

**ANDRÉ LUIS FERREIRA SANTOS**

---

**TESTE DE DNA-HPV POR CAPTURA HÍBRIDA II E  
COLPOCITOLOGIA ONCOLÓGICA NO DIAGNÓSTICO  
E SEGUIMENTO DE MULHERES COM LESÕES  
DE BAIXO GRAU NO COLO UTERINO**

---

**Tese de Doutorado**

**ORIENTADORA: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. SOPHIE F. MAURICETTE DERCHAIN**

**UNICAMP  
2003**

**ANDRÉ LUIS FERREIRA SANTOS**

---

**TESTE DE DNA-HPV POR CAPTURA HÍBRIDA II E  
COLPOCITOLOGIA ONCOLÓGICA NO DIAGNÓSTICO  
E SEGUIMENTO DE MULHERES COM LESÕES  
DE BAIXO GRAU NO COLO UTERINO**

---

Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do Título de Doutor em Tocoginecologia, área de Tocoginecologia

**ORIENTADORA: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. SOPHIE F. MAURICETTE DERCHAIN**

**UNICAMP  
2003**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA  
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
UNICAMP**

Sa59t Santos, André Luis Ferreira  
Teste de DNA-HPV por captura híbrida II e  
colpocitologia oncológica no diagnóstico e seguimento  
de mulheres com lesões de baixo grau no colo uterino. /  
André Luis Ferreira Santos. Campinas, SP : [s.n.], 2003.

Orientador : Sophie Françoise Mauricette Derchain  
Tese (Doutorado) Universidade Estadual de  
Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Colo Uterino. 2. Carcinogenese. 3. \*Estudos de  
coortes. I. Sophie Françoise Mauricette Derchain. II.  
Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de  
Ciências Médicas. III. Título.

## **BANCA EXAMINADORA DA TESE DE DOUTORADO**

**Aluno: ANDRÉ LUIS FERREIRA SANTOS**

---

**Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. SOPHIE F. MAURICETTE DERCHAIN**

---

### **Membros:**

1.

2.

3.

4.

5.

**Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade  
de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas**

**Data: 26/11/2003**

## *Dedico esta tese ...*

*... ao meu pai,  
por tudo que representou e representa  
na minha vida, como homem e profissional.*

*... à minha mãe,  
pelo amor e berço como base para a vida.*

*... à minha filha,  
pelo sentido e objetivo de viver.*

*... à minha esposa,  
pelo apoio, companheirismo e paciência.*

*... à minha orientadora, Profa Sophie,  
pelo exemplo, incentivo, aprendizado e resgate do  
sentido da profissão médica, ensino, pesquisa e  
como pessoa em meio a tantas adversidades  
e inversão de valores em nosso país.*

# Agradecimentos

---

*Aos Professores Dr. Xenofonte P. R. Mazzini e Dra. Valéria Holmo Batista Tuffi, pelo apoio, incentivo, confiança e amizade.*

*Ao amigo e colega Gregório Lorenzo Acácio, pelo incentivo e por compartilhar os mesmos anseios e ideologias quanto à profissão médica, pesquisa e ensino.*

*Aos professores Dr. José António Simões e Dr. César Cabello dos Santos pela importante contribuição na qualificação desta tese.*

*Ao colega Luis Otávio Zanatta Sarian pela grande contribuição neste trabalho.*

*À Gislaine Carvasan pela valiosa ajuda na avaliação estatística.*

*Aos Professores Dr. Luis Carlos Zeferino e Dr. Júlio César Teixeira pela contribuição no mestrado, etapa importante em minha formação.*

*Aos Professores Dra. Ellen Hardy, Dr. José Guilherme Cecatti, Dr. Luis Bahamondes, Dr. Juan Diaz, Dra. Eliana Amaral, Maria José Duarte Osis, Graciana Alves Duarte e Maria Helena de Sousa; por terem sido fundamentais em meu crescimento e formação.*

*Ao Dr. Marcos Roberto Martins, Elizabete Campos, Denise da Rocha P Lima de Moraes e Lúcia Maria Fagian de Carvalho; pelas valiosas participações neste trabalho.*

*À Nilvana Gomes F. Carmo, Margarete Amado S. Donadon e Sueli Chaves, pela atenção e auxílio.*

*À amiga Débora Resende, pela sempre valiosa ajuda.*

*À Universidade de Taubaté pelo grande apoio, incentivo e instituição a qual represento.*

*À Unicamp, pela excelência em ensino e pesquisa.*

Este estudo foi parcialmente financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), processo 99/11264-0, e pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento e Científico e Tecnológico (CNPq), processo 300354/01-0.

# Sumário

---

Siglas e Abreviaturas	
Resumo	
Summary	
1. Introdução .....	13
2. Objetivos .....	25
2.1. Objetivo geral .....	25
2.2. Objetivos específicos .....	25
3. Sujeitos e Métodos.....	27
3.1. Tipo de estudo.....	27
3.2. Critérios e procedimentos para seleção e acompanhamento dos sujeitos .....	27
3.3. Procedimentos utilizados para obtenção dos dados.....	30
3.4. Variáveis e conceitos .....	34
3.5. Processamento de dados e análise estatística.....	38
3.6. Aspectos Éticos.....	39
4. Resultados .....	41
5. Discussão.....	51
6. Conclusões .....	57
7. Referências Bibliográficas.....	59
8. Bibliografia de Normatizações .....	70
9. Anexos .....	71
9.1. Anexo 1 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	71
9.2. Anexo 2 - Ficha Pré-Codificada para Coleta de Dados .....	74

# Siglas e Abreviaturas

---

<b>ACO</b>	Anticoncepcional oral
<b>ALTS</b>	<i>The ASCUS-LSIL triage study</i> (estudo da triagem de ASCUS e LSIL)
<b>ASCUS</b>	<i>Atypical squamous cells of undetermined significance</i> (Atipia de células escamosas de significado indeterminado)
<b>CAF</b>	Cirurgia de alta frequência
<b>CAISM</b>	Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher
<b>CH II</b>	Captura Híbrida II
<b>CO</b>	Colpocitologia oncológica
<b>DNA</b>	Ácido desoxirribonucléico
<b>ELISA</b>	<i>Enzyme linked immunosorbent assay</i> (Imuno ensaio enzimático)
<b>FDA</b>	<i>US food and drug administration</i> (administração americana de alimentos e drogas)
<b>HPV</b>	<i>Human Papillomavirus</i> (Papilomavírus humano)
<b>HSIL</b>	<i>High-grade squamous intraepithelial lesion</i> (lesão intra-epitelial escamosa de alto grau)
<b>HUT</b>	Hospital Universitário de Taubaté
<b>IC</b>	Intervalo de confiança
<b>LSIL</b>	<i>Low-grade squamous intraepithelial lesion</i> (lesão intraepitelial escamosa de baixo grau)
<b>NIC</b>	Neoplasia intra-epitelial cervical
<b>OR</b>	<i>Odds ratio</i>
<b>PCR</b>	<i>Polimerase chain reaction</i> (Reação em cadeia de polimerase)
<b>RLU</b>	<i>Relative light unit</i> (Unidade relativa de luz)
<b>Unicamp</b>	Universidade Estadual de Campinas

# Resumo

---

**Objetivo:** comparar o valor do teste para detecção do Papilomavirus humano (DNA-HPV) de alto risco oncogênico por Captura Híbrida II (CH II) e da colpocitologia oncológica (CO) no diagnóstico e seguimento de mulheres com lesões de baixo grau no colo uterino não tratadas, e avaliar possíveis fatores de risco associados à persistência ou progressão da doença. **Metodologia:** foram selecionadas, entre agosto de 2000 e setembro de 2002, 161 mulheres referidas por alterações citológicas sugestiva de lesão de baixo grau (LSIL) e atipias de células escamosas de origem indeterminada (ASCUS) em CO de rastreamento, no Hospital Universitário de Taubaté (HUT). Após responderem a um questionário, as mulheres foram submetidas à avaliação inicial com nova CO, CH II, colposcopia e biópsia dos achados alterados. Foram incluídas para o seguimento 96 mulheres cuja biópsia cervical foi compatível com neoplasia intra-epitelial cervical (NIC) grau 1 e que não foram submetidas a tratamento. Foram marcados retornos para controle, os quais foram classificados em dois momentos (6 a 11 meses – como primeiro controle e 12 a 18 meses – como segundo controle) sendo novamente aplicado o questionário e realizada coleta de CO, CH II e colposcopia com biópsia quando indicado. Para análise estatística foram utilizados

os testes qui-quadrado, exato de Fisher, cálculo do odds ratio (OR) e foram avaliados os desempenhos da CO e CH II no diagnóstico da persistência ou progressão da NIC. **Resultados:** 60% destas 161 mulheres atendidas por ASCUS e LSIL apresentaram NIC 1 histológico, 11% apresentaram NIC 2 ou 3 e 29% não tinham lesão cervical HPV induzida. O DNA-HPV foi detectado pela CH II em 82% das mulheres com NIC 2 ou 3 histológico, embora a CO repetida no HUT apresentasse alterações morfológicas sugestivas de lesão de alto grau em apenas 41%. Para o diagnóstico inicial de lesões histológicas de alto grau, a sensibilidade da CH II foi significativamente maior que aquela da CO em mulheres referidas por alterações citológicas menores. Durante o seguimento, a detecção do DNA-HPV esteve significativamente associada ao diagnóstico da persistência ou progressão da NIC histológica (OR:18 e 12 no primeiro e segundo controles), embora a presença de atipias na CO tenha tido uma associação maior (OR: 26 e 45 nos respectivos controles). A sensibilidade da CO no primeiro e segundo controles (81% e 69%) foi maior que a da CH II (52% e 56%) na detecção de persistência ou progressão da NIC. A especificidade e valores preditivos dos exames foram semelhantes. A idade, o uso de condom, anticoncepcional hormonal, tabagismo e troca de parceiro não estiveram associados com a persistência da detecção do DNA-HPV e com a persistência ou progressão da NIC neste estudo. **Conclusões:** a CH II foi útil para a triagem de mulheres referidas por citologia sugestiva de LSIL e ASCUS com lesões histológicas maiores, e embora possa prever a persistência ou progressão da lesão histológica no seguimento de mulheres com NIC 1 não tratadas, a presença de alterações citológicas apresentou uma associação maior com esta persistência ou progressão.

