

KHATTY JOHANNY HUMBELINA AVELLÁN NEVES

AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DA CIRURGIA DE ALTA FREQUÊNCIA NO
TRATAMENTO PRIMÁRIO DE LESÕES INTRA-EPITELIAIS CERVICAIS
DE ALTO GRAU

BELO HORIZONTE
FACULDADE DE MEDICINA DA UFMG
2007

KHATTY JOHANNY HUMBELINA AVELLÁN NEVES

AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DA CIRURGIA DE ALTA FREQUÊNCIA NO
TRATAMENTO PRIMÁRIO DE LESÕES INTRA-EPITELIAIS CERVICAIS
DE ALTO GRAU

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Saúde da Mulher da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Medicina.

Área de Concentração: Patologia Ginecológica e Mamária

Orientador: Prof. Dr. João Lúcio dos Santos Júnior

BELO HORIZONTE
FACULDADE DE MEDICINA DA UFMG

2007

FICHA CATALOGRÁFICA

Neves, Khatty Johanny Humbelina Avellán
N518a Avaliação da eficácia da cirurgia de alta frequência no tratamento
2007 primário de lesões intra-epiteliais cervicais de alto grau /
T Khatty Johanny Humbelina Avellán Neves, 2007.
55 fls.: il.
Orientador: João Lúcio dos Santos Júnior
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais,
Faculdade de Medicina.
1. Colo do útero – Cirurgia – Teses. 2. Colo do útero – Eficácia –
Teses. I. Júnior, João Lúcio. II. Universidade Federal de Minas Gerais,
Faculdade de Medicina. III. Título

NLM: WP 468



**FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO**

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 7009
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031)3248.9641 FAX: (31) 3248.9640

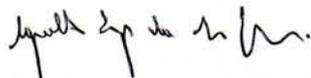


DECLARAÇÃO

A Comissão Examinadora abaixo assinada, composta pelos Professores Doutores: João Lúcio dos Santos Júnior, Marcos Mendonça, Agnaldo Lopes da Silva Filho e Sérgio Augusto Triginelli, aprovou a defesa da dissertação intitulada **“AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DA CIRURGIA DE ALTA FREQUÊNCIA NO TRATAMENTO PRIMÁRIO DE LESÕES INTRA-EPITELIAIS CERVICAIS DE ALTO GRAU”** apresentada pela mestranda **KHATTY JOHANNY HUMBELINA AVELLÁN NEVES** para obtenção do título de Mestre em Patologia Ginecologia e Reprodução, pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher - Área de Concentração em Patologia Ginecológica e Reprodução e Perinatologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizada em 17 de outubro de 2007.


Prof. João Lúcio dos Santos Júnior
Orientador


Prof. Marcos Mendonça


Prof. Agnaldo Lopes da Silva Filho


Prof. Sérgio Augusto Triginelli

Aos meus grandes amores, Eduardo e Luis Henrique, pelas irreparáveis ausências e esgotamentos impostos, nem sempre agradecidos, que buscarei retribuir um dia.

Aos meus pais, irmãos, Lia e sogra, pela paciência e incentivo, especialmente à minha mãe, pelo exemplo de garra, perseverança e sabedoria.

AGRADECIMENTOS

Ao professor Marcos Mendonça, pela oportunidade e prazer de compartilhar tão ilustre convivência, por tantos ensinamentos, paciência, carinho, amizade, exemplos, pelo compromisso, dedicação e honestidade como conduz seu trabalho, a minha eterna gratidão.

A minha grande amiga e colega, Liliane Telma, que, apesar da distância, contribuiu para o enriquecimento do meu trabalho, minha gratidão e admiração.

A colega Marcilene Coelho, patologista do Laboratório de Anatomia Patológica Interlab, pelo apoio recebido, minha gratidão.

Aos servidores do Centro de Referência da Mulher pelo apoio, incentivo e contribuição para que este trabalho se realizasse.

As pacientes atendidas no Centro de Referência da Mulher, minha gratidão.

A professora Edna Maria Lopes de Castro que me incentivou e contribuiu para que eu chegasse até aqui, minha eterna gratidão.

Ao meu irmão, Lauro José Victor Avellán Neves, pelo exemplo científico e sugestões.

Ao colega, Luiz Ronaldo Alberti, pelo apoio científico e amizade.

A amiga Arlete Duarte, que contribuiu para o enriquecimento deste trabalho.

A todos aqueles que torceram para que este trabalho não fosse realizado.

Enfim, agradeço a Deus, por ser o grande responsável por permitir que eu conseguisse superar todas as dificuldades.

“A força não provém da capacidade física e sim de uma vontade indomável”.

Mahatma Gandhi

RESUMO

Objetivo: avaliar a eficácia da cirurgia de alta frequência no tratamento primário das lesões intra-epiteliais cervicais de alto grau após 12 meses. **Pacientes e métodos:** estudo clínico prospectivo em que foram avaliadas 66 mulheres submetidas à conização do colo uterino por alça diatérmica, entre fevereiro de 2003 e fevereiro de 2005, no Ambulatório do Serviço de Referência da Mulher do município de Contagem, Minas Gerais. Foram incluídas no estudo apenas mulheres que retornaram ao ambulatório aos três, seis e 12 meses após a cirurgia e em cujos espécimes cirúrgicos tenha sido detectado neoplasia intra-epitelial cervical de alto grau. Em todas as consultas foram realizadas colposcopia e biópsia quando necessário, sendo que as pacientes com recidiva de neoplasia intra-epitelial cervical foram submetidas a tratamento específico. Para fins estatísticos, foram avaliadas associações através do teste do Qui-Quadrado de Pearson, teste de Kolmogorov-Smirnov, teste de Fisher e teste de Mann-Whitney. **Resultados:** A menor idade observada na amostra foi de 18 anos e a maior foi 59 anos. A prevalência da recidiva foi maior no sexto mês após a cirurgia de alta frequência. Houve associação entre as margens cirúrgicas e a recidiva apenas no terceiro mês de seguimento. Tal associação não foi verificada aos seis e 12 meses. Nessa amostra, apenas a variável idade influenciou na recidiva das lesões cervicais de alto grau, enquanto que o tabagismo e o uso de anticoncepcional oral não foram fatores que influenciaram na recidiva. As mulheres que têm margem livre possuem 93% a menos de chance de apresentar recidiva no período de um ano. Para mulheres com margem comprometida, a chance de ter recidiva aumenta em 4% com o aumento de um ano na idade da paciente. **Conclusão:** a cirurgia de alta frequência, como tratamento primário para lesões de alto grau, apresentou eficácia de 66,7% no período de 12 meses.

Palavras-chave: cirurgia de alta frequência; lesão intra-epitelial cervical de alto grau; colo uterino.

ABSTRACT

Objective: to evaluate the efficacy of the Large Loop Excision of the Transformation Zone (LLETZ) in the primary treatment of cervical intraepithelial neoplasia of high grade after 12 months. **Patients and methods:** prospective clinical study in which were analyzed 66 women submitted to the conning of the uterine cervix through diathermal handle, between February 2003 and February 2005, at the Clinic of Women Reference Service (Ambulatório do Serviço de Referência da Mulher), of Contagem county, Minas Gerais. Were included in the study only women who returned to the clinic at three, six and 12 months after surgery and in whose surgical species cervical intra-epithelial neoplasia of high grade has been detected. In all appointments colposcopy and biopsy were made whenever necessary, having all the patients with return of the cervical intra-epithelial neoplasia been submitted to specific treatment. To statistic use, associations were evaluated through the Qui-Quadrado test of Pearson, Kolmogorov-Smirnov test, Fisher test and Mann-Whitney test. **Results:** The minimum age observed in the sample was 18 years old and the maximum was 59 years old. The prevalence of the return was greater in the sixth month after LLETZ. There had been association between the surgical margins and the return only in the third month of sequence. Such association was not verified at six and 12 months. In this sample, only the variable age influenced in the return of cervical intraepithelial neoplasia, meanwhile tobaccoism and the use of oral contraceptive were not factors that influenced the return. The women who have free margin possess 93% less chance of presenting return in the period of one year. To women with compromised margin, the chance of having return increases to 4% with the increase of one year in the patient's age. **Conclusion:** LLETZ, as a primary treatment for high grade lesions, presented an effectiveness of 66, 7% in a 12 month period.

Key-words: Large Loop Excision of the Transformation Zone, Cervical Intraepithelial Neoplasia, uterine cervix.

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Tamanho da amostra necessária de acordo com o intervalo de confiança de 95% e as margens de erro associadas.....	19
Gráfico 2 – Histograma da variável Idade.	28
Gráfico 3: Histograma da variável número de filhos.....	29
Gráfico 4: Freqüências da variável Método Anticoncepcional.....	30
Gráfico 5: Freqüências da variável Citologia.....	31
Gráfico 6: Freqüências da variável Biópsia.....	31
Gráfico 7: Freqüências da variável Cirurgia de Alta Freqüência.....	32
Gráfico 8: Freqüências da variável Margem.....	32
Gráfico 9: Freqüências da variável Tabagismo.....	33
Gráfico 10: Prevalência de recidiva nos diferentes tempos.....	34
Gráfico 11: Margem vs Recidiva no 3º mês.....	35
Gráfico 12: Margem vs Recidiva no 6º mês.....	36
Gráfico 13: Margem vs Recidiva no 12º mês.....	36
Gráfico 14: BloxPlot - Idade vs Recidiva.....	37
Gráfico 15: Ocorrência de Recidiva vs Tabagismo.....	38
Gráfico 16: Ocorrência de Recidiva vs Margem.....	38
Gráfico 17: Ocorrência de Recidiva vs Método anticoncepcional.....	39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Estatísticas descritivas da variável Idade	28
Tabela 2 – Estatísticas descritivas da variável Número de Filhos.....	29
Tabela 3 – Estatísticas descritivas da variável Método Anticoncepcional	30
Tabela 4 – Estatísticas descritivas da variável Citologia	30
Tabela 5 – Estatísticas descritivas da variável Biópsia	31
Tabela 6 – Estatísticas descritivas da variável Cirurgia de Alta Frequência	32
Tabela 7 – Estatísticas descritivas da variável Margem.....	32
Tabela 8 – Estatísticas descritivas da variável Tabagismo	33
Tabela 9 – Prevalência de recidiva nos diferentes tempos	33
Tabela 10 – Verificação do percentual de recidiva.....	34
Tabela 11 – Margem vs. Recidiva no 3º mês	35
Tabela 12 – Margem vs. Recidiva no 6º mês	35
Tabela 13 – Margem vs. Recidiva no 12º mês	36
Tabela 14 – Ocorrência de Recidiva vs. Tabagismo	37
Tabela 15 – Ocorrência de Recidiva vs. Margem.....	38
Tabela 16 – Ocorrência de Recidiva vs. Método anticoncepcional	39
Tabela 17 – Teste de Hosmer Lemeshow.....	40
Tabela 18 – Variáveis selecionadas para regressão logística.....	41

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 REVISÃO DA LITERATURA	12
3 OBJETIVO	17
4 PACIENTES E MÉTODOS	18
4.1 Desenho do estudo	18
4.2 Amostra.....	18
4.3 Critérios para inclusão e exclusão de pacientes.....	20
4.4 Procedimentos adotados.....	20
4.5 Acompanhamento às pacientes.....	20
4.6 Aspectos éticos	23
4.7 Análise estatística	24
4.8 Montagem do banco de dados e análise estatística	25
5 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS DA PESQUISA	28
5.1 Análise descritiva das variáveis	28
5.1.1 Prevalência de recidiva nos 3º, 6º e 12º meses após a cirurgia.....	33
5.1.2 Avaliação da eficácia.....	34
5.1.3 Influência da margem na ocorrência de recidiva nos 3º, 6º e 12º meses após a cirurgia	34
5.1.4 Influência da idade na ocorrência de recidiva	37
5.1.5 Associação entre a ocorrência de recidiva e fatores de risco.....	37
5.1.6 Regressão logística	39
5.2 Discussão	41
6 CONCLUSÃO	44
REFERÊNCIAS	45
ANEXO A - Formulário de pesquisa	51
ANEXO B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	53
ANEXO C – Relação de pacientes que participaram da pesquisa, margens cirúrgicas e recidiva após três, seis e 12 meses	54
ANEXO D – Autorização do Comitê de Ética	55

1 INTRODUÇÃO

O câncer de colo do útero é o segundo mais comum entre mulheres no mundo, ocorrendo, anualmente, cerca de 471 mil novos casos. Aproximadamente, 230 mil mulheres por ano morrem em decorrência dessa doença (BRASIL, 2007).

A incidência de câncer de colo de útero torna-se mais evidente na faixa etária de 20 a 29 anos e o risco aumenta até atingir seu pico, geralmente, entre os 45 e 49 anos (BRASIL, 2007).

Quase 80% dos casos novos ocorrem em países em desenvolvimento, onde, em algumas regiões, é o câncer mais comum entre as mulheres (BRASIL, 2007).

No Brasil, a estimativa de incidência apontou o câncer de colo do útero como o terceiro mais comum entre as mulheres em 2006, sendo superado apenas pelo câncer de pele (não-melanoma) e pelo câncer de mama. Estima-se também que seja a quarta causa de morte por câncer em mulheres (BRASIL, 2007).

