



**Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

**DOENÇA PRÉ-INVASIVA E INVASIVA EM MULHERES COM
DIAGNÓSTICO CITOPATOLÓGICO DE LESÃO DE ALTO GRAU E DE
LESÃO DE ALTO GRAU NÃO PODENDO EXCLUIR MICROINVASÃO**

Nina de Siqueira Kuperman

Rio de Janeiro

Novembro de 2013



**Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

**DOENÇA PRÉ-INVASIVA E INVASIVA EM MULHERES COM
DIAGNÓSTICO CITOPATOLÓGICO DE LESÃO DE ALTO GRAU E DE
LESÃO DE ALTO GRAU NÃO PODENDO EXCLUIR MICROINVASÃO**

Nina de Siqueira Kuperman

Dissertação apresentada
à Pós-Graduação em Pesquisa
Aplicada a Saúde da Criança e
da Mulher como parte dos
requisitos para obtenção do
título de Mestre em Ciências.

Orientador: Fábio Russomano

Coorientadora: Yara Furtado

Rio de Janeiro

Novembro de 2013

K96d Kuperman, Nina de Siqueira

Doença pré-invasiva e invasiva em mulheres com diagnóstico citopatológico de Lesão de alto grau não podendo excluir microinvasão. / Nina de Siqueira Kuperman. - Rio de Janeiro, Brasil.

xii, 74f.: il.

Dissertação (Mestrado em Pesquisa Aplicada à Saúde da Criança e da Mulher) – Fiocruz, Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, 2013.

Orientador: Fábio Russomano.

1. Neoplasias do Colo do Útero (diagnóstico). 2. Neoplasia intraepitelial cervical (diagnóstico). 3. Esfregaço Vaginal. 4. Programas de Rastreamento. I. Título.

CDD22.ed. 616.994

*Dedico esse trabalho
ao meu avô Jayme, que com
certeza está orgulhoso.*

Agradecimentos

Agradeço ao meu marido, Gustavo, por estar ao meu lado sempre e me dar todo o apoio necessário.

Aos meu pais, pela base, pela criação, pelo amor, pelo exemplo.

À Ana Clara por ter surgido na minha vida no meio de todo esse processo, linda, perfeita e muito amada.

A meu irmão Pedro, minha avó Gyrce, Carlota, Clarice e Gabriel e aos meus demais familiares e amigos, pela presença e estímulo.

Ao meu orientador, Fábio Russomano, pela paciência e dedicação em me ensinar, pela confiança na minha capacidade e por exercer com excelência inigualável seu papel de orientar.

A minha coorientadora, Yara, por ter dado o impulso inicial a esse trabalho.

Aos professores da Pós-Graduação, por todo o ensinamento.

Aos membros da Secretaria Acadêmica e aos médicos e funcionários do ambulatório de Patologia Cervical, pelo apoio e gentileza.

À Vanessa Franco, à Rachel Silveira e à Nathalie Raibolt, pela ajuda inestimável.

Aos meus colegas de percurso: Anna Beatriz, Anna Paula , Antônio, Camilla, Carla, Daniel, Izabella, Lilian, Rovená e Stella, pela agradável companhia durante o caminho.

Aos professores da banca examinadora, pela disponibilidade e atenção em avaliar o presente trabalho.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro.

Siglário

AIS	Adenocarcinoma <i>in situ</i>
ASCUS	Atipias de significado indeterminado em células escamosas (<i>Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance</i>)
ASC-H	Atipias de significado indeterminado em células escamosas não podendo excluir lesão de alto grau
ASC-US	Atipias de significado indeterminado em células escamosas, possivelmente não neoplásicas
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DST	Doença Sexualmente Transmissível
EZT	Exérese da Zona de Transformação
FIGO	Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia
Fiocruz	Fundação Oswaldo Cruz
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HSIL	Lesão Intraepitelial de Alto Grau
HSIL-Micro	Lesão Intraepitelial de Alto Grau não podendo excluir Microinvasão
HPV	Papilomavírus humano
IFF	Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira
INCA	Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva
IC	Intervalo de Confiança
JEC	Junção escamo-colunar
LSIL	Lesão Intraepitelial de Baixo Grau
MS	Ministério da Saúde
NIC	Neoplasia Intraepitelial Cervical
RP	Razão de Prevalências
RPb	Razão de Prevalências bruta

RPa	Razão de Prevalências ajustada
SITEC	Seção Integrada de Citopatologia
SUS	Sistema Único de Saúde

Resumo

Introdução: O câncer do colo do útero é a 3ª neoplasia mais frequente no Brasil e tem alto potencial de prevenção e de cura. Não conhecemos a frequência de doença invasiva em mulheres com diagnóstico citopatológico de lesão de alto grau não podendo excluir microinvasão (HSIL-micro).

Objetivo: Estimar o risco, por meio da razão de prevalências (RP), de lesão pré-invasiva e de lesão invasiva em mulheres com exame citopatológico de HSIL-micro em comparação àquelas com lesão de alto grau (HSIL), bem como sua relação com os achados colposcópicos.

Metodologia: Estudo de corte transversal em que mulheres com HSIL-micro encaminhadas para duas unidades de referência foram identificadas na base de dados do laboratório que centralizava esses exames no município do Rio de Janeiro, no período de junho de 2006 a junho de 2012. Para cada mulher com HSIL-micro foram identificadas quatro mulheres com diagnóstico de HSIL recebidas em datas mais próximas de cada uma com HSIL-micro e que preenchessem os critérios de inclusão. Os dados foram obtidos a partir de revisão dos prontuários.

Resultados: Foram incluídas 47 pacientes com laudo de HSIL-micro e 188 pacientes com laudo de HSIL. Controlando para idade, mulheres com HSIL-micro apresentaram RP de lesões pré-invasivas e invasivas 1,25 (IC95% 1,10-1,42) vezes maior do que as com HSIL. Para lesão invasiva, a RP foi 3,67 (IC95% 2,30-5,85) vezes maior nas mulheres com HSIL-micro. Não encontramos associação significativa entre a presença de lesões e achados colposcópicos ou possibilidade de visão da Junção escamo-colunar.

Palavras-chave: Neoplasias do Colo do Útero (diagnóstico), Neoplasia intraepitelial cervical (diagnóstico), Esfregaço Vaginal, Programas de Rastreamento.

Abstract

Introduction: Cervical cancer is the 3rd most common cancer in Brazil and has a high potential for prevention and cure. We do not know the prevalence of invasive and pre-invasive disease in women with cytological diagnosis of high-grade lesion - can not exclude microinvasion (HSIL-micro).

Objective: To estimate the prevalence ratio (PR) of pre-invasive and invasive lesions in women with HSIL-micro Pap smear compared to those with high-grade lesion (HSIL), as well as their relationship with colposcopic findings.

Methods: Cross-sectional study in which women with HSIL-micro and HSIL routed to two reference units were identified in the cytology lab database, from June 2006 to June 2012. For each woman with HSIL-micro, four women with a diagnosis of HSIL who fulfilled the inclusion criteria were identified. Data were obtained from review of medical records.

Results: We included 47 patients with report of HSIL-micro and 188 patients with report of HSIL. Controlling for age, women with HSIL-micro presented a PR of pre-invasive and invasive lesions of 1.25 (95%CI 1.10 to 1.42) times greater than those with HSIL. For invasive lesion only, the PR was 3.67 (95%CI 2.30 to 5.85) times greater in women with HSIL-micro. We did not find a significant association between the presence of lesions and colposcopic findings or possibility of vision of the squamocolumnar junction.

Key-words: Uterine cervical neoplasms (diagnosis), Cervical Intraepithelial Neoplasia (diagnosis), Vaginal Smears, Mass Screening.

Sumário

1. Introdução	13
2. Referencial teórico	15
O câncer do colo do útero	15
História natural do câncer do colo do útero.....	16
Fatores de risco para o câncer do colo do útero	17
A prevenção do câncer do colo do útero no Brasil.....	19
A classificação de Bethesda	20
A Nomenclatura Brasileira para Laudos Citopatológicos	21
Aspectos citomorfológicos da Lesão de Alto Grau.....	23
As Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero	26
3. Justificativa.....	30
4. Objetivos	31
Objetivo geral	31
Objetivos específicos	31
5. Hipótese	32
6. Metodologia.....	33
Delineamento do estudo	33
Seleção de sujeitos e critérios de inclusão	33
Critérios de exclusão.....	34

Critérios diagnósticos.....	35
Coleta, armazenamento e análise de dados.....	36
Tamanho amostral.....	37
7. Questões éticas.....	38
8. Resultados.....	39
Frequência de NIC 2+ (NIC 2-3, carcinoma microinvasor e câncer) em mulheres com exame citopatológico de HSIL não podendo excluir microinvasão em comparação a HSIL.....	42
Frequência de lesões pré-invasivas e invasivas nas mulheres com exame citopatológico de HSIL não podendo excluir microinvasão de acordo com os achados colposcópicos.....	48
9. Discussão.....	53
Risco de presença de câncer e lesões pré-Invasivas em mulheres com diagnóstico citopatológico de HSIL ou HSIL com possível microinvasão.....	53
Risco de presença de câncer e lesões pré-Invasivas em HSIL-Micro em relação a HSIL.....	55
Fatores que influenciaram o diagnóstico de doença pré-invasiva ou invasiva.....	57
Validade do estudo e generalização.....	58
Outras limitações - possível viés de seleção.....	59
10. Conclusões.....	61

Frequência de NIC 2+ (NIC 2-3, carcinoma microinvasor e câncer) em mulheres com exame citopatológico de HSIL não podendo excluir microinvasão em comparação a HSIL.	61
Frequência de lesões pré-invasivas e invasivas nas mulheres com exame citopatológico de HSIL não podendo excluir microinvasão de acordo com os achados colposcópicos achados colposcópicos	61
11. Referências	62
Anexo 1 – Quadro sinótico de diagnósticos citopatológicos segundo o Sistema Bethesda.	68
Anexo 2 – Quadro sinótico de diagnósticos citopatológicos segundo a Nomenclatura Brasileira para Laudos Cervicais.	69
Anexo 3 - Formulário de coleta de dados.	70
Anexo 4 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do IFF/FIOCRUZ.	71
Anexo 5 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do INCA.	73

1. Introdução

O câncer de colo de útero consiste em um grave problema de saúde no Brasil e no mundo. Esse tipo de câncer merece especial destaque, especialmente no âmbito da saúde pública, devido à sua frequência e ao seu altíssimo potencial de prevenção e cura, especialmente quando detectado em estágios mais precoces.

A principal estratégia de prevenção consiste na realização de programas de rastreio por meio do exame citopatológico segundo diretrizes específicas.

A Classificação Citopatológica Brasileira inclui uma categoria especial, denominada “Lesão de Alto Grau não podendo excluir microinvasão” (HSIL¹-micro), que não está presente na classificação citopatológica conhecida como Sistema Bethesda. Esta categoria pode ser resultado da adaptação da Nomenclatura Brasileira à situação prevista em uma observação para a categoria HSIL, existente no Sistema Bethesda, que permite mencionar “com características sugestivas de invasão”, embora não tenhamos encontrado referências para esta afirmação. Em nossa opinião, isto implica em significados diferentes e pode resultar em diferentes probabilidades de predizer lesões pré-invasivas e câncer.

As atuais Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero, publicadas em 2011, propõem conduta semelhante para os casos de HSIL-micro e para os casos de mulheres com exame citopatológico sugerindo carcinoma microinvasor ou invasor, mais invasiva do que para as mulheres com diagnóstico citopatológico de HSIL. Como não há na literatura estudos que mostrem a

¹ Do inglês *High-grade squamous intraepithelial lesion*. Apesar de algumas siglas da nomenclatura brasileira, optamos por utilizar neste projeto as siglas dos termos em inglês por serem de uso corrente, conforme recomendado nas Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero (MS/INCA, 2011).

frequência de câncer ou de lesão pré-invasiva nas pacientes com diagnóstico citopatológico de HSIL-micro, essa conduta se baseia apenas na opinião de especialistas pela possível crença de que, quando não se pode excluir microinvasão, é maior a probabilidade de lesão pré-invasiva ou invasiva.

Nesse estudo, buscamos estimar o risco de presença de lesão pré-invasiva e câncer por meio da razão de prevalências em pacientes com este diagnóstico citopatológico em relação àquelas em não há menção à possibilidade de microinvasão como contribuição para uma futura revisão e atualização das diretrizes brasileiras.

2. Referencial teórico

O câncer do colo do útero

O câncer do colo do útero é um importante problema de saúde pública no mundo. A maioria dos casos ocorre hoje nos países em desenvolvimento, onde programas efetivos de rastreio vêm encontrando dificuldades na sua aplicação (IARC, 2004). Segundo as últimas estimativas mundiais para o ano de 2012, o câncer do colo do útero é o quarto tipo de câncer mais comum entre as mulheres, com 527 mil casos (Brasil/MS/INCA, 2012). Sua incidência é cerca de duas vezes maior em países menos desenvolvidos quando comparada aos países mais desenvolvidos. Em geral, a sobrevida é de cerca de 70%, sendo responsável pelo óbito de 265 mil mulheres em 2012. Cerca de 87% desses óbitos ocorrem em países em desenvolvimento (Brasil/MS/INCA, 2011).

