e o em meio líquido mostra números não muito discrepantes, o que não seria de se esperar. Estudos de literatura indicam que o preparado em meio líquido reduz o número de insatisfatórios e melhora a sensibilidade diagnóstica da citologia, o que aqui não foi evidenciado(FAHEY et al., 1995; COHN & HERZOG,2001; ALVES, LONGATO

FILHO, SCHMITT, 2003; LONGATTO FILHO et al., 2005). Observou-se aumento no número de insatisfatórios e sensibilidade equivalente.

Duas razões poderiam explicar esse achado.

Para que a conduta padrão não fosse alterada e a paciente não tivesse prejuízo no atendimento em sua saúde, conforme enfatizado no consentimento pós-informado, o primeiro espécime colhido, em todos os casos, foi utilizado para realizar o preparado citológico convencional, ficando, a segunda colheita, destinada aos novos exames, preparado citológico em meio líquido e testes biomoleculares. Esse viés já era esperado, pois há referência sobre a pior qualidade da segunda amostra para análise citológica já em estudos anteriores, pela presença de hemorragia ou pequeno número de células para análise (GAY, DONALDSON, GOELLNER, 1985; DEMAY, 1997).

A segunda razão estaria relacionada à experiência dos citopatologistas com o novo preparado citológico. Apesar dos padrões de anormalidade serem os mesmos, assim como a classificação, o preparado em meio líquido tem certas nuances na apresentação celular distintas do convencional. Além disso, alguns sinais presentes neste último, como a diástese tumoral, em virtude do fundo limpo da lâmina, podem não aparecer e, com isso, deixar de orientar o citopatologista (HOWELL et al., 1998). Por isso é imperioso se fazer novo treinamento, intenso e eficaz, para aqueles que gostariam de trabalhar com a citologia em meio líquido.

Em virtude desses fatos, a nosso ver, o desempenho do preparado em meio líquido foi eficaz, além de trazer vantagem adicional sobre o convencional. A amostra colhida nesse meio pode servir tanto para a realização de nova lâmina citológica, se necessário, como nos casos de invalidação pré-analítica ou durante a análise, insatisfatoriedade, como para a realização de testes biomoleculares (ALVES, L.

FILHO& SCHIMITT, 2003). Isso não pode ser feito com a lâmina convencional e, se os fatos acima referidos vierem a ocorrer, a paciente terá que ser convocada para nova colheita, acarretando gama de dissabores e custos já conhecidos.

Apesar de não fazer parte deste trabalho, o encontro de ASC-US e ASC-H merece alguns comentários.

Desde a introdução do Sistema de Bethesda em 1988, o diagnóstico de ASCUS é motivo de intensa controvérsia. Quando em 2001 se subdividiu esse achado, nos atuais ASC-US e ASC-H, criou-se maior polêmica. Há serviços que propõem condutas clínicas distintas. Apesar do pequeno número, o presente estudo evidenciou que praticamente a totalidade dos casos diagnosticados como ASC-H, nos dois preparados citológicos analisados, estavam relacionados a lesões graves, HSIL e câncer, sendo que se observou exatamente o oposto quando do encontro de ASC-US. Com isso fica evidenciada a real importância do encontro de ASC-H e, as pacientes com esse diagnóstico, devem ser encaminhadas diretamente para a realização do exame colposcópico.

No que respeita ao teste de biologia molecular por captura híbrida 2[®] para os vírus HPV de alto risco, a sensibilidade na detecção de lesão de alto grau ou câncer foi de 77,6%, valor inferior àquele referido na literatura (CUZICK et al.,1999; SCHIFFMAN et al.,2000; SOLOMON , SCHIFMAN,TARONE., 2001; CUZICK, J., 2002; BORGES et al., 2004). Observaram-se 15 casos que foram negativos para vírus de alto grau e que se tratavam de mulheres com lesão de alto grau ou câncer (Tabela 7).

Pode-se explicar esse achado de três maneiras distintas.

Como referido, a segunda amostra obtida foi aquela utilizada para a realização da citologia pelo preparado em meio líquido e dos testes biomoleculares, o que pode ter

acarretado um número pequeno de células para análise e a conseqüente não-presença de DNA viral.

A segunda possibilidade remete aos tipos de HPV presentes na amostra e no *pool* de tipos virais presentes na sonda do testes diagnóstico em questão. Este apresenta os 13 tipos virais mais comumente encontrados nas lesões graves do colo uterino (MUNOZ et al., 2003). Esses dados, obtidos em populações de diferentes países, podem ser extrapolados para outras regiões. Todavia sabe-se que em algumas, como na China, há variações. Não há referência de estudos de tipificação viral nas mulheres residentes na Zona da Mata do estado de Minas Gerais. Poder-se-ia então argumentar que os 15 casos negativos, ou parte deles, poderiam conter genótipos virais distintos daqueles presentes no teste diagnóstico.