As lesões intra-epiteliais de alto grau são caracterizadas pelo desarranjo das células epiteliais pavimentosas do colo uterino e podem acometer os três quartos de espessura do epitélio (NIC II) ou, ainda, todas as camadas (NIC III) e têm sido freqüentemente diagnosticadas em mulheres atendidas nos ambulatórios da rede do Sistema Único de Saúde (SUS) (BRASIL, 2002).

A incidência de lesões intra-epiteliais cervicais de alto grau (NIC II e NIC III) varia de acordo com o grupo populacional e com os métodos diagnósticos empregados (SOUEN, 1976a; PINOTTI, 1975). Em um contexto global, o índice varia de 0,4% a 4% e parece estar em ascensão (SOPENA, 1996). No Brasil, este índice se situa em torno de 3,8% (MARTINS, 1995; TEIXEIRA; ZEFERINO, 1988; SALVATORE, 1981). A evolução para lesões invasivas ocorre de modo lento, silencioso e assintomático (CHAVES, 1996; MARTINS, 1995).

É de fundamental importância que as lesões pré-invasivas sejam descobertas e tratadas com métodos que propiciem o mínimo de lesão residual e recidiva, tendo em vista a dificuldade de seguimento das pacientes de baixo nível socioeconômico e cultural, quase sempre jovens, com prole e importantes papéis no seu meio social e familiar (TOGNINI, 1988; VIEIRA, 1983).

As lesões intra-epiteliais cervicais de alto grau (NIC II e NIC III) podem ser tratadas por excisão ou destruição (ICHALKIEWICZ; PRZYBORA; SIMM, 1963;

ALES; CASTRO, 1987; SOUEN, 1976b; SOUEN, 1989; FOCCHI, 1987; REAGAN; HICKS; SCOTT, 1955).

Tratamentos menos invasivos, como a cirurgia de alta frequência (CAF), têm sido propostos. A CAF foi desenvolvida nos anos 1980, em Bristol, Grã-Bretanha, por Richard e Cartier, os quais introduziram em 1977 o uso de alças diatérmicas. Em 1986 e 1989, Prendiville e colaboradores apresentaram os primeiros trabalhos clínicos com aplicação da técnica, cuja indicação tinha finalidade diagnóstica. Atualmente, o uso da CAF se tornou terapêutico (FLÓREZ et al., 2002).

Entretanto, o índice de recidivas e lesões residuais não é desprezível e pode ser maior que 12% nas mulheres tratadas, dependendo da técnica empregada. (BOYES; WORTH; FIDLER, 1970; ICHALKIEWICZ; PRZYBORA; SIMM, 1963),

É importante ressaltar que o câncer cervical invasor é uma doença passível de prevenção, a qual pode ser efetuada através da detecção e tratamento de lesões precursoras. Dentre todos os tipos, o câncer do colo do útero é o que apresenta um dos mais altos índices de cura, chegando perto de 100%, quando diagnosticado precocemente (BRASIL, 2007).

Considerando que a autora desta pesquisa recebe muitas mulheres portadoras de lesões precursoras do câncer invasor do colo uterino para orientação terapêutica, sentiu-se motivada a observar o comportamento dessas lesões por um período determinado após a instituição de um tratamento primário.

2 REVISÃO DA LITERATURA

Depois dos tumores de pele não melanoma, o câncer de colo do útero é o mais incidente na região Norte do Brasil e o segundo tumor mais incidente nas regiões Sul, Centro-Oeste e Nordeste, e o terceiro mais freqüente na região Sudeste (BRASIL, 2007).

O estágio avançado da doença é, freqüentemente, encontrado nos países em desenvolvimento, com sobrevida média de 49% após cinco anos. A média mundial estimada é de 49%. Em países desenvolvidos, a sobrevida média de pacientes com câncer de colo de útero estimada em cinco anos varia de 59% a 69% (BRASIL, 2007).

A partir da introdução de programas de rastreamento citológico para detecção de câncer cervical, um grande número de lesões precursoras passou a ser identificado. A opção terapêutica era, então, a histerectomia ou a conização. As desvantagens destes métodos, especialmente para tratamento de mulheres jovens, levaram à busca de métodos mais conservadores (CULLIMORE; NORMAN, 1989).

Seguiu-se um longo período em que técnicas destrutivas foram propostas e popularizadas, com altas taxas de cura, devido ao seu baixo custo e facilidade de aplicação: a eletrofulguração e a crioterapia da zona de transformação. Todavia estes métodos apresentam como desvantagem o fato de basear a conduta terapêutica no resultado da biópsia dirigida pela colposcopia, o que nem sempre é suficiente para afastar a micro-invasão e, ainda, como não resultam em espécime histológico, não é possível assegurar que a lesão foi completamente tratada. Estas técnicas têm sido substituídas por técnicas excisionais, capazes de comprovar a existência de envolvimento glandular profundamente no estoma e afastar a micro-invasão não suspeitada. Destas, a mais utilizada foi a CAF, introduzida por Prendiville, Cullimore e Norman (1989).

Nesta técnica é utilizado um eletrodo semi-circular de até 2,0cm de largura por até 1,5cm de altura, capaz de retirar toda a lesão contida na zona de transformação (CARTIER; RICHART; WRIGHT, 1993). Este é o método de escolha recomendado pela Sociedade Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia para o Programa Nacional de Combate ao Câncer do Colo Uterino no Brasil, desde 1998, para tratamentos da NIC II ou NIC III com zona de transformação

totalmente visível (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA DO TRATO GENITAL INFERIOR E COLPOSCOPIA/MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1998).

Os programas de prevenção do carcinoma do colo do útero são embasados na detecção das neoplasias intra-epiteliais cervicais (NIC), precursores histológicos da lesão invasora. A evolução das NIC para câncer é relativamente lenta, o que favorece sua detecção em tempo hábil para o tratamento que, por sua vez, é mais simples e menos agressivo que o da forma invasora. Técnicas excepcionais, em particular a conização do colo uterino, a frio ou com alça diatérmica, são as mais empregadas como tratamento das NIC. Estas técnicas permitem descartar neoplasias invasoras, avaliar margens de ressecção e preservar a fertilidade. Entre as modalidades de conização, a com alça diatérmica tem a vantagem de ter um custo baixo e poder ser realizada em ambulatório com o uso de anestesia local. Também permite obter espécimes cirúrgicos de dimensões adequadas para englobar a totalidade da lesão na maior parte das vezes, erradicando a doença (DUGGAN et al., 1999; EDUARDO et al., 1996).

As primeiras publicações sobre a efetividade da CAF relataram os resultados de séries de casos que, apesar das altas percentagens de cura apresentadas, não permitem a conclusão sobre eficácia terapêutica. Apesar das limitações dos estudos iniciais, alguns ensaios clínicos randomizados têm demonstrado efetividade deste procedimento. Essas evidências foram reforçadas por duas meta-análises de ensaios clínicos que apontam para uma efetividade comparável aos demais métodos, com as vantagens de baixo custo frente a outros procedimentos excisionais e de fornecer espécime histológico frente aos tratamentos destrutivos (PRENDIVILLE, 1995).

A ocorrência de hemorragia peri e pós-operatória é verificada em 2,0% a 5,0% dos casos e infecção cervical e estenose cervical em menos de 1,0% das pacientes. A grande desvantagem reside no percentual de lesões residuais de até 48,2% e no índice de recidivas de até 6,2%, que exigem seguimento adequado das pacientes e a repetição múltipla da excisão, em alguns casos (BRASIL, 2007).

Alguns autores reuniram informações de 22 ensaios clínicos que compararam resultados de métodos destrutivos (vaporização a laser, crioterapia e diatermia radical) e excisionais (conização clássica, a laser e CAF) no tratamento das NIC, tendo como desfechos a proporção de doença residual e características e morbidade decorrentes do procedimento (duração, dor per - operatória, sangramento

per ou pós-operatório, profundidade atingida e artefato térmico, adequação da colposcopia - zona de transformação completamente visível – e estenose cervical no seguimento) (MARTIN-HIRSCH, PARASKEVAIDIS; KITCHENER, 1998).

O objetivo do seguimento clínico das mulheres submetidas à conização é detectar persistência ou recidiva da NIC. O espécime cirúrgico com margens livres não assegura a eliminação da doença, sendo que as taxas de recidiva variam de 1,9 a 30,0%, independentemente do método aplicado (ACLADIOUS et al., 2002; FLANELL et al., 1997; GARDEIL et al., 1997; MOHAMED-NOOR; QUINN; TAN, 1997).

Nas últimas décadas, a associação entre a lesão intra-epitelial e o papilomavírus humano (HPV), identificando os genótipos virais, proporcionou mais compreensão sobre a ocorrência de recidivas múltiplas e, algumas vezes, da persistência das lesões. Em função do envolvimento do HPV, a terminologia foi mudada para lesão, que parece ser mais adequada (RICHARDT, 1990; WRIGHT Wright et al., 1994).

São classificados como HPV de risco intermediário os tipos virais: 31, 33, 35, 39, 51, 52, 58 e 61 (PALEFSKY, 1991; WIELAND; PFISTER, 1999). Os tipos 31, 33 e 35 são os mais freqüentes, estando, usualmente, associados a lesões intra-epiteliais cervicais de alto grau e, raramente, ao câncer invasor (WIELAND; PFISTER, 1999; WRIGHT et al., 1994). Constituem HPV de alto risco os tipos: 16, 18, 45 e 6, encontrados em doença cervical de alto grau e câncer invasivo (PALEFSKY, 1999; SOTLAR et al., 1998; WIELAND; PFISTER, 1999).

A ampla variação da incidência de doença residual e recidiva (ou recorrência) pode ser explicada pela falta de padronização do conceito de doença residual e pela confusão inerente a essa terminologia. Alguns autores consideram doença residual como aquela identificada durante o primeiro ano após a conização, ao passo que é considerada recorrente quando acontece após esse primeiro ano (GONZALEZ et al., 2001; MILOJKOVIC, 2002). Outros autores já a identificam como o diagnóstico histopatológico de qualquer grau de neoplasia intra-epitelial no intervalo de até seis meses após o ato cirúrgico (FERREIRA et al., 2004). Recidiva seria, então, o surgimento de lesão histopatológica após seis meses ou dois exames citopatológicos trimestrais sem alterações. Definir uma lesão como residual ou recorrente com base em cronologia estabelecida é de grande utilidade na prática clínica, porém, os conceitos permanecem incertos. Não há consenso, porém, quanto

ao a se saber se a recorrência é parte de um processo multifocal com persistência de pequenos focos de células displásicas ou se é decorrente de uma nova lesão, surgindo meses ou anos após a doença ser removida (DEMOPOULOS; HOROWITZ; VAMVAKAS, 1991). Esses autores sugeriram que a maioria das doenças recorrentes parece ser, na verdade, doença residual. Eles afirmaram que duas evidências se mostram a favor dessa especulação. Primeiro, as recorrências são detectadas precocemente em relação à conização, na maioria das pacientes com média de tempo que varia de seis meses a dois anos. Segundo, o grau de lesão intra-epitelial cervical se apresenta no mesmo grau da lesão inicial (BANDIERAMONTE et al., 1998).

Foi constatado em estudo realizado que 60,7% das peças cirúrgicas com envolvimento das margens apresentaram doença residual. Entretanto, as margens livres não asseguraram a ausência de lesão residual, pois esta foi encontrada em 16,5% das 85 pacientes que, após conização, submeteram-se ao acompanhamento citológico (MURTA et al., 1999).

Foram acompanhados 117 pacientes, com o objetivo de estudar a freqüência de complicações, margem cirúrgica, extensão intraglandular e suas associações com persistência, recidiva e índice de cura. O achado de margem comprometida foi de 32,0% e a de extensão intraglandular de 32%. O índice de recidiva foi de 10,25%, persistência da doença 16,0%, não relacionadas ao comprometimento de margens e de extensão intraglandular. Os autores do estudo concluíram que a CAF é um bom método terapêutico com alto índice de cura, sendo que a persistência e a recidiva da lesão não estão associadas a fatores prognósticos (PASCOTINI; TRAIMAN, 2001).

A incidência da recidiva de lesões intra-epiteliais cervicais foi avaliada em 94 pacientes portadoras e não portadoras de Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), submetidas à conização do colo através de cirurgia de alta freqüência e os fatores que se associaram à recidiva da lesão intra-epitelial cervical. Foi verificado que o risco de recidiva das lesões intra-epiteliais cervicais nas pacientes portadoras do HIV é significativamente maior que nas HIV negativo e que os fatores associados à recidiva foram a ocupação glandular, as margens e a soropositividade para o HIV (LIMA, 2004).

A importância da CAF cresce com o relato dos bons resultados obstétricos em pacientes previamente submetidas a essa cirurgia, quando comparadas a outros

métodos de tratamento e a consagra como método preferencial para o tratamento das NIC (TIZZOT, 2005).

3 OBJETIVO

Avaliar a eficácia da cirurgia de alta frequência no tratamento primário das lesões intra-epiteliais cervicais de alto grau após 12 meses.