No Brasil, para o ano de 2014, esperam-se 15.590 casos novos, com um risco estimado de 15,33 casos a cada 100 mil mulheres. Sem considerar os tumores da pele não melanoma, o câncer do colo do útero é o mais incidente na região Norte (24/100 mil). Nas regiões Centro-Oeste (22,19/100 mil) e Nordeste (18,79/100 mil) ocupa a segunda posição mais frequente, na região Sudeste (10,15/100 mil), a terceira, e na região Sul (15,87/100 mil), a quarta posição (Brasil/MS/INCA, 2013).

O câncer do colo do útero pode ser detectado a partir da faixa etária de 20 a 29 anos, aumentando seu risco rapidamente até atingir o pico etário entre 50 e 60 anos. Com exceção do câncer de pele não melanoma, esse tumor é o que apresenta maior potencial de prevenção e cura quando diagnosticado precocemente (Brasil/MS/INCA, 2013).

História natural do câncer do colo do útero

A infecção das células do epitélio escamoso cervical pelo papilomavírus humano (HPV) pode levar a duas categorias de lesões escamosas intraepiteliais: infecções produtivas autolimitadas e aquelas com potencial de evolução para carcinoma invasivo de células escamosas (IARC, 2004).

As alterações histopatológicas verificadas em biópsias de infecções produtivas cervicais pelo HPV têm sido descritas de várias formas: atipia coilocitótica, coilocitose, condiloma, displasia leve, neoplasia intraepitelial cervical (NIC) grau 1, e lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LIE-BG ou LSIL²) (IARC, 2004).

Lesões intraepiteliais com maior potencial de progressão para o câncer são caracterizadas por anormalidades na proliferação e maturação celular, juntamente com atipia nuclear ocupando dois terços ou mais da espessura epitelial.

Estas têm sido classificadas como displasia moderada, displasia severa, carcinoma *in situ*, ou NIC grau 2 ou 3, ou ainda, lesão intraepitelial escamosa de alto grau (LIE-AG ou HSIL) (IARC, 2004).

Várias evidências demonstram o potencial de progressão das NIC 2-3 para o câncer se deixadas sem tratamento. Um estudo de considerável impacto mostrou que a incidência cumulativa em 30 anos de câncer do colo do útero é de cerca de 31,3% entre as mulheres com NIC 3 que realizam tratamento inadequado, subindo para 50,3% se considerarmos apenas aquelas com doença persistente nos 24 meses subsequentes. Este risco cai para 0,7% nas mulheres com NIC 3 que foram tratadas de forma adequada (McCredie *et al.* 2008). Esse fato demonstra a

² Do inglês *Low-grade squamous intraepithelial lesion*, usado aqui conforme recomendado nas Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero (MS/INCA, 2011).

importância do diagnóstico e tratamento adequado destas pacientes, salientando o potencial de prevenção deste tipo de câncer.

A forma minimamente invasiva está no estadiamento IA da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) e é denominado microcarcinoma ou carcinoma microinvasor (Mota, 2003). Carcinomas microinvasores de células escamosas são clínico-patologicamente definidos como lesões com invasão estromal mínima, um excelente prognóstico e uma incidência muito baixa de metástases linfonodais (Benson & Norris, 1977; Fu & Berek, 1988; Creasman *et al*, 1998). A FIGO define carcinomas microinvasores de células escamosas como aqueles apresentando invasão estromal inferior ou igual a 5 mm de profundidade e extensão da superfície inferior ou igual a 7 mm (Pecorelli, 2010).

Fatores de risco para o câncer do colo do útero

A maioria dos fatores de risco para o câncer do colo do útero está associada à infecção pelo HPV, o agente etiológico da maioria dos cânceres cervicais. Estes fatores incluem (International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, 2007):

- Início precoce da atividade sexual - em comparação ao início da vida sexual aos 21 anos ou mais, o risco de câncer do colo do útero é aproximadamente 1,5 vezes maior para mulheres com início da vida sexual entre 18 e 20 anos e duas vezes maior para início antes dos 18 anos.
- Múltiplos parceiros sexuais - em comparação a um único parceiro sexual, o risco de câncer do colo do útero é aproximadamente duas vezes maior para dois parceiros sexuais e três vezes maior para 6 ou mais parceiros sexuais.

- Parceiro sexual de alto risco (por exemplo, um parceiro com múltiplos parceiros sexuais ou com história de infecção pelo HPV).
- História de doenças sexualmente transmissíveis (DST) (por exemplo, *Chlamydia trachomatis*, herpes genital).
- Idade precoce do primeiro parto (menos de 20 anos de idade).
- Paridade (3 ou mais partos a termo).
- História de neoplasia intraepitelial escamosa ou câncer vulvar ou vaginal (a infecção pelo HPV também é a etiologia da maioria dos casos destas doenças).
- Imunossupressão (por exemplo, infecção por vírus da imunodeficiência humana - HIV, uso de imunossupressores para tratamento de doenças autoimunes ou transplantadas).

Além desses, outros autores ainda mencionam baixo nível sócio-econômico (Singh et al., 2003), uso de contraceptivos orais (Green et al., 2003) e tabagismo (Castle et al., 2002). Castellsagué et al. (2002) ainda afirmam que o câncer cervical é menos comum em parceiras de homens circuncidados.

Desses fatores, muitos são *proxis* de atividade sexual e, em consequência, do risco de infecção pelo HPV (precocidade sexual, multiplicidade de parceiros, parceiro sexual de alto risco, história de DST, paridade precoce e multiparidade, história de doença genital prévia relacionada ao HPV). Outros têm relação com resposta imune deficiente (imunossupressão e tabagismo), ação direta sobre as células cervicais (tabagismo) (Barton et al., 1988, Ahdieh et al., 2000). O uso de contraceptivos também pode ser uma *proxis* de atividade sexual, mas alguns estudos demonstram

ação direta de alguns hormônios sexuais sobre células cervicais *in vitro* infectadas pelo HPV (de Villiers, 2003, Newfield *et al.*, 1998, Auborn *et al.*, 1991).

Essas informações reforçam a presença do HPV como principal fator etiológico, que pode ter sua ação potencializada pela presença de outros oncógenos ou resposta imune deficiente.

A prevenção do câncer do colo do útero no Brasil

No Brasil, a estratégia de rastreamento recomendada pelo Ministério da Saúde (MS) é o exame citopatológico cervical, prioritariamente realizado em mulheres de 25 a 64 anos (Brasil/MS/INCA, 2011).

O Brasil foi um dos países precursores na utilização da citologia no diagnóstico do câncer. Há referência de que, em 1942, Antonio Vespasiano Ramos apresentou tese de docência intitulada “Novo método de diagnóstico precoce do câncer uterino”, que se acredita ser o primeiro registro da utilização da citologia no diagnóstico do câncer no país. Além do pioneirismo, ao longo dos anos, o país vem ampliando a cobertura populacional pelos exames citopatológicos (Thuler, 2008).

Apesar disso, os elevados índices de incidência e mortalidade por câncer do colo do útero no Brasil justificaram a implementação das ações nacionais voltadas para a prevenção e o controle do câncer (promoção, prevenção, diagnóstico, tratamento, reabilitação e cuidados paliativos) (Brasil/MS/INCA, 2006).

Atualmente, considerando a ampla oferta destes exames, faz-se necessário garantir a organização, a integralidade e a qualidade dos programas de rastreamento, bem como o seguimento das pacientes nas etapas de diagnóstico e tratamento (Brasil/MS/INCA, 2011).

No Brasil, temos um programa de rastreio oportunístico, ou seja, as pacientes devem buscar o serviço de saúde para a realização do exame citopatológico. Nos

países em que o rastreio é organizado, as mulheres dentro da faixa etária alvo do programa são contactadas através de carta ou telefonema explicando a importância do rastreio e convidando-a a comparecer à unidade de saúde para a realização de exames.

Entre numerosas vantagens, programas organizados tendem a ter maior cobertura, detectar mais precocemente lesões invasivas e lesões pré-invasivas, com melhores resultados sobre a incidência e a mortalidade por câncer do colo do útero. Programas oportunistas tendem a pior cobertura, repetição desnecessária de exames em mulheres com acesso aos serviços de saúde e, em consequência, menor efetividade em termos de redução da incidência e mortalidade por essa doença.

A classificação de Bethesda

O Sistema Bethesda (Anexo 1) foi desenvolvido para relatar os resultados do exame citopatológico cervical como uma terminologia padronizada que facilitaria a troca e comparação de informações e possibilitaria orientações claras para manejo clínico destes resultados (Solomon *et al*, 2002). A primeira oficina para sua proposição foi realizada na cidade de Bethesda no Estado de Maryland, EUA, no ano de 1988 (Berek, 2003). Além de diagnósticos citopatológicos padronizados, essa nomenclatura padronizou outras informações importantes, como por exemplo, a adequação da amostra para análise e diagnósticos padronizados (Solomon *et al.*, 2002).

Uma segunda oficina foi realizada em 1991, para modificar o Sistema Bethesda com base na real experiência clínica e laboratorial após a sua implementação (Broder, 1992).

Com a maior utilização de novas tecnologias e descobertas recentes, o ano de 2001 foi considerado um momento oportuno para reavaliar novamente o Sistema Bethesda. Quarenta e quatro sociedades profissionais, representando mais de 20 países, foram co-patrocinadores. Mais de 20 sociedades nacionais e internacionais, incluindo a Sociedade Brasileira de Citopatologia, já endossaram o Sistema Bethesda 2001 (Solomon *et al.*, 2002).

O manejo clínico foi focado em identificar todas as lesões intraepiteliais, incluindo lesões de baixo grau (LSIL), com base na opinião de que todos os graus de SIL representariam precursores intimamente ligados que requeriam colposcopia e tratamentos necessários. A revisão de 2001 da terminologia incorporou os novos dados científicos, introduzindo a categoria de células escamosas atípicas de significado indeterminado quando não se pode excluir lesão de alto grau (ASC-H) em diferenciação às células escamosas atípicas de significado indeterminado em que não existe essa observação (ASC-US), além da possibilidade de uma observação para a categoria de lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL) descrevendo características suspeitas de invasão. A Conferência de Consenso da Sociedade Americana de Colposcopia e Patologia Cervical posteriormente desenvolveu diretrizes para o manejo das anormalidades citológicas cervicais atualizadas (Berek, 2003).

A Nomenclatura Brasileira para Laudos Citopatológicos

Em outubro de 1993, o MS, por meio do Instituto Nacional de Câncer (INCA) e da Sociedade Brasileira de Citopatologia, promoveu o “Seminário Nacional sobre Nomenclatura e Controle de Qualidade dos Exames Citológicos e Prevenção do Câncer Cérvico-Uterino”. Esta nomenclatura (Anexo 2), baseada no Sistema de Bethesda de 1988, somente foi incorporada universalmente pelos laboratórios de

citopatologia que prestam serviços ao Sistema Único de Saúde (SUS) a partir de 1998, com a implantação, em todo o país, do Programa Viva Mulher – Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero e de Mama (Brasil/MS/INCA, 2006).

Atualmente, a Nomenclatura Brasileira reconhece as seguintes alterações para células escamosas:

- Lesão intraepitelial de baixo grau (compreendendo efeito citopático pelo HPV e neoplasia intra-epitelial cervical grau I) (LSIL³);
- Lesão intraepitelial de alto grau (compreendendo neoplasias intra-epiteliais cervicais graus II e III) (HSIL⁴);
- Lesão intraepitelial de alto grau, não podendo excluir microinvasão (HSIL-micro);
- Carcinoma epidermóide invasor.

Assim, foi adotada também no Brasil o termo “lesão intraepitelial” em substituição a “neoplasia intraepitelial”, além de estabelecer dois níveis (baixo e alto graus), separando as lesões com padrão morfológico de potencial progressão para câncer daquelas mais relacionadas com o efeito citopático viral, com potencial regressivo ou de persistência. Foi ainda incluída a possibilidade diagnóstica de suspeição de microinvasão (Brasil/MS/INCA, 2006).

Uma diferença em relação ao Sistema Bethesda, objeto de interesse desse estudo, foi a introdução da categoria HSIL-micro. Essa categoria não existe no

³ Do inglês *Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion* conforme recomendado nas Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero.

⁴ Do inglês *High-grade Squamous Intraepithelial Lesion* conforme recomendado nas Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero.

sistema Bethesda, que descreve apenas uma possível observação dentro da categoria HSIL, que indica que a amostra “sugere invasão”.

Outras categorias diagnósticas compõem a Nomenclatura Brasileira, mas não serão aqui abordadas por não serem escopo deste estudo.

Aspectos citomorfológicos da Lesão de Alto Grau

A categoria de lesões intraepiteliais escamosas (*Squamous Intraepithelial Lesion* – SIL) abrange o espectro de anormalidades não-invasivas do epitélio escamoso cervical associadas ao HPV, que variam desde alterações celulares associadas à infecção transitória pelo HPV até alterações celulares anormais que representam precursores do carcinoma escamoso invasor. No Sistema Bethesda, esse espectro é dividido nas categorias de baixo-grau (LSIL) alto-grau (HSIL) (Solomon *et al.*, 2004).