Por fim, a terceira forma de explicar a sensibilidade encontrada baseia-se na quantidade de DNA viral presente na infecção e na lesão. A carga viral nas lesões HPV-induzidas ainda é motivo de controvérsias. Alguns autores associam alta carga viral à gravidade da doença, enquanto que outros mostram números opostos (LORINCZ et al.,2002; CARVALHO et al., 2003). Por isso, pode-se observar casos de doença grave, alto grau e câncer, com baixa carga, pois o vírus já integrado ao genoma da célula hospedeira, condição essencial no processo neoplásico, não se replica. O teste de captura híbrida 2[®] foi desenhado para maximizar a sensibilidade clínica, dessa forma, o ponto de corte da reação (*cut off*) é de um picograma de DNA-HPV por mililitro de amostra, representando, aproximadamente, uma cópia viral para cada grupo de 10 células. Com isso, quando a amostra tem níveis de carga viral inferior ao ponto de corte, o resultado é negativo. De fato, corroborando estas assertivas, CASUE et al. (2002) relatam que resultado negativo não exclui a possibilidade de infecção pelo HPV, uma

vez que, níveis muito baixos de infecção ou colheita inadequada podem causar resultados falso-negativos. Com isso, acrescentam esses autores, resultados negativos não excluem a possibilidade da presença de doença.

Nos últimos anos, analisando-se vantagens e desvantagens de cada método, verificou-se que o uso conjunto da colpocitologia oncótica e da detecção do DNA-HPV, ensaio denominado DNA-PAP, poderia trazer benefício ao diagnóstico. Vários trabalhos referem que a captura híbrida 2[®] para HPV de alto risco, juntamente com a citologia em meio líquido têm alta sensibilidade para detectar HSIL e, quando do encontro de duplo resultado negativo, o risco para neoplasia cervical é muito baixo (SOLER & BLUMENTHAL 2000; WEINTRAUB & MORABIA, 2000, SHERMAN et al., 2003; UTAGAWA et al.,2004; DALSTEIN et al.,2004). Por essa razão, em 2003, o FDA aprovou o uso conjunto desses métodos no rastreamento primário do câncer cervical para as mulheres com 30 anos ou mais (FDA, 2003).

Por outro, inclusive em nosso meio, há autores que mostram resultados diferentes, referindo que o aumento de sensibilidade do DNA-PAP[®] frente ao teste de tipificação viral se deve ao acaso, além de encarecer o procedimento diagnóstico (SULIK et al, 2001; COSTE et al., 2003; MIRANDA et al., 2006).

A controvérsia sobre essa associação também pode ser observada quanto ao manejo de alterações já presentes. WRIGHT et al. (2004) referem que a associação da morfologia com o teste de DNA-HPV é importante quando da presença de ASC-US na citologia, sendo que SOLER & BLUMENTHAL (2000) e, SASLOW et al. (2002) indicam o exame colposcópico imediato quando do encontro de teste de captura híbrida 2[®] positivo para HPV de alto risco associado à alteração celular de ASC-US. Todavia, SULIK et al (2001) e COSTE et al (2003) não concordam com essa conduta.

Estas foram as razões que motivaram a análise desta associação de ensaios no presente estudo e, como pode ser visto nos resultados, ela não trouxe melhora diagnóstica.

De fato, ao se analisar, lado a lado, as diferentes metodologias diagnósticas (Tabelas 9 e 10), nota-se que todas apresentam parâmetros diagnósticos similares. Faz exceção, a especificidade do DNA-PAP[®] que é menor do que aquela observada para a citologia, quer seja processada pelo método convencional ou com o meio líquido. Além disso, nenhum teste se mostrou mais eficaz do que a própria citologia de encaminamento.

Sob este importante aspecto do atendimento em patologia cervical há necessidade de se tecer três observações pertinentes para que não ocorra vício de interpretação, visto que, como pode ser facilmente observado, os resultados obtidos diferem da maioria dos trabalhos publicados.

A população objeto deste estudo, como referido no início deste capítulo, é de mulheres com suspeita de doença, já com citologia alterada e, por isso, distinta daquelas que procuram os serviços médicos para o rastreamento primário que, em cerca de 90 a 95% das vezes são sadias.

A sensibilidade da colpocitologia apresenta índices baixos, da ordem de apenas 51 a 58% em rigorosas revisões(COHN & HERZOG, 2001). Por sua vez, os falso-negativos ocorrem em dois terços das vezes por erros na colheita, quando não se colhe ou não se transferem as células doentes para as lâminas citológicas (GAY, DONALDSON, GOELLNER, 1985). Também é sobejamente conhecido que a medida em que a doença se torna mais grave a descamação celular aumenta e, com isso, há melhora da sensibilidade do exame citológico. Portanto, existe maior possibilidade de

erro do exame de escrutínio clássico em populações sadias do que em populações já doentes.

O fato do exame morfológico celular ser efetivo nas lesões mais graves também é a razão que justifica a terceira observação sobre os achados. O ponto de corte utilizado para definir o padrão ouro como positivo foi o encontro histopatológico de lesão de alto grau ou câncer, situação na qual a sensibilidade citológica chega próxima a 90% (FAHEY, IRWIG, MACCASKILL,1995).

Constata-se então que na população estudada, a melhora diagnóstica e o auxílio no manejo clínico que a tipificação do DNA-HPV traz não se fez sentir.

Dos tipos de HPV que infectam o trato genital, os mais comuns e com potencial oncogênico maior são o 16 e o 18, sendo essa a razão pela qual estão presentes nas vacinas ora em estudo e em aprovação.

O teste denominado Probe Pack[®] foi desenhado especialmente para a determinação dos HPV 16, 18 e 45, visando ser exame reflexo para os casos com captura híbrida[®] positiva, pois a infecção por esses tipos apresenta maior risco relativo de evolução para o câncer, como também, para se aquilatar a presença desses vírus nas mulheres candidatas a receber a vacina anti-HPV, visto que, até o momento, não se comprovou sua eficácia quando da presença de infecção viral prévia (VILLA, 2006; MONSONEGO, 2006; NOLLER, 2006).