4 PACIENTES E MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

Foram estudadas prospectivamente as mulheres encaminhadas ao Serviço de Referência da Mulher do Município de Contagem, Unidade Ressaca, na área de patologia do colo uterino, com resultado de biópsia que apresentou lesão intra-epitelial cervical de alto grau e/ou citologia alterada (Classe III de Papanicolaou) e/ou teste de Schiller positivo.

O evento de interesse foi a recidiva da lesão intra-epitelial cervical de alto grau. Neste estudo foi definido como recidiva qualquer lesão diagnosticada após o procedimento primário, independentemente do comprometimento das margens.

Este trabalho teve início em fevereiro de 2003 e a última paciente incluída no estudo foi submetida à CAF em fevereiro de 2005, sendo que os últimos atendimentos foram inseridos no banco de dados em julho de 2006.

4.2 Amostra

Nos estudos em que o tamanho da amostra não é suficientemente grande, pode-se não detectar uma associação entre variáveis preditoras e a variável resposta (no caso ter ou não recidiva). Isso porque nem sempre é feito um planejamento amostral do estudo usando técnicas estatísticas. Por isso, é tão importante determinar o tamanho da amostra antes da coleta de dados ou, ainda, calcular o tamanho do erro em amostras já coletadas.

No caso em que existe apenas uma variável regressora binária (Variável X), para se determinar o tamanho da amostra, é necessário especificar a probabilidade β (Beta) de erro ao não se rejeitar a Hipótese nula (H_0), fixando o erro α (alfa) de se rejeitar a Hipótese nula. Resumindo, α é o erro tipo I e β é o erro tipo II. O poder do teste (probabilidade de se rejeitar H_0) é dado por $1-\beta$.

O tamanho aproximado da amostra é dado por:

$$N_1 = N_2 = \frac{(z_\alpha + z_\beta)^2 [\pi_1(1 - \pi_1) + \pi_2(1 - \pi_2)]}{(\pi_1 + \pi_2)^2} \quad (1)$$

Em que π_1 e π_2 é a prevalência da variável resposta no grupo 1 e grupo 2 da variável X, respectivamente. E Z_α é o percentil de ordem α da distribuição normal padrão.

Neste caso, fixados um α e o N, o que se deseja é descobrir um valor para β de forma a calcular o poder da amostra coletada.

O modelo de regressão logística encontrado utilizou como co-variáveis a idade e a margem das mulheres submetidas à cirurgia. Portanto, deve-se calcular o erro associado as duas co-variáveis e assumir o maior erro encontrado.

Neste estudo, o maior erro foi para a variável margem. Considerando um α igual 0,05 e a prevalência da ocorrência de recidiva em mulheres de margem comprometida é 47% e, em margem livre é 25%, tem-se que o valor β encontrado para a amostra é 0,23. Dessa forma, o poder calculado para a amostra é:

$$1 - \beta = 0,79 \quad (2)$$

No Gráfico 1 são exibidos os tamanhos de amostra necessários para diferentes valores de β , sempre considerando 95% de confiança.

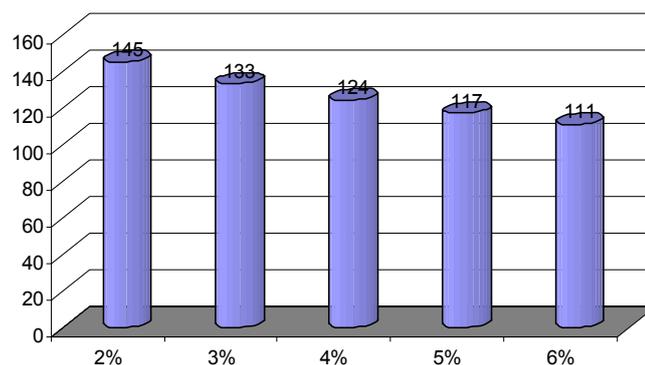


Gráfico 1 – Tamanho da amostra necessária de acordo com o intervalo de confiança de 95% e as margens de erro associadas.

Considerando-se que o intervalo de confiança de 95% e a margem de erro de 5% obteve-se uma amostra de 117 pacientes, sendo que houve uma perda de 51 pacientes em virtude de abandono do seguimento pós-cirúrgico pelas pacientes,

diagnóstico histopatológico após cirurgia de alta frequência de câncer invasor e lesões intra-epiteliais cervicais de baixo grau.

Assim sendo, o grupo de exposição foi composto por 66 pacientes encaminhadas pelos ambulatórios de ginecologia e pelas enfermeiras do Programa de Saúde da Família (PSF), onde faziam citologia de rotina, apresentando biópsia compatível com lesão intra-epitelial cervical de alto grau (ANEXO C).

Todas as pacientes, após o adequado esclarecimento sobre os procedimentos a serem executados, foram solicitadas a responder um formulário de pesquisa (ANEXO A) e a assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO B).

4.3 Critérios para inclusão de pacientes

Para inclusão na presente pesquisa foram consideradas as pacientes com diagnóstico histopatológico de lesão intra-epitelial cervical de alto grau após a cirurgia de alta frequência, mulheres que não haviam sido submetidas a nenhum método terapêutico anteriormente e que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

4.4 Critérios para exclusão de pacientes

Foram excluídas da pesquisa as gestantes, as pacientes cujos resultados histopatológicos após a cirurgia de alta frequência revelaram lesões intra-epiteliais cervicais de baixo grau (NIC I) e invasão e aquelas que abandonaram o seguimento.

4.5 Procedimentos adotados

Foram adotados os seguintes procedimentos:

- a) coleta de material para citologia oncótica – utilização de espátulas de Ayre e escova (*citobrush*). Os laudos foram emitidos segundo a classificação de Bethesda, estabelecida em 1988 e revisada em 1991 (CARVALHO, 1993);
- b) colposcopia - foi utilizado o colposcópio Vasconcelos, modelo padrão. Após a paciente ser colocada em posição de litotomia, introdução de espéculo vaginal e exposição do colo uterino, era aplicada solução de ácido acético a 3% sobre o mesmo para pesquisar possíveis áreas acetobranças, pontilhados, mosaicos e vascularização atípica. Em seguida, o colo era corado com solução de Schiller e, novamente, observado ao colposcópio. Todas as áreas iodo-negativas identificadas foram estudadas e o desenho da imagem registrado nos respectivos prontuários. Em seguida, era aplicada solução de bissulfito de sódio a 5 % para descolorir o colo. O ácido acético a 3% era reaplicado com o objetivo de relacionar as áreas acetobranças com as áreas iodo-negativas. A classificação das lesões cervicais seguiu a Terminologia Colposcópica Internacional, ratificada pela Federação Internacional de Patologia Cervical e Colposcopia, em Barcelona, em 2002;
- c) biópsia - todas as áreas suspeitas foram biopsiadas sob visão colposcópica, utilizando-se a pinça de Gaylor-Medina. O material retirado era fixado em formol a 10% e incluído em parafina para estudo histopatológico, após coloração de hematoxilina - eosina. Os exames foram realizados no Serviço de Anatomia Patológica Interlab – Contagem;
- d) conização com cirurgia de alta frequência - os procedimentos foram realizados no ambulatório do Centro de Referência da Mulher do município de Contagem, com a utilização do aparelho *Wavetronic* 2000, acoplado ao aspirador de fumaça. Com a paciente em posição de litotomia, realizaram-se os passos seguintes para o procedimento:
- anti-sepsia vaginal e do colo uterino, utilizando-se solução de polivinilpirrolidona-iodo,
 - realizada colposcopia para identificação da área a ser excisada, com uso da solução de Schiller para marcação,
 - injeção de 0,5 ml de cloridrato de Lidocaína a 2%, a uma profundidade de, aproximadamente, 0,5 cm, em quatro pontos do colo uterino (nas posições 12, três, seis e nove horas),

- escolha da alça adequada para o tipo de colo, a extensão e o grau da lesão,
- introdução da alça, fazendo corte e hemostasia, retirando, preferencialmente, um fragmento englobando a zona de transformação e parte do canal. Em todo o procedimento foi retirada a junção escamo-colunar (JEC) e quando ela não foi visibilizada, ou quando se tratou de NIC III, o procedimento foi completado com o uso da alça de canal para estudo adequado da junção, com a preocupação de obter-se margem endocervical negativa para a neoplasia,
- depois da excisão da lesão, foi realizada vaporização da área cruenta e sua borda, atingindo aproximadamente 5mm da área sadia ao redor da área cruenta, com o objetivo de evitar entropinamento, isto é, mantendo a junção escamo-colunar (JEC) fora do canal,
- hemostasia rigorosa era completada com o percloroeto férrico (Hemogim®). Após o procedimento, a paciente ficava em observação por, aproximadamente, 20 minutos na sala de recuperação e a seguir, era orientada quanto aos cuidados pós-operatórios. A paciente também era orientada quanto à abstenção sexual por 30 dias, a observar as características do fluido vaginal (amarelado, sanguinolento e depois aquoso) e a retornar em 40 dias ou mais precocemente caso ocorressem anormalidades, tais como: sangramento abundante, dor persistente ou alteração da temperatura corporal,
- estudo histopatológico da peça - o material obtido era introduzido em frasco contendo solução de formaldeído a 10%, com volume correspondendo a pelo menos dez vezes o volume do espécime cirúrgico. Os métodos utilizados no processamento e os critérios morfológicos para emissão do laudo anátomo-patológico em espécimes provenientes de ressecção por eletrocautério ou laser:
 - devido a grande variação de forma, tamanho e número de fragmentos dos espécimes, estes eram processados como conização ou como biópsia múltipla,
 - o processamento como conização era realizado tingindo-se o espécime com tinta nanquim; fazendo-se um corte transversal no ápice do cone, de forma a se obter um anel do canal cervical em sua

margem proximal. Em seguida, abria-se o colo através de incisão na posição de três ou nove horas, fixando-se o espécime aberto, com a endocérvice para cima, em placa de isopor. Na amostra que estava previamente fixada, a extensão da peça ficava impossibilitada, no entanto, os cortes eram feitos de forma semelhante, com a identificação dos respectivos quadrantes, obtendo-se dois a seis cortes longitudinais de cada quadrante,

- os espécimes que eram constituídos de um ou mais fragmentos, eram integralmente submetidos ao processamento histológico, preferencialmente em cassetes separados. Somente os fragmentos com espessura maior que 4 mm eram seccionados,
- o laudo anátomo-patológico foi elaborado de acordo com as normas descritas no Manual de Padronização de Laudos Histopatológicos da Sociedade Brasileira de Patologia (2005),
- na descrição microscópica constava o número de fragmentos, tamanho, a quantidade de blocos e lâminas obtidas de cada espécime,
- a avaliação das margens era efetuada indicando-se a presença ou não de lesão nas glândulas da margem endocervical, localizada nas laterais e margem profunda de cada fragmento. Indicava-se também a presença e a extensão dos artefatos induzidos pela eletrocoagulação dos tecidos (necrose de coagulação) que, freqüentemente, produzia distorções artefatuais nos espécimes analisados, o que dificultava a avaliação histológica.

4.6 Acompanhamento às pacientes

Conforme o protocolo do serviço, as pacientes eram orientadas a retornarem em 30 dias para serem informadas do resultado da conização, receberem informação do seguimento a ser realizado e para relatarem possíveis complicações pós-operatórias tardias.

Nova avaliação citocolposcópica era realizada em três, seis e 12 meses após o procedimento cirúrgico inicial. Na ocorrência de alteração colposcópica, nova biópsia era realizada, independentemente do resultado do estudo citológico. Quando o exame histopatológico revelava lesão intra-epitelial cervical de baixo grau, a paciente era submetida à eletrocoagulação do colo uterino. Porém, nos casos de lesão de alto grau, considerados como recidiva, era realizada novamente a cirurgia de alta freqüência.

Todas as mulheres eram submetidas à cirurgia de alta freqüência em regime ambulatorial, e, se necessário, a mais de um procedimento.

Durante o período de acompanhamento eram realizados exames clínicos, citológicos, colposcópicos e histopatológicos. A histopatologia era considerada o padrão ouro para a análise.

Nas pacientes portadoras de outras afecções do sistema genital baixo era instituída terapia específica.

As pacientes que apresentaram lesão invasora à biópsia após recidiva, eram encaminhadas para dar continuidade ao tratamento em outros centros da rede municipal de saúde.

4.7 Aspectos éticos

Todas as pacientes aceitaram participar e foram informadas que recusar a inclusão no estudo não afetaria a qualidade de seu tratamento e acompanhamento.

A paciente era considerada como participante apenas após a leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO A).

As recomendações da Resolução nº 196 do Conselho Nacional de Saúde (Brasil, 1996) foram totalmente respeitadas.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Parecer nº ETIC 309/06 e pela Câmara do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da UFMG (ANEXO D).

4.8 Montagem do banco de dados e análise estatística

Os dados obtidos na pesquisa foram armazenados e analisados no *software* Epi-Info, versão 6.0.