Os critérios citomorfológicos para definição de HSIL são (Figuras 1 e 2):

- Alterações celulares em células menores e mais imaturas do que as células em LSIL.
- As células aparecem dispostas isoladamente, em monocamada ou em agregados.
- *Clusters* hiper cromáticos devem ser avaliados cuidadosamente.
- O tamanho celular é variável, e variam desde células aumentadas como as em LSIL até células bem pequenas, como as basais.
- A hiper cromasia nuclear é acompanhada por alterações na forma e tamanho do núcleo.
- O grau de aumento nuclear é mais variável do que o visto em LSIL. Algumas células HSIL têm o mesmo grau de aumento nuclear que em LSIL, mas a área citoplasmática está diminuída, levando a um aumento

significativo da relação núcleo/citoplasma. Outras células têm uma relação núcleo/citoplasma muito grande, mas o tamanho do núcleo de fato pode ser consideravelmente menor do que em LSIL.

- A cromatina pode ser fina ou grosseiramente granular e uniformemente distribuída.
- O contorno da membrana nuclear é bastante irregular e frequentemente demonstra estrias ou indentações proeminentes.
- O nucléolo geralmente está ausente, mas ocasionalmente pode ser visto, particularmente quando a HSIL se estende para os espaços glandulares endocervicais.
- A aparência do citoplasma é variável; ele pode aparecer imaturo, rendilhado e delicado ou densamente metaplásico; ocasionalmente o citoplasma é maduro e densamente queratinizado.

Em raros casos de HSIL, é difícil de excluir um carcinoma invasor. Essa situação pode ocorrer quando existem células de HSIL altamente pleomórficas com presença de citoplasma queratinizado não acompanhado de achados de fundo característicos de invasão (necrose ou diátese tumoral). De forma recíproca, podem existir características sugestivas de diátese tumoral (sangue, necrose ou debris protéicos granulares no fundo), sem que células malignas sejam identificadas (Solomon *et al.*, 2004).

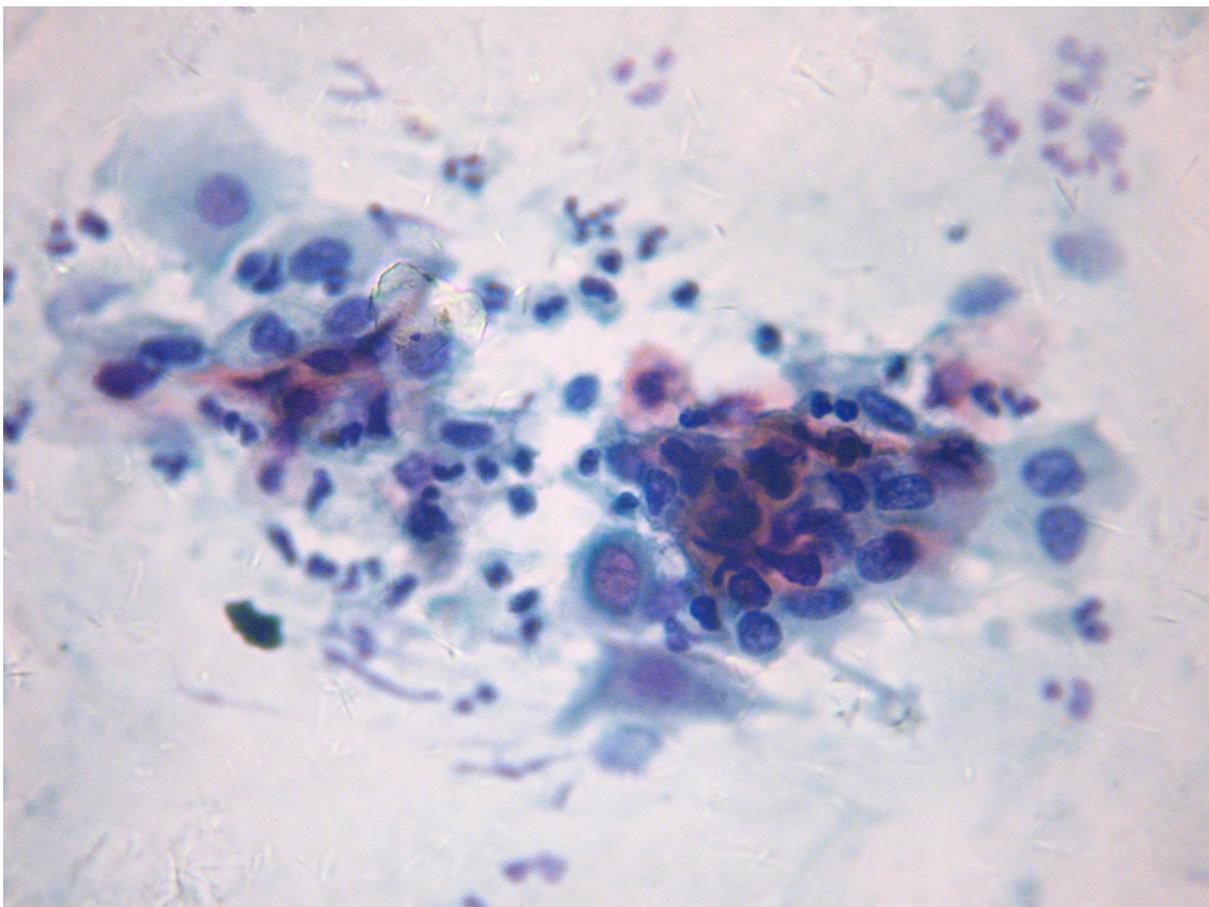


Figura 1 - Células escamosas atípicas dispostas em grupamentos, destacando-se núcleos fusiformes, hipercromáticos e cromatina ora granular ora densa: compatível com lesão intraepitelial de alto grau não podendo afastar microinvasão (microfotografia cedida por Marilene Filgueira Nascimento – coloração de Papanicolaou 20x0,40).

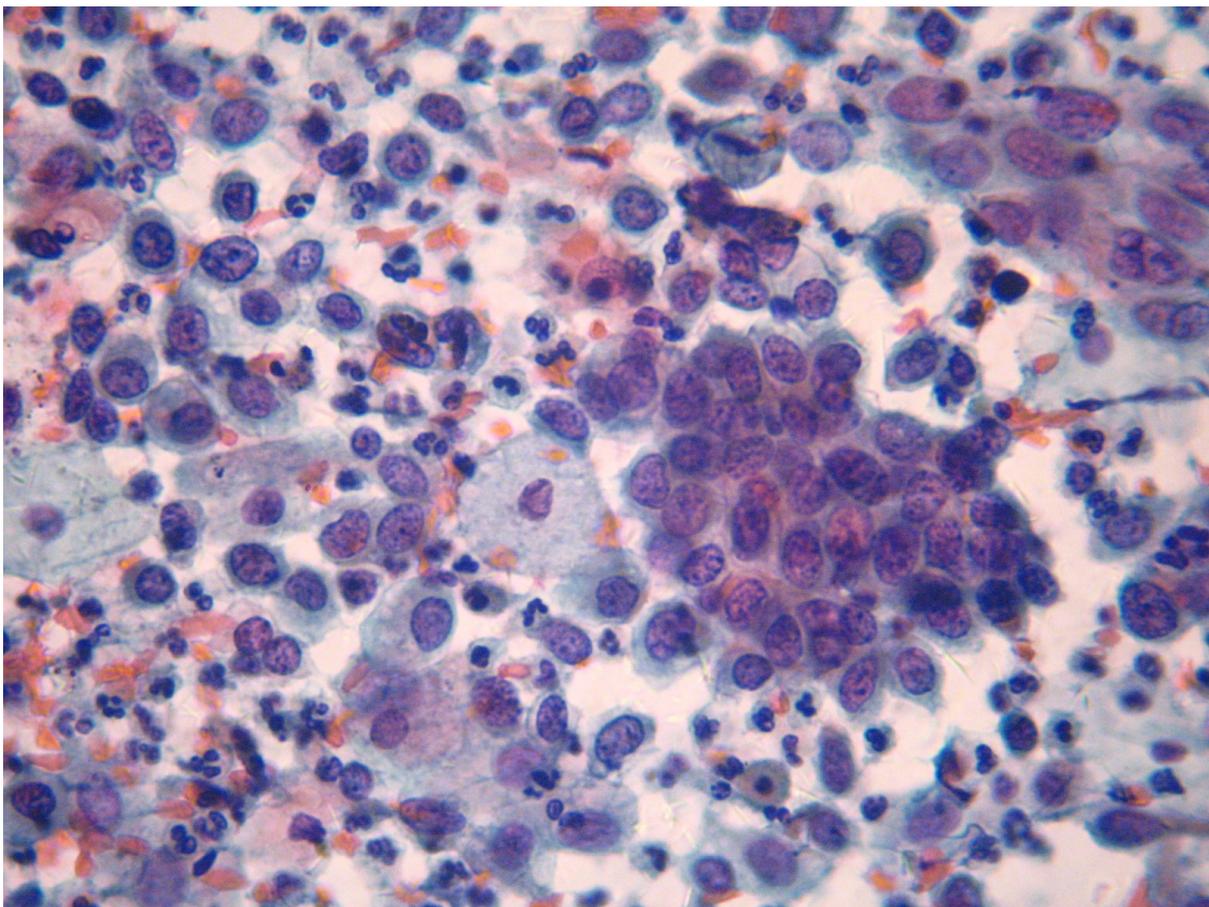


Figura 2 - Grupamentos de células escamosas atípicas e, no fundo, infiltrado inflamatório neutrofílico: compatível com lesão intraepitelial de alto grau não podendo afastar microinvasão (microfotografia cedida por Marilene Filgueira Nascimento – coloração de Papanicolaou 20x0,40).

As Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero

As Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero, publicadas pelo MS em 2011, visam padronizar as recomendações para o cuidado adequado as mulheres identificadas como possíveis portadoras de lesões precursoras ou invasivas, no que se refere ao método de rastreamento, a faixa etária, a periodicidade de realização do exame citopatológico e as condutas clínicas frente aos seus resultados. Essa publicação visou revisar e atualizar as

recomendações para rastreamento anteriormente publicadas pelo MS em 2006, sob o título *Nomenclatura Brasileira para Laudos Cervicais e Conduas Preconizadas*, que foram construídas a partir de reuniões de consenso, envolvendo diversos segmentos da sociedade científica, entre 2001 e 2006.

Esse documento foi elaborado em um processo com diversas etapas: revisão, análise crítica e síntese da literatura médica publicada, amplo debate das evidências encontradas e consenso de diretrizes, incluindo sua categorização em função da força de recomendação na qual se baseiam.

Em relação a pacientes com resultado de exame citopatológico indicando HSIL, a recomendação é:

“Todas as pacientes que apresentarem citologia sugestiva de lesão de alto grau, na Unidade da Atenção Primária, deverão ser encaminhadas à Unidade de Referência Secundária para realização de colposcopia (A) em até três meses após o resultado. A repetição da citologia é inaceitável como conduta inicial (D). Quando a colposcopia for satisfatória, com alterações maiores, sugestivas de lesão de alto grau, restritas ao colo do útero, lesão totalmente visualizada e não se estendendo além do primeiro centímetro do canal, a conduta recomendada é a EZT (ver-e-tratar) (A). Quando essa abordagem não for possível devido a processo inflamatório ou outras contraindicações temporárias, essa deve ser realizada logo após sua correção (A).”

Já em relação as pacientes com resultado de exame citopatológico indicando HSIL-micro, a recomendação é:

“todas as pacientes que apresentem exame citopatológico sugestivo de lesão de alto grau não podendo excluir microinvasão ou

carcinoma epidermóide invasor, ou, ainda, com suspeita clínica de doença invasiva, na unidade primária, devem ser encaminhadas imediatamente à unidade secundária para colposcopia como conduta inicial (A). Quando a colposcopia não mostrar lesão ou estejam presentes alterações não sugestivas de invasão, a conduta recomendada é a EZT (na colposcopia satisfatória) ou conização (na colposcopia insatisfatória) (A). Caso presentes alterações sugestivas de invasão, uma ou mais biópsias, com espécimes representativos da lesão, devem ser realizadas (A). Se o resultado de biópsia comprovar lesão pré-invasiva (NIC II ou III), sugerir carcinoma microinvasor ou não comprovar lesão francamente invasiva, realizar a EZT (na colposcopia satisfatória) ou conização (na colposcopia insatisfatória) (A).”

Assim, a grande diferença entre as condutas para HSIL e para HSIL-micro consiste no fato de que todas as pacientes com laudo citopatológico de HSIL-micro devem ser submetidas a algum procedimento excisional, independentemente da visualização de lesão colposcópica ou não. Já no caso de laudo citopatológico de HSIL, a paciente só será submetida a procedimento excisional se visualizada lesão à colposcopia.

Como toda diretriz clínica, muitas recomendações não são baseadas em evidência, mas, quando inexistente, são baseadas em opiniões de especialistas. É o caso das recomendações frente ao diagnóstico de HSIL-micro, pois não foram encontradas, à época de sua confecção, informações sobre o risco de lesões pré-invasivas ou invasivas nas mulheres com esse diagnóstico citopatológico ou que

justificassem uma conduta clínica diferente daquela recomendada em mulheres com diagnóstico de HSIL.