Como pode ser visto, o teste foi negativo em 19 das 34 pacientes com HSIL ou câncer. Isso significa que, na média e na população estudada, 55,8% das lesões graves não são causadas por aqueles tipos virais. Todavia há diferença significativa quando se observa a prevalência desses tipos virais em faixas etárias distintas, menor que 30 e maior ou igual a 30 anos. Na mais jovem, esses vírus estavam presentes em 88,9% das

lesões graves e em 50% no outro grupo (Tabela 10). Este achado não causa surpresa, pois HERRERO et al. (2005) já referem grande prevalência de outros tipos virais em mulheres acima de 65 anos.

Este resultado é de suma importância para os próximos anos e deve servir de auxílio para balizar a conduta clínica e, principalmente, a orientação e educação da população.

Não há como negar a intensa propaganda, na mídia geral e na médica, sobre a vacina anti-HPV. Isso tem feito com que, apesar de recente, se tenha lido e ouvido conclusões não verdadeiras e equivocadas.

A chegada da vacina, além de ser esperada, deve servir como divisor de águas nas doenças ora em estudo. Todavia se faz necessário educar médicos e pacientes para que não se veja no futuro resultado diferente daquele esperado. Muito ainda há para aprender com essa nova arma de prevenção primária.

Uma das primeiras providências a ser tomada é não se referir a ela como vacina anti-HPV, pois dos 13 tipos mais comuns relacionados ao câncer cervical, a atual geração de vacinas apresenta somente o 16 e o 18. Denominá-la assim pode trazer falsa segurança quanto à proteção e, com isso, médicos deixarem de indicar e pacientes deixarem de fazer a prevenção rotineira o que poderia levar a um desastre nos próximos 20 anos, quando se esperam os primeiros resultados reais quanto à diminuição na incidência desse tumor acarretada pela introdução dessa vacina.

Os resultados aqui presentes mostraram que 50% das lesões graves nas mulheres encaminhadas ao HU-UFJF, após os 30 anos, não são causadas pelos tipos virais presentes nas atuais vacinas e, por isso, metade dessa população não estaria protegida contra o câncer cervical se tivesse feito uso delas.

Por esses achados e considerações se acredita que as vacinas são real avanço, mas se devem ultimar todos os esforços e insistir na necessidade de se continuar com a prevenção secundária. Somente agindo dessa forma é que se poderá lograr a queda na incidência do câncer cervical em nosso meio.

Finalmente se gostaria de enfatizar, mais uma vez, que os resultados obtidos devem ser considerados no âmbito do atendimento clínico referendado, não podendo ser extrapolados para o que se espera quando do rastreio primário, situação em que vários estudos já foram realizados. Além de ter contribuído para a introdução das novas metodologias no serviço, se acredita que este estudo trouxe importante informação no atendimento do dia-a-dia que levará à melhor otimização, com redução de custo, variável extremamente importante em nosso meio.

Como um novo achado leva a novo estudo científico, é pertinente se continuar nesta linha de pesquisa a fim de verificar, por meio das novas tecnologias de genotipagem, quais os tipos virais que são de importância e representam a metade dos casos de HSIL ou câncer em mulheres de 30 anos ou mais atendidas no HU-UFJF.

6. CONCLUSÕES

Pelos resultados obtidos, na população alvo do presente estudo, conclui-se que:

1. Não há qualquer diferença no tocante a sensibilidade, valor preditivo positivo e negativo e acurácia dentre os métodos diagnósticos estudados, porém o método de DNA PAP[®] tem menor especificidade que o exame citológico, quer seja realizado com o preparado convencional ou em meio líquido.

2. A prevalência do HPV 16,18 e 45 é significativamente menor nas mulheres com 30 anos ou mais.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACOG. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Obstet. Gynecol.*, v.102, p. 417-427, 2003.

ALTS Group (THE ASCUS-LSIL TRIAGE STUDY). Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am. J. Obstet Gynecol.*, v. 188, n. 6, p. 1383-1392, 2003.

ALVES, V. A .F.; LONGATTO FILHO, A.; SCHIMITT, F.C.L. Desempenho da citologia em amostra líquida : Revolução do teste de Papanicolaou? *Femina*, v.31, n.5, p.393-396, 2003.

ALVES, V. A. F. et. al. Comparison of manual and automated methods of liquid-based cytology. *Acta Cytologica*, v. 48, n. 2, p.187-193, 2004.

BACCHI, C. E.; ALMEIDA, P. C. C.; FRANCO, M. *Manual de Padronização de laudos Histopatológicos/ Sociedade Brasileira de Patologia*. Reichmann&Affonso Editores, Rio de Janeiro, 280 p., 1999.

BAUER, H. M.; TING, Y.; GREER, C. E. Genital Human Papillomavirus Infection in Female University Students as determined a PCR-Based Method. *Jama*, v. 265, p. 265-472, 1991.

BERGERON, C. et al. Quality control of cervical cytology in high-risk women. Papnet system compared with manual rescreening. *Acta cytol.*, v. 44, n. 2, p. 151-157, 2000.

BERNSTEIN, S.J.; SANCHES-RAMOS, L.; NDUBISI, B. - Liquid-based cervical cytologic smear study and conventional Papanicolaou smears: a metaanalysis of prospective studies comparing cytologic diagnosis and sample adequacy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, v. 185, p 308-317, 2001.