# Summary

---

**Objective:** to compare the value of high oncogenic risk human Papillomavirus (HPV-DNA) detection by Hybrid Capture II (HC II) and Pap smear result in the diagnosis and follow-up of women with cervical low grade lesions and evaluate some risk factors associated with persistence or progression of disease. **Methods:** between August 2000 and September 2002, 161 women referred for cytological result suggestive of low squamous intraepithelial lesion (LSIL) or atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS) in their screening Pap were included at the Hospital Universitário de Taubaté (HUT). After answering a questionnaire, initial evaluation with a new Pap smear, HC II, colposcopy with directed biopsy of abnormal areas were done. Ninety six women with histological confirmed cervical intraepithelial neoplasia (CIN) grade 1 were selected to be followed without treatment. Follow-up visits were scheduled to two different moments classified in two periods (6 to 11 months – first follow-up, and 12 to 18 months – second follow-up). In each follow-up visit the women underwent a new Pap, HC II and colposcopy with cervical biopsy when indicated. For statistical analyzes Chi-square, Fischer tests were used and odds ratios (OR) were calculated. The performance of Pap smear and HC II tests in diagnostic persistent or progressive CIN were also calculated.

**Results:** 60% of the 161 women referred for ASCUS or LSIL presented histological confirmed CIN 1, 11% presented CIN 2 or 3 and 29% had no HPV induced cervical lesion. HPV-DNA was detected by HC II in 82% of histological confirmed CIN 2 or 3, although Pap smear collected at HUT presented high grade morphological changes in only 41%. For the purpose of initial high grade lesion diagnosis, the HC II sensitivity was significantly higher than that of the new Pap smear in women referred for minor changes at screening Pap. During follow-up, HPV-DNA detection was significantly associated with histological CIN persistence or progression (OR:18 and 12 in first and second follow-up), although the presence of cytological atypia showed a higher association (OR: 26 and 45 in the respective follow-up). Sensitivity of Pap in the first and second follow-up (81% and 69%) was higher than that of HC II (52% and 56%) in detecting CIN persistence or progression. Specificity and predictive values were similar. Age, condom use, hormonal contraceptive, smoke and change of sexual partner were not associated neither with persistence of HPV-DAN detection nor with CIN persistence or progression in this study. **Conclusions:** HC II was useful in selecting women referred for ASCUS or LSIL at screening Pap smear presenting major histological lesions, but although HC II should predict the persistence or progressive histological disease in the follow-up of women with confirmed CIN 1 without treatment, the presence of morphological abnormalities at Pap smear presented a better association.

# 1. Introdução

---

O câncer do colo uterino ainda é um grave problema de saúde pública, principalmente nos países em desenvolvimento, como o Brasil. Para mudar essa realidade há necessidade de um programa de prevenção que efetivamente funcione e diminua a morbimortalidade. A prevenção passa por um adequado rastreamento das lesões cervicais precursoras, confirmação diagnóstica e tratamento (SCHIFFMAN e BRINTON, 1995; KLIGERMAN, 1998; MORAES, 1998).

É inquestionável a grande contribuição do exame colpocitológico (CO) como método de rastreamento primário das lesões cervicais precursoras e invasoras nos programas de prevenção do câncer de colo uterino, reduzindo em até 70% as taxas de mortalidade em países desenvolvidos. Porém são discutíveis sua viabilidade e eficácia em países em desenvolvimento, como o Brasil, e novas propostas para rastreamento têm surgido (NETTO et al., 2002). A CO associada ao exame colposcópico e a avaliação histológica representam um trio comprovadamente eficaz (SYRJÄNEN e SYRJÄNEN, 2000). O objetivo dos programas de prevenção do câncer de colo uterino é o diagnóstico e

tratamento da lesão precursora, a neoplasia intra-epitelial cervical (NIC). A NIC constitui um leque de lesões cervicais escamosas identificadas pela histologia, apesar de ser também utilizada na classificação citológica, e pode ser classificada em graus 1, 2 e 3 (RICHART, 1973). Embora a NIC 3 seja considerada a verdadeira lesão precursora do câncer cervical, existem dúvidas sobre o manejo das lesões de menor grau, principalmente a NIC 1, cuja incidência é maior em jovens e cuja evolução ainda é pouco conhecida. Buscam-se fatores de risco para adquirir a lesão assim como fatores preditivos de prognóstico, ou seja, marcadores que possam prever qual será a evolução natural da NIC 1 (SINGER, 2000; LIU et al., 2001; SOLOMON et al., 2001).

A graduação da NIC consiste na definição do aspecto morfológico de severidade da lesão precursora do câncer, e também tem sido utilizada no aspecto clínico-evolutivo citológico pelo sistema de Bethesda. Esse sistema atual de classificação agrupa os aspectos sugestivos de NIC 1 e sinais de infecção pelo HPV nas chamadas lesões de baixo grau (LSIL), e os de NIC 2 e 3 em lesões de alto grau (HSIL) (NATIONAL...1989). Esse aspecto evolutivo foi demonstrado em alguns estudos de seguimento, nos quais as lesões de baixo grau apresentam taxas de regressão entre 60% a 90%, de progressão para lesões de alto grau entre 3% e 20% e menos de 1% de progressão para o câncer invasor. Já as lesões de alto grau apresentam taxas de regressão de 35% a 40%, e taxas de progressão de até 12% para câncer invasor (ÖSTÖR, 1993; MOSCICKI et al., 1998; SINGER, 2000). De qualquer forma, um exame citológico alterado é considerado um importante fator de risco para o câncer cervical, em torno

de cinco vezes maior (SOUTTER et al., 1997). Todavia, faltam marcadores que identifiquem adequadamente, entre as mulheres com CO alterada, aquelas que irão desenvolver a doença e ter a progressão da NIC.

A colpocitologia vem sofrendo uma série de críticas nos últimos anos, principalmente devido às altas taxas de falso-negativos, que variam de 5% a 70% (GAY et al., 1985; KOSS, 1989). Existem várias limitações comprovadas do método, como a possibilidade de amostra celular insuficiente, a preparação inadequada dos esfregaços e leitura incorreta das lâminas (FERENCZY et al., 1997). Há ainda uma grande variabilidade de discordância nos resultados citológicos entre diferentes observadores (10% a 100%) e questiona-se muito a subjetividade dos resultados citológicos (SANTOS et al., 2003a). As atipias discretas, particularmente, e as lesões consideradas de baixo grau são confusas em sua interpretação, sem precisão diagnóstica. Muitas vezes os processos inflamatórios e a metaplasia imatura geram confusão na interpretação. Além disso, os números de falso-negativos e falso-positivos aumentam em pacientes com mais de 40 anos de idade (FERENCZY et al., 1997; FRABLE et al., 1998).

Os pesquisadores reunidos em Bethesda (NATIONAL...1989) tentaram minimizar as taxas de resultados falsos, positivos ou negativos, criando uma categoria de diagnósticos citológicos não conclusivos. Entretanto, quando emitido um laudo de citologia não conclusiva, admite-se que até 80% das pacientes são submetidas à colposcopia desnecessária. Nos países em desenvolvimento este problema ainda é maior devido à falta de padronização e controle de qualidade adequado dos laboratórios (APGAR e BROTZMAN, 1999; VACHER-LAVENU, 2000).

A conduta clínica diante das alterações citológicas sugestivas de lesão de alto grau está bem estabelecida: devido à severidade morfológica das alterações e ao alto risco de evolução para câncer, tem-se indicado imediata referência para colposcopia com biópsia dirigida e confirmação histológica da gravidade da lesão. Quando confirmada a NIC 2 ou NIC 3 a conduta tem sido, preferencialmente, a excisão cônica do colo através de cirurgia de alta frequência ou a laser, o que confere 90% de cura no primeiro tratamento (MITCHELL et al., 1998; DEXEUS et al., 2000).

Porém não há consenso em relação à conduta frente às alterações citológicas menores, incluindo as atipias de células escamosas de significado indeterminado (ASCUS) e as lesões de baixo grau (LSIL), que representam o grande contingente dos resultados alterados (60% a 70%) (DEXEUS et al., 2000; WRIGHT et al., 2002). As opiniões diferem quanto a repetir a citologia, referir imediatamente a mulher para colposcopia ou adicionar testes para detecção do Papilomavirus humano (HPV). As principais diferenças entre estas opções não estão nas taxas de detecção e cura, mas sim no custo-benefício de cada uma delas. SHERMAN et al. (2002), no estudo ASCUS-LSIL *trriage study* (ALTS), recentemente concluíram que a captura híbrida II (CH II) para pesquisa do DNA-HPV de alto risco oncogênico tem uma utilidade demonstrável em mulheres com ASCUS, principalmente naquelas com idade de 30 anos ou mais. Neste estudo, considerando-se uma CH II positiva para HPV de alto risco como indicativo de colposcopia, apenas 31% das mulheres com ASCUS na citologia de rastreamento foram submetidas ao exame, e a sensibilidade da colposcopia

para NIC 3 histológico aumentou significativamente atingindo a taxa de 94%. Porém, não foram demonstradas vantagens do teste na triagem das mulheres com citologia sugestiva de LSIL devido à alta positividade do HPV de alto risco neste grupo, sendo que mais de 63% eram encaminhadas para colposcopia.

Os resultados do ALTS não são uniformemente aceitos e também não se aplicam a qualquer país (PARASKEVAIDS et al., 2001; SYRJANEN et al., 2002). GAMZU et al. (2002) mostraram maior benefício do teste de DNA-HPV por CH II em comparação com a citologia no seguimento de mulheres com lesões de baixo grau, tanto clinica como economicamente. Entretanto, outros estudos posteriores não conseguiram estabelecer uma melhor estratégia nessas mulheres (ALTS, 2003b; COX et al., 2003). Além disso, os custos dos exames são muito diferentes entre os países desenvolvidos e em desenvolvimento. A colposcopia, por exemplo, tem um custo muito mais alto nos países desenvolvidos e por isso há tanta preocupação com a triagem dessas mulheres para o exame colposcópico. Já nos países em desenvolvimento, a CH II tem um custo muito mais alto que a colposcopia.