3. Justificativa

Não existem estudos que quantifiquem a real probabilidade de diagnóstico histopatológico de HSIL e câncer em pacientes com laudo citopatológico de HSIL-micro. Isto obriga os profissionais a adotarem condutas com base no pressuposto de que esta categoria diagnóstica representa maior risco para a presença de lesão invasiva ou pré-invasiva do que no diagnóstico de HSIL.

Como afirmado anteriormente, as atuais diretrizes para o manejo de pacientes com laudo citopatológico de HSIL-micro são baseadas na opinião de especialistas e orientam a condução desses casos de forma semelhante às pacientes com laudo citopatológico de câncer do colo do útero, recomendando um procedimento excisional mesmo na ausência de lesão visível. Essa abordagem pode ser demasiadamente invasiva se a probabilidade destas pacientes apresentarem, de fato, câncer ou lesão pré-invasiva, for semelhante àquela encontrada em pacientes com diagnóstico citopatológico de HSIL. Neste caso, a recomendação mais adequada seria um manejo semelhante àquele para mulheres com diagnóstico citológico de HSIL, quando é necessário prosseguir na investigação antes de indicar um procedimento excisional.

A estimativa do risco de presença de lesão pré-invasiva e câncer em pacientes com este diagnóstico citopatológico em relação àquelas em não há menção à possibilidade de microinvasão poderá ratificar a recomendação atual ou motivar sua modificação em recomendações futuras.

4. Objetivos

Objetivo geral

Estimar o risco de presença de lesões pré-invasivas e invasivas em mulheres com exame citopatológico de HSIL-micro em comparação àquelas com HSIL

Objetivos específicos

1. Calcular a Razão de Prevalências (RP) de NIC 2+ (NIC 2-3, carcinoma microinvasor e câncer) em mulheres com exame citopatológico de HSIL não podendo excluir microinvasão em comparação a HSIL.

2. Estimar a frequência de lesões pré-invasivas e invasivas nas mulheres com exame citopatológico de HSIL não podendo excluir microinvasão, com os seguintes achados colposcópicos:

- 2.1. Colposcopia sem lesão visível e junção escamo-colunar (JEC) visível.
- 2.2. Colposcopia com lesão visível e JEC visível.
- 2.3. Colposcopia sem lesão visível e JEC não visível.
- 2.4. Colposcopia com lesão visível e JEC não visível.

5. Hipótese

Considerando a ausência de dados especificamente relacionados às mulheres com HSIL-micro na literatura, partimos de uma análise preliminar do banco de dados do Serviço de Patologia Cervical do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira da Fundação Oswaldo Cruz (IFF/FIOCRUZ). Neste, dentre as pacientes com exame citopatológico de HSIL recebidos entre junho de 2006 e dezembro de 2011, encontramos frequência de 59,5% de NIC 2-3 ou adenocarcinoma *in situ* (AIS) (339 de 569 casos com diagnóstico concluído) e cerca 4,7% de câncer (27 de 569 casos com diagnóstico concluído), com total de 64,2% de doença pré-invasiva e invasiva. Já entre os casos de diagnóstico citopatológico de HSIL-micro estes números foram, respectivamente, 66,7% e 22,2% (6 e 2 casos de 9 casos com diagnóstico concluído) com total de 88,9% de doença pré-invasiva e invasiva.

Assim, formulamos a seguinte hipótese: a razão de prevalências de doença pré-invasiva e invasiva em mulheres com diagnóstico citopatológico de HSIL-micro é 1,5 vezes maior do que em mulheres com diagnóstico citopatológico de HSIL.

6. Metodologia

Delineamento do estudo

Neste estudo foi comparada a frequência de lesões pré-invasivas (NIC 2-3) e câncer em mulheres com diagnóstico citopatológico de HSIL não podendo excluir microinvasão e entre mulheres com diagnóstico de HSIL.

Optamos por não utilizar um delineamento clássico de estudos de testes diagnósticos porque mulheres com citologia normal não são encaminhadas para colposcopia ou submetidas a investigação adicional, o que impediria o cálculo de medidas clássicas de desempenho como Sensibilidade, Especificidade e Razão de Probabilidades.

A estimativa de risco de presença de lesões pré-invasivas e câncer, estimada pela razão de prevalências, pode apontar para a validade de abordagens diferentes de investigação.

Seleção de sujeitos e critérios de inclusão

Foram identificadas mulheres que realizaram coleta de espécime para exame citopatológico para rastreio do câncer do colo do útero em unidade primária no município do Rio de Janeiro na base de dados do SITEC (Seção Integrada de Citopatologia, do Instituto Nacional de Câncer José de Alencar - INCA), que tiveram um dos resultados objeto deste estudo e que foram encaminhadas para uma das unidades secundárias colaboradoras: IFF/FIOCRUZ e Unidade II do INCA.

Somente foram incluídas mulheres que realizaram seu exame citopatológico entre junho de 2006 e junho de 2012 e que tinham sido referenciadas e recebidas numa das unidades secundárias acima mencionadas. O início do período de inclusão coincide com o início da utilização da Nomenclatura Brasileira para Laudos

Cervicais pelo SITEC. O término de inclusão em dezembro de 2010 visava garantir um prazo razoável para que estas mulheres tivessem concluído sua investigação antes da nossa coleta de dados.

De forma a equilibrar possíveis vieses de aferição introduzidos por práticas diferentes para o diagnóstico final, que poderiam implicar em diferentes frequências de diagnósticos de lesões pré-invasivas ou câncer entre as unidades participantes, os casos de HSIL selecionados foram, invariavelmente, os dois imediatamente anteriores e os dois imediatamente posteriores ao recebimento dos casos de HSIL-micro que preenchiam os critérios de inclusão, encaminhados da mesma forma e origem a cada unidade de referência participante.

Apesar desta providência, acreditamos que esta possibilidade de viés seja baixa por ambas as unidades declararem adesão às mesmas recomendações de conduta.

Critérios de exclusão

Foram excluídas pacientes que apresentaram algum tipo de imunodeficiência: portadoras do HIV, transplantadas em uso de imunossupressores, em vigência de tratamento imunossupressor para outras doenças (quimioterapia, corticoterapia, doenças autoimunes), ou portadoras de imunodeficiências não-adquiridas. Este cuidado foi necessário devido à maior probabilidade de lesão precursora e câncer nestas mulheres, que poderia resultar em viés de seleção caso algum dos grupos de comparação apresente maior frequência destas condições.

Também foram excluídas gestantes porque essa condição impede alguns procedimentos diagnósticos imediatos.

Crêterios diagnósticos

Foram considerados positivos para doença invasiva ou pré-invasiva (NIC 2-3, carcinoma microinvasor ou invasor) os casos confirmados por exame histopatológico de biópsias ou procedimentos excisionais.

Foram considerados negativos para doença invasiva ou pré-invasiva (NIC 2-3, carcinoma microinvasor ou invasor):

- Colposcopia com junção escamo-colunar (JEC) completamente visível, sem lesão visível e dois exames citopatológicos negativos ou sugestivos de lesão menos grave do que HSIL com intervalo mínimo de 6 meses.
- Colposcopia com JEC completamente visível, com lesão sugestiva de lesão de baixo grau não biopsiada
- Colposcopia com JEC completamente visível, com lesão biopsiada e diagnóstico negativo para doença invasiva ou pré-invasiva
- Colposcopia com JEC não visível, sem lesão visível e dois exames citopatológicos negativos ou sugestivos de lesão menos grave do que HSIL com intervalo mínimo de 6 meses.
- Colposcopia com JEC não visível, com lesão visível e biópsia negativa ou sem NIC 2+ e dois exames citopatológicos negativos ou sugestivos de lesão menos grave do que HSIL com intervalo mínimo de 6 meses.
- Resultado de exame histopatológico de conização negativo para doença invasiva ou pré-invasiva (NIC 2-3, carcinoma microinvasor ou invasor).

Coleta, armazenamento e análise de dados

As informações sobre os diagnósticos citológicos, achados colposcópicos, tipo da Zona de Transformação e diagnósticos histológicos ou citológicos para conclusão de presença ou ausência de doença pré-invasiva ou invasiva foram extraídas dos prontuários e registrados em um formulário de coleta (Anexo 3), para posterior armazenamento em banco de dados padrão Acces® (Microsoft Office®).

Os dados foram então processados por aplicativo estatístico (SPSS v. 21 e Epi-Info v. 7).

Para as estimativas de risco de presença de doença pré-invasiva (NIC 2/3) ou câncer em HSIL-micro em relação a HSIL, utilizamos a medida da RP. Realizamos uma análise estratificada pela idade a partir das faixas etárias que maximizam a acurácia de predição de mulheres com diagnósticos de câncer ou com câncer associado com lesões pré-invasivas. A definição destas faixas etárias foi realizada a partir de curvas ROC, uma vez que essa técnica permite associar valores de sensibilidade e especificidade, identificando valores em que a acurácia de predição de um teste diagnóstico é máxima (maior sensibilidade e maior especificidade, ou ombro).

A seguir realizamos análises estratificadas da relação entre os diagnósticos citológicos e a presença de câncer ou de câncer ou lesão pré-invasiva.

Em relação à colposcopia, considerando a possibilidade de confundimento com outros fatores associados ao diagnóstico citopatológico e à presença de doença, optamos por tentar estimar o risco conferido pela presença de lesão visível a colposcopia, independente se a JEC era visível ou não, evitando maior subdivisão da população do estudo e controlando para idade. Para isso, realizamos uma análise multivariada utilizando a função Log-linear de Poisson com variância robusta,

uma vez que esta configuração de modelo permite estimar a RP ajustada para cada variável em estudo.

Tamanho amostral

O cálculo da amostra foi realizado utilizando-se o programa EpiInfo 6.04, com significância estatística de 95%, poder de 80%, razão de prevalência da exposição (frequência de casos de HSIL *versus* HSIL-micro) de 63:1 e risco estimado de 1,5 vezes de encontramos lesão pré-invasiva ou invasiva em pacientes com diagnóstico de HSIL-micro frente ao citopatológico de HSIL, de acordo com a hipótese formulada.

Com esses cálculos, verificamos que seriam necessários 945 casos de HSIL e 15 casos de HSIL-micro. Todavia, com uma relação de 4 casos de HSIL para cada caso de HSIL-micro podemos responder a questão formulada com uma amostra de 76 pacientes com laudo citopatológico de HSIL e de 19 pacientes com laudo citopatológico de HSIL-micro.

7. Questões éticas

Neste estudo foram utilizados dados retrospectivos extraídos de prontuário. Desta forma as pacientes incluídas não foram submetidas a nenhum tipo de intervenção e os procedimentos de investigação já haviam sido realizados antes da coleta de dados como parte da rotina assistencial das unidades secundárias.

Identidade e demais dados das pacientes não foram revelados.

O projeto foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) do IFF/FIOCRUZ (parecer nº 213.239 – Anexo 4) e do INCA (registro nº 132/12 – Anexo 5).

8. Resultados

Foram identificadas no SITEC 68 mulheres com diagnóstico citológico de HSIL-micro encaminhadas para os dois centros de referência que participaram deste estudo entre junho de 2006 e junho de 2012. Deste total, 17 foram referidas ao IFF/FIOCRUZ e 51 referidas ao INCA. Das 17 pacientes referidas ao IFF/FIOCRUZ, 5 não chegaram ao Instituto. Foram incluídas ainda outras 3 pacientes que possuíam o laudo de exame citopatológico com resultado HSIL-micro realizado no SITEC, mas que haviam chegado ao IFF/FIOCRUZ por outros motivos (foram originalmente referenciadas para outra unidade). Das 51 pacientes referidas ao INCA, apenas 38 chegaram à unidade. Uma paciente não foi incluída por ser infectada pelo HIV e outras cinco por não terem concluído a investigação diagnóstica. Portanto, 32 pacientes foram incluídas no INCA. Assim, foi incluído um total de 47 mulheres na pesquisa (IFF/FIOCRUZ + INCA).

Após a identificação dessas mulheres nas unidades de destino, foram selecionadas como controles pacientes com diagnóstico citológico de HSIL realizado pelo SITEC e encaminhadas às mesmas unidades, recebidas em datas mais próximas possível daquelas com HSIL-micro, na razão de 4:1, sendo duas imediatamente anteriores e duas imediatamente posteriores à chegada de cada caso (Figura 3).