Para caracterização das variáveis categóricas, bem como para o cálculo da prevalência, foram calculadas as freqüências em cada uma das categorias e construídas tabelas e gráficos. Já para as variáveis contínuas, a caracterização se deu através do cálculo de algumas estatísticas descritivas e a construção de um histograma. Dessa forma, permite-se uma melhor visualização do comportamento das variáveis estudadas. As freqüências observadas em cada uma das categorias e a prevalência em cada grupo foram comparadas através do teste Qui-Quadrado de proporções. Este teste considera que a proporção esperada para cada grupo, caso eles fossem iguais, é a média das proporções obtidas. A estatística de teste é:

$$\chi^2 = \sum \frac{(O_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}}, \text{ onde } O_{ij} = \text{frequencia observada e } E_{ij} = \text{frequencia esperada} \quad (3)$$

A estatística χ^2 , então, segue, aproximadamente, uma distribuição Qui-quadrado n-1, onde n é o número de categorias da variável que se estuda. A hipótese nula para o teste é de que as proporções são iguais em todas as classes.

Para se determinar se existe associação entre as variáveis de interesse, os testes estatísticos foram utilizados no auxílio à tomada de decisões.

Para a amostra observada, não se pode considerar que as variáveis contínuas em estudo têm distribuição normal. Além disso, para algumas comparações o número de observações é muito pequeno. Por isso, os testes não paramétricos foram utilizados.

Um teste não paramétrico é usado justamente quando a amostra é muito pequena; ou as suposições para os testes paramétricos não são satisfeitas; ou os dados vêm de uma distribuição desconhecida. Podem ser usados para dados nominais ou ordinais.

No teste de normalidade das variáveis contínuas foi utilizado o teste de Kolmogorov-Smirnov. Este teste, basicamente, calcula a probabilidade de cada valor

observado na amostra de duas formas: considerando que os dados são normais e utilizando a distribuição real dos dados. Dessa forma, podem-se comparar esses dois valores em um diagrama de dispersão. Se os pontos plotados se aproximarem de uma reta, então, pode-se dizer que os dados são normais. A hipótese nula para o teste é de que a amostra pertence a uma população com distribuição normal.

Para se avaliar a associação existente entre duas variáveis categóricas, foram usados os testes de independência. Um exemplo comum é o teste Qui-quadrado de Pearson, que permite verificar a independência entre as variáveis. O fato de duas variáveis não serem independentes permite afirmar que existe uma associação entre elas. Pode-se dizer que dois grupos têm um comportamento semelhante se as diferenças entre as freqüências observadas e esperadas forem próximas de zero. O Qui-quadrado é calculado em:

$$\chi^2 = \sum \frac{(O_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}}, \text{ onde } O_{ij} = \text{frequência observada e } E_{ij} = \text{frequência esperada} \quad (4)$$

Quando se tiver todas as freqüências esperadas maiores que cinco, a estatística χ^2 segue, aproximadamente, uma distribuição Qui-quadrado (s-1) (r-1) graus de liberdade, onde s é o número de grupos (j = 1, ..., s) e r é o número de categorias da variável resposta (i = 1, ..., r).

Mas, em alguns casos, o tamanho amostral não é suficientemente grande para que as freqüências esperadas sejam em pelo menos 20% das células maiores que cinco, então, pode-se usar o teste exato de Fisher. O valor p do teste foi calculado através de Simulações de Monte Carlo.

P-valor, neste caso, é a probabilidade de se rejeitar a hipótese de independência entre as duas variáveis, quando, na verdade, elas são independentes, ou seja, está ligado à chance de se estar errado ao afirmar que há associação entre as duas variáveis em estudo.

Quando se conclui que não há associação entre as variáveis ou que uma variável não influencia a outra, se está apenas escrevendo de forma mais didática a afirmação formal de que os dados não mostraram evidências estatísticas suficientes para se afirmar que haja associação entre estas variáveis, ou ainda, que a diferença

das porcentagens observada na amostra não foi grande o suficiente para se inferir que haja diferença entre as porcentagens de toda a população.

Já o teste de Mann-Whitney, correspondente ao teste t paramétrico para amostras independentes, avalia a diferença entre duas amostras. Assim, a hipótese testada é a de que as amostras possuem mesma distribuição.

Para uma melhor visualização do comportamento de cada variável em cada grupo, foram construídos gráficos de caixa – boxplot. Através deles pode-se ver o comportamento de cada grupo, a distribuição das médias e das medianas e a variabilidade (através da amplitude e da distância interquartilica).

Para todos os testes descritos, sempre se rejeita a hipótese nula quando o p-valor encontrado para a amostra é menor que 5%.

Com o intuito de modelar a probabilidade de que a mulher tenha recidiva, baseado em alguns fatores de risco, também foi utilizada a técnica chamada de regressão logística. A regressão logística é freqüentemente apropriada para análise de experimentos que apresentam variáveis respostas categóricas e que seja de interesse descrever a relação entre essa variável e um conjunto de co-variáveis.

5 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS DA PESQUISA

5.1 Análise descritiva das variáveis

A partir da Tabela 1 pode-se notar que a média da variável Idade é 31,84 e a mediana é 30. A proximidade dessas medidas indica que há uma certa simetria entre a distribuição dos dados.

Tabela 1 – Estatísticas descritivas da variável Idade

	Estatísticas	Erro Padrão
Média	31,8484848	1,071835326
95% Intervalo de Limite Inferior	29,7078819	
95% Intervalo de Limite Superior	33,9890878	
Mediana	30	
Variância	75,82288438	
Desvio Padrão	8,70763136	
Mínimo	18	
Máximo	59	

No entanto, verifica-se no Gráfico 2 que a partir de 50 anos existe uma distribuição mais alongada, ou seja, existe uma menor freqüência de mulheres com idade superior a este valor.

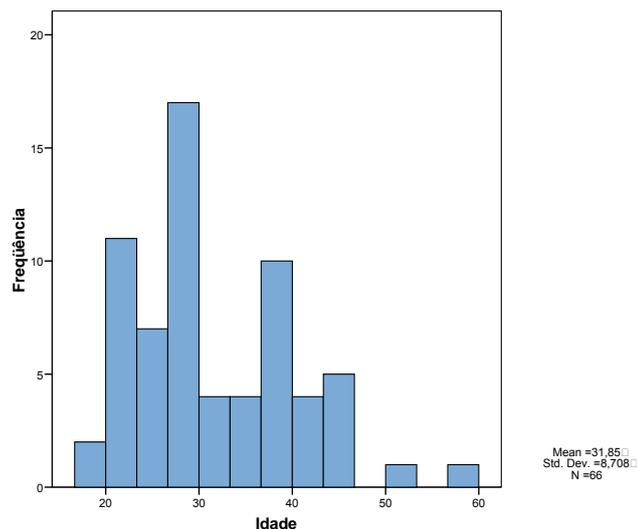


Gráfico 2 – Histograma da variável Idade.
P-valor (teste de Kolmogorov Smirnov) = 0,003.

As idades entre 20 e 30 anos apresentam uma maior freqüência. Com 95% de confiança, há evidências de que o verdadeiro valor da média populacional está

entre os limites de 29,70 e 33,98. Nota-se, através do p-valor para o teste de Kolmogorov Smirnov, que os dados não parecem seguir uma distribuição normal. A menor idade observada na amostra é de 18 anos e a maior idade é de 59 anos.

Na Tabela 2 observa-se que a média do número de filhos por mulher é 2,37. A mediana é bem próxima da média e é igual a dois.

Tabela 2 – Estatísticas descritivas da variável Número de filhos

	Estatísticas	Erro Padrão
Média	2,37878788	0,277152648
95% Intervalo de Limite Inferior	1,82527582	
95% Intervalo de Limite Superior	2,93229994	
Mediana	2	
Variância	5,06969697	
Desvio Padrão	2,25159876	
Mínimo	0	
Máximo	10	

Nota-se, no Gráfico 3, que a distribuição do número de filhos por mulher parece bastante assimétrica à direita. Isso significa que existe uma grande ocorrência de mulheres com poucos filhos na amostra e uma ocorrência pequena de mulheres com mais filhos. Com 95% de confiança, pode-se afirmar que o verdadeiro valor da média está entre os limites de 29,70 e 33,98. O menor número de filhos por mulher na amostra foi zero e o maior dez.

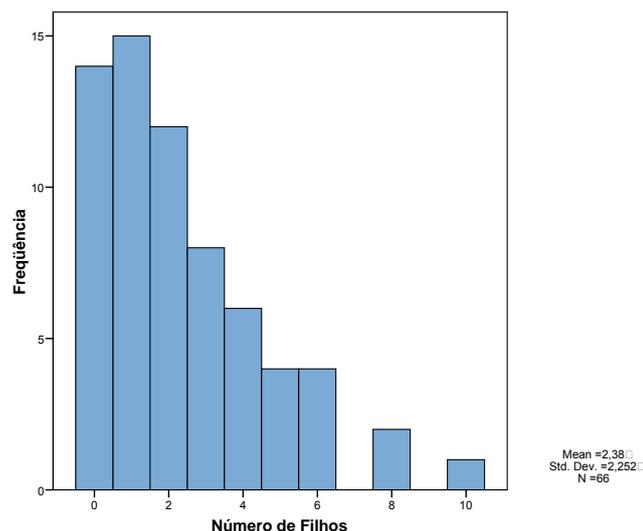


Gráfico 3: Histograma da variável número de filhos.
P-valor (teste de Kolmogorov Smirnov) < 0,001.

Nota-se que a proporção de mulheres que usam anticoncepcional oral corresponde à maior parte da amostra (52%). O método da Salpingotripsia Bilateral aparece sendo utilizado por 17% das mulheres da amostra. O método menos

utilizado é o DIU, correspondente ao método usado por apenas 2% das mulheres, sendo que 17% das mulheres amostradas não utilizam nenhum método anticoncepcional (TAB. 3).

Tabela 3 – Estatísticas descritivas da variável Método anticoncepcional

	Frequência	Percentual (%)
Nenhum	11	17
Camisinha	8	12
Salpingotripsia Bilateral	11	17
Anticoncepcional oral	35	53
Diu	1	2
Total	66	100

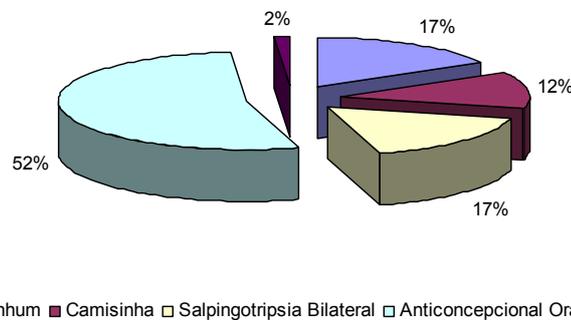


Gráfico 4: Frequências da variável Método Anticoncepcional
P-valor (teste qui-quadrado de proporções) < 0,001.

A diferença entre as proporções observadas é significativa, uma vez que o p-valor para o teste qui-quadrado de proporções foi inferior ao nível de significância (0,05) (GRÁF. 4).

Observa-se que 27% das mulheres amostradas possuem citologia NIC III e 27% citologia CLASSE II. Em menor proporção estão as mulheres que possuem citologia ASCUS, correspondendo a 8% do total da amostra (TAB. 4; GRÁF. 5).

Tabela 4 – Estatísticas descritivas da variável Citologia

	Frequência	Percentual (%)
NIC I	16	24
NIC II	9	14
NIC III	18	27
ASCUS	5	8
CLASSE II	18	27
Total	66	100

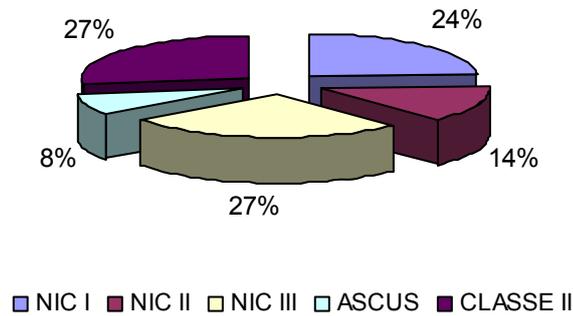


Gráfico 5: Frequências da variável Citologia
P-valor (teste qui-quadrado de proporções) = 0,033.

O p-valor para o teste qui-quadrado de proporções, menor que 0,05 (nível de significância) sugere que as proporções de mulheres em cada uma das classes de citologia se diferem significativamente.

Pode-se observar que dos 70 diagnósticos da biópsias, 35 (50%) são NIC II e 31 (44%) são NIC III. A diferença entre o número de diagnósticos iguais a NIC I, NIC II e NIC III é significativa, uma vez que o p-valor encontrado para o teste qui-quadrado de proporções é inferior ao nível de significância estabelecido (TAB. 5; GRÁF. 6).

Tabela 5 – Estatísticas descritivas da variável Biópsia

	Frequência	Percentual (%)
NIC I	4	6
NIC II	35	50
NIC III	31	44
Total	66	100

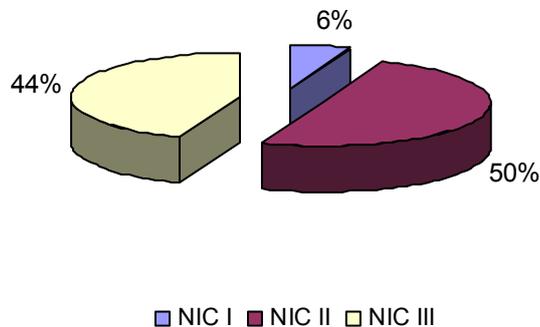


Gráfico 6: Frequências da variável Biópsia.
P-valor (teste qui-quadrado de proporções) < 0,001.