Uma das dificuldades encontradas na condução de mulheres com ASCUS é relativa ao grande número de alterações agrupadas nesta categoria diagnóstica. Frente à necessidade de melhorar a definição do esfregaço classificado como ASCUS, recentemente, o sistema Bethesda dividiu-o em duas classes: atipia de células escamosas de significado indeterminado sem outras especificações (ASC-US) e atipia de células escamosas de significado indeterminado, não podendo excluir lesão de alto grau (ASC-H) (SOLOMON et al.,

2002). O consenso de 2001 que estabeleceu diretrizes no manejo de mulheres com alterações citológicas definiu que se pode optar por repetir a citologia em mulheres com ASC-US, referir para imediata colposcopia ou realizar teste de detecção para o HPV de alto risco oncogênico por CH II (WRIGHT et al., 2002). Já as mulheres que apresentem ASC-H, LSIL, HSIL e atipias glandulares devem ser referenciadas imediatamente para colposcopia.

Um dos problemas de não realizar imediatamente a colposcopia em mulheres com ASC-US é a falta de aderência ao seguimento com exame citológico, com índices de perdas que variam de 20% a 40%. Este aspecto tem sido muito valorizado para definir o melhor manejo nos casos de mulheres com alterações citológicas sugestivas de lesões de baixo grau (FLANNELLY et al., 1994; SHAFI et al., 1997; HARTZ e FERNAUGHTY, 2001; ALTS, 2003b).

No Brasil, o Ministério da Saúde estabeleceu, em seu protocolo de condutas no programa de prevenção do câncer de colo uterino (Programa “Viva Mulher”), que se pode aguardar seis meses para repetir a CO nos casos de ASCUS e LSIL, e encaminhar para colposcopia os casos suspeitos de lesão de alto grau (MORAES, 1997). Porém, ainda não existe um consenso em relação a esta conduta devido aos questionamentos sobre a confiabilidade da CO e da situação epidemiológica da doença invasora nos países em desenvolvimento (GAY et al., 1985; HERRERO et al., 1990; KLIGERMAN, 1998).

Em relação aos testes de biologia molecular, eles têm sido empregados em pesquisas como métodos associados ao exame citológico ou até mesmo

substituindo-o no rastreamento inicial. Estudos mostraram que um teste para detecção de DNA-HPV é mais sensível na detecção de lesões de alto grau que a repetição da citologia preconizada nos programas clássicos de rastreamento do câncer cervical (APGAR e BROTZMAN, 1999; CLAVEL et al., 1999; MANOS et al., 1999; LIAW et al., 2000; MEIJER et al., 2000; MONSONEGO, 2000).

Dentre eles, os mais utilizados atualmente são a captura híbrida II, que substituiu a captura I pela descoberta de novos tipos virais e de melhor metodologia, e a reação em cadeia de polimerase (PCR), considerados similares e de boa aplicabilidade. A PCR é considerada o mais sensível método de detecção do DNA até o momento. Porém, apesar de detectar quantidades mínimas de DNA-HPV, a PCR disponível para aplicação clínica é um método semiquantitativo, de alto custo e que exige um laboratório adequado devido à alta taxa de contaminação do material, com conseqüente comprometimento dos resultados. Devido à CH II ser um teste de mais fácil execução, rapidamente executado, não radioativo, com hibridização líquida e resultado semiquantitativo, tem sido mais usado rotineiramente. Além disso, a CH II é o único aprovado pela US *Food and Drug Administration* (FDA) (CLAVEL et al., 1998; PEYTON et al., 1998; SYRJANEN e SYRJANEN, 2000; SASLOW et al., 2002).

Alguns estudos realizados nos Estados Unidos demonstraram melhor relação entre o custo e o benefício com o teste de detecção de HPV realizado através da CH II, comparado à CO, diminuindo as taxas de falso-negativos, com maior sensibilidade e valor preditivo negativo, reduzindo a necessidade de colposcopia e biópsia, e aumentando o intervalo de *screening*. Foi encontrada sensibilidade

de 90% da CH II na detecção de lesões de alto grau quando comparado com 75% da citologia. Quando se obteve uma citologia negativa associada à CH II negativa, o valor preditivo negativo variou entre 97% e 100% (SEDLACEK et al., 1991; APGAR e BROTZMAN, 1999; CLAVEL et al., 1999; MONSONEGO et al., 1999; LIAW et al., 2000; MEIJER et al., 2000; MONSONEGO, 2000).

Entretanto, apenas 20% das mulheres infectadas pelo HPV de alto risco apresentam NIC, e a infecção é transitória em 80% dos casos. Isso significa sensibilidade desejada, porém, especificidade inaceitável, e a sua utilização como *screening* resultou em exames desnecessários. Assim, a detecção do DNA-HPV em populações gerais apresenta uma especificidade muito baixa, bem como é baixo seu valor preditivo positivo para lesões de alto grau. A FDA não aprovou estes testes para rastreamento primário (SASLOW et al., 2002). HOWARD et al. (2002), mostraram que a especificidade da CH II é significativamente melhor em mulheres com 30 anos ou mais, tendo neste grupo maior utilidade clínica da CH II. Nesta faixa etária a frequência da infecção é menor e menos transitória e, associada com a mensuração da carga viral, parece que melhora o desempenho e valor prático do método.

Outro possível fator preditivo para progressão da NIC, que tem sido muito estudado como uma maneira de melhorar a especificidade da CH II, é a determinação da carga viral do HPV de alto risco. Estudos transversais e de caso-controle têm demonstrado relação proporcional entre carga viral e gravidade da lesão cervical (JOSEFSSON et al., 2000; SANTOS et al., 2003a,b; SUN et al., 2001; SARIAN et al., 2003). SCHLECHT et al. (2003), em um estudo longitudinal,

definiram a carga viral maior que 1.000 cópias por células como sendo um indicador para persistência do HPV e um fator de risco para NIC.

Entretanto, LÖRINCZ et al. (2002), em um extenso estudo longitudinal incluindo grande número de mulheres, não evidenciaram uma relação definida da carga viral com a presença de NIC 3. Encontraram apenas uma relação entre a detecção do HPV de alto risco oncogênico com pelo menos uma unidade relativa de luz e a presença de NIC 3. Os autores também não conseguiram identificar diferenças na carga viral em relação à idade. SHERMAN et al. (2002), no estudo ALTS para triagem das alterações citológicas menores, também mostraram que a carga viral não aumentou com a severidade da lesão. Portanto, ainda há controversia sobre esses possíveis fatores que possam interferir na evolução e progressão da NIC.

Historicamente, vários fatores de risco foram relacionados com a história natural do câncer cervical, tais como: idade, início precoce da vida sexual, número de parceiros, multiparidade, baixo nível socioeconômico, etilismo, fatores dietéticos, imunossupressão, contraceptivos hormonais e de barreira, outras doenças sexualmente transmissíveis (DST) e tabagismo. Atualmente está bem definido o papel do HPV como o principal fator promotor da neoplasia cervical, e muitos desses fatores de risco citados estão relacionados com a condição de risco para a infecção por este vírus. Estudos recentes, prospectivos e que controlaram a infecção pelo HPV com testes de biologia molecular, mostraram que as demais características citadas são confundidoras, e que o principal fator significativo para a incidência e progressão da NIC foi a detecção e persistência do DNA-

HPV de alto risco oncogênico (HO et al., 1995; SCHIFFMAN e BRINTON, 1995; BRISSON et al., 1996; HO et al., 1998a; SYRJÄNEN e SYRJÄNEN, 2000).

A infecção pelo HPV é considerada a DST mais comum e com prevalência entre 20% e 46% da população jovem, principalmente entre 15 e 19 anos (FRANCO et al., 1999; SELLORS et al., 2003). A relação entre o HPV e a carcinogênese está associada com o tipo viral (grupo de alto risco oncogênico), a carga viral e, principalmente, com a sua persistência e integração no DNA da célula hospedeira. A persistência do DNA-HPV de alto risco está significativamente relacionada com a progressão da NIC, sendo o risco duas a sete vezes maior em mulheres com DNA-HPV detectável quando comparadas com mulheres em que o DNA-HPV não é detectável (HO et al., 1995; SCHLECHT et al., 2003). Porém, entre as mulheres infectadas pelo HPV de alto risco, apenas 5% a 20% desenvolvem NIC 2 ou NIC 3 e, menos de 1%, câncer invasor. A infecção aguda costuma ser transitória, com duração entre seis a dez meses, período médio de regressão das lesões de baixo grau. As evidências sugerem que a infecção pelo HPV é necessária, mas fatores adicionais devem estar envolvidos na progressão das lesões precursoras, e não há consenso se são cofatores ou fatores de risco independentes da infecção pelo HPV (HERRERO et al., 1990; CUZICK et al., 1994; SCHIFFMAN e BRINTON, 1995; HO et al., 1998a; 1998b; DERCHAIN et al., 1999).

Alguns estudos demonstraram uma associação entre tabagismo, NIC e câncer do colo uterino, porém essa associação não está bem estabelecida e não se sabe se o tabagismo atua apenas na infecção pelo HPV ou na evolução das lesões precursoras (CUZICK et al., 1990; YANG et al., 1996; CERQUEIRA et al.,

1998; ROTELI MARTINS et al., 1998; SOUTHERN e HERRINGTON, 1998). COKER et al. (2002) concluíram que o fumo pode ser importante cofator para o desenvolvimento de lesões de alto grau em mulheres com HPV (OR=3,0). ACLADIOUS et al. (2002) concluíram que o tabagismo esteve significativamente associado à evolução da NIC, sugerindo um seguimento mais intenso. CAVALCANTI et al. (2000) mostraram o tabagismo associado ao anticoncepcional hormonal foram cofatores para progressão das lesões.

Entretanto, outros estudos não evidenciaram associação entre tabagismo e HPV na evolução da NIC. A prevalência e persistência viral não estiveram relacionadas com o tabagismo, e sim com outros fatores, tais como: tipo viral, idade, paridade, história pregressa de NIC, idade no primeiro coito, e tempo de uso de anticoncepcional hormonal. Esses estudos sugerem que a relação do tabagismo com o câncer cervical não esteja ligada ao HPV, mas seja um fator independente (ELUF-NETO et al., 1994; FAIRLEY et al., 1995; SIMONS et al., 1995; FELDMAN et al., 1997; HO et al., 1998b).