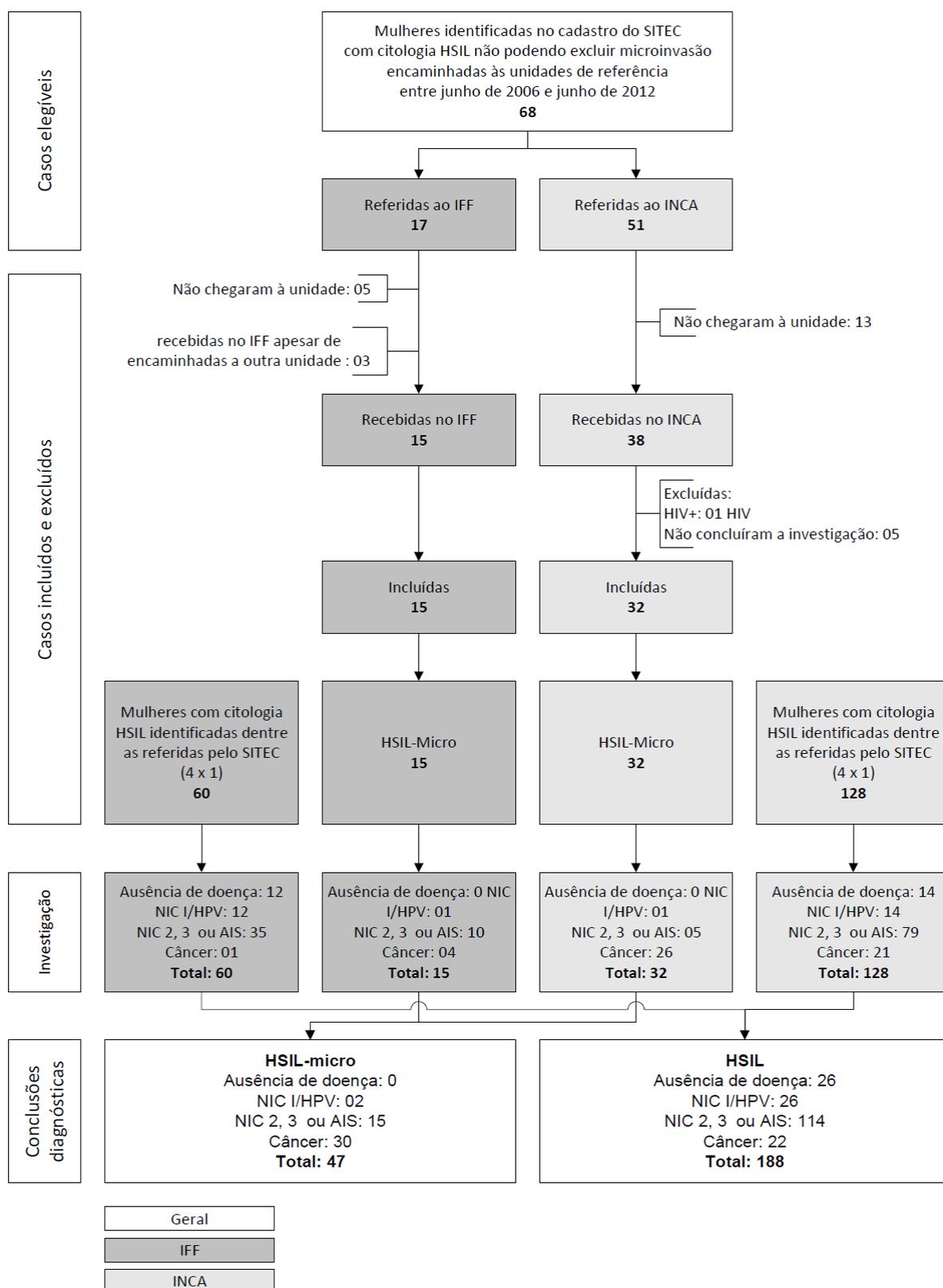


Figura 3 – Fluxograma do estudo.

No IFF/FIOCRUZ, todas as pacientes selecionadas foram submetidas à colposcopia, tendo sido avaliada a visibilidade da JEC, a presença ou ausência de lesão colposcopicamente visível e o diagnóstico colposcópico. No INCA, apenas 34,4% das pacientes realizaram colposcopia na instituição, pois as demais foram orientadas a realizar o exame fora da unidade e retornar com o laudo de biópsia. O resultado histopatológico foi obtido para todas as pacientes com achados colposcópicos anormais em que o colposcopista julgou indicada uma biópsia. Consideramos como livres de neoplasia as pacientes que apresentavam colposcopia satisfatória sem evidência de lesão ou com achados menores, onde não estava indicada a realização de procedimento diagnóstico para obtenção de amostragem histopatológica, após a identificação de dois exames citopatológicos subsequentes ao diagnóstico citológico inicial e consecutivos, até o prazo máximo de 2 anos, com ausência de lesão invasiva ou pré-invasiva. Essas pacientes foram analisadas em conjunto com as pacientes que foram submetidas a biópsia e receberam diagnóstico NIC 1/HPV ou negativo para neoplasia do colo. No INCA, para as pacientes que não realizaram colposcopia, foi considerado o diagnóstico negativo ou NIC 1/HPV no caso de laudo de biópsia descrevendo algum desses resultados ou, na ausência de análise histopatológica, a presença de 2 citologias subsequentes com um desses diagnósticos.

As características da amostra estão descritas na Tabela 1. A média de idade foi de 49,78 anos para as pacientes com laudo de HSIL-micro e 34,36 anos para as pacientes com laudo de HSIL ($p < 0,0001$). Houve diferença também na paridade, tendo as pacientes do primeiro grupo uma média de 4,56 gestações e 3,82 partos contra uma média de 2,68 gestações e 2,27 partos no segundo grupo ($p = 0,018$ e $0,006$, respectivamente).

Em relação ao exame colposcópico, 31,9% apresentaram achados maiores e 12,8% apresentaram exame sugestivo de invasão. Nas pacientes com laudo citopatológico de HSIL esses números foram, respectivamente 35,6% e 0%. Houve diferença significativa entre os grupos em relação a visualização da JEC. Nas pacientes com laudo citopatológico de HSIL-micro, em 29,8% das pacientes a JEC não era visível, contra 10,1% das pacientes com laudo citopatológico de HSIL (Tabela 1).

O procedimento realizado para a obtenção de espécime histopatológico nas pacientes com laudo citopatológico de HSIL-micro foi a biópsia em 41,3% dos casos, a exérese da zona de transformação (EZT) em 15,2%, e a conização do colo uterino em 32,6% dos casos. Das pacientes com laudo citopatológico de HSIL, 8,5% não necessitaram de qualquer procedimento, 22,9% foram submetidas a biópsia, 54,3% foram submetidas EZT e 11,7% foram submetidas a conização do colo uterino (Tabela 1).

Frequência de NIC 2+ (NIC 2-3, carcinoma microinvasor e câncer) em mulheres com exame citopatológico de HSIL não podendo excluir microinvasão em comparação a HSIL.

Os diagnósticos encontrados nas pacientes com HSIL-micro e HSIL mostram, respectivamente, frequência de lesão pré-invasiva (NIC 2-3) de 31,9% (15) e de 59,6% (112), enquanto a frequência de doença invasiva (câncer IA1, francamente invasor e adenocarcinoma) foi de 63,8% (30) e 11,7% (22), respectivamente. (Tabela 2).

Tabela 1 – Características da amostra (IFF/INCA – 2006 a 2012).

Característica	HSIL-Micro	HSIL	Total	p-valor
N (%)	47 (20)	188 (80)	235 (100)	-
Idade (média, DP)	49,78 (14,44)	34,36 (11,84)	37,44 (13,83)	<0,0001*
Gesta	4,56 (4,05)	2,68 (1,94)	3,14 (2,71)	0,018*
Para	3,82 (3,53)	2,27 (1,76)	2,60 (2,34)	0,006*
Unidade de seguimento				
n (%)				
IFF	15 (31,9)	60 (31,9)	75 (31,9)	-
INCA	32 (68,1)	128 (68,1)	160 (68,1)	-
Achados colposcópicos				
n (%)				
Normais	3 (6,4)	12 (6,4)	15 (6,4)	-
Achados menores	2 (4,3)	25 (13,3)	27 (11,5)	-
Achados maiores	15 (31,9)	67 (35,6)	82 (34,9)	-
Sugestivos de invasão	6 (12,8)	0 (0)	6 (2,6)	†
Não informado	21 (44,7)	84 (44,7)	105 (44,7)	-
Visão da JEC n (%)				
JEC visível	6 (12,8)	61 (32,4)	33 (14)	
JEC não visível	14 (29,8)	19 (10,1)	67 (28,5)	<0,001‡
Não informado	27 (57,4)	108 (57,4)	135 (57,4)	-
Procedimento realizado				
n (%)				
Nenhum	0 (0)	16 (8,5)	16 (6,8)	-
Biópsia	19 (41,3)	43 (22,9)	62 (26,4)	-
EZT	7 (15,2)	102 (54,3)	109 (46,4)	-
Conização	15 (32,6)	22 (11,7)	37 (15,7)	†
Não informado	5 (10,9)	5 (2,7)	10 (4,3)	-

*Teste T de Student;

†Não calculado (mais de 1 célula contém valor esperado < 5);

‡Teste do Qui-quadrado (excluídos casos sem informação).

Tabela 2 – Diagnósticos obtidos em cada grupo de estudo (IFF/INCA – 2006 a 2012).

Diagnóstico*	Diagnóstico citológico		Total
	n (%)		
	HSIL-Micro ^{††}	HSIL [‡]	
Negativo	0 (0)	24 (12,8)	24 (10,2)
LSIL [†]	2 (4,3)	28 (14,9)	30 (12,8)
HSIL [‡]	15 (31,9)	112 (59,6)	127 (54)
AIS [§]	0 (0)	2 (1,1)	2 (0,9)
Ca IA1	6 (12,8)	10 (5,3)	16 (6,8)
Ca invasor [¶]	19 (40,4)	9 (4,8)	28 (11,9)
Adeno Ca ^{**}	5 (10,6)	3 (1,6)	8 (3,4)
Total (%)	47 (100)	188 (100)	235 (100)

*Diagnósticos obtidos ao final da investigação considerando espécimes histológicos e, também, nos negativos, a ausência de achados colposcópicos visíveis e dois exames citopatológicos negativos com intervalos mínimos de seis meses;

†Lesão intraepitelial de baixo grau (inclui efeito citopático pelo HPV e NIC 1);

‡Lesão intraepitelial de alto grau (inclui NIC 2 e NIC 3);

§Adenocarcinoma *in situ*;

||Carcinoma escamoso microinvasor do colo uterino;

¶Carcinoma escamoso invasor do colo uterino;

**Adenocarcinoma escamoso invasor do colo uterino;

†† Lesão intraepitelial de alto grau não podendo excluir microinvasão.

Para as estimativas de risco de presença de doença pré-invasiva (NIC 2/3) ou câncer em HSIL-micro em relação a HSIL, utilizamos a medida da RP. Como observamos diferença significativa de idade entre os grupos, o que também é determinante da presença de doença mais grave, realizamos uma análise estratificada por esta variável para verificar se é relevante na relação entre esses diagnósticos citológicos e os desfechos. Optamos por não incluir as variáveis paridade e número de gestações para evitar maior divisão da amostra e por considerá-las relacionadas à idade.

As idades foram estratificadas a partir das faixas etárias que maximizam a acurácia de predição de mulheres com diagnósticos de câncer ou com câncer associado com lesões pré-invasivas. A definição destas faixas etárias foi realizada a partir de curvas ROC, uma vez que essa técnica permite associar valores de sensibilidade e especificidade, identificando valores em que a acurácia de predição de um teste diagnóstico é máxima (maior sensibilidade e maior especificidade, ou ombro esquerdo da curva).

Na Figura 4 encontra-se a Curva ROC que relaciona a idade à sensibilidade e especificidade de predizer câncer. Na Figura 5, o mesmo gráfico para câncer ou lesão pré-invasiva. O ponto de maior sensibilidade e especificidade para câncer foi de 35 anos e o ponto de maior sensibilidade e especificidade para câncer ou lesão pré-invasiva foi de 25 anos. Desta forma, optamos por considerar dois pontos de corte e categorizar idade em três faixas: menos de 25 anos, entre 25 e 34 anos e 35 ou mais anos.

A seguir realizamos análises estratificadas da relação entre os diagnósticos citológicos e a presença de câncer ou de câncer ou lesão pré-invasiva. Na Tabela 3 mostramos a distribuição dos diagnósticos finais recategorizados em câncer ou

lesão pré-invasiva (NIC 2/3 ou AIS) e ausência desses diagnósticos (NIC 1, efeito citopático pelo HPV e negativos) por diagnóstico citológico (HSIL-micro *versus*. HSIL) por faixa etária.

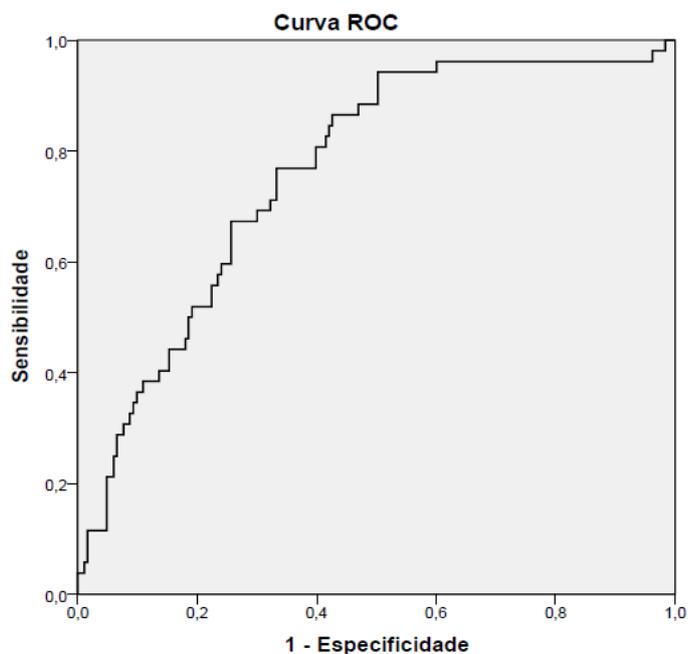


Figura 4 – Curva ROC relacionando a idade à sensibilidade e especificidade de prever câncer.