Com relação à cirurgia de alta frequência, nota-se que o número de diagnósticos NIC II foi semelhante ao número de diagnósticos NIC III. Pode-se

concluir que a diferença entre os dois grupos não é significativa, pois o p-valor encontrado para o teste qui-quadrado para proporções é superior a 0,05 (nível de significância) (TAB. 6; GRÁF. 7).

Tabela 6 – Estatísticas descritivas da variável Cirurgia de alta freqüência

	Freqüência	Percentual (%)
NIC II	30	45
NIC III	37	55
Total	66	100

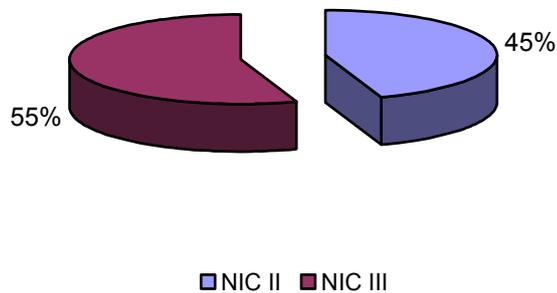


Gráfico 7: Frequências da variável Cirurgia de Alta Frequência.
P-valor (teste qui-quadrado de proporções) < 0,460.

Nota-se que das 66 mulheres amostradas, 21 (32%) possuem margem comprometida, enquanto 68% possuem margem livre. Essa diferença é significativa, pois o p-valor para o teste qui-quadrado para proporções foi inferior ao nível de significância (0,05) (TAB. 7; GRÁF. 8).

Tabela 7 – Estatísticas descritivas da variável Margem

	Freqüência	Percentual (%)
NIC II	44	67
NIC III	21	32
Total	66	100

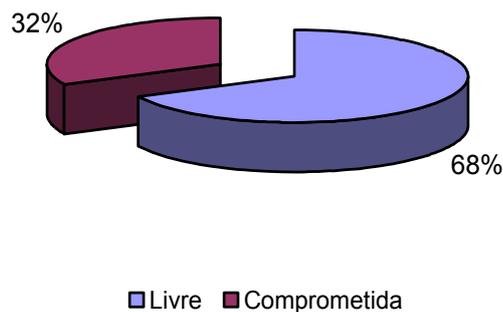


Gráfico 8: Frequências da variável Margem.
P-valor (teste qui-quadrado de proporções) < 0,001.

Pode-se notar que a diferença entre o número de mulheres que fumam e que não fumam é significativamente diferente, já que o p-valor para o teste qui-quadrado foi inferior a 0,05 (nível de significância). Nota-se que a maior parte das pessoas (91%) não usa tabaco e somente 9% são fumantes (TAB. 8; GRÁF. 9).

Tabela 8 – Estatísticas descritivas da variável Tabagismo

	Frequência	Percentual (%)
NIC II	60	91
NIC III	6	9
Total	66	100

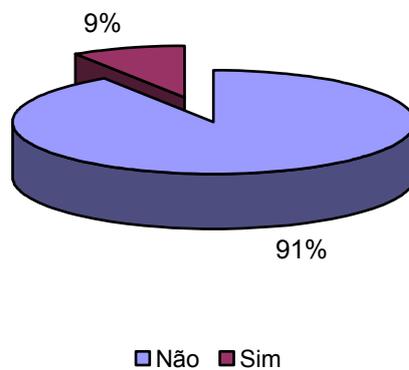


Gráfico 9: Frequências da variável Tabagismo.
P-valor (teste qui-quadrado de proporções) < 0,001.

5.1.1 Prevalência de recidiva nos 3º, 6º e 12º meses após a cirurgia

Pode-se perceber que a prevalência de Recidiva é maior no 6º mês após a cirurgia. No 3º mês, cerca de 14% das mulheres apresentam Recidiva, no 6º mês, 20% e no 12º mês, apenas 8% (TAB. 9).

Tabela 9 – Prevalência de recidiva nos diferentes tempos

Tempo	Prevalência (%)
3º mês	13,60
6º mês	19,70
12º mês	7,60

As prevalências são significativamente diferentes para cada um dos meses, uma vez que o p-valor para o teste qui-quadrado para proporções é menor que o nível de significância (GRÁF. 10).

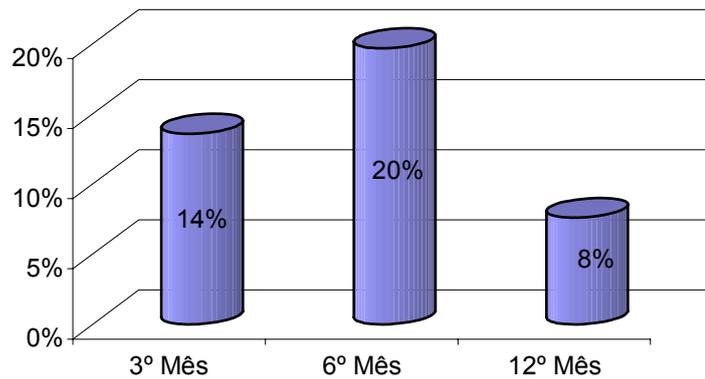


Gráfico 10: Prevalência de recidiva nos diferentes tempos.
P-valor (teste qui-quadrado de proporções) < 0,001.

5.1.2 Avaliação da eficácia

Nota-se pela Tabela 10 que a cirurgia foi eficaz em 66,7% dos casos. Isso porque, nesses casos, a mulher não apresentou recidiva no período de um ano após a cirurgia. Através do teste qui-quadrado para proporções verifica-se que a cirurgia é realmente eficaz, uma vez que a proporção de mulheres que tiveram recidiva e mulheres que não tiveram recidiva é significativamente diferente (p-valor menor que o nível de significância).

Tabela 10 – Verificação do percentual de recidiva

	Percentual (%)
Sim	66,7
Não	33,3
Total	100,0

P-valor (teste qui-quadrado para proporções) = 0,007.

5.1.3 Influência da margem na ocorrência de recidiva nos 3º, 6º e 12º meses após a cirurgia

O p-valor obtido para o teste qui-quadrado foi menor que o nível de significância. Dessa forma pode-se concluir que existe uma associação entre a margem e a ocorrência de recidiva no 3º mês. Nota-se que, das pessoas que

tiveram recidiva no 3º mês, cerca de 80% possuíam margem comprometida. Das pessoas que não tiveram recidiva, cerca de 80% possuíam margem livre (TAB. 11; GRÁF. 11).

Tabela 11 – Margem vs. Recidiva no 3º mês

	Margem		Total	
	Livre	Comprometida		
Recidiva no 3º mês	Não	4	14	56
	Sim	2	7	9
Total		44	21	65

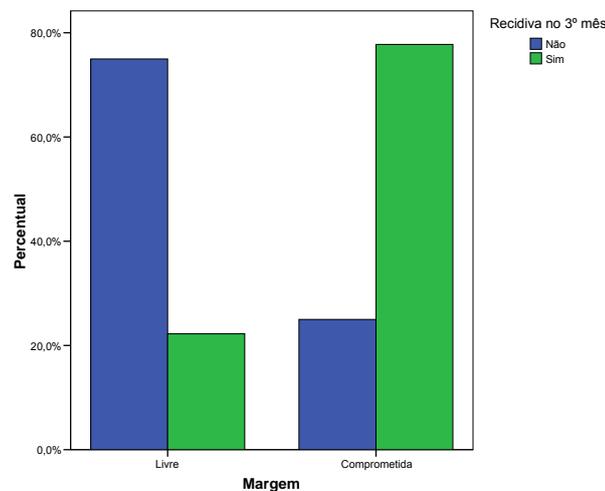


Gráfico 11: Margem vs Recidiva no 3º mês.
P-valor (teste qui-quadrado de Pearson) = 0,002.

Observa-se que o p-valor obtido para o teste de associação qui-quadrado é maior que o nível de significância, de forma que se pode concluir que não existe associação entre a margem e a ocorrência de recidiva no 6º mês. Tanto nos casos de mulheres que tiveram recidiva quanto nos casos de mulheres que não tiveram, a maior parte das mulheres (cerca de 70%) possui margem livre (TAB. 12; GRÁF. 12).

Tabela 12 – Margem vs. Recidiva no 6º mês

	Margem		Total	
	Livre	Comprometida		
Recidiva no 6º mês	Não	35	18	53
	Sim	9	3	12
Total		44	21	65

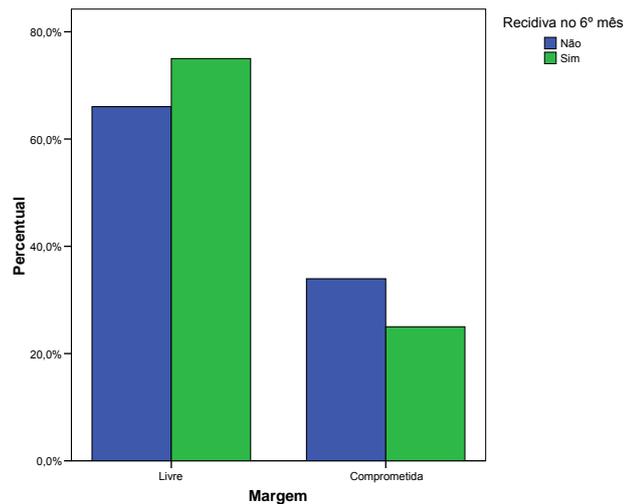


Gráfico 12: Margem vs Recidiva no 6º mês.
P-valor (teste qui-quadrado de Pearson) = 0,549.

O p-valor para o teste qui-quadrado foi superior ao nível de confiança. Dessa forma, pode-se dizer que a variável Margem não parece estar associada com a ocorrência de recidiva no 12º mês (TAB. 13; GRÁF. 13).

Tabela 13 – Margem vs. Recidiva no 12º mês

	Margem		Total	
	Livre	Comprometida		
Recidiva no 12º mês	Não	35	18	53
	Sim	9	3	12
Total		44	21	65

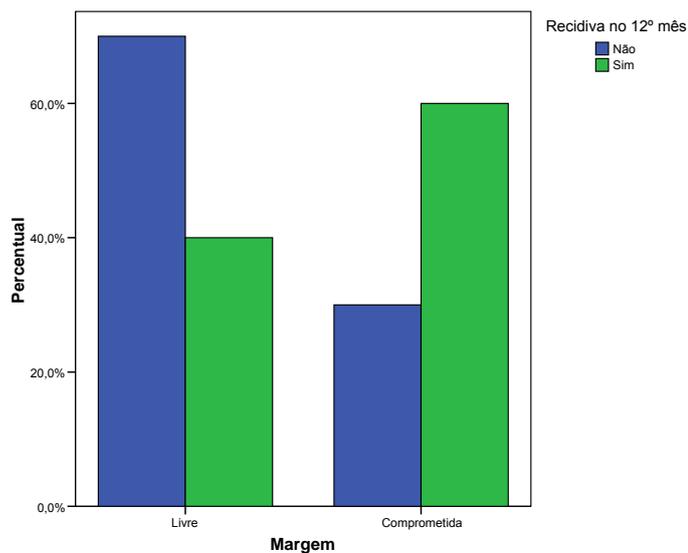


Gráfico 13: Margem vs Recidiva no 12º mês.
P-valor (teste qui-quadrado de Pearson) = 0,168.

5.1.4 Influência da idade na ocorrência de recidiva

A idade parece se diferenciar de acordo com a ocorrência de recidiva. O p-valor para o teste de Mann-Whitney indica que existe diferença no comportamento da variável Idade em mulheres que tiveram e que não tiveram recidiva. As mulheres que tiveram recidiva parecem ter uma distribuição de idade superior (GRÁF. 14).

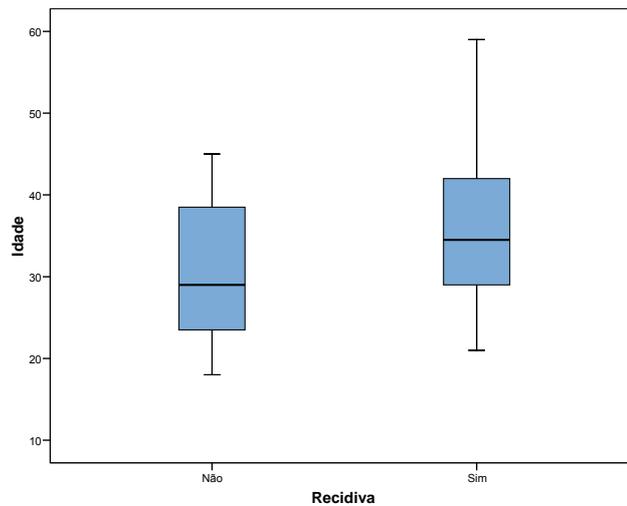


Gráfico 14: BloxPlot - Idade vs Recidiva.
P-valor (teste Mann-Whitney) = 0,013.