BISHOP, J.W. et al. Multicenter masked Evaluation of AutoCyte PREP thin layers with matched conventional smears. Including initial biopsy results. *Acta cytol.*, v. 42, p. 189-197, 1998.

BORGES S.C.V. et al. Taxa de detecção do HPV pela Captura híbrida II, em mulheres com neoplasia intra-epitelial cervical. *RBGO*, v. 26, n. 2, p.105-110, 2004.

BOSCH, F.X.; DE SANJOSE, S. Chapter 1: Human papillomavirus and cervical câncer- burden and assessment of causality. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr*, v. 31, p. 3-13, 2003.

BOSCH, F.X. et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. *J. Natl Cancer Inst.*, v. 87, p. 796-802, 1995.

BRASIL. Ministério da Saúde/Conselho Nacional de Saúde - Resolução 196/96 sobre pesquisa envolvendo seres humanos. *Bioética*, v. 4, p. 15-25, 1996 b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer - INCA. Estimativas da incidência e mortalidade por câncer no Brasil. Rio de Janeiro: *INCA*, p. 83, 2006.

CAIN, J.M.; HOWETT, M.K. Preventing cervical cancer. *Science*, v. 288, p. 1753-1755, 2000.

CARMICHAEL, J.A. et al. The cytologic history of 245 patients developing invasive cervical carcinoma. *Am. J. Obstet Gynecol.*, v. 148, n. 5, p. 685-690, 1984.

CARVALHO, M. O. O et al. Detection of human papillomavirus DNA by the hybrid capture assay. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, v.7, n.2, p.121-125, 2003.

CASUE, P. E. et al. Absolute risk of a subsequent abnormal Pap among oncogenic human papillomavirus on a positive, cytologically negative women. *Cancer*, v.95, n. 10, p. 2145-2151, 2002.

CENTER FOR DISEASE CONTROL. - Regulations for implementing the Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988: a summary. *M.M.W.R.*, p. 17, 1992.

CLIFFORD, G. M .et al. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br. J. Cancer*,v. 88, p. 63-73, 2003.

COHN, D.E.; HERZOG, T.J. New innovations in cervical cancer screening. *Clin Obstet Gynecol.*, v. 44, n. 3, p. 538-549, 2001.

COSTE, J. et al. Cross sectional study of conventional cervical smear, monolayer cytology and HPV-DNA testing for cervical cancer screening. *BMJ*, v.326, p. 1-5, 2003.

CREMONESI, A. et al. Reprodutibilidade do teste de Captura híbrida de segunda geração na detecção de HPV de alto risco em material cervicovaginal de autocoleta. *J.Bras.. Doenças Sex Transm.*, v.16, n.4, p. 5-10, 2004.

CUZICK, J. et al. HPV testing in primary screening of older women. *Br. J. Cancer*, v. 81, p. 554-558, 1999.

CUZICK, J. Time to consider HPV testing in cervical screening. *Am. Oncol.*, v. 12, p.1511-1514, 2000.

CUZICK, J. Role of HPV testing in clinical practice. *Virus Research*, v.89, p.263-269, 2002.

DALSTEIN, V. et al. Detection of cervical precancer and cancer in a hospital population: benefits of testing for human papillomavirus. *European Journal of Cancer*, v. 40, p.1225-1232, 2004.

DECLARAÇÃO DE HELSINQUE III SOBRE OS PRINCÍPIOS ÉTICOS PARA PESQUISAS EM SERES HUMANOS - [Acessado – 3/08/2001]. Disponível: <http://www.ibemol.com.br/declarações/helsinque>

DEMAY, R.M. Common problems in Papanicolaou smear interpretation. *Arch Pathol Lab Med.*, v. 121, n. 3, p. 229-238, 1997.

DISAIA, P.J.; CREASMAN, W. T. Preinvasive Disease of the cervix. *Clinical gynecologic Oncology*. 1997.

FAHEY, M.T.; IRWIG, L.; MACASKILL, P. Meta-analysis of Pap test accuracy. *Am. J. Epidemiol.*, v.. 141, p. 680-689, 1995.

FDA News. FDA approves expanded use of HPV test. <http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2003/new00890.html>. Acesso em: 25 nov. 2004.

FERRAZ, M. G. M. C. et al..Cervical biopsy-based comparison of a new liquid-based thin-layer preparation with conventional pap smears. *Diagnostic Cytopathology*, v. 30, n. 4, p. 220-226, 2004.

FOCCHI ,J.; MARTINS, N.V. Câncer do colo do útero. *Tratado de Oncologia genital e mamária*. P. 257-269, 1995.

FRANCO, E.L. et al. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. *J Infect. Dis.* V.180, n. 5, p. 1415-1423, 1999.

GARCIA, G.L.; TOLLES, W.E. Ultrasonic disaggregation of cell clusters. *J.Histochem Cytochem.*, v.25, n.7, p. 508-512, 1977.

GAY, J.D.; DONALDSON, L.D.; GOELLNER, J.R. False-negative results in cervical cytologic studies. *Acta Cytol.*, v.29, n. 6, p. 1043-1046, 1985.

GIARIANELLI V. R. et al. Comparação do desempenho teste de captura híbrida II para HPV, citologia em meio Líquido e citologia convencional na detecção precoce do câncer do colo do útero e de suas lesões precursoras no Rio de Janeiro, Brasil. *Revista Bras. de Cancer.*, v. 50, n. 3, p. 225-228, 2004.

GOLDIE, S. J. et al. Cost-effectiveness of cervical-cancer screening in five developing countries. *N. Engl. J. Med.*, v.353, p. 2158-2168, 2005.

GOLDIE, S. J. et al. Policy analysis of cervical cancer screening strategies in low-resource settings. *JAMA*, v. 285, n. 24, p. 3107-3117, 2001.

GOLDIE, S. J.; KIM, J. J.; WRIGHT, T. C. Cost-effectiveness of Human Papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening in women aged 30 years or more. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, v. 103, n. 4, p. 619-631, 2004.

HATCH, K.D. Multisite clinical outcome trial to evaluate performance of the ThinPrep Pap test. [Presented at the 48th Annual Clinical Meeting of the American College of Obstetricians and Gynecologists; 2000 May 20-24; San Francisco, c.a.].

HERBST, A.L. et al. The management of ASCUS cervical cytologic abnormalities and HPV testing: a cautionary note. *Obstet Gynecol.*, v. 98, p. 849-851, 2001.

HERRERO, R. et al. Population-based study of human papillomavirus infection and cervical neoplasia in rural Costa Rica. *J. Natl cancer Inst.*, v.92, p.464-474, 2000.

HERRERO, R. et al. Epidemiologic Profile of type-specific HPV infection and cervical neoplasia in Guanacaste, Costa Rica. *J. of Infection Diseases*, v.191, p. 1796-1807, 2005.

HOWELL, L.P. et al. The AutoCyte Preparation System for gynecologic cytology. *Acta Cytol.*, v. 42, p.171-177, 1998.

HUSAIN, O.A.; PAGE-ROBERTS, B.A.; MILLET, J.A. A sample preparation for automated cervical cancer screening. *Acta Cytol.*, v. 22, n. 1, p. 15-21, 1978.

HUTCHINSON, M. L. et al. A new look at cervical cytology: ThinPrep multicenter trial results. *Acta Cytol.*, v.36, n. 4, p.499-504, 1992.

HUTCHINSON, M.L. et al. Homogeneous sampling accounts for the increased diagnostic accuracy using the ThinPrep Processor. *Am. J. Clin. Pathol.*, v..101, p. 215-219, 1994.

HUTCHINSON, M.L. et al. Utility of Liquid-based cytology for cervical carcinoma screening. *Cancer Cytopathol.*, v. 87, p. 48-55, 1999.

IARC. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to human pappilloma-viruses. *Human papilloma viruses*, v. 90, 2005.

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. [Acessado - 03/05/2006].
Disponível: <http://www.ibge.gov.br>

JANERICH, D.T.; et al. The screening histories of women with invasive cervical cancer, Connecticut. *Am. J. Pub. Health*, v. 85, n. 6, p. 791-794, 1995.

KEVIN, J.M. et al. Detection of chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae in Swab Specimens by the Hybrid Capture II an PACE 2 Nucleid Acid Probe Tests. *Sexuallytransmitted diseases*, v.26, n. 5, p. 303-308, 1999.

KHAN, M.J. et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *Journal of the national cancer Institute*, v. 14, n.97, p. 1072-1079, 2005.

KLIGERMAN, J. A assistência oncológica no SUS. *Rev. Bras. Cancerol.*, v. 44, p.6-9, 1998.

KUHN, L. et al. HPV DNA testing for cervical cancer screening in low-resource settings. *J. of the National Cancer Institute* ,v. 92, n. 10, p. 818-825, 2000.

LONGATTO FILHO, A. et al. DCS liquid-based system is more effective than conventional smears to diagnosis of cervical lesions: Study in high-risk population with biopsy-based confirmation. *Gynecologic Oncology*, v. 97, p. 497-500, 2005.

LORINCZ, A.T. et al. Viral load of human papillomavirus and risk of CIN 3 or cervical cancer. *Lancet*, v. 360, p. 226-229, 2002.

MANDELBLATT, J. S. et al. Costs and benefits of different strategies to screen for cervical cancer in less-developed countries. *J. of the National Cancer Institute*, v. 94, n. 19, p. 1469-1483, 2002.

MANOS, M.M. et al. Identifying women with cervical neoplasia: using human papillomavirus DNA testing for equivocal Papanicolaou results. *JAMA*, v. 281, p. 1605-1610, 1999.

MELAMED, M.R. et al. Evaluation of costs and benefits of advances in cytologic technology. International Academy of Cytology Task Force summary. Diagnostic Cytology Towards the 21st Century: An International Expert Conference and Tutorial. *Acta Cytol.*, v. 42, n. 1, p. 69-75, 1998.

MEIJER, C.I. et al. HPV typing and testing in gynaecological pathology: has the time come? *Histopathology*, v. 33, p. 83-86, 1998.

MICHALANY, J. *Anatomia Patológica Geral na Prática Médico-Cirúrgica*. p. 280-296, 2000.

MIRANDA, P. S. M. et al. Screening for cervical cancer in high-risk populations: DNA pap test or hybrid capture II test alone? *Int. J. Gynecol. Pathol.*, v. 25, n. 1, p. 38-41, 2006.

MONSONEGO, J. Cervical cancer prevention: The impact of HPV vaccination. *Gynecol. Obstet. Fert.*, v. 34, n. 3, p. 189-201, 2006.

MURTHY, N.S. et al. Estimation of reduction in life-time risk of cervical cancer through one life-time screening. *Neoplasma*, v. 40, p. 255- 258, 1993.

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

NAGY, G.K.; COLLINS, D.N.; WILSON, T.A. - Simple size calculations for rescreening cytology smears. *Acta. Cytol.*, v. 40, p. 501-505, 1996.

NASCA, P.C. et al. An epidemiologic study of Pap screening histories in women with invasive carcinomas of the uterine cervix. *N. Y. State J. Med.*. v.91, n. 4, p. 152-156, 1991.

NOBBENHUIS, M.A.. et al. Addition of high risk HPV testing improves the current guidelines on follow-up after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Br. J. Cancer* ,v. 84, p.796-801, 2001.

NOLLER, K. L. HPV vaccination: more questions than answers.*Obstet Gynecol.*, v.107, n. 1, p. 4-15, 2006.

OBWEGESER, J.H. & BRACK, S. Does Liquid-based technology really improve detection of cervical neoplasia? *Acta Cytol.*, v. 45, p. 709-714, 2001.

PAPANICOLAOU, G.N. & TRAUT, H.F. - The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, v. 42, p. 193-206, 1941.

PAPILLO, J.L.; ZARKA, M.A.; ST.JOHN, T.L. Evaluation of the ThinPrep Pap test in clinical practice: a seven-month, 16,314 - case experience in northern Vermont. *Acta Cytol.*, v.42, n. 1, p.203-208,1998.

PARK, I.A. et al. Comparing the accuracy of ThinPrep Pap Test and Conventional Papanicolaou Smears on the basis of the histologic diagnosis. *Acta Cytologica*, v. 45, p.525-531, 2001.

PARKIN D.M.; PISANI P.; FERLAY J. Global cancer statistics. *C A cancer J. Clin.*, V. 49, p.33- 64, 1999.

PETRY, K.U. et al. Factors associated with an increased risk of prevalent and incident grade III cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer among women with Papanicolaou tests classified as grades I or II cervical intraepithelial neoplasia. *Am J.Obstet Gynecol.*, v.186, p. 28-34, 2002.

RESTREPO, H. E.et.al. Epidemiologia y Control del Cancer del Cuello Uterino em America Latina y el Caribe. *Bol. Of Sani., Panam.*, v. 102, p. 578-593, 1987.

RICHART, R.M. A modified terminology for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet. Gynecol.*, v. 75, p.131-133, 1990.

ROSENTHAL, D.L.; ACOSTA, D.; PETERS, R.K. Computer-assisted rescreening of clinically important false negative cervical smears using the Papnet Testing System. *Acta Cytol.*, v. 40, n. 1, p. 120-126, 1996.

SARIAN, L. O. et al. Evaluation of visual inspection with acetic acid, lugol's iodine, cervical cytology and HPV testing as cervical screening tools in Latin America. *Journal of Medical Screening*, v. 12, n. 3, p.142-149, 2005.

SASLOW, D. et al. American Cancer Society guideline for early detection of cervical neoplasia and cancer. *CA Cancer J. Clin.*,v. 52, p. 342-362, 2002.

SCHIFFMAN, M. et al. HPV DNA testing for cervical cancer screening: results from he 9000 woman in the NCI guanacaste project. *JAMA*, v. 283, p. 87- 93, 2000.

SHERMAN, M.E et al. Baseline cytology human papillomavirus testing and risk for cervical neoplasia a 10-year cohort analysis. *J. Natl Cancer Inst.* V. 95, p. 46-52, 2003.

SOLER, M. E.; BLUMENTHAL, P. D. New technologies in cervical cancer precursor detection. *Curr. Opm. Oncol.*,v.12,p.460-465,2000.

SOLOMON, D.; SCHIFMAN, M.; TARONE, R. Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance: baseline results from a randomized trial. *J. Natl Cancer Inst.*, v. 93, p. 293-299, 2001.

SOLOMON, D. et al. The 2001 Bethesda System Terminology for Reporting Results of Cervical Cytology. *JAMA*, v. 287, n. 16, p. 2114- 2119, 2002.

SPRENGER, E. et al. The false negative rate in cervical cytology. Comparison of monolayers to conventional smears. *Acta Cytol.*, v. 40, p. 81-89, 1996.

SULIK, S. M. et al. Are fluid based cytologies superior to the conventional Papanicolaou test? A systematic review. *J. Fam. Pract.*, v.50, p.1040-1046, 2001.

UTAGAWA, M. L. et al. Pap Test in a high-risk population comparison of conventional and liquid-base cytology. *Diagnostic Cytopathology*, v.31, n. 3, p. 169-172, 2004.

VASSILAKOS, P. et al. Biopsy-based comparison of liquid-based thin-layer preparations to conventional Pap smears. *J. Reprod Med.*, v.45, n. 1, p. 11-26, 2000.

VILLA, L. L. Prophylactic HPV vaccines: reducing the burden of HPV-related diseases. *Vaccine*, v. 30, n. 24, p. 23-28, 2006.

VOOIJIS, G. P. et al. Computerized training and proficiency testing. International Academy of Cytology Task Force summary. Diagnostic Cytology Towards the 21st Century: An International Expert Conference and Tutorial. *Acta Cytol.*, v.42, n. 1, p.141-147, 1998.

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

WEINTRAUB, J.; MORABIA, A. Efficacy of a liquid-based thin layer method for cervical cancer screening in a population with a low incidence of cervical cancer. *Diagn. Cytopathol.*, v.22, p.52-59, 2000.

WHEELLESS, L.L. JR.; ONDERDONK, M.A. Preparation of clinical gynecologic specimens for automated analysis. An overview. *J. Histochem.*, v. 22, n. 7, p. 522-525, 1974.

WILBUR, D.C. et al. Clinical trials of the Cytologic specimen-preparation device for cervical cytology. Preliminary results. *Acta Cytol.* V. 41, p. 24-29, 1997.

WINER, R.L. et al. Development and duration of human papillomavirus lesions, after initial infection. *J. Infect. Dis.* , v..8, p.731-738, 2005.

WOODMAN, C.B. et al. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet*, v. 357, p. 1831-1836, 2001.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. International Agency for Research on Cancer (IARC) - WHO: IARC working group on evaluation of cervical cancer screening programmes - Screening for squamous cervical cancer: duration of low risk after

negative results of cervical cytology and its implication for screening policies. *Br. Med. J.*, v. 293, p. 659-664, 1986.

WRIGHT, T. C. JR. et al. Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening. *Obstet. gynecol.* V. 103, p. 304-309, 2004.

ZEFERINO, L.C. et al. Duração da neoplasia intra-epitelial e do carcinoma invasor do colo uterino: Estudo epidemiológico. *RBGO*, v. 20, p. 565-569, 1998.

8. BIBLIOGRAFIA DE NORMATIZAÇÕES

FRANÇA, J. L. et al. **Manual para normatização de publicações técnico-científicas.**

4^a edição, Editora UFMG, Belo Horizonte, 1998.213p.

Manual para elaboração e apresentação de dissertações e teses no curso de Pós-

Graduação em Ginecologia e Obstetrícia. UFMG. 2001.

9. ANEXOS

9.1. Anexo 1- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Eu, Sra _____, atendida no setor de Patologia Cervical do Hospital Universitário da UFJF, fui convidada a participar de uma pesquisa que compara dois métodos de colheita e preparo de exame preventivo do câncer de colo uterino e avaliação de agentes de doenças sexualmente transmissíveis. Esses exames podem melhorar a prevenção deste câncer. Sei que responderei a um questionário sobre informações pessoais, mas meu nome e endereço não serão divulgados, constarão somente no meu prontuário, pois a ficha da pesquisa terá apenas números de série. Essa ficha ficará de posse pelos responsáveis pela pesquisa: Dra Denise Gasparetti Drumond.

Sei que serei submetida também a colposcopia (exame que olha-se o colo do útero com lente de aumento) e quando necessário, biópsia (retirada de um pedaço do colo uterino para se avaliar com certeza o que eu tenho). Não me submeterei a exames desnecessários, pois tudo será como normalmente se faz em casos como o meu. O tratamento será realizado de acordo com a necessidade do meu caso e não será modificado por conta da pesquisa.

Fui esclarecida quanto a meu direito de não participar da pesquisa ou de sair em qualquer momento, sem prejuízo para meu atendimento. Caso deseje, poderei ser atendida por outro médico e a não aceitação em participar não implicará em perda de qualquer direito rotineiramente oferecido pelo setor.

Juiz de Fora, / / 2002

Rubrica da paciente

Pesquisadora

9.2. Anexo 2 - Formulário para coleta de dados

Número: _____ Data: _____ Prontuário: _____

PTGIC: _____

1 .Idade: _____ anos

2. Tabagismo: () NÃO
() SIM há quanto tempo: _____ quantos cigarros/dia: _____

3. Paridade: _____

4. N^o parceiros sexuais: _____

5. Início sexual: _____

6. História DST: () NÃO () SIM - Qual? _____

7. Alcoolismo: () NÃO () SIM

8. Dependência química () NÃO () SIM- Qual? _____

9. Citologia de encaminhamento: (1) ASC-US
(2) AGUS
(3) LSIL
(4) HSIL
(5) CÂNCER

10. Resultados de exames:

10. 1. Sorologias

HIV () NEGATIVA () POSITIVA

Hepatite B () NEGATIVA () POSITIVA

Hepatite C () NEGATIVA () POSITIVA

Sífilis () NEGATIVA () POSITIVA

11. Exame citológico

11. 1. Qualidade do esfregaço: () amostra satisfatória
() amostra satisfatória mas limitada () hemorragia
() atrofia intensa
() inflamação
intensa
() ausência ZT
() amostra insatisfatória

11. 2. Exame citológico (1) Normal / inflamatório

- (2) ASC-H
- (3) ASC-US
- (4) AGUS
- (5) LSIL
- (6) HSIL
- (7) CÂNCER

12. Exame colposcópico (1) CLASSE I

- (2) CLASSE II achado menor
- (3) CLASSE II achado maior
- (4) CLASSE III
- (5) CLASSE IV
- (6) CLASSE V

13. Ex. Histológico (biópsia) .

- (1) sem neoplasia
- (2) LSIL
- (3) HSIL
- (4) Câncer
- (5) Outros: cervicite crônica; colpíte crônica; processo inflamatório agudo; processo inflamatório crônico; pólipos endocervicais; pólipos endometriais; etc

14. Ex. Histológico (CAF)

- (1) sem neoplasia
- (2) LSIL
- (3) HSIL
- (4) Câncer
- (5) Outros

15. Ex. Histológico (conização)

- (1) sem neoplasia
- (2) LSIL
- (3) HSIL
- (4) Câncer
- (5) Outros

16. Diagnóstico final

- (1) sem neoplasia
- (2) LSIL
- (3) HSIL
- (4) Câncer
- (5) Outros

9. 3. Anexo 3 – Terminologia Internacional de Colposcopia

Federação Internacional de Patologia Cervical e Colposcopia

11^o Congresso Mundial em Barcelona (9 -13 de junho de 2002)

I. Achados Colposcópicos Normais

Epitélio Escamoso Original

Epitélio Colunar

Zona de transformação

II. Achados Colposcópicos Anormais

Epitélio acetobranco plano

Epitélio acetobranco denso*

Mosaico fino

Mosaico grosseiro*

Pontilhado fino

Pontilhado grosseiro*

Iodo parcialmente positivo

Iodo negativo*

Vasos atípicos*

III. Alterações colposcópicas sugestivas de câncer invasivo

IV. Colposcopia insatisfatória

Junção Escamocolunar não visível, inflamação severa, atrofia severa, trauma,
cérvix não visível.

V. Miscelânea

Condiloma, queratose, erosão, inflamação, atrofia, decíduose, pólipos

* Alterações maiores

Zona de Transformação

Existem três tipos de zona de transformação.

Tipo 1- A zona de transformação é completamente ectocervical e completamente visível, e pode ser pequena ou grande.

Tipo 2 – A zona de transformação tem um componente endocervical, totalmente visível, podendo o componente ectocervical ser pequeno ou grande.

Tipo 3- A zona de transformação tem um componente endocervical que não é completamente visível e podendo ter um componente ectocervical que pode ser pequeno ou grande.

Características colposcópicas sugestivas de alterações metaplásicas.

- A) Superfície lisa com vasos de calibre uniforme.
- B) Alterações acetobranças moderadas.
- C) Iodo negativo ou parcialmente positivo.

Características colposcópicas sugestivas de alterações de baixo grau (alterações menores).

- A) Superfície lisa com uma borda externa irregular.
- B) Alteração acetobrança leve, que aparece tardiamente e desaparece rapidamente
- C) Iodo negatividade moderada, freqüentemente iodo malhado com positividade parcial.

D) Pontilhado fino e mosaico regular.

Características colposcópicas sugestivas de alteração de alto grau (alterações maiores).

A) Superfície geralmente lisa com borda externa aguda e bem marcada.

B) Alteração acetobranca densa, que aparece precocemente e desaparece lentamente; podendo apresentar um branco nacarado que lembra o de ostra.

C) Negatividade ao iodo, coloração amarelo-mostarda em epitélio densamente branco previamente existente.

D) Pontilhado grosseiro e mosaico de campos irreg. e de tamanhos discrepantes.

E) Acetobranqueamento denso no epitélio colunar pode indicar doença glandular.

Características colposcópicas sugestivas de câncer invasivo

A) Superfície irregular, erosão ou ulceração.

B) Acetobranqueamento denso.

C) Pontilhado irregular extenso e mosaico grosseiro

D) Vasos atípicos

9. 4. Anexo 4 – Sistema Bethesda 2001

- Tipo de espécime: indicar se a amostra foi obtida por método convencional ou em meio líquido.

- Adequação do espécime:

Satisfatória (Descrever a presença ou ausência de céls. endocervicais ou componentes da zona de transformação ou qualquer outro fator que limite a qualidade).

Insatisfatório (especificar o motivo)

Espécime rejeitado/ não processado (especificar o motivo)

Espécime processado e examinado, mas insatisfatório para avaliação da anormalidade epitelial devido a (especificar a razão)

- Classificação geral (opcional)

Negativo para lesão intra-epitelial ou malignidade

Anormalidade de células epiteliais: ver interpretação/resultado especificar escamosa ou glandular)

Outro: ver interpretação/resultado(por exemplo: células endometriais em mulheres com mais de 40 anos de idade)

- Resultado

Negativo para lesão intra-epitelial ou malignidade

Organismos

Trichomonas vaginalis

Microrganismos fúngicos morfológicamente consistentes com Candida spp

Flora sugestiva de vaginose bacteriana

Morfologia bacteriana consistentes com Actinomyces spp

Alterações celulares consistentes com Herpes simplex virus

Outros resultados não neoplásicos

Mudanças celulares reativas associadas com : inflamação, radiação, DIU

(dispositivo intra-uterino)

Células glandulares pós- histerectomia

Atrofia

Outros: Células endometriais (em mulheres com mais de 40 anos)

Anormalidades células epiteliais

- Célula escamosa

Células escamosa atípica de significado indeterminado (ASC-US) não pode afastar HSIL (ASC-H)

Lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau(inclui HPV/displasia leve/NICI)

Lesão intra-epitelial escamosa de alto grau(inclui displasia moderada, severa, NIC II e NIC III). Com características suspeitas de invasão (se houver suspeita de invasão)

Carcinoma de célula escamosa

- Célula glandular

Atípica células endocervicais (SOE ou especificar nas observações)

Células endometriais (SOE ou especificar nas observações)

Células glandulares (SOE ou especificar nas observações)

Atípica células endocervicais ou glandulares, favorecendo neoplasia

Adenocarcinoma endocervical in situ (AIS)

Adenocarcinoma	Endocervical
	Endometrial
	Extra-uterino
	Sem outra especificação (SOE)

Outras Neoplasias malignas : (especificar)