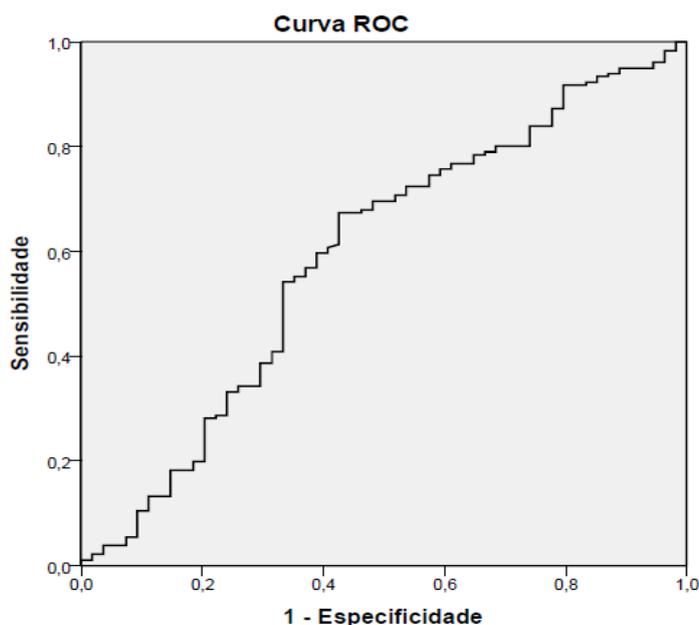


Figura 5 – Curva ROC relacionando a idade à sensibilidade e especificidade de prever câncer ou lesões pré-invasivas.

Tabela 3 – Análise estratificada das estimativas de risco de doença pré-invasiva por grupo de estudo e ajustadas para idade (IFF/INCA – 2006 a 2012).

Diagnóstico final *		Doença pré-invasiva ou invasiva do colo uterino [†]	Ausência de doença pré-invasiva ou invasiva do colo uterino [‡]	Total n (%)	Razão de Prevalências bruta (RPb) (IC95%)	Razão de Prevalências ajustada (RPa) (IC95%)
Diagnóstico citológico	Faixas de idade					
HSIL-Micro [§]	35 anos ou mais	41	1	42	1,27 (1,11-1,45)	-
HSIL		60	18	78	-	-
Total		101	19	120	-	-
HSIL-Micro [§]	25 a 34 anos	3	1	4	1,06 (0,59-1,91)	-
HSIL		54	23	77	-	-
Total		57	24	81	-	-
HSIL-Micro [§]	Menos de 25 anos	1	0	1	1,5 (1,17-1,91)	-
HSIL		22	11	33	-	-
Total		23	11	34	-	-
HSIL-Micro [§]	Total	45	2	47	1,32 (1,19-1,47)	1,25 (1,10-1,42)
HSIL		136	52	188	-	-
Total		181	54	235	-	-

*Diagnósticos recategorizados obtidos ao final da investigação considerando espécimes histológicos e, também, nos negativos, a ausência de achados colposcópicos visíveis e dois exames citopatológicos negativos com intervalos mínimos de seis meses;

[†]Inclui NIC 2, NIC 3, Adenocarcinoma in situ e carcinoma escamoso microinvasor ou invasor do colo uterino;

[‡]Inclui diagnósticos negativos, efeito citopático pelo HPV e NIC 1;

[§]Lesão intraepitelial de alto grau não podendo excluir microinvasão;

^{||}Lesão intraepitelial de alto grau.

Podemos observar que a Razão de Prevalências bruta (RPb) foi de 1,32 (1,19-1,47), enquanto a ajustada (RPa) foi um pouco menor, de 1,25 (1,10-1,42). Ainda, a RP para esta relação na faixa etária de 25-34 anos não mostrou risco, o que pode ser devido à falta de poder para demonstrar essa associação. Esses achados demonstram que idade pode ser um fator relacionado com o diagnóstico citológico HSIL-micro e a presença de câncer ou lesão pré-invasiva, aumentando seu risco.

Quando se analisou a presença de câncer pelas faixas etárias, a RPb apresentou-se bem maior do que a RPa, mostrando que a idade mais avançada aumenta o risco de câncer em mulheres com citologia HSIL-micro em relação às com citologia HSIL (Tabela 4).

Frequência de lesões pré-invasivas e invasivas nas mulheres com exame citopatológico de HSIL não podendo excluir microinvasão de acordo com os achados colposcópicos

Na tentativa de estimar o risco de presença de doença pré-invasiva ou invasiva em função dos achados colposcópicos e se a JEC era visível, tivemos um significativo número de casos sem informação, o que limitou essas análises. Podemos ressaltar a grande frequência de lesão pré-invasiva ou invasiva quando presentes achados colposcópicos, independente da visão da JEC. Todavia, devido aos pequenos números, não é possível afirmar a falta de associação entre ausência de achados e presença de doença. Também não foi possível demonstrar diferenças estatisticamente significativa entre essas situações e cada um dos diagnósticos citopatológicos (Tabela 5).

Considerando a possibilidade de confundimento com outros fatores associados ao diagnóstico citopatológico e à presença de doença, optamos por tentar estimar o risco conferido pela presença de lesão visível a colposcopia, independente se a JEC era visível ou não, evitando maior subdivisão da população do estudo e controlando para idade. Para isso, realizamos uma análise multivariada utilizando a função Log-linear de Poisson com variância robusta, uma vez que esta configuração de modelo permite estimar a Razão de Prevalência ajustada para cada variável em estudo. O modelo preditivo de câncer ou lesão pré-invasiva manteve a evidência de maior risco dessas lesões em mulheres com HSIL-micro, mas não foi capaz de demonstrar risco em função da idade e da presença de achado colposcópico anormal (Tabela 6). Já para a predição de câncer só foi possível demonstrar risco em função da idade (Tabela 7).

Tabela 4 – Análise estratificada das estimativas de risco de doença invasiva por grupo de estudo e ajustada para idade (IFF/INCA – 2006 a 2012).

Diagnóstico final *		Doença invasiva do colo uterino [†]	Ausência de doença invasiva do colo uterino [‡]	Total n (%)	Razão de Prevalências bruta (RPb) (IC95%)	Razão de Prevalências ajustada (RPa) (IC95%)
Diagnóstico citológico	Faixas de idade					
HSIL- Micro [§]	35 anos ou mais	27	15	42	3,34 (2,01-5,55)	-
HSIL		15	63	78	-	-
Total		42	78	120	-	-
HSIL- Micro [§]	25 a 34 anos	3	1	7	11,55 (4,17-32,00)	-
HSIL		5	72	77	-	-
Total		8	73	81	-	-
HSIL- Micro [§]	Menos de 25 anos	0	1	1	††	-
HSIL		2	31	33	-	-
Total		2	32	34	-	-
HSIL- Micro [§]	Total	30	17	47	5,45 (3,49-8,53)	3,67 (2,30-5,85)
HSIL		22	166	188	-	-
Total		52	183	235	-	-

*Diagnósticos recategorizados obtidos ao final da investigação considerando espécimes histológicos e, também, nos negativos, a ausência de achados colposcópicos visíveis e dois exames citopatológicos negativos com intervalos mínimos de seis meses;

[†] Inclui carcinoma escamoso microinvasor ou invasor do colo uterino;

[‡] Inclui negativos, NIC 1, 2 ou 3, ou AIS;

[§]Lesão intraepitelial de alto grau não podendo excluir microinvasão;

^{||}Lesão intraepitelial de alto grau;

^{††}Impossível calcular (uma dos numeradores é igual a 0).

Tabela 5 – Análise multivariada da prevalência de lesões pré-invasivas e invasivas por diagnóstico citopatológico, JEC visível ou não e presença de achados colposcópicos, utilizando função Log-linear de Poisson (IFF/INCA – 2006 a 2012).

Características*	HSIL-Micro n (%)	HSIL n (%)	Total n (%)	p-valor
JEC visível e presença de achado colposcópico				
Doença invasiva ou pré-invasiva [†]	5 (83,3)	42 (71,2)	47 (72,3)	0,464 [§]
Doença invasiva [‡]	1 (16,7)	3 (5,1)	4 (6,2)	0,328 [§]
JEC visível e ausência de achado colposcópico				
Doença invasiva ou pré-invasiva [†]	0	1 (50,0)	1 (50%)	-
Doença invasiva [‡]	0	0	0	-
JEC não visível e presença de achado colposcópico				
Doença invasiva ou pré-invasiva [†]	11 (91,7)	5 (55,6)	16 (76,2)	0,080 [§]
Doença invasiva [‡]	5 (41,7)	0	5 (23,8)	0,039 [§]
JEC não visível e ausência de achado colposcópico				
Doença invasiva ou pré-invasiva [†]	2 (100,0)	3 (30,0)	5 (41,7)	0,152 [§]
Doença invasiva [‡]	0	1 (10,0)	1 (8,3)	0,833 [§]

*Diagnósticos recategorizados obtidos ao final da investigação considerando espécimes histológicos e, também, nos negativos, a ausência de achados colposcópicos visíveis e dois exames citopatológicos negativos com intervalos mínimos de seis meses;

[†]Inclui NIC 2, NIC 3, Adenocarcinoma in situ e carcinoma escamoso microinvasor ou invasor do colo uterino;

[‡]Inclui diagnósticos de carcinoma escamoso microinvasor ou invasor do colo uterino;

[§]Teste Exato de Fisher.

Tabela 6 – Estimativas de risco de presença de câncer ou lesão pré-invasiva em função do diagnóstico citológico HSIL, presença de lesão visível à colposcopia e da idade (modelo Log-linear de Poisson) (IFF/INCA – 2006 a 2012).

Variável*	Razão de Prevalências ajustada (RPa) para câncer ou lesão pré- invasiva	IC 95%
HSIL-micro	1,34	1,07-1,68
Achado colposcópico anormal	0,60	0,35-1,03
Idade	1,00	0,99-1,01

*Casos válidos = 130.

Tabela 7 – Estimativas de risco de presença de câncer em função do diagnóstico citológico HSIL, presença de lesão visível à colposcopia e da idade (modelo Log-linear de Poisson) (IFF/INCA – 2006 a 2012).

Variável*	Razão de Prevalências ajustada (RPa) para câncer	IC 95%
HSIL-micro	3,04	0,94-9,75
Achado colposcópico anormal	0,33	0,04-2,78
Idade	1,03	1,01-1,06

*Casos válidos = 130.

9. Discussão

Risco de presença de câncer e lesões pré-Invasivas em mulheres com diagnóstico citopatológico de HSIL ou HSIL com possível microinvasão

O Sistema Bethesda para nomenclatura de resultados de exames citopatológicos foi criado em 1988, modificado em 1991 e reavaliado em 2001. No Brasil, o MS implantou a Nomenclatura Brasileira para Laudos Colpocitológicos, baseada no Sistema Bethesda, e utilizada a partir de 1998. Nesta nova nomenclatura foi incluída a categoria de Lesão de Alto Grau não podendo excluir microinvasão (HSIL-micro). A busca de informações publicadas nas bases PubMed, Cielo, Lilacs e Embase, envolvendo esse diagnóstico citopatológico, mostrou-se infrutífera tanto em nível nacional como em publicações de outros países. Assim, não é possível a comparação direta de nossos resultados com os de outros autores. Na busca de informações relacionadas ao diagnóstico mais próximo a esse no Sistema Bethesda, de HSIL com suspeita de invasão, também não encontramos estudos especificamente relacionados.

A frequência de lesão pré-invasiva (NIC 2 ou 3) expressa o risco absoluto de uma mulher com um desses diagnósticos citopatológicos ter uma lesão pré-invasiva. Em nosso estudo, mulheres com exame citopatológico de HSIL apresentaram lesão pré-invasiva em 59,6% dos casos. Somados aos casos de lesão invasiva, o percentual de ambas as lesões chega a 71,3%. Esse percentual é semelhante ao descrito na literatura médica, que é de cerca de 70% (Kinney *et al.*, 1998).

Já Massad *et al.* (2001) estudaram a concordância entre os diagnósticos citológico e histológico, e encontram, nas mulheres com citologia de HSIL, 47,8% de NIC 2 ou 3 e 5% de câncer. Esse menor percentual pode ser explicado, em parte, pela idade média das mulheres incluídas ser menor do que a que encontramos em nosso estudo (de 33 vs. 37,4 anos).

A frequência de doença invasiva no nosso estudo foi de 11,7%, valor bem superior ao descrito por Massad *et al.* (2001), que foi de 5%. Além das diferenças de idade apontadas, esta maior frequência pode ser decorrente do fato de que, na nossa população, grande parte das mulheres buscam atendimento nos serviços de saúde apenas quando encontram-se sintomáticas, trazendo um viés de seleção, visto que estas mulheres teriam, evidentemente, uma maior frequência de doença invasiva do que mulheres assintomáticas submetidas ao rastreamento citológico.