5.1.5 Associação entre a ocorrência de recidiva e fatores de risco

Observa-se que a ocorrência de recidiva não depende do tabagismo. Isso porque o p-valor encontrado para o teste qui-quadrado de Pearson foi superior ao nível de significância adotado (0,05) (TAB. 14; GRÁF. 15).

Tabela 14 – Ocorrência de Recidiva vs. Tabagismo

	Recidiva		Total
	Não	Sim	
Tabagismo	Não 41	19	60
	Sim 13	3	6
Total	44	22	66

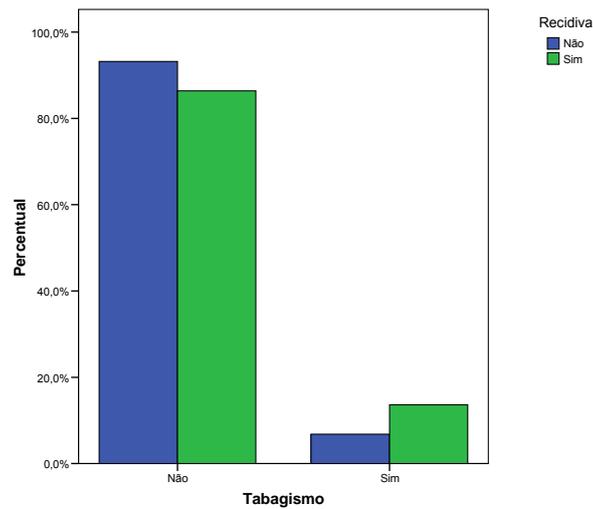


Gráfico 15: Ocorrência de Recidiva vs Tabagismo.
P-valor (teste qui-quadrado de pearson) = 0,361.

Nota-se que dentre as mulheres que não tiveram recidiva, a maior parte (cerca de 70%) possui margem livre. No entanto, o p-valor para o teste qui-quadrado, maior que o nível de significância, dá evidências de que não existe associação entre o tipo de margem e a ocorrência de Recidiva (TAB. 15; GRÁF. 16).

Tabela 15 – Ocorrência de Recidiva vs. Margem

	Recidiva		Total
	Não	Sim	
Margem Livre	33	11	44
Margem Comprometida	11	10	21
Total	44	22	66

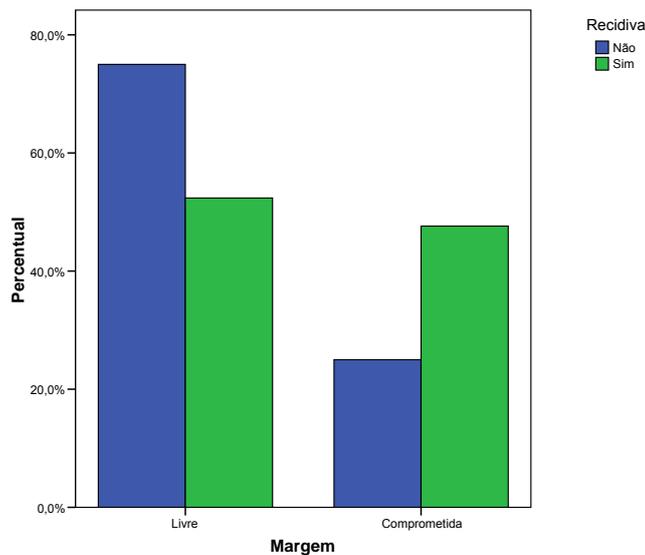


Gráfico 16: Ocorrência de Recidiva vs Margem.
P-valor (teste qui-quadrado de pearson) = 0,068.

Com relação ao uso de anticoncepcional, nota-se que para todos os métodos analisados, a proporção de mulheres que tiveram e que não tiveram recidiva parece ser semelhante. O p-valor para o teste qui-quadrado de pearson, maior que 0,05 (nível de confiança), evidencia que o método anticoncepcional utilizado não influencia na ocorrência de recidiva (TAB. 16; GRÁF. 17).

Tabela 16 – Ocorrência de Recidiva vs. Método anticoncepcional

	Recidiva		Total	
	Não	Sim		
Método anticoncepcional	Nenhum	7	4	11
	Camisinha	7	1	8
	Salpingotripsia Bilateral	5	6	11
	Anticoncepcional oral	25	10	35
	DIU	-	1	1
Total	44	22	66	

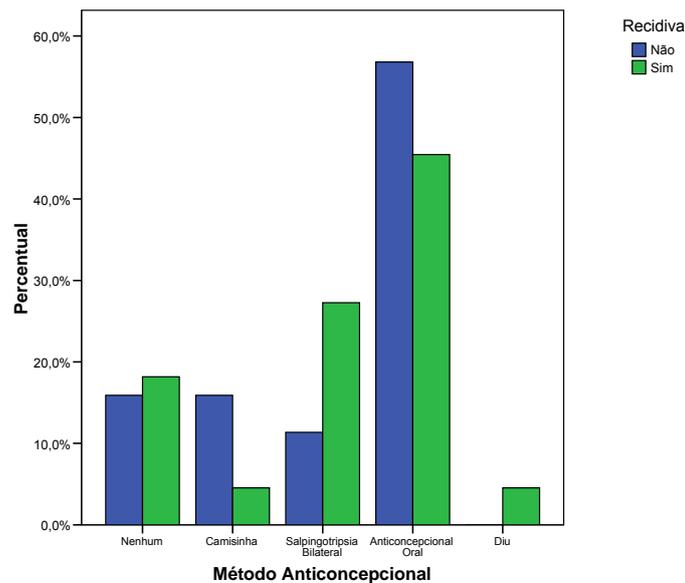


Gráfico 17: Ocorrência de Recidiva vs Método anticoncepcional.
P-valor (teste qui-quadrado de pearson) = 0,185.

5.1.6 Regressão logística

Com base nos testes de associação da variável resposta Recidiva com as demais variáveis estudadas, foram pré-selecionadas as variáveis que deveriam compor a Regressão Logística. Tais variáveis foram Idade, que apresentou associação significativa com a ocorrência de recidiva, e Margem, que apesar de não

ter apresentado uma associação significativa, apresentou um p-valor próximo ao nível de confiança.

Além das variáveis, isoladamente, foi testada a significância da interação das variáveis. A seleção final das variáveis para o modelo foi feita através do método *stepwise backward*. A importância das variáveis para o modelo em cada etapa do *stepwise* foi verificada através do teste de Wald.

Para a variável categórica *margem*, foi escolhida como referência a categoria *margem livre*.

Dessa forma o modelo escolhido é:

$$\theta(X) = \frac{\exp(-2,63 + 0,04Idade * margem)}{1 + \exp(-2,63 + 0,04Idade * margem)} \quad (5)$$

$$Logito = -2,63 + 0,04Idade * margem$$

Onde $\theta(X)$ corresponde à probabilidade de que a paciente tenha recidiva.

Para avaliar a qualidade do ajuste do modelo, utilizou-se o teste de Hosmer-Lemeshow, já que existem co-variáveis contínuas no modelo.

Assim, testamos as hipóteses:

$$\begin{cases} H_0 : \text{O modelo está bem ajustado} \\ H_a : \text{O modelo não está bem ajustado} \end{cases}$$

Como se pode verificar na Tabela 17, o p-valor=0,986, há evidências de que o modelo está bem ajustado.

Tabela 17 – Teste de Hosmer Lemeshow

Qui-Quadrado	G.L.	P-valor
1,81	8	0,986

A Tabela 18 mostra as variáveis selecionadas para o modelo, bem como o coeficiente estimado para cada uma das variáveis (β). O valor de $\text{Exp}(\beta)$ corresponde à razão de chances de cada variável, que corresponde à influência de cada uma das variáveis do modelo na ocorrência de recidiva.

Tabela 18 – Variáveis selecionadas para regressão logística

	β	Exp(β)	Intervalo de 95% de confiança para EXP(β)	
			Inferior	Superior
Idade*Margem	0,04	1,04	1,01	1,08
Constante	-2,63	0,07		

A interpretação da razão de chances leva às seguintes conclusões:

- a) as mulheres que têm margem livre possuem 93% a menos de chance de apresentar recidiva no período de um ano;
- b) para mulheres com margem comprometida, a chance de ter recidiva aumenta em 4% com o aumento de um ano na idade da paciente.

5.2 Discussão

A menor e maior idade da amostra foram, respectivamente, 18 e 59 anos, sendo que a média de idade foi de 31,84 anos. Contudo, observou-se maior frequência entre as mulheres com idades entre 20 e 30 anos. A faixa etária entre os 20 e 29 anos é citada como a de maior incidência nas estatísticas nacionais, sendo o resultado obtido na pesquisa consistente com tais dados (BRASIL, 2007).

Foi observado neste estudo que a ocorrência de recidiva aumenta com a idade, porém, não sofreu influência do tabagismo ou do uso de anticoncepcional. Previamente, Sarian (2003) observou associação entre ter mais de 40 anos e maior frequência de recidiva da NIC de alto grau aos seis meses, contudo, não relatou a influência do tabagismo.

Outro aspecto a ser considerado é em relação ao estudo histopatológico. Em nossa pesquisa, o dano térmico da amostra ocorreu na maioria dos casos, também sendo insignificante com relação à análise histopatológica. Essa constatação é consistente com o estudo de Taha et al. (2001), os quais relataram que em espécimes obtidos de pacientes submetidas à CAF o dano térmico ocorria em todos os casos, sendo insignificante em 91,0% das vezes, permitindo, assim, a correta avaliação tecidual.

Em nosso estudo existiu associação entre margem e a ocorrência de recidiva apenas no terceiro mês de seguimento, sendo que aos seis e 12 meses tal

associação não ocorreu. Foi constatado também que as mulheres que têm margem livre possuem 93% a menos de chance de apresentar recidiva no período de um ano. Resultado semelhante foi relatado por Baldauf et al. (1997) que referem que mulheres cujo resultado do espécime cirúrgico apresentou neoplasia intra-epitelial cervical foram consideradas tratadas quando as margens estavam livres, embora cerca de 8,0% apresentassem doença residual quando submetidas a um novo procedimento e cerca de 4,0% a 17,0% recidivassem durante o período de acompanhamento. Quando as margens do espécime estão comprometidas a conduta posterior é controversa, visto que 70,0% das mulheres não têm doença residual na peça cirúrgica do segundo procedimento. Atualmente, a maioria dos autores concorda que a excisão incompleta da NIC, após uma excisão com alça larga da zona de transformação, merece um seguimento cuidadoso, mas não o re-tratamento. Em concordância com os nossos achados estão os relatados por Sarian (2003), que já havia encontrado semelhante associação em relação aos seis e 12 meses do acompanhamento, sendo que o comprometimento das margens não mostrou associação com a frequência das recidivas.

Em relação às complicações da CAF, observamos um baixo índice, pois apenas duas mulheres apresentaram sangramento no local da excisão cirúrgica e uma apresentou infecção. Este achado é compatível com a observação de Pascotini e Traiman (2001) que identificaram 0,90% de sangramento e infecção pós-cone na avaliação de 117 pacientes submetidas à CAF. Martin-Hirsch, Paraskevidis e Kitchener (2006) consideraram a CAF como um método eficaz e de baixa morbidade para o tratamento dessas lesões.

É importante ressaltar que as pacientes devem ser orientadas a não abandonar o seguimento pós-cirúrgico, uma vez que o primeiro procedimento não garante a cura e, conseqüentemente, as lesões poderão evoluir para o câncer invasor. Murta et al. (1999) registraram a ocorrência de doença residual em 16,5% das pacientes que mantiveram o acompanhamento citológico. Pascotini e Traiman (2001) registraram um índice de recidiva de 10,25% e de persistência da doença de 16%, não relacionadas ao comprometimento de margens e de extensão intraglandular.

O diagnóstico e tratamento de lesões intra-epiteliais cervicais são de fundamental importância, já que se pode impedir sua evolução para carcinoma invasor. A citologia oncológica e a colposcopia permitem fazer diagnósticos e

abordagens precoces. Essas lesões podem apresentar diversos aspectos evolutivos, que persistem após vários tratamentos. Muitas vezes, o profissional tem um sentimento de impotência após a realização dos tratamentos, pois fica inviável a repetição de procedimentos sobre o colo uterino.

Convém ressaltar que o objetivo do estudo foi a avaliação da técnica cirúrgica, porém, o fato de a maior parte das pacientes não realizar o acompanhamento de forma correta pode reduzir a vantagem identificada. Entretanto, o acompanhamento adequado poderá elevar a sua eficiência, o que beneficiará substancialmente as mulheres que se encontrem na faixa etária de risco.

Diante dos resultados obtidos na pesquisa considera-se oportuna a recomendação para a elaboração de uma campanha de conscientização dirigida às mulheres, de todas as faixas etárias, em relação à necessidade do acompanhamento após o tratamento, explicitando, inclusive, os riscos de recidivas.

Recomenda-se, ainda, a realização de novos estudos com acompanhamento em períodos mais longos para se verificar a eficácia, o nível de segurança e confiabilidade oferecido pela cirurgia de alta frequência (CAF) em períodos superiores a 12 meses.

6 CONCLUSÃO

A pesquisa realizada permitiu se verificar que a cirurgia de alta frequência (CAF), como tratamento primário para lesões de alto grau, apresentou eficácia de 66,7 % no período de 12 meses.

REFERÊNCIAS

- ACLADIOUS, N. N.; SUTTON, C.; MANDALL, D.; HOPPKINS, R.; ZAKLAMA, M.; KIRTCHENER, H. Persistent human papillomavirus infection and smoking increase risk of failure of treatment of cervical intraepithelial neoplasia (CIN). **Inf S Cancer**, n. 98, p. 435-439, 2002.
- ALES, M. C.; CASTRO, E. M. L. Conduta nas displasias e no carcinoma *in situ* do colo uterino. **Femina**, v. 15, p. 715-718, 1987.
- BALDAUF, J. J.; DREYFUS, M.; RITTER, J.; PHILIPPE, E. An analysis of the factors involved in the diagnostic accuracy of colposcopically directed biopsy. **Acta Obstet Gynecol Scand**, n. 76, p. 468-473, 1997.
- BANDIERAMONTE, G. et al. Laser conization assisted by crypt visualization for cervical intraepithelial neoplasia. London: **Obstet Gynecol**, London, n. 91, p. 263-269, 1998.
- BOYES, D. A.; WORTH, A. J.; FIDLER, H. K. The results of treatment of 4389 cases of preclinical cervical squamous carcinoma. **J Obstet Gynecol Br Commonw**, v. 77, p. 769-780, 1970.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância (Conprev). **Falando sobre Câncer do colo do útero**. Rio de Janeiro: MS/INCA, 2002.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero e de Mama – Viva Mulher**. 1996-2007. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde/INCA, 2007.
- CARTIER, I.; RICHART, R.; WRIGHT JR., T. The evolution of loop Diathermy in cervical diseases. In: **PRENDIVILLE, W** (ed.). Large Loop Excision of The Transformation Zone. A practical guide to LLETZZ. London: Chapman & Hall Medical, 1993. p.25-32.
- CARVALHO, G. **Citologia do trato genital feminino**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 1993.
- CHAVES, E. Lesões precursoras do câncer do colo do útero. **J. Bras. Ginecol.**, v. 96, n. 6, p. 253-257, jun. 1996.

DEAN, A.G. et al. **Epi Info, version 6, 04**: a word processing, database, and statistics program for public health on microcomputers, CDC and Prevention. Genebra: WHO, 1996.

DEMOPOULOS, R.; HOROWITZ, L.E.; VAMVAKAS, E.C. Endocervical gland involvement by cervical intraepithelial neoplasia grade III: predicte value for residual and/or recurrent disease. **Cancer**, New York, p. 1932-1936, 1991.

DUGGAN, B. D. et al. Cold-knife conization versus conization by the loop electrosurgical excision procedure: a randomized, prospective study. **Am J Obstet Gynecol**, Los Angeles, n. 180, p. 276-282, 1999

EDUARDO, A. M.; DINH, T. V.; HANNIGAN, E. V.; YANDELL, R. B.; SCHINADIG, V. J. Outpatient loop eletrosurgical excision procedure for cervical intraepithelial neoplasia. Can it replace cold knife conization? **J Reprod Med**, n. 41, p. 729-732, 1996.

FERREIRA, M. S. C.; RIBALTA, J. C. L.; FOCCHI, J.; TAHA, S. A.; STÁVALE, J. N.; LINHARES, E. R. C.; BACARAT, E. C. Valor do dilatador higroscópico para visualização do canal endocervical na conização com cirurgia de alta freqüência. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 26, n. 3, p. 213-219, 2004.

FLANNELL, Y.; LANGHAN, H.; JANDIAL, L.; MANA, E.; CAMPBELL, M.; KITCHENER, H. A study of treatment failures following large loop excision of the transformation zone for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. **Br J Obstet Gynecol**, v. 104, n. 7, p. 18-22, 1997.

FLÓREZ, M.; BUENO, S.; PORRAS, G. M.; PÉREZ, C.; PACHÓN, A. Displasia residual post-conización lletz: análises de uma série de casos. **Repertório de Medicina y Cirugía**, v. 11, n. 3, 2002. Disponível em: <http://www.medilegis.com/BancoConocimiento/R/RepertorioV11-No3_Art-orig4/Art_original4.htm>. Acesso em: 1 set. 2007.

FOCCHI, José. Lesões precursoras do câncer do colo do útero – diagnóstico e tratamento. **J Bras Ginecol**, v. 97, p. 299-303, 1987.

FRUTCHER, R.G. et al. Multiple recurrences of cervical intraepithelial neoplasia in women with the human immunodeficiency virus. New York: **Obstet Gynecol**, v. 87, n. 3, p. 338-344, 1996.

GARDEIL, F.; BARRY-WALSH, C.; PRENDIVILLE, W.; CLINCH, J.; TURNER, M. J. Persistent intraepithelial neoplasia after excision for cervical intraepithelial neoplasia grade III. **Obstet Gynecol**, v. 89, p. 419-422, 1997.

GIRARDI, F.; HEYDARFADAI, M.; KOROSCHETZ, F.; PICKEL, H.; WINTER, R. Cold-knife conization versus loop excision: histopathologic and clinical results of a randomized trial. **Gynecol Oncol**, n. 55, p. 368-370, 1994.

GONZALEZ, D.I. et al. Recurrence of dysplasia after loop electrosurgical escisión procedures with long-term follow up. Saint Louis: **Am J Obstet Gynecol**, n. 184, p. 315-321, 2001.

ICHALKIEWICZ, W., PRZYBORA, L. A., SIMM, S. Recurrence and therapeutic problems in cervical dysplasia and in situ cancer. **Cancer**, v. 16, n. 9, p. 1212-1221, sept. 1963.

LEITZKE, G. L.F., Otaviano Alves de. Lesões precursoras do câncer de colo do útero: diagnóstico e tratamento. **J Bras Ginecol**, v. 97, n. 6, p. 299-303, 1987.

LIMA, M. I. M. **Incidência da recidiva de lesões intra-epiteliais cervicais após conização por Cirurgia de Alta Frequência em portadoras e não portadoras do vírus da Imunodeficiência Humana**. Tese (Doutorado em Medicina) - Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2004.

MARTIN-HIRSH, P. L.; PARASKEVAIDIS, E.; KITCHENER, H. **Surgical treatment of cervical intraepithelial neoplasia (CIN)**. Oxford: Update Software, 1998. (The Cochrane Library, Issue 4).

MARTIN-HIRSCH, P.L.; PARASKEVAIDIS, E.; KITCHENER, H. **Surgery for cervical intraepithelial neoplasia**. (Cochrane Review). Oxford: Update Software; 1999. (The Cochrane Library, Issue 2).

MARTIN-HIRSCH, P.L.; PARASKEVAIDIS, E.; KITCHENER, H. **Surgery for cervical intraepithelial neoplasia**. Oxford: The Cochrane Database of Systematic Reviews, 2006. (The Cochrane Library, Issue 4).

MARTINS, N. V. Neoplasia intra-epiteliais cervical. In: ABRÃO, F. S. **Tratado de oncologia genital e mamária**. São Paulo: Roca, 1995.

MILOJKOVIC, M. Residual and recurrent lesions after conization for cervical intraepithelial neoplasia grade III. **Int J Gynecol Obstet**, New York, n. 76, p. 49-53, 2002.

MOHAMED-NOOR, K.; QUINN, M. A.; TAN, J. Outcomes after surgical cold Knife conization with complete and incomplete excision of abnormal epithelium a review of 699 cases. **Gynecol Oncol**, n. 67, p. 34-38, 1997.

MUNOZ, N.; BOSH, F. X.; DE SANJOSÉ, S.; HERRERO, R.; CASTELLSAGUE, X.; SHAH, K. V. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. **N Engl J. Med**, n. 348, p. 518-527, 2003.

MURTA, E. F. C. et al. Importance of surgical margins in conization for cervical intraepithelial neoplasia grade III. **Arch Gynecol Obstet**, Uberaba, n. 263, p. 42-44, 1999.

PALEFSKY, J. Human papillomavirus infection among HIV-infected individuals. **Clin North Am**, San Francisco, v. 5, n. 2, p. 357-367, 1991.

PASCOTINI, C. M. S. **Cirurgia de Alta Frequência em Lesões Intra-Epiteliais de Alto Grau do Colo Uterino**. Dissertação (Mestrado em Ginecologia) - Faculdade de Medicina de Botucatu, Botucatu/SP, UNESP, 2000.

PASCOTINI, C. M. S.; TRAIMAN, P. Cirurgia de Alta Frequência em Lesões Intra-epiteliais de Alto Grau do Colo Uterino. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, Rio de Janeiro, v. 23, n. 10, nov./dez. 2001.

PINOTTI, J. A. Experiência crítica del programa de control de cancer cérvico-uterino de Campinas. **Est Obstet Ginecol**, v. 34, p. 554, 1975.

PRENDIVILLE, W.; CULLIMORE, J.; NORMAN, S. Large Loop Excision of the Transformation Zone (LLETZ). A New Method of management for women with cervical intraepithelial neoplasia. **British Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 96, p. 1054-1060, 1989.

PRENDIVILLE, W. Large Loop Excision of the Tranformation Zone. **Clin Obstet Gynecol.**, v. 38, n. 3, p. 622-639, 1995.

REAGAN, J. W.; HICKS, D. J.; SCOTT, R. B. Atypical hyperplasia of uterine cervix, **Cancer**, v. 8, p. 42-52, 1955.

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

SALVATORE, C. A. **Pré-câncer em ginecologia**. São Paulo: Manole, 1981.

SARIAN, Luis Otávio Zanatta. **Variação na detecção do DNA-HPV de alto risco oncogênico no seguimento de mulheres portadoras de neoplasia intra-epitelial cervical tratadas com conização por alça diatérmica**. Dissertação (Mestrado em

Tocoginecologia) - Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo, 2003.

SANKARANARAVANAN, R.; RAMANI, S. W. (Ed.). **A practical manual on visual screening for cervical neoplasia**. 2003. Disponível em: <<http://screening.iarc.fr/colpoforeword.php?lang=4>>. Acesso em: 15 fev. 2007.

SELLORS, J. W.; SANKARANARAVANAN, R. (Ed.). **Intraepithelial Neoplasia. A Beginner's Manual**. Lyon, 2003/4. Disponível em: <<http://screening.iarc.fr/colpoforeword.php?lang=4>>. Acesso em: 15 fev. 2007.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA. **Manual de normas e rotinas em patologia do trato genital inferior e colposcopia**. Rio de Janeiro, 2005.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA DO TRATO INERIOR E COLPOSCOPIA/MINISTÉRIO DA SAÚDE (SBPTGI/MS). **Recomendações para o Programa Nacional de Combate ao Câncer do Colo do Útero**. Brasília: Ministério da Saúde, 1998.

SOPENA, B. Surveillance et traitement des néoplasies intra-épithéliales du col utérin (tendances actuelles). **Ann Pathol**, v. 16, n. 5, p. 356-363, 1996.

SOTLAR, K. et al. Detection of human papillomavirus type 16 E6/E7 oncogene transcripts in dysplastic and nondysplastic cervical scrape nested RT-PCR. **Gynecol Oncol**, Tübingen (Alemanha), v. 69, n. 2, p. 114-121, 1998.

SOUEN, J. Avaliação da experiência na prevenção do câncer cérvico-uterino. **Arq Oncol**, v. 17, p. 67-68, 1976a.

SOUEN, J. Avaliação do tratamento do carcinoma "in situ" e da displasia agravada da cérvix. **Arq Oncol**, v. 18, p. 67-68, 1976b.

SOUEN, J. Conduta no carcinoma do colo do útero: Clínica ginecológica da FMUSP. **Ginecol Obstet Bras**, v. 8, p. 121-124, 1989.

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

TEIXEIRA, L. C., ZEFERINO, L. C. Câncer Cervical: epidemiologia, metodologia diagnóstica, programa de controle e tratamento. In: PINOTTI, J. A., TEIXEIRA, L.C. **Oncologia ginecológica e mamária**. São Paulo: Unicamp, 1988.

TIZZOT, E. L. A. **O papiloma vírus humano como fator preditivo da recorrência das alterações citológicas do colo uterino após a cirurgia de alta frequência**. Tese (Doutorado em Clínica Cirúrgica) - Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2005.

TOGNINI, P. H. F. Carcinoma in situ do colo uterino. **J Brás Ginec**, v. 98, n. 6, p. 325-328, 1988.

VIEIRA, C. Amputação alargada de colo do útero na terapêutica do carcinoma “in situ” cérvico-uterino. **Ginecol Obstet Bras**, v. 6, p. 335, 1983.

WIELAND, U.; PFIESTER, H. Papillomavirus em patologia humana: epidemiologia, patogênese e papel oncogênico. In: GROSS, G.; BARRASO, R. **Infecções por papilomavírus humano**. Atlas Clínico de HPV. Trad.: Maria Alice Guimarães. Porto Alegre: Artes Médicas Sul, 1999.

WRIGHT, T. C. et al. Cervical intraepithelial neoplasia in women with the human immunodeficiency virus: outcome after loop electrosurgical excision. **Gynecol Oncol**, New York, v. 55, n. 2, p. 253-258, 1994.

ANEXO A - Formulário de pesquisa**FORMULÁRIO DE PESQUISA**

NÚMERO:

DATA:

IDENTIFICAÇÃO:

NOME:

ENDEREÇO:

Idade:

Estado Civil:

1- () solteira 2- () casada 3 – () viúva 4 –() outro

Resultado de biópsia:

1- () NIC I 2- () NIC II 3 – () NIC III 4 – () cervicite com HPV

Uso de medicamentos:

1- () sim 2- () não

Início de atividade sexual: -----anos

Número de Parceiros-----

Vida sexual ativa

1- () sim 2 – () não

Gesta-----Para-----Aborto-----

Citologia DATA: / /

- 1- () Dentro dos limites da normalidade
- 2- () Mudanças reativas ou reparativas
- 3- () Anormalidades em células epiteliais (ASCUS)
 - Lesão intra – epitelial de baixo grau – NIC I
 - Lesão intra – epitelial de alto grau –NIC II
 - Lesão intra – epitelial de alto grau – NIC III
- 4- () Carcinoma de células escamosas
- 5- () Adenocarcinoma

Colposcopia: Data:

- 1- () Achados colposcópicos normais
- 2- () Achados colposcópicos anormais: Grau I, Grau II
- 3- () Suspeita de carcinoma invasor
- 4- () Colposcopia insatisfatória
- 5- () Miscelânea

Biópsia Data:

- 1- () Cervicite com HPV

- 2- () NIC I
- 3- () NIC II
- 4- () NIC III

CAF: Data:

- 1- () Cervicite com HPV
- 2- () NIC I
- 3- () NIC II
- 4- () NIC III
- 5- () Câncer microinvasor
- 6- () Câncer invasor

HPV

- 1- () sim 2- () não

Margem:

- 1- () Livre 2- () Comprometida 3- () Não avaliada

Ocupação Glandular:

- 1- () sim 2- () não

ANEXO B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO PARA PARTICIPAÇÃO EM PESQUISA CONFORME RESOLUÇÃO NÚMERO 196 DE 10/10/1996 DO CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE

Título: Controle de pacientes submetidas à **cirurgia** de alta freqüência no colo uterino após um ano.

Coordenador do Projeto: Prof. João Lúcio dos Santos Júnior

Introdução: Antes de aceitar participar desta pesquisa é necessário que você leia e compreenda a explicação a seguir sobre os procedimentos propostos. Este termo esclarece o objetivo, a justificativa, os procedimentos, benefícios, riscos, o direito de sair da pesquisa e cuidados médicos durante o estudo. Nenhuma promessa ou garantia pode ser feita sobre os resultados da pesquisa. Se você não for honesto em relação as suas respostas, você poderá prejudicar o estudo.

Objetivos: Avaliar o **colo uterino** no **período de três, seis e 12 meses** após a realização de cirurgia de alta freqüência para **verificar a possível** persistência de lesões de alto grau após o tratamento.

Justificativa: Existem poucos estudos científicos sobre este tema em nosso meio. Assim esta pesquisa poderá contribuir para um melhor conhecimento das lesões intra-epiteliais cervicais em nossa população.

Procedimentos: Inicialmente você responderá algumas perguntas sobre sua saúde anterior e atual. Em seguida, será submetida a um exame colposcópico, durante o qual **será realizada** biópsia do colo uterino. O material será enviado para o laboratório para a realização de estudo histológico. Caso o resultado indique lesões cervicais de alto grau, você será **submetida à cirurgia** de alta freqüência sob anestesia local, ambulatorialmente. O material obtido também será enviado para o mesmo laboratório. Todos os resultados de exames que estiverem prontos estarão à sua disposição a qualquer momento da pesquisa. Não haverá nenhum custo para você com a sua inclusão neste estudo. Você não receberá qualquer remuneração pela participação na pesquisa.

Desconforto e risco: O desconforto destes procedimentos será discreto, semelhante àquele que ocorre em qualquer exame ginecológico. Quanto aos riscos, da mesma maneira, eles serão mínimos, e as precauções e medidas de biosegurança serão seguidas.

Benefícios: Sua participação irá contribuir para uma melhor compreensão dos fatores relacionados às **lesões** de colo em nossa população. Por outro lado, este estudo poderá ajudar no diagnóstico e tratamento do seu problema específico.

Assistência Médica: Estará garantido o seu atendimento médico, participando ou não desta pesquisa.

Sigilo: Todas as informações que você fornecer ou qualquer resultado de seus exames serão confidenciais. Terão acesso apenas o seu médico assistente, os pesquisadores e o Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG. Após a computação dos dados do estudo, o seu nome não aparecerá, pois haverá um código numérico. Qualquer publicação dos dados não o identificará.

Desligamento: A qualquer momento da pesquisa você poderá se desligar, sem prejuízo do seu acompanhamento médico. Solicitamos apenas que nos comunique.

Contato com o pesquisador: Poderá ser feito pelo telefone 8829 7268. Em caso de dúvidas sobre os seus direitos como paciente de pesquisa, você poderá ligar para o Presidente do Comitê de ética em Pesquisa da UFMG no número 3248-9364.

Consentimento: Li e entendi as informações acima. Tive oportunidade de fazer perguntas e todas as minhas dúvidas foram respondidas. Estou participando voluntariamente desta pesquisa, até que eu decida o contrário.

Belo Horizonte, de de 200

Nome do paciente:

Idade: Endereço:

Testemunhas:

Nome:

RG:

Endereço:

Nome:

RG:

Endereço:

ANEXO C – Pacientes que participaram da pesquisa, margens, seguimento em três, seis e 12 meses

Paciente	Idade	Paridade	MAC	Tabagismo	Citologia	Biópsia	CAF	Margem	3 meses	6 meses	12 meses
1	31	0	NENHUM	0	NIC I	NIC III	NIC III	LIVRE	0	1	1
2	35	2	CONDOM	0	NIC II	NIC III	NIC III	COMPROM.	0	1	1
3	39	3	STB	0	CLASSE II	NICII	NICIII	LIVRE	0	0	0
4	28	0	CONDOM	0	CLASSE II	NIC III	NIC III	LIVRE	0	0	0
5	29	5	NENHUM	0	NIC I	NIC III	NIC III	LIVRE	0	0	0
6	29	2	ACO	0	NIC III	NICII/III	NIC III	LIVRE	0	0	0
7	21	1	ACO	1	ASCUS	NIC II	NIC II E III	LIVRE	0	1	0
8	22	0	NENHUM	0	CLASSE II	NIC III	NIC III	LIVRE	0	0	0
9	39	1	NENHUM	0	NIC III	NIC III	NIC III	LIVRE	0	0	0
10	40	5	STB	0	NIC III	NICIII	NIC III	COMPROM.	0	0	1
11	27	2	CONDOM	1	NIC I	NIC II	NIC III	LIVRE	0	0	0
12	31	2	ACO	0	NIC I	NIC III	NIC III	COMPROM.	0	0	0
13	41	4	STB	0	NIC III	NIC III	NIC III	LIVRE	0	0	0
14	39	2	ACO	0	NIC III	NIC II	NIC II	COMPROM.	0	0	0
15	44	0	ACO	1	CLASSE II	NIC II	NIC II	LIVRE	0	0	0
16	27	1	ACO	0	CLASSE II	NIC I	NIC II	LIVRE	1	0	0
17	22	1	ACO	0	CLASSE II	NIC III	NIC III	LIVRE	0	0	0
18	29	2	ACO	0	ASCUS	NIC II	NIC II	LIVRE	0	0	0
19	23	0	ACO	0	CLASSE II	NIC II	NIC II	LIVRE	0	0	0
20	27	1	ACO	0	ASCUS	NIC II	NIC II	LIVRE	0	0	0
21	24	0	ACO	0	NIC I	NIC II	NIC II	COMPROM.	0	0	0
22	44	8	NENHUM	1	CLASSE II	NIC II	NIC II	COMPROM.	1	0	0
23	34	3	STB	0	NIC III	NIC II	NIC III	LIVRE	0	0	0
24	43	3	ACO	0	CLASSE II	NIC II	NIC II	LIVRE	0	0	0
25	23	1	ACO	0	CLASSE II	NIC II	NIC II	COMPROM.	1	0	0
26	31	3	DIU	0	ASCUS	NIC II	NIC II	COMPROM.	1	0	0
27	29	5	ACO	0	NIC II	NIC II	NIC II	LIVRE	0	0	0
28	29	2	ACO	0	NIC II	NIC I	NIC II	LIVRE	0	0	0
29	25	0	ACO	0	NIC II	NIC III	NIC III	COMPROM.	0	1	0
30	18	0	CONDOM	0	CLASSE II	NIC II	NIC II	COMPROM.	0	0	0
31	42	6	STB	0	NIC I	NIC II	NIC II	LIVRE	0	1	0
32	25	0	ACO	0	CLASSE II	NICII	NIC II	LIVRE	0	0	0
33	20	2	ACO	0	NIC I	NIC II	NIC II	LIVRE	0	0	0
34	23	0	NENHUM	0	NIC II	NIC II	NIC II	LIVRE	0	0	0
35	30	3	ACO	0	CLASSE II	NIC III	NIC III	COMPROM.	0	0	0
36	40	2	ACO	0	CLASSE II	NIC III	NIC III	LIVRE	0	0	0
37	27	1	ACO	0	NIC I	NIC II	NIC II	COMPROM.	0	0	0
38	22	1	ACO	0	NIC I	NIC II	NIC II	LIVRE	0	0	0
39	44	4	STB	0	NIC III	NIC III	NIC III	LIVRE	0	1	0
40	59	6	STB	0	NIC I	NIC I / II	NIC III	COMPROM.	1	1	1
41	43	8	STB	0	NIC II	NIC III	NIC III	COMPROM.	0	0	0
42	34	3	NENHUM	0	NIC III	NIC III	NIC III	COMPROM.	1	0	0
43	40	1	ACO	0	NIC III	NIC III	NIC III	LIVRE	0	1	0
44	52	10	NENHUM	1	NIC III	NIC III	NIC III	LIVRE	0	1	1
45	26	2	ACO	0	NIC I	NIC II	NIC II	LIVRE	0	1	0
46	35	4	STB	0	NIC I	NIC III	NIC III	LIVRE	0	1	0
47	40	6	NENHUM	0	NIC II	NIC II	NIC III	LIVRE	0	0	0
48	31	5	STB	0	CLASSE II	NIC III	NIC III	INC	0	1	0
49	30	6	CONDOM	0	NIC III	NIC II/NIC III	NIC III	COMPROM.	0	0	0
50	21	0	ACO	0	NIC II	NIC II	NIC II	LIVRE	0	0	0
51	21	1	CONDOM	0	NIC I	NIC III	NIC III	LIVRE	0	0	0
52	40	4	NENHUM	0	NIC III	NIC III	NIC III	LIVRE	0	0	0
53	23	1	ACO	0	CLASSE II	NIC II	NIC II	COMPROM.	0	0	0
54	38	3	ACO	0	ASCUS	NIC II	NIC II	LIVRE	0	0	0
55	25	1	ACO	1	NIC III	NIC III	NIC III	LIVRE	0	0	0
56	28	1	ACO	0	NIC III	NIC III	NIC III	LIVRE	0	0	0
57	30	0	NENHUM	0	NIC II	NIC II	NIC II	LIVRE	0	0	0
58	25	2	ACO	0	CLASSE II	NIC II/NIC III	NIC III	LIVRE	0	0	0
59	30	3	ACO	0	NIC III	NIC III	NIC III	COMPROM.	1	0	0
60	46	0	ACO	0	NIC III	NIC III	NIC III	COMPROM.	1	0	0
61	45	4	STB	0	NIC III	NIC III	NIC III	LIVRE	0	0	0
62	39	2	ACO	0	NIC III	NIC II	NIC II	LIVRE	0	1	0
63	21	0	CONDOM	0	NIC I	NIC II	NIC II	COMPROM.	0	0	0
64	25	1	CONDOM	0	CLASSE II	NIC III	NICIII	LIVRE	0	0	0
65	30	1	ACO	0	NIC I	NIC II	NIC II	COMPROM.	0	0	0
66	29	4	ACO	0	NIC I	NIC II	NIC II	LIVRE	1	0	0

Legenda: 0 – Não; 1 – Sim; ACO – anticoncepcional oral; STB – salpingotripsia bilateral; COMPROM – comprometida; CONDOM – preservativo; ASCUS – atipias de significado indeterminado.

ANEXO D – Autorização do Comitê de Ética

Universidade Federal de Minas Gerais
Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP

Parecer nº. ETIC 309/06

Interessado: Prof. Marcos Mendonça
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia
Faculdade de Medicina-UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP, aprovou, *ad referendum*, no dia 10 de janeiro de 2007, depois de atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado “**Avaliação da recidiva de lesões intraepiteliais cervicais de alto grau do colo uterino, após tratamento primário com cirurgia de alta frequência**” bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do referido projeto.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.


Profa. Dra. Maria Elena de Lima Perez Garcia
Presidente do COEP/UFMG