Portanto, ainda existem muitas controvérsias e desconhecimento em relação à história natural da NIC. Não está definido qual a melhor conduta a ser usada no diagnóstico, tratamento e seguimento das mulheres com lesões de baixo grau, com discordâncias entre seguimento citológico, imediata referência para colposcopia ou utilização do teste de DNA-HPV. Particularmente há poucos trabalhos e ainda não está bem estudado o seguimento das mulheres com diagnóstico histológico de NIC 1, com muitos questionamentos em relação à utilização dos diferentes testes e sua aplicação prática, levando em consideração

custo e benefício. Existem críticas em relação aos trabalhos de seguimento que não utilizaram o diagnóstico histológico inicial, considerado o padrão-ouro. Em estudos metodológicos foi demonstrado que a biópsia não interfere significativamente no seguimento (SYRJÄNEN e SYRJÄNEN, 2000). Além disso, questionam-se trabalhos de seguimento sem o uso concomitante dos três métodos: CO, CH II e colposcopia (PINTO e CRUM, 2000).

Diante dessas questões foi delineado um estudo longitudinal a partir de mulheres com diagnóstico histológico de NIC 1 e controles através da citologia, CH II e colposcopia concomitantes, avaliando ainda algumas variáveis sociodemográficas e reprodutivas. Espera-se com isso contribuir para a definição dos reais fatores de risco no prognóstico da NIC e para o melhor manejo de mulheres com NIC 1 histológico, encaminhadas inicialmente por alterações citológicas menores.

## 2. Objetivos

---

### 2.1. Objetivo geral

Comparar o valor do teste para detecção do DNA-HPV de alto risco oncogênico por CH II e da CO no diagnóstico e seguimento de mulheres com lesões de baixo grau no colo uterino não tratadas e avaliar possíveis fatores de risco associados à persistência ou progressão da doença

### 2.2. Objetivos específicos

1. Avaliar a prevalência histológica de NIC 1, 2 e 3 em mulheres com alterações menores na citologia de encaminhamento segundo o resultado da CO do serviço e da CH II, comparando seus desempenhos para detecção de NIC 2 e 3.
2. Avaliar a associação das variáveis sociodemográficas e reprodutivas com o diagnóstico histológico de NIC e com a detecção do DNA-HPV de alto risco oncogênico pela CH II nestas mulheres.

3. Determinar as taxas de regressão espontânea, persistência e progressão das mulheres com diagnóstico inicial histológico de NIC 1 não tratadas em momentos de controle (6 a 11 meses e 12 a 18 meses).
4. Avaliar a associação da detecção inicial e durante o seguimento do DNA-HPV de alto risco oncogênico e sua carga viral pela CH II com a evolução histológica da NIC 1 nessas mulheres, nas duas consultas de controle.
5. Avaliar a associação da CO de encaminhamento e de seguimento com a evolução histológica da NIC 1 nessas mulheres nas duas consultas de controle.
6. Comparar o desempenho entre a CH II para DNA-HPV de alto risco oncogênico e a CO na detecção da persistência ou progressão da NIC histológica nessas mulheres durante o seguimento.
7. Avaliar a associação entre as variáveis sociodemográficas e reprodutivas com a persistência da detecção do DNA-HPV de alto risco oncogênico pela CH II e com a evolução histológica da NIC 1 nessas mulheres durante o seguimento.

## **3. Sujeitos e Métodos**

---

### **3.1. Tipo de estudo**

Inicialmente foi realizado um estudo de corte transversal selecionando mulheres referidas por alterações citológicas menores. A seguir, foram incluídas em uma coorte prospectiva as mulheres com diagnóstico histológico de NIC 1.

### **3.2. Critérios e procedimentos para seleção e acompanhamento dos sujeitos**

#### **3.2.1. Corte transversal**

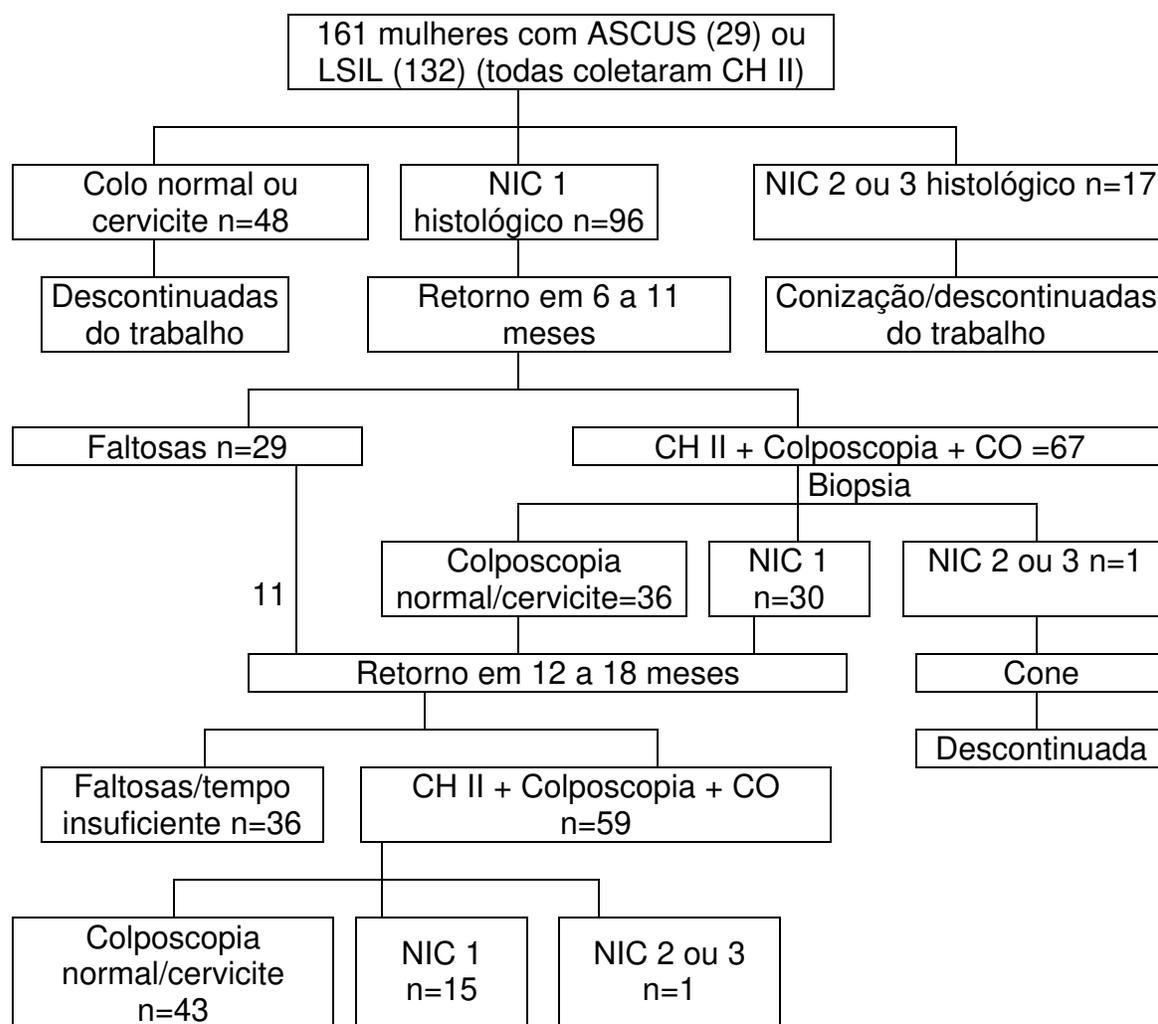
Para este estudo foram selecionadas 161 mulheres com idade entre 15 e 63 anos, média 32 anos (DP+/- 10,9) referidas da rede básica de saúde por apresentarem alterações citológicas escamosas menores (ASCUS e LSIL) para o Ambulatório de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia do Hospital Universitário de Taubaté (HUT), entre agosto de 2000 e setembro de 2002. Foram excluídas deste corte as mulheres grávidas, aquelas com diagnóstico de atipias

glandulares, as com diagnóstico prévio de câncer do trato genital inferior e aquelas que já tinham sido submetidas ao tratamento por NIC e/ou infecção pelo HPV.

### **3.2.2. Coorte prospectiva**

Entre as 161 mulheres do corte transversal, 96 apresentaram NIC 1 como diagnóstico histológico inicial por biópsia dirigida e foram selecionadas para o estudo de coorte. Foram excluídas da coorte as mulheres com colo normal à colposcopia e que não foram submetidas à biópsia, aquelas com diagnóstico histológico de apenas cervicite e as com diagnóstico histológico NIC 2 e NIC 3, que foram tratadas e também excluídas do estudo. Os controles eram agendados em dois momentos, sendo agrupados posteriormente para fins desta pesquisa em dois períodos: 6 a 11 meses e 12 a 18 meses. As mulheres que não compareceram eram convocadas através de uma carta com data marcada para o retorno. Foram excluídas das análises em cada controle, as mulheres que não compareceram após convocação e aquelas que ainda não tinham o tempo de seguimento proposto. Uma mulher que apresentou diagnóstico histológico de NIC 2 durante o primeiro controle foi submetida a tratamento excisional do colo e descontinuada do seguimento posterior, conforme visualizado na Figura 1. Houve mulheres que não compareceram no primeiro controle, entre 6 e 11 meses, mas compareceram no segundo, entre 12 e 18 meses. O seguimento para este estudo foi concluído em abril de 2003. O projeto foi aprovado pelas Comissões de Pesquisa e de Ética da Universidade de Taubaté e financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) e pelo Conselho Nacional

de Desenvolvimento e Pesquisa (CNPq). Todas as mulheres aceitaram participar do estudo, após consentimento livre e informado (Anexo 1).



- ❖ 18 mulheres sem seguimento (faltosas ou completando o tempo esperado)
- ❖ 11 vieram apenas na segunda visita
- ❖ 18 que vieram na primeira não voltaram para a segunda visita
- ❖ 1 mulher descontinuada por NIC 2 no primeiro controle

**Figura 1.** Distribuição das mulheres segundo o tratamento/seguimento.

### **3.3. Procedimentos utilizados para obtenção dos dados**

Na primeira consulta, assim como em cada controle no seguimento, as mulheres responderam a um questionário e foram submetidas a exame clínico cuidadoso, com inspeção dos genitais externos e região perianal, na procura de lesões. Em cada consulta, a seqüência dos exames realizados obedeceu à seguinte ordem: 1) coleta de material para CO, com espátula de Ayre e escova endocervical; 2) coleta de material para detecção do DNA-HPV com escovado endocervical e ectocervical, através do *kit* Digene; 3) colposcopia com aplicação de ácido acético a 3%, com biópsia das alterações sugestivas de lesões menores ou maiores. Após a coleta, os materiais obtidos foram enviados para o laboratório, e separados exclusivamente para a pesquisa. Todos os dados necessários à pesquisa foram anotados em uma ficha pré-codificada, especialmente desenhada para este estudo. As fichas pré-codificadas foram guardadas em um arquivo próprio para a pesquisa. Todos os resultados de exames foram anotados nas mesmas, à medida que foram disponibilizados. A seqüência dos exames no primeiro atendimento e em cada controle é descrita detalhadamente a seguir.

#### **3.3.1. Colpocitologia oncológica**

O esfregaço foi constituído de três amostras representativas do fundo de saco vaginal, raspados ectocervical e endocervical. Foram utilizadas espátulas de Ayre e escovinhas para as coletas. O material foi estendido em lâminas de vidro, que foram identificadas e fixadas rapidamente para evitar seu ressecamento.

As lâminas foram encaminhadas para o Laboratório de Citopatologia do HUT, juntamente com uma solicitação em que constavam informações clínicas. As lâminas foram processadas na rotina do serviço e coradas pelo método de Papanicolaou. Cada lâmina foi examinada pelo patologista do serviço, que classificou os resultados através do sistema Bethesda (NATIONAL..., 1989). Neste trabalho, para fins de análise, agruparam-se as categorias dos resultados citológicos, classificados pelo sistema Bethesda, da seguinte maneira (atipias glandulares e câncer não foram incluídos no estudo), como mostra o Quadro 1:

### QUADRO 1

#### Categorias dos resultados citológicos no trabalho

<b>Categorias no trabalho</b>	<b>Resultados citológicos</b>
Normal (sem atipias no seguimento)	Normal e inflamatório
ASCUS (com atipias no seguimento)	ASCUS
LSIL (com atipias no seguimento)	HPV e NIC 1
HSIL (com atipias no seguimento)	NIC 2 ou 3

#### 3.3.2. Captura híbrida II

O material para CH II foi obtido com a utilização de uma escova estéril, própria do *kit*, usada para coleta de células dos orifícios externo e interno do colo do útero, abrangendo a zona de transformação e ectocérvice. O material foi transportado em meio adequado para evitar contaminação e processado pelo Laboratório de Marcadores Biológicos do Centro de Atenção Integral à Saúde

da Mulher (CAISM) da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), segundo as instruções do fabricante, a *Digene Diagnostics Inc.*

Para classificar o resultado da CH II e quantificar a carga viral, utilizou-se a razão entre a unidade de quimiluminescência medida, URL, e a média dos calibradores positivos, *cut off*, que tem uma variação e é definido conforme o controle do dia. As amostras com emissão de luz maior ou igual ao ponto de corte foram consideradas positivas e aquelas com emissão de luz menor foram consideradas negativas. Nos casos positivos foram identificadas as cargas virais medidas em RLU por um quimioluminômetro, sendo que a intensidade da luz é proporcional à carga de DNA-HPV. Neste estudo foram utilizadas sondas contendo DNA-HPV dos tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 e 60, considerados de alto risco oncogênico (Sun et al., 1995; WRIGHT et al., 1995; LÖRINCZ et al., 1992).

### **3.3.3. Colposcopia e coleta de material para biópsia**

O exame colposcópico foi realizado com aparelho da marca DF-Vasconcelos, modelo CP-M7, e obedeceu aos seguintes critérios:

- 1º) Limpeza das estruturas com soro fisiológico, com observação do colo uterino e vagina;
- 2º) Estudo da vascularização com filtro verde;
- 3º) Embrocação do colo e da vagina com solução de ácido acético a 3%, seguida de avaliação das imagens;

- 4º) Teste de *Schiller*, para aplicação de solução iodo-ioduretada;
- 5º) Biópsia dos aspectos alterados com pinça *Gaylor-Medina*.

A colposcopia foi caracterizada em satisfatória ou não, conforme a visualização total ou não da junção escamo-colunar. A colposcopia direcionou a propedêutica complementar. Os aspectos colposcópicos encontrados foram organizados de acordo com a Nomenclatura Internacional dos Achados Colposcópicos e sumariamente classificados em: normal, alterações menores, alterações maiores e suspeita de invasor (STAFIL e WILBANKS, 1991).

#### **3.3.4. Diagnóstico histológico**

A biópsia foi realizada sob visão colposcópica, sendo retiradas amostras das regiões anormais. As mulheres com colposcopia insatisfatória e/ou discordância citológica com suspeita de lesão de alto grau foram submetidas à biópsia cônica por cirurgia de alta frequência com alça. Não foi realizada biópsia nos casos de colposcopia satisfatória e normal.

O material obtido com a biópsia foi fixado em solução de formol a 10% e encaminhado para o Laboratório de Patologia do HUT para processamento pelo método de hematoxilina-eosina. Adotou-se a classificação da Organização Mundial da Saúde para diagnóstico histológico (SCULLY et al., 1994). Os resultados foram categorizados em: colo normal e cervicite, agrupados na categoria sem lesão induzida por HPV; condiloma e NIC 1, agrupados na categoria NIC 1; NIC 2 e NIC 3 agrupados na categoria NIC 2 ou 3. A histologia foi considerada o

padrão-ouro, exceto nos casos de colposcopia normal. As mulheres em que não se realizou biópsia cervical foram agrupadas com aquelas cujo diagnóstico histológico foi compatível com cervicite e consideradas como regressão da NIC no seguimento (sem NIC). Neste trabalho, para fins de análise, agruparam-se as categorias dos resultados histológicos e colposcopia normal no primeiro atendimento e no seguimento da seguinte maneira (atipias glandulares e câncer não foram incluídos no estudo), como mostra o Quadro 2:

## QUADRO 2

### Categorias dos resultados histológicos no trabalho

Categorias no trabalho	Resultados histológicos
Colposcopia normal (sem biópsia) e histologia com cervicite (sem NIC no seguimento)	Cervicite
NIC 1 (com NIC no seguimento=persistência)	NIC 1
NIC 2 (com NIC no seguimento=progressão)	NIC 2
NIC 3 (com NIC no seguimento=progressão)	NIC 3

### 3.4. Variáveis e conceitos

#### 3.4.1. Colpocitologia oncológica de encaminhamento

Foi utilizado o resultado do exame sem revisão, categorizado em: ASCUS e LSIL (NIC 1/HPV). Não foi controlado o tempo de encaminhamento.

### **3.4.2. Colpocitologia oncológica do serviço**

Resultado da CO coletada no HUT com leitura realizada pelo patologista, que foi o responsável pela rotina assistencial. Categorizado em: normal (normal ou inflamatório); ASCUS, LSIL e HSIL. Foi coletada na visita inicial (citologia do serviço), e no seguimento (citologia durante o seguimento): primeiro controle (6 a 11 meses) e segundo controle (12 a 18 meses). Para fins de análise o resultado da CO no seguimento foi categorizado em sem atipias (normal ou inflamatório) e com atipias (ASCUS, LSIL e HSIL).

### **3.4.3. Captura híbrida II para detecção do DNA-HPV de alto risco**

Detecção do DNA-HPV de alto risco oncogênico (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 e 68) através da CH II. Categorizada em: > 1URL (positiva) ou < 1URL (negativa). Coletado na visita inicial (CH II inicial) e no seguimento (CH II no seguimento): primeiro controle (6 a 11 meses) e segundo controle (12 a 18 meses).

### **3.4.4. Carga viral**

Medida em unidades URL para quantificar o DNA-HPV e categorizada em: <1 URL; 1 a 10 URL e > 10 URL. Foi realizada na visita inicial e no seguimento: primeiro controle (6 a 11 meses) e segundo controle (12 a 18 meses).

### 3.4.5. Colposcopia

A colposcopia foi categorizada em normal, alterações menores e maiores. As alterações menores correspondem ao epitélio acetobranco fino, mosaico fino ou pontilhado fino. Alterações maiores correspondem ao epitélio acetobranco denso, mosaico grosseiro, pontilhado grosseiro, vasos atípicos e erosão. Foi realizada na visita inicial (colposcopia inicial), e no seguimento: primeiro controle (6 a 11 meses) e segundo controle (12 a 18 meses).

### 3.4.6. Diagnóstico histológico inicial

Resultado da análise do material obtido por biópsia do colo uterino na visita inicial, dirigida por colposcopia ou conização, nos casos de NIC 2 e 3. Foi obtido nos casos com colposcopia alterada. Para fins de análise, como padrão-ouro no diagnóstico inicial, foi categorizado como: **colposcopia normal** (sem biópsia), **cervicite**, **NIC 1**, **NIC 2** e **NIC 3**.

### 3.4.7. Evolução da NIC durante o seguimento

Resultado da análise do material obtido por biópsia do colo uterino, dirigida por colposcopia (nos casos de achados alterados) durante o seguimento: primeiro controle (6 a 11 meses) e segundo controle (12 a 18 meses). Para fins de análise, como padrão-ouro no diagnóstico durante o seguimento (**evolução da NIC 1**), foi categorizado em: **sem NIC**, incluídos os casos de colposcopia normal não biopsiados e diagnóstico histológico de cervicite (definindo regressão da NIC 1),

e **com NIC**, incluídos os casos de NIC 1 (definindo persistência), NIC 2 e NIC 3 (definindo progressão da NIC 1).

#### **3.4.8. Tempo de seguimento**

Períodos estipulados para o comparecimento às visitas de controle realizadas para exames diagnósticos em estudo, categorizados em: primeiro controle (6 a 11 meses) e segundo controle (12 a 18 meses). Para fins de análise, na avaliação da evolução da NIC foi dividido em: **sem NIC e com NIC**. Na avaliação da presença de DNA-HPV durante o seguimento foi dividido em: **CH II  $\geq$  1URL** e **CH II  $<$  1URL**.

#### **3.4.9. Idade**

Em anos completos a contar da data de nascimento até o dia da consulta, referido pela paciente, categorizado como variável contínua e agrupada em:  $<$  30 anos e  $\geq$  30 anos.

#### **3.4.10. Fumo**

Se a mulher fumava ou não em cada visita e classificado em: sim e não. Para fins de análise foi considerado apenas o fumo ativo, ou seja, hábito atual de fumar, independentemente do tempo e do número de cigarros.

#### **3.4.11. Anticoncepcional hormonal oral (ACO)**

Uso atual de ACO referido pela mulher em cada visita e categorizado em: sim e não. Não foram consideradas outras vias de administração devido aos casos relatados apenas por via oral.

#### **3.4.12. Condom**

Uso, referido pela mulher, de condom pelo seu parceiro sexual em cada visita e categorizado em: sim e não.

#### **3.4.13. Troca de parceiro**

Se a mulher trocou ou não de parceiro sexual entre o último controle e a visita atual e categorizado em: sim e não.

### **3.5. Processamento de dados e análise estatística**

Para registrar em computador os dados referentes às variáveis envolvidas neste estudo, utilizou-se o gerenciador de banco de dados *Excel*. Foram realizados: a revisão manual dos formulários, digitação dupla e programa para verificação de consistência lógica dos dados. Em seguida, o arquivo gerado foi transportado para o programa de computador SAS (*SAS Institute Inc.*; Cary, NC), que auxiliou na análise estatística. Inicialmente foram elaboradas tabelas descritivas, avaliando a distribuição das mulheres atendidas segundo os diagnósticos citológicos,

colposcópicos, do DNA-HPV e histológicos iniciais; e segundo as variáveis sociodemográficas e reprodutivas em função dos diagnósticos histológicos e da detecção do DNA-HPV, utilizando o cálculo do p valor (qui-quadrado ou teste exato de Fisher) para avaliar possíveis diferenças entre os grupos. Para mensurar as associações da detecção do DNA-HPV (e sua carga viral) com o diagnóstico citológico, inicial e no seguimento, com a persistência ou progressão da NIC, utilizou-se o cálculo do *odds ratio* (OR) com intervalo de confiança a 95% (IC 95%). Os desempenhos da CO e CH II foram calculados através da sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo e seus respectivos IC 95%. Para avaliar a associação das variáveis sociodemográficas e reprodutivas com a evolução da NIC 1 e da persistência do DNA-HPV, foi utilizado o cálculo do p (qui-quadrado ou teste exato de Fisher) (BLAND e ALTMAN, 2000).

### **3.6. Aspectos Éticos**

Os programas de controle de câncer cérvico-uterino têm, basicamente, duas formas de atuação frente aos casos de ASCUS e LSIL: oferecer periodicamente a colpocitologia oncológica às mulheres e oferecer a propedêutica complementar para o diagnóstico e tratamento das lesões neoplásicas cervicais pré-invasoras e invasoras. Esta pesquisa destinou-se a testar o desempenho dos métodos utilizados para diagnosticar e prever a gravidade das lesões precursoras do câncer cervical, e avaliar os fatores de risco envolvidos na história natural da NIC. Em relação à paciente, não ofereceu riscos, pois seguiu o que já é preconizado pelos programas de prevenção do câncer cervical, não adicionando nenhuma

propedêutica experimental. Esta investigação exigiu a colaboração da paciente que foi submetida aos exames ginecológicos no Ambulatório de Patologia Cervical do HUT (exame físico, colpocitologia oncológica, captura híbrida II, colposcopia e biópsia dirigida). Estes exames não implicaram maiores riscos para a paciente, pois são procedimentos rotineiros e simples dentro da especialidade. O tratamento foi realizado conforme a necessidade de cada caso. A pesquisa manteve o anonimato da mulher e a aceitação da paciente em participar do estudo incluiu também o direito de ser tratada e seguida por outro ginecologista após o diagnóstico. A não-aceitação na participação do estudo não implicou que ela perdesse os direitos iniciais rotineiramente oferecidos pelo ambulatório. As mulheres excluídas do estudo para o seguimento foram acompanhadas normalmente no serviço conforme a rotina do mesmo. A participação da paciente no estudo foi realizada, exclusivamente, após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 1). Foram cumpridas as recomendações do *Guiding Medical Doctors in Biomedical Research Involving Human Subjects* da DECLARAÇÃO da Saúde (BRASIL, 1996). O projeto foi aprovado pelas Comissões de Pesquisa DE HELSINKI III (2000). Também foi observada a Resolução 196/96 do Ministério e de Ética da Universidade de Taubaté.

## 4. Resultados

Entre as 161 mulheres atendidas por ASCUS e LSIL, como mostra a Tabela 1, 96 (60%) apresentaram NIC 1, 17 (11%) NIC 2 ou 3 e 48 (29%) não tinham lesão cervical induzida por HPV. Entre as mulheres com NIC 1, 81% apresentaram LSIL na CO do serviço e o DNA-HPV foi detectado em apenas 54%. Entre as 17 mulheres com NIC 2 ou 3, 14 (82%) apresentaram DNA-HPV detectável, embora apenas 7 (41%) tiveram citologia do serviço sugestiva de HSIL.

**TABELA 1**

**Distribuição das 161 mulheres segundo o diagnóstico histológico inicial em relação à CO de encaminhamento, do serviço e da detecção do DNA-HPV**

Variável	Colposcopia normal		Cervicite		NIC 1		NIC 2		NIC 3	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>CO encaminhamento</b>										
ASCUS	13	(33)	3	(33)	11	(11)	1	(9)	1	(17)
LSIL	26	(66)	6	(66)	85	(88)	10	(91)	5	(83)
<b>CO serviço</b>										
Normal	27	(69)	4	(44)	11	(11)	1	(9)	2	(33)
ASCUS	2	(5)	2	(22)	1	(1)	0		0	
LSIL	9	(23)	3	(33)	78	(81)	7	(64)	0	
HSIL	1	(3)	0		6	(6)	3	(27)	4	(67)
<b>CH II</b>										
< 1URL	30	(77)	6	(67)	44	(46)	3	(27)	0	
≥ 1URL	9	(23)	3	(33)	52	(54)	8	(73)	6	(100)
<b>TOTAL</b>	<b>39</b>		<b>9</b>		<b>96</b>		<b>11</b>		<b>6</b>	

Observa-se na Tabela 2 que a sensibilidade da CH II foi significamente maior que da CO do serviço na detecção da NIC 2 ou 3 histológica embora a especificidade da CO tenha sido significativamente maior que da CH II. O valor preditivo positivo da CO foi maior que da CH II.

**TABELA 2**  
**Desempenho da CO do serviço e CH II na detecção da NIC2 ou 3**

Testes	Sensibilidade (IC 95%)	Especificidade (IC 95%)	VPP	VPN
CO do serviço com HSIL	41 (33 ; 49)	95 (92 ; 98)	50	93
CH II $\geq$ 1URL	82 (76 ; 88)	56 (48 ; 63)	18	96

A idade, o uso de condom, ACO e tabagismo não estiveram associados com a gravidade da lesão cervical em mulheres atendidas por alterações citológicas menores, conforme mostra a Tabela 3.

**TABELA 3**  
**Distribuição das mulheres segundo as variáveis sociodemográficas e reprodutivas e o diagnóstico histológico inicial**

Variável	Colposcopia normal/ cervicite		NIC 1		NIC 2 ou 3		p	
	n	%	n	%	n	%	NIC 1	NIC 2 ou 3
<b>Idade</b>								
< 30	22	(46)	52	(54)	10	(59)		
$\geq$ 30	26	(54)	44	(46)	7	(41)	0,34	0,35
<b>Condom</b>								
Não	43	(90)	88	(93)	14	(82)		
Sim	5	(10)	6	(7)	3	(18)	0,39	0,43
<b>ACO</b>								
Não	22	(46)	48	(50)	6	(35)		
Sim	26	(54)	48	(50)	11	(65)	0,63	0,45
<b>Fumo</b>								
Não	39	(81)	68	(71)	11	(65)		
Sim	9	(19)	28	(29)	6	(35)	0,17	0,16
<b>TOTAL</b>	48		96		17			

Na Tabela 4, observa-se que a detecção inicial do DNA-HPV foi significativamente maior em mulheres com idade inferior a 30 anos ( $p=0,003$ ), e não esteve associado com os outros fatores citados.

**TABELA 4**  
**Distribuição das 161 mulheres segundo as variáveis sociodemográficas e reprodutivas e a captura híbrida II inicial**

Variável	CH II < 1URL		CH II ≥ 1URL		P
	n	%	n	%	
<b>Idade</b>					
< 30	32	(39)	52	(67)	0,003
≥ 30	51	(61)	26	(33)	
<b>Condom</b>					
Não	77	(93)	68	(88)	0,33
Sim	6	( 7)	9	(12)	
<b>ACO</b>					
Não	41	(49)	35	(45)	0,56
Sim	42	(51)	43	(55)	
<b>Fumo</b>					
Não	62	(75)	56	(72)	0,67
Sim	21	(25)	22	(28)	
<b>TOTAL</b>	83		78		

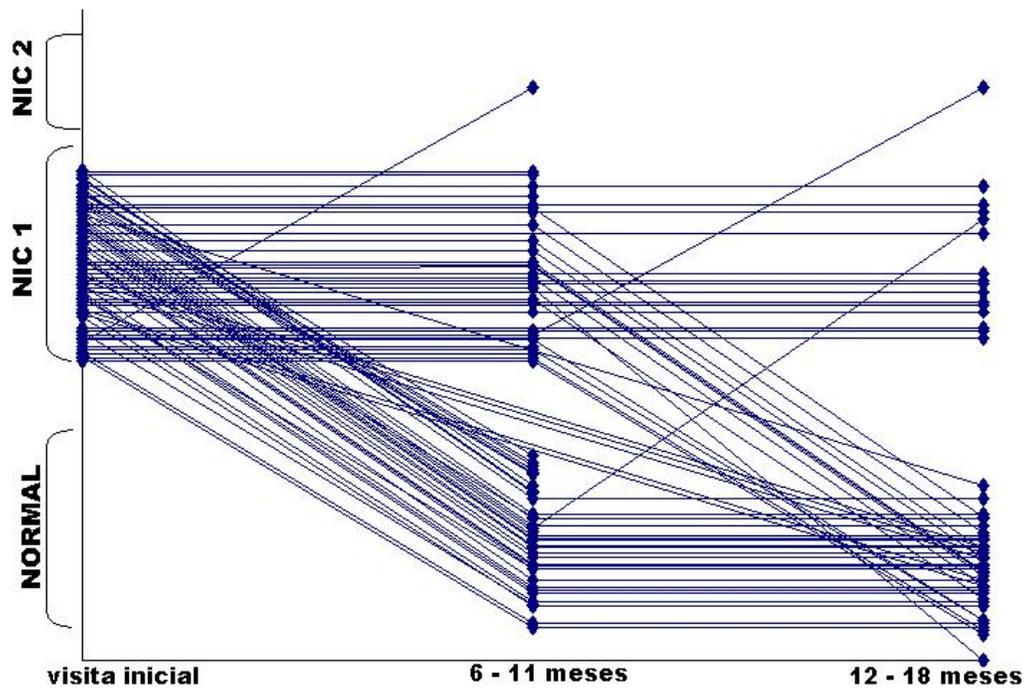
A persistência de NIC 1 foi de 45% no primeiro controle e 25% no segundo controle entre as mulheres que compareceram para o seguimento, como mostra a Tabela 5. Apenas duas mulheres evoluíram para NIC 2, uma com 6 a 11 meses e outra com 12 a 18 meses. Apenas uma das 15 mulheres que persistiram com NIC 1 entre 12 a 18 meses apresentou colo normal entre 6 a 11 meses. As distribuições gráficas deste seguimento são mostradas na Figura 2.

**TABELA 5**

**Distribuição das 96 mulheres com NIC 1 inicial segundo a evolução durante o seguimento**

Evolução	1º controle		2º controle	
	n	%	n	%
Sem NIC	36	(54)	43	(73)
NIC 1	30	(45)	15	(25)
NIC 2	1*	( 1)	1	( 2)
<b>TOTAL</b>	<b>67</b>		<b>59</b>	

\* Uma mulher com NIC 2 foi submetida à conização e descontinuada para análise no próximo controle



**Figura 2.** Distribuição das mulheres segundo a presença de NIC1 ou 2 histológico no seguimento.

Na Tabela 6 observa-se que a detecção inicial do DNA-HPV pela CH II não esteve associada com a persistência da NIC no primeiro controle. Essa

associação foi significativa quando o DNA-HPV foi detectado no seguimento, como mostra a Tabela 7. A detecção do DNA-HPV pela CH II no seguimento conferiu um risco de NIC no primeiro e segundo controles de 18,1 (IC95% 3,3 ; 131,3) e de 12,5 (IC95% 2,5 ; 68,8), respectivamente.

**TABELA 6**

**Distribuição das 96 mulheres com NIC 1 inicial segundo a evolução da NIC em relação à CH II inicial**

CH II inicial	1º controle		2º controle		NIC 1 ou 2	
	Sem NIC	Com NIC	Sem NIC	Com NIC	OR (IC 95%)	
	n %	n %	n %	n %	1º controle	2º controle
< 1URL	24 (67)	13 (42)	27 (63)	5 (31)	Ref	Ref
≥ 1URL	12 (33)	18 (58)	16 (37)	11 (69)	2,2(1,0 ; 7,5)	3,7(1,1 ; 12,6)
<b>TOTAL</b>	36	31	43	16		

**TABELA 7**

**Distribuição das 96 mulheres com NIC1 inicial segundo a evolução da NIC em relação ao resultado da captura híbrida II no seguimento**

CH II no seguimento	1º controle		2º controle		NIC 1 ou 2	
	Sem NIC	Com NIC	Sem NIC	Com NIC	OR (IC 95%)	
	n %	n %	N %	n %	1º controle	2º controle
< 1URL	34 (94)	15 (48)	39 (91)	7 (44)	Ref	Ref
≥ 1URL	2 ( 6)	16 (52)	4 ( 9)	9 (56)	18,1(3,3 ; 131,3)	12,5(2,5-68,8)
<b>TOTAL</b>	36	31	43	16		

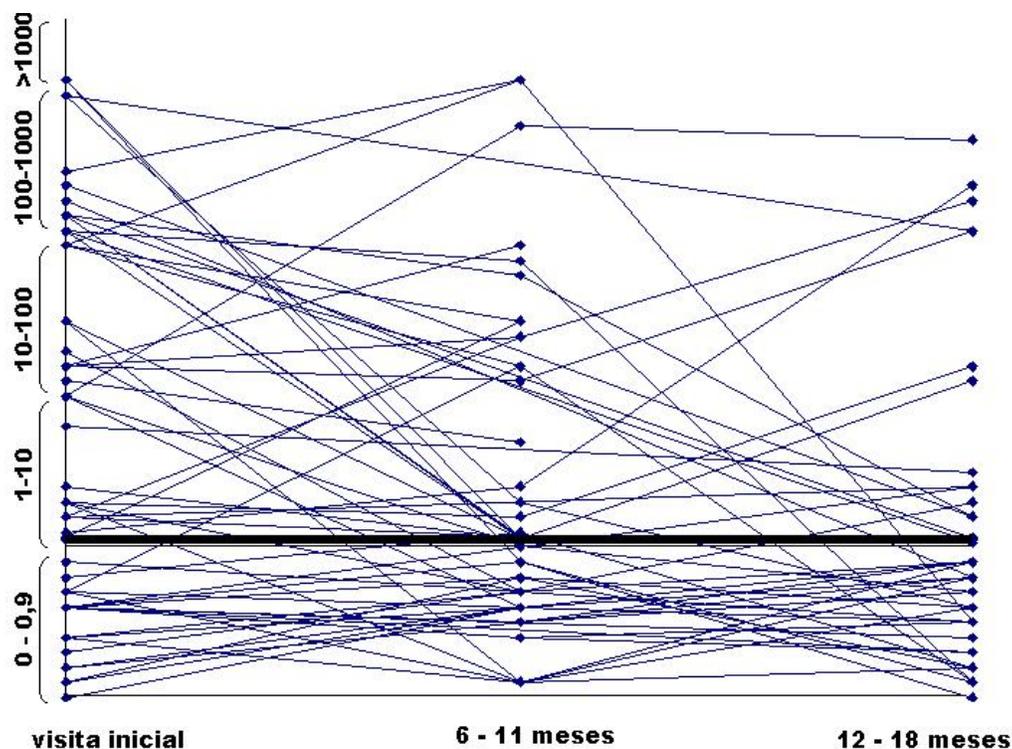
A avaliação da associação da carga viral com a persistência ou progressão da NIC ficou prejudicada pelo número de casos em cada categoria de cópias mensuradas. Conforme mostra a Tabela 8, a carga viral maior que 10URL

esteve associada com a persistência ou progressão da NIC. A Figura 3 mostra a distribuição gráfica da carga viral no seguimento.

**TABELA 8**

**Distribuição das 96 mulheres com NIC1 inicial segundo a evolução da NIC em relação à carga do DNA-HPV no seguimento**

Carga viral no seguimento	1º controle		2º controle		NIC 1 ou 2	
	Sem NIC	Com NIC	Sem NIC	Com NIC	OR (IC 95%)	
	n %	n %	N %	n %	1º controle	2º controle
< 1URL	34 (94)	15 (48)	39 (90)	7 (43)	Ref	Ref
1 a 10URL	0	5 (16)	2 ( 5)	4 (25)	Não calculável	11,1 (1,3 ; 112,8)
≥ 1URL	2 ( 6)	11 (35)	2 ( 5)	5 (31)	12,5 (2,2; 93,5)	13,9 (1,8 ; 133,7)
<b>TOTAL</b>	36	31	43	16		



**Figura 3.** Distribuição gráfica das mulheres segundo a carga viral no seguimento.

O resultado da CO de encaminhamento não esteve associado com a persistência ou progressão da NIC, como mostra a Tabela 9.

**TABELA 9**

**Distribuição das 96 mulheres com NIC1 inicial segundo a evolução da NIC em relação à presença de atipias na CO de encaminhamento**

Citologia encaminhamento	1º controle		2º controle		NIC 1 ou 2	
	Sem NIC		Sem NIC		OR (IC 95%)	
	n	%	n	%	1º controle	2º controle
ASCUS	6 (17)	3 (10)	6 (14)	0	Ref	Ref
LSIL	30 (83)	28 (90)	37 (86)	16 (100)	1,8 (0,4 ; 8,2)	Não calculável
<b>TOTAL</b>	36	31	43	16		

A Tabela 10 mostra a significativa associação entre a presença de atipias na CO de seguimento e a persistência da NIC histológica em 6 a 11 meses (OR: 25,8 IC95% 6,1; 122,0), e em 12 a 18 meses (OR: 45,1 IC95% 6,4; 421,9).

**TABELA 10**

**Distribuição das 96 mulheres com NIC1 inicial segundo a evolução da NIC em relação à presença de atipias na CO no seguimento**

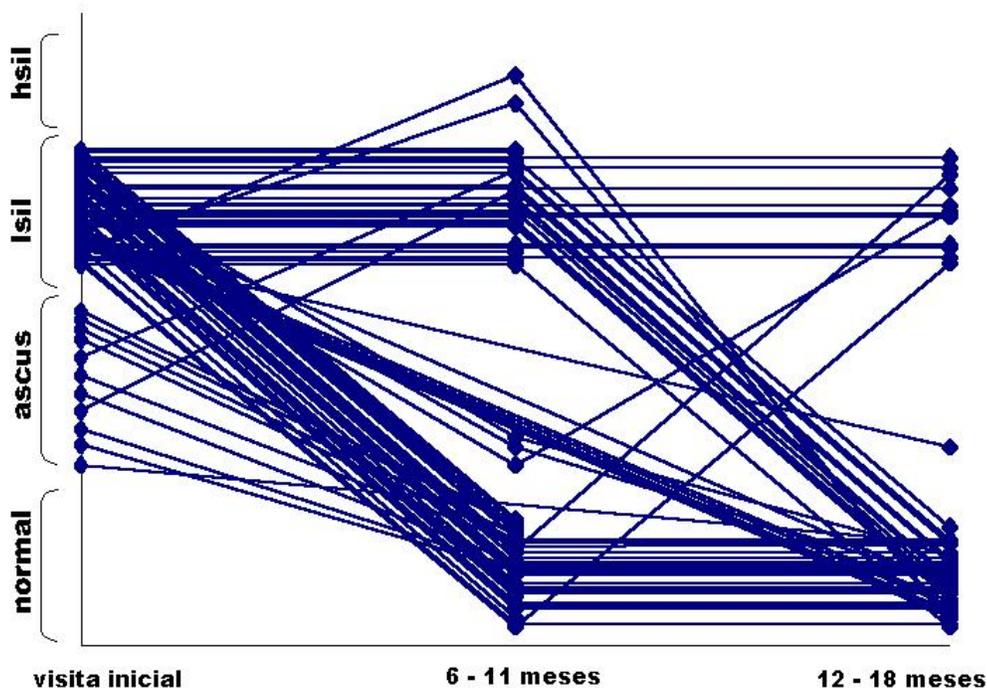
Citologia durante o seguimento	1º controle		2º controle		NIC 1 ou 2	
	Sem NIC		Sem NIC		OR (IC 95%)	
	n	%	n	%	1º controle	2º controle
Sem atipias	31 (86)	6 (20)	41 (95)	5 (31)	Ref	Ref
Com atipias	5 (14)	25 (80)	2 ( 5)	11 (69)	25,8 (6,1; 122,0)	45,1 (6,4; 421,9)
<b>TOTAL</b>	36	31	43	16		

Na Tabela 11 observou-se que a alteração citológica de maior prevalência foi a LSIL, que conferiu um risco significativo de apresentar doença persistente ou em progressão. A Figura 4 mostra a distribuição gráfica das mulheres segundo o resultado da CO no seguimento.

**TABELA 11**

**Distribuição das 96 mulheres com NIC1 inicial segundo a evolução da NIC em relação ao resultado da CO no seguimento**

Citologia durante o seguimento	1º controle		2º controle		NIC 1 ou 2	
	Sem NIC	Com NIC	Sem NIC	Com NIC	OR (IC 95%)	
	n %	n %	N %	n %	1º controle	2º controle
Normal	31 (86)	6 (19)	41 (95)	5 (33)	Ref	Ref
ASCUS	1 ( 3)	2 ( 6)	0	1 ( 6)	10,3 (0,6-348,2)	Não calculável
LSIL	4 (11)	21 (67)	2 ( 5)	10 (62)	27,1 (5,8 ; 143,5)	41,0 (5,7 ;387,9)
HSIL	0	2 ( 6)	0	0	Não calculável	Não calculável
<b>TOTAL</b>	36	31	43	16		



**Figura 4.** Distribuição gráfica das mulheres segundo o resultado da CO no seguimento.

Na avaliação do desempenho da CH II e da CO durante o seguimento, a CO apresentou uma sensibilidade significativamente maior que a CH II na detecção de persistência da NIC, como é demonstrado na Tabela 12. A especificidade e os valores preditivos foram semelhantes.

**TABELA 12**  
**Desempenho da CH II e da CO na detecção da persistência da NIC 1 ou progressão para NIC 2 no seguimento de 96 mulheres com NIC 1 inicial**

<b>Seguimento</b>	<b>Sensibilidade</b>	<b>(IC 95%)</b>	<b>Especificidade</b>	<b>(IC 95%)</b>	<b>VPP</b>	<b>VPN</b>
1º controle						
CO com atipia	81	(71 ; 90)	86	(78 ; 94)	83	84
CH II $\geq$ 1URL	52	(40 ; 66)	94	(88 ; 100)	89	69
2º controle						
CO com atipia	69	(57 ; 81)	95	(90 ; 100)	85	89
CH II $\geq$ 1URL	56	(43 ; 69)	90	(83 ; 98)	69	84

A idade, o uso de condom, ACO, tabagismo e troca de parceiro não estiveram associados com a detecção do DNA-HPV e com a persistência de NIC, como mostram as Tabelas 13 e 14.

**TABELA 13**

**Distribuição das mulheres com NIC 1 inicial segundo a evolução da NIC em relação às variáveis sociodemográficas e reprodutivas durante o seguimento**

Variável	1º controle				2º controle				NIC 1 ou 2	
	Sem NIC		Com NIC		Sem NIC		Com NIC		p	
	n	%	n	%	n	%	n	%	1º controle	2º controle
Idade										
< 30	18	(50)	13	(42)	16	(37)	9	(56)		
≥ 30	18	(50)	18	(58)	27	(63)	7	(44)	0,67	0,15
Condom										
Não	22	(61)	19	(61)	25	(68)	9	(56)		
Sim	14	(39)	12	(39)	18	(42)	7	(44)	0,81	0,89
ACO										
Não	29	(81)	24	(77)	30	(70)	12	(75)		
Sim	7	(19)	7	(23)	13	(30)	4	(25)	0,49	0,48
Fumo										
Não	27	(75)	21	(68)	36	(84)	10	(62)		
Sim	9	(25)	10	(32)	7	(16)	6	(38)	0,35	0,08
Trocou de parceiro										
Não	36	(100)	30	(97)	40	(93)	14	(87)		
Sim	0		1	(3)	3	(7)	2	(13)	0,46	0,41
<b>TOTAL</b>	<b>36</b>		<b>31</b>		<b>43</b>		<b>16</b>			

**TABELA 14**

**Distribuição das mulheres segundo as variáveis sociodemográficas e reprodutivas e a presença de DNA-HPV durante o seguimento**

Variável	1º controle				2º controle				NIC 1 ou 2	
	CH II <1URL		CH II ≥1URL		CH II <1URL		CH II ≥1URL		p	
	n	%	n	%	n	%	n	%	1º controle	2º controle
Idade										
< 30	20	(41)	11	(61)	17	(37)	8	(61)		
≥ 30	29	(59)	7	(39)	29	(63)	5	(39)	0,11	0,10
Condom										
Não	32	(65)	9	(50)	29	(63)	5	(38)		
Sim	17	(35)	9	(50)	17	(37)	8	(62)	0,19	0,20
ACO										
Não	39	(80)	14	(78)	33	(72)	9	(69)		
Sim	10	(20)	4	(22)	13	(28)	4	(31)	0,55	0,55
Fumo										
Não	35	(71)	13	(72)	35	(76)	11	(85)		
Sim	14	(29)	5	(28)	11	(24)	2	(15)	0,60	0,40
Trocou de parceiro										
Não	48	(98)	18	(100)	43	(93)	11	(85)		
Sim	1	(2)	0		3	(7)	2	(15)	Não calculável	0,30
<b>TOTAL</b>	<b>49</b>		<b>18</b>		<b>46</b>		<b>13</b>			

## 5. Discussão

---

Este estudo mostrou que embora a CH II tenha sido capaz de prever parcialmente a persistência da lesão histológica nas mulheres com NIC 1, sendo mais importante sua utilização durante o seguimento, o uso da CO de seguimento foi significativamente mais associado com a lesão histológica e apresentou melhor desempenho. O uso da CH II na detecção do DNA-HPV mostrou-se útil para a triagem das mulheres com alterações citológicas menores, identificando quais apresentam maior risco para NIC2 ou 3. O fumo, ACO, uso de condom, idade e troca de parceiro não tiveram associação com gravidade e persistência de lesão cervical. A detecção do DNA-HPV esteve significativamente relacionada com idade das mulheres inferior a 30 anos.

Na avaliação inicial das mulheres atendidas com ASCUS e LSIL, 11% apresentaram NIC 2 ou 3, sendo que destas 82% apresentaram o DNA-HPV de alto risco detectado pela CH II. Esse dado mostra a utilidade da CH II em selecionar essas mulheres. Trabalhos recentes evidenciaram vantagens da CH II na triagem de mulheres com ASCUS, melhorando o desempenho da CO e

diminuindo a necessidade de referenciá-la para colposcopia, sendo atualmente recomendado pelo sistema Bethesda e pela Sociedade Americana de Colposcopia e Patologia Cervical (SASLOW et al., 2002; SOLOMON et al., 2002; WRIGHT et al., 2002; ALTS, 2003a). Não está bem definido qual o melhor manejo das mulheres com resultado citológico de LSIL, com divergências na literatura quanto ao uso da CH II, e os mesmos trabalhos recomendam referência para colposcopia, já que a prevalência do DNA-HPV é alta (SHERMAN et al., 2002; ALTS, 2003b).

No presente trabalho, as variáveis sociodemográficas e reprodutivas estudadas não estiveram associadas com gravidade e persistência da lesão cervical histológica. Alguns estudos que controlaram a infecção pelo DNA-HPV de alto risco e que fizeram seguimento mostraram que os demais fatores de risco aventados na literatura, entre eles as variáveis sociodemográficas e reprodutivas, são chamadas variáveis confundidoras (BRISSON et al., 1996; HO et al., 1998a; SYRJÄNEN e SYRJÄNEN, 2000). A única variável estudada que apresentou forte associação com a detecção do DNA-HPV foi idade abaixo dos 30 anos ( $p= 0,003$ ). Outros trabalhos mostraram essa relação, pois está bem definido que o pico de infecção pelo HPV ocorre em jovens (HO et al., 1998 a; FRANCO et al., 1999; SELLORS et al., 2003). Porém, a idade não esteve associada à lesão cervical, fato este também demonstrado em alguns estudos de seguimento (HO et al., 1998a; LÖRINCZ et al., 2002). Esses mesmos estudos mostraram que o tabagismo, tão evidenciado em alguns trabalhos transversais e de caso-controle - conforme citado na introdução desta tese - também não esteve associado com a persistência de lesão cervical e com a persistência da detecção do DNA-HPV.

As taxas de persistência da NIC 1 no presente estudo caíram com o seguimento, chegando a 25% em 12 a 18 meses, e as de progressão foram muito baixas, não atingindo 2% no total. Embora essas taxas tenham sido mais baixas do que as relatadas em alguns trabalhos, os mesmos apontam para conduta conservadora devido ao baixo potencial para evolução da NIC 1, e decrescem conforme maior tempo de seguimento, não justificando tratamentos agressivos (HO et al., 1998a; PINTO e CRUM, 2000; SYRJÄNEN e SYRJÄNEN, 2000; SASLOW et al., 2002; SOLOMON et al., 2002).

No presente estudo, o