Já nas mulheres com laudo citológico de HSIL-micro a frequência de doença pré-invasiva foi de 36,2%, e a frequência de doença invasiva foi de 63,8%. Esse número representa o risco de mulheres com esse resultado citopatológico ter doença pré-invasiva ou invasiva, que somadas, chegou, em nosso estudo, a 100%. Este achado denota que toda mulher com esse diagnóstico citopatológico tem alto risco de doença significativa que demanda investigação e tratamento. Apesar de não ser possível fazer a comparação direta desses valores com dados de outras publicações, consideramos esses achados bastante confiáveis e generalizáveis para uma amostra semelhante à essa, visto que a amostra não é aleatória. Consideramos a amostra representativa em relação às mulheres que têm acesso aos serviços de saúde e serão rastreadas, sendo os achados deste estudo generalizáveis para esse grupo.

O conhecimento dessas frequências e, portanto, do risco de doença significativa em mulheres com esses diagnósticos citopatológicos reforça recomendações de investigação imediata e, quando não for possível excluir lesão pré-invasiva ou câncer, alguma intervenção mostra-se necessária. Nas Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero a recomendação para as mulheres com laudo citológico de HSIL é de algum procedimento excisional quando presentes achados colposcópicos anormais ou biópsia quando houver achados sugestivos de invasão (Brasil/MS/INCA, 2011). Nas diretrizes de outros países, a tónica também é a realização de procedimentos invasivos visando excluir

câncer. A diretriz canadense preconiza que todas as mulheres com laudo citológico de HSIL devem realizar colposcopia e exérese da lesão, se visível ou curetagem do canal, se lesão não visível (Bentley, 2012). As diretrizes americanas preconizam a realização imediata de excisão eletrocirúrgica ou a realização de colposcopia com avaliação endocervical (Massad *et al.*, 2013). Já as diretrizes do Reino Unido preconizam que as mulheres com laudo citológico de HSIL sejam investigadas nos próximos 60 dias para a exclusão de câncer (Colposcopy and Programme Management, 2010).

Risco de presença de câncer e lesões pré-Invasivas em HSIL-Micro em relação a HSIL

O objetivo de buscar essa estimativa visava discutir ou ratificar a existência de recomendações diferentes frente às duas situações. Para seu cálculo utilizamos a Razão de Prevalências.

Em nosso estudo encontramos uma frequência de doença invasiva 5,45 vezes maior no grupo HSIL-micro em relação ao HSIL. Em relação à presença de lesão pré-invasiva e invasiva, essa relação foi 1,25 vezes maior em mulheres com HSIL-micro (valores ajustados).

Na busca de fatores que pudessem influenciar o risco de doença pré-invasiva e invasiva dentre os citados da literatura, portanto confundindo a relação entre esses diagnósticos citopatológicos e a presença desses graus de doença, dispúnhamos informações apenas relacionadas à imunossupressão, paridade e idade. Não foi possível obter informações sobre outros fatores, pois esses dados não foram colhidos na anamnese de forma regular. Essa é uma limitação comum em estudos retrospectivos.

Procuramos evitar viés pela exclusão de mulheres infectadas pelo HIV ou portadoras de doenças que as obrigavam o uso de imunossupressores (Figura 3).

Assim, foi possível estudar, tão somente, os fatores paridade e idade, que estavam registrados nos prontuários. Desses, paridade não se mostrou significativamente diferente entre os grupos (Tabela 1). Somente a idade se mostrou distribuída de forma desigual entre os grupos, sendo as portadoras de diagnóstico citopatológico HSIL-micro mais idosas do que as portadoras de HSIL de forma estatisticamente significativa. Isso está coerente com o que conhecemos da história natural da doença, que nos faz esperar doença mais grave quanto maior a idade, refletindo maior tempo de evolução das lesões pré-invasivas.

Na análise da idade como um possível confundidor, realizamos os procedimentos descritos em Resultados e pudemos observar que a idade é um determinante independente de gravidade. Assim, se considerarmos as medidas brutas de Razão de Prevalências, citadas acima, estaríamos superestimando o risco de lesão pré-invasiva e câncer (confundimento), pois parte do risco atribuído a mulheres com HSIL-micro se deve a maior idade. Assim, a medida de risco a ser considerada é a Razão de Prevalências ajustada para idade, que foi de 3,67 (IC95% = 2,30-5,85) para detecção de doença invasiva e de 1,25 (IC95% = 1,10-1,42) para doença pré-invasiva. Essa mostrou que, controlando a variável idade, ainda assim, o risco de as mulheres do grupo HSIL-micro apresentarem doença relevante permaneceu bem maior do que no grupo HSIL. Especialmente em relação à presença de doença invasiva, esse risco foi de, no mínimo, 2,3 vezes maior do que em mulheres com HSIL. Já o risco de doença pré-invasiva em mulheres com HSIL-micro, apesar de estatisticamente significativo, pode ser apenas 10% maior do que em mulheres com HSIL.

Esses achados nos permitem inferir que o diagnóstico de possível microinvasão faz uma grande diferença para a detecção de doença invasiva, cumprindo o papel esperado pelos citopatologistas ao utilizarem essa categoria.

Ainda, essa estimativa de risco é uma evidência que suporta a recomendação de abordagem mais invasiva de mulheres com diagnóstico citopatológico de HSIL-micro do que em HSIL somente, conforme preconizado nas Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero (Brasil/MS/INCA, 2011). Nosso estudo passa a embasar uma recomendação que antes era baseada apenas em opinião de especialistas.

Fatores que influenciaram o diagnóstico de doença pré-invasiva ou invasiva

Dentre os fatores que podem influenciar o diagnóstico de lesões pré-invasivas e invasivas e, portanto, representarem dificuldades diagnósticas, destacamos a ausência de achados colposcópicos e a dificuldade de visualização da JEC.

Reforça essa posição a existência de recomendações diferentes em cada uma dessas situações.

Nas Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero a recomendação para as mulheres com laudo citológico de HSIL é de algum procedimento excisional quando a colposcopia for satisfatória e estiverem presentes achados colposcópicos maiores ou biópsia quando houver achados sugestivos de invasão. No caso de colposcopia insatisfatória com achados anormais presentes, a recomendação é de conização, ou biópsia, na suspeita de invasão (Brasil/MS/INCA, 2011).

Em nosso estudo, tivemos apenas 130 (55,3%) casos com informações sobre a presença de achados colposcópicos, e desses apenas 100 (42,5%) tinham informação sobre visão da JEC.

Ao estudarmos a presença de achados colposcópicos anormais, não foi possível encontrar uma associação estatisticamente significativa com o diagnóstico de doença pré-invasiva ou invasiva em cada grupo. Esta limitação deve-se, provavelmente, ao reduzido número de casos com essa informação. Com esse resultado optamos por não estudar a associação entre a visão da JEC e o diagnóstico de doença pré-invasiva ou invasiva em cada grupo. Assim, o presente estudo não tem poder para avaliar a importância e o valor da colposcopia na predição de doença pré-invasiva e invasiva em mulheres com esses diagnósticos citopatológicos. Isso não significa que não exista valor. Estudos com maior tamanho amostral com especial atenção para essas informações podem elucidar essa questão.

Assim, acreditamos que, até o momento, a alta frequência de doença encontrada e a pouca contribuição dos achados colposcópicos nesses casos justificam a obtenção de espécime histológico em todas as mulheres.

Validade do estudo e generalização

Como a amostra estudada não é uma amostra aleatória, acreditamos que seja possível generalizar os resultados encontrados para uma amostra semelhante à analisada em nosso estudo.

No período de junho de 2006 a dezembro de 2012, do total de exames com diagnóstico citopatológico de HSIL-micro identificados pelo SITEC, 23,6% foram encaminhadas ao IFF e para o Inca. Além dessa proporção significativa, como o critério de encaminhamento é geográfico, acreditamos que nossa amostra seja

representativa da população residente no Rio de Janeiro que se submete ao rastreio citológico.

Os critérios de inclusão e de exclusão definidos visavam proporcionar homogeneidade aos grupos, controlando fatores de confundimento. Acreditamos que os fatores não controlados pelos critérios de elegibilidade estavam proporcionalmente distribuídos entre os grupos. Assim, acreditamos que nosso estudo permite a generalização dos resultados para mulheres brasileiras residentes em grandes centros urbanos e que se submetem ao rastreio citológico.

Outras limitações - possível viés de seleção

Observamos que as mulheres encaminhadas ao INCA apresentaram proporcionalmente mais casos de câncer do que as mulheres encaminhadas ao IFF/FIOCRUZ. Apesar de o INCA ser um centro de referência para o tratamento de câncer, não encontramos explicações possíveis para este fato, visto que todas as mulheres partiram de unidades básicas de saúde, onde realizaram um exame de rastreio, e foram encaminhadas para as unidades de referência de acordo com a unidade básica de saúde onde realizou seu exame. A distribuição das mulheres seguiu, portanto, critério meramente geográfico, não devendo a unidade de referência para diagnóstico e tratamento ser uma fonte de viés de seleção. De qualquer forma, ainda que houvesse um viés de seleção não identificado, essa maior proporção de casos de câncer no INCA somente superestimaria a frequência de doença em cada grupo, mas seria anulada na estimativa de Risco Relativo pela Razão de Prevalências, uma vez que a maior proporção de casos de câncer foi encontrada tanto entre as mulheres com laudo citopatológico de HSIL-micro quanto naquelas com laudo de HSIL.

Assim, caso exista, esse possível viés de seleção não invalida a recomendação de abordagem diferenciada de mulheres com exame citopatológico mostrando HSIL-micro em relação àquelas com HSIL.

10. Conclusões

Frequência de NIC 2+ (NIC 2-3, carcinoma microinvasor e câncer) em mulheres com exame citopatológico de HSIL não podendo excluir microinvasão em comparação a HSIL.

Com os dados do presente estudo podemos concluir que, considerando o risco de câncer ou lesão pré-invasiva em mulheres com citologia HSIL ou HSIL-micro, sua investigação é imperiosa.

Ainda, justifica-se uma abordagem mais invasiva para as mulheres que apresentam diagnóstico citológico de HSIL-micro, visto que estas mulheres apresentam risco significativamente aumentado de apresentarem tanto doença pré-invasiva quanto invasiva em relação às com citologia HSIL.

Frequência de lesões pré-invasivas e invasivas nas mulheres com exame citopatológico de HSIL não podendo excluir microinvasão de acordo com os achados colposcópicos achados colposcópicos

Não foi possível verificar a contribuição da colposcopia na investigação dessas pacientes no presente estudo.

11. Referências

AHDIEH L, MUÑOZ A, VLAHOV D, TRIMBLE CL, TIMPSON LA, SHAH K. **Cervical neoplasia and repeated positivity of human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-seropositive and seronegative women.** Am J Epidemiol. 2000;151(12):1148.

AUBORN KJ, WOODWORTH C, DIPAOLO JA, BRADLOW HL. **The interaction between HPV infection and estrogen metabolism in cervical carcinogenesis.** Int J Cancer. 1991 Dec 2;49(6):867-9.

BARTON SE, MADDOX PH, JENKINS D, EDWARDS R, CUZICK J, SINGER A. **Effect of cigarette smoking on cervical epithelial immunity: a mechanism for neoplastic change?** Lancet. 1988;2(8612):652.

BENSON WL, NORRIS HJ. **A critical review of the frequency of lymph node metastasis and death from microinvasive carcinoma of the cervix.** Obstet Gynecol. 1977 May;49(5):632-8

BENTLEY J. **Colposcopic management of abnormal cervical cytology and histology.** J Obstet Gynaecol Can. 2012 Dec;34(12):1188-202.

BEREK JS. **Simplification of the new Bethesda 2001 classification system.** Am J Obstet Gynecol. 2003 Mar;188(3 Suppl):S2-5; discussion S6-7.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. COORDENAÇÃO DE PREVENÇÃO E VIGILÂNCIA. **Nomenclatura brasileira para laudos cervicais e condutas preconizadas: recomendações para profissionais de saúde**. 2. ed. – Rio de Janeiro: INCA, 2006.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ GOMES DE ALENCAR. COORDENAÇÃO DE PREVENÇÃO E VIGILÂNCIA. **Estimativas 2014 – Incidência de Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2014.

BRODER, S. **The 1991 Bethesda System for reporting cervical/ vaginal cytologic diagnoses: report of the 1991 Bethesda Workshop**. JAMA. 1992;267:1892.

CASTELLSAGUÉ X, BOSCH FX, MUÑOZ N, MEIJER CJ, SHAH KV, DE SANJOSE S, ELUF-NETO J, NGELANGEL CA, CHICHAREON S, SMITH JS, HERRERO R, MORENO V, FRANCESCHI S. **Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners**. International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. N Engl J Med. 2002;346(15):1105.

CASTLE PE, WACHOLDER S, LORINCZ AT, SCOTT DR, SHERMAN ME, GLASS AG, RUSH BB, SCHUSSLER JE, SCHIFFMAN M. **A prospective study of high-grade cervical neoplasia risk among human papillomavirus-infected women**. J Natl Cancer Inst. 2002 Sep 18;94(18):1406-14.

CREASMAN WT, ZAINO RJ, MAJOR FJ, DISAIA PJ, HATCH KD, HOMESLEY HD. **Early invasive carcinoma of the cervix (3 to 5 mm invasion): risk factors and prognosis.** A Gynecologic Oncology Group study. Am J Obstet Gynecol. 1998 Jan;178(1Pt1):62-5.

DE VILLIERS EM. **Relationship between steroid hormone contraceptives and HPV, cervical intraepithelial neoplasia and cervical carcinoma.** Int J Cancer. 2003 Mar 1;103(6):705-8. Review.

GREEN J, BERRINGTON DE GONZALEZ A, SWEETLAND S, BERAL V, CHILVERS C, CROSSLEY B, DEACON J, HERMON C, JHA P, MANT D, PETO J, PIKE M, VESSEY MP. **Risk factors for adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cervix in women aged 20-44 years: the UK National Case-Control Study of Cervical Cancer.** Br J Cancer. 2003;89(11):2078

FU YS, BEREK JS. **Minimal cervical cancer: definition and histology. Recent Results.** Cancer Res. 1988;106:47-56.

IARC LIBRARY CATALOGUING IN PUBLICATION DATA CERVIX CANCER SCREENING/IARC Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive Strategies (2004 : Lyon, France). (IARC Handbooks of Cancer Prevention ; 10)

INTERNATIONAL COLLABORATION OF EPIDEMIOLOGICAL STUDIES OF CERVICAL CANCER. **Comparison of risk factors for invasive squamous cell**

carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *Int J Cancer.* 2007;120(4):885.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (BRASIL). Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Divisão de Apoio à Rede de Atenção Oncológica. **Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero** / Instituto Nacional de Câncer. Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Divisão de Apoio à Rede de Atenção Oncológica. – Rio de Janeiro: INCA, 2011.

KINNEY WK ET AL. **Where's the high-grade cervical neoplasia? The importance of minimally abnormal Papanicolaou diagnoses.** *ObstetGynecol.* 1998; 91(6): 973-6.

MASSAD LS, COLLINS YC, MEYER PM. **Biopsy correlates of abnormal cervical cytology classified using the Bethesda System.** *Gynecol Oncol.* 2001; 82:516-22.

MASSAD LS, EINSTEIN MH, HUH WK, KATKI HA, KINNEY WK, SCHIFFMAN M, SOLOMON D, WENTZENSEN N, LAWSON HW. **2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors.** 2012 ASCCP Consensus Guidelines Conference. *Obstet Gynecol.* 2013 Apr;121(4):829-46

MCCREDIE MR, SHARPLES KJ, PAUL C, BARANYAI J, MEDLEY G, JONES RW, SKEGG DC. **Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study.** *Lancet Oncol.* 2008 May;9(5):425-34. Epub 2008 Apr 11.

MOTA F. **Microinvasive squamous carcinoma of the cervix: treatment modalities.** *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003; 82:505-9.

NEWFIELD L, BRADLOW HL, SEPKOVIC DW, AUBORN K. **Estrogen metabolism and the malignant potential of human papillomavirus immortalized keratinocytes.** *Proc Soc Exp Biol Med.* 1998 Mar;217(3):322-6.

PECORELLI S. **Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium.** *Int J Gynaecol Obstet.* 2009 May;105(2):103-4. Erratum in: *Int J Gynaecol Obstet.* 2010 Feb;108(2):176.

SINGH GK, MILLER BA, HANKEY BF, EDWARDS BK. **Area Socioeconomic Variations in U.S. Cancer Incidence, 1975-1999.** National Cancer Institute; Bethesda, MD 2003

SOLOMON D, DAVEY D, KURMAN R, MORIARTY A, O'CONNOR D, PREY M, RAAB S, SHERMAN M, WILBUR D, WRIGHT T JR, YOUNG N. **Forum Group Members; Bethesda 2001 Workshop. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology.** *JAMA.* 2002 Apr 24;287(16):2114-9. Review.

SOLOMON, D.; NAYAR, R. **The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: definitions, criteria end explanatory notes**. 2.ed. New York: Springer, 2014.

THULER, L.C.S. **Mortalidade por câncer do colo do útero no Brasil**. Rev Bras Ginecol Obst 30 (5): 216-8

Anexo 1 – Quadro sinótico de diagnósticos citopatológicos segundo o Sistema Bethesda.

NEGATIVO PARA LESÃO INTRAEPITELIAL OU MALIGNIDADE
ANORMALIDADES DE CÉLULAS EPITELIAIS
CÉLULAS ESCAMOSAS
<p>Células escamosas atípicas</p> <ul style="list-style-type: none"> • De significado indeterminado (ASC-US) • Não se pode excluir HSIL (ASC-H)
Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL)
<p>Lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Com características suspeitas de invasão (<i>se houver suspeita de invasão</i>)
Carcinoma de células escamosas
CÉLULAS GLANDULARES
<p>Atípicas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Endocervicais (NOS <i>ou especificar nos comentários</i>) • Endometriais (NOS <i>ou especificar nos comentários</i>) • Glandulares (NOS <i>ou especificar nos comentários</i>)
<p>Atípicas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Células endocervicais, favorecendo neoplasia • Células glandulares, favorecendo neoplasia
Adenocarcinoma endocervical in situ
<p>Adenocarcinoma</p> <ul style="list-style-type: none"> • Endocervical • Endometrial • Extrauterino • Não especificado (NOS)
OUTROS NEOPLASMAS MALIGNOS

Anexo 2 – Quadro sinótico de diagnósticos citopatológicos segundo a Nomenclatura Brasileira para Laudos Cervicais.

ALTERAÇÕES CELULARES BENIGNAS
ATIPIAS CELULARES
CÉLULAS ATÍPICAS DE SIGNIFICADO INDETERMINADO
<p>Escamosas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Possivelmente não-neoplásicas • Não se pode afastar lesão intra-epitelial de alto grau
<p>Glandulares</p> <ul style="list-style-type: none"> • Possivelmente não-neoplásicas • Não se pode afastar lesão intra-epitelial de alto grau
<p>De origem indefinida</p> <ul style="list-style-type: none"> • Possivelmente não-neoplásicas • Não se pode afastar lesão intra-epitelial de alto grau
EM CÉLULAS ESCAMOSAS
Lesão intra-epitelial de baixo grau
Lesão intra-epitelial de alto grau
Lesão intra-epitelial de alto grau, não podendo excluir microinvasão
Carcinoma epidermóide invasor
EM CÉLULAS GLANDULARES
Adenocarcinoma in situ
<p>Adenocarcinoma invasor</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cervical • Endometrial • Sem outras especificações
OUTRAS NEOPLASIAS MALIGNAS
PRESENÇA DE CÉLULAS ENDOMETRIAIS (NA PÓS-MENOPAUSA OU ACIMA DE 40 ANOS, FORA DO PERÍODO MENSTRUAL)

Anexo 3 - Formulário de coleta de dados.

Número: _____ Prontuário: _____
 Nome: _____
 Nome da mãe: _____
 Data Nasc.: ____/____/____ Idade: _____
 G__ P__ A__

Sorologia HIV:
 1. Negativa
 2. S/I

Citologia

Data: __/__/__

SITEC:

Resultado:

1. HSIL
2. HSIL micro

Unidade de referência:

0. Não houve
1. IFF
2. IG-UFRJ
3. INCA

Colposcopia

Unidade de referência:

1. IFF
2. IG-UFRJ
3. INCA

Data: __/__/__

Adequabilidade:

0. Insatisfatória
1. Satisfatória

Lesão:

1. Não visualizada
2. Visualizada

Conclusão:

1. Normal/Inflamatório
2. Achados menores
3. Achados maiores
4. Sugere invasão

Conduta:

1. Repetir citologia
2. Biópsia
3. EZT
4. Conização
5. Histerectomia

Histopatológico

Data: __/__/__

Diagnóstico:

0. Tecido normal
1. Reação/reparação
2. NICI
3. NIC II/III
4. Adeno *in situ*
5. Invasão
 - 5.0. Sem outras informações
 - 5.1. IA1
 - 5.2. IA2
 - 5.3. Invasão franca
6. Adenocarcinoma
 - 6.0. Sem outras informações
 - 6.1. IA1
 - 6.2. IA2
 - 6.3. Invasão franca
7. Outros

**Acompanhamento
Citológico**

0. NA
1. Negativo
2. Positivo
3. Incompleto

Anexo 4 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do IFF/FIOCRUZ.

INSTITUTO FERNANDES
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/
MS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PREDIÇÃO DE DOENÇA PRÉ-INVASIVA E INVASIVA EM MULHERES COM LAUDO DO EXAME CITOPATOLÓGICO COM DIAGNÓSTICO DE LESÃO DE ALTO GRAU E DE LESÃO DE ALTO GRAU NÃO PODENDO EXCLUIR MICROINVASÃO

Pesquisador: Fabio Bastos Russomano

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 02107312.0.1001.5269

Instituição Proponente: Instituto Fernandes Figueira - IFF/ FIOCRUZ - RJ/ MS

Patrocinador Principal: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior ((CAPES))

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 213.239

Data da Relatoria: 21/02/2013

Apresentação do Projeto:

O câncer de colo de útero consiste em um grave problema de saúde pública no Brasil e no mundo. Esse tipo de câncer merece especial destaque, especialmente no âmbito da saúde pública, devido à sua frequência e ao seu altíssimo potencial de prevenção e cura, especialmente quando detectado em estágios mais precoces. Neste estudo será comparada a frequência de lesões pré-invasivas (NIC 2-3) e câncer em mulheres com diagnóstico citopatológico de HSIL não podendo excluir microinvasão e entre mulheres com diagnóstico de HSIL.

Objetivo da Pesquisa:

Estimar o risco de lesões pré-invasivas e invasivas em mulheres com exame citopatológico de HSIL não podendo excluir microinvasão em comparação àquelas com HSIL.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Neste estudo serão utilizados dados retrospectivos extraídos de prontuário. Desta forma as pacientes incluídas não serão submetidas a nenhum tipo de intervenção e os procedimentos de investigação já terão sido realizados antes da coleta de dados como parte da rotina assistencial das unidades secundárias. Este estudo pode identificar pacientes que foram encaminhadas para unidades secundárias, porém não compareceram, permitindo a busca ativa destas pacientes. Futuramente, esse estudo poderá contribuir para a

Endereço: RUI BARBOSA

Bairro: FLAMENGO

CEP: 22.250-020

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: 2115-5417

Fax: 2115-5284

E-mail: cepiff@iff.fiocruz.br

INSTITUTO FERNANDES
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/
MS



formulação de novas diretrizes, que visem melhorar a assistência de saúde.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Como não há na literatura estudos que mostrem a frequência de câncer ou de lesão pré-invasiva nas pacientes com diagnóstico citopatológico de HSIL não podendo excluir microinvasão, essa conduta se baseia apenas na opinião de especialistas pela possível crença de que, quando não se pode excluir microinvasão, é maior a probabilidade de lesão pré-invasiva ou invasiva. A estimativa do risco de lesão pré-invasiva e câncer em pacientes com este diagnóstico citopatológico em relação àquelas em não há menção à possibilidade de microinvasão poderia contribuir para numa futura revisão e atualização das diretrizes brasileiras ratificando a recomendação vigente ou justificando sua revisão.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados. Dispensa de TCLE.

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto adequado. Sem pendências ou restrições.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Avaliação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

RIO DE JANEIRO, 06 de Março de 2013

Assinador por:
maria elisabeth lopes moreira
(Coordenador)

Endereço: RUI BARBOSA

Bairro: FLAMENGO

CEP: 22.250-020

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: 2115-5417

Fax: 2115-5284

E-mail: cepiff@iff.fiocruz.br

Anexo 5 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do INCA.**Memo 16/13-CEP-INCA**

Rio de Janeiro, 25 de fevereiro de 2013.

A(o): Dra Vanessa Ferreira Franco
Pesquisador(a) Principal

Registro CEP nº 132/12 (Este nº. deve ser citado nas correspondências referentes a este estudo)
CAAE: 02107312.0.1001.5269

Título do Estudo – Predição de doença pré-invasiva e invasiva em mulheres com laudo do exame citopatológico com diagnóstico de lesão de alto grau e de lesão de alto grau não podendo excluir microinvasão.

Prezado(a) Pesquisador(a),

Informo que o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer **aprovou após reanálise** o estudo intitulado: **Predição de doença pré-invasiva e invasiva em mulheres com laudo do exame citopatológico com diagnóstico de lesão de alto grau e de lesão de alto grau não podendo excluir microinvasão**, em 22 de fevereiro de 2013.

Ressalto que o(a) pesquisador(a) responsável deverá apresentar relatórios semestrais a respeito do seu estudo.

Destacamos ainda, que não foi possível executar a aprovação através da Plataforma Brasil devido à falta de opções do sistema no que diz respeito à relação Instituição Proponente e Instituição Co-participante no que tange a questão de respostas de pendências.

Uma cópia dessa carta será enviada à CONEP.

Atenciosamente,

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'CHD', written over a circular stamp or mark.

Dr. Carlos Henrique D. Silva
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
CEP-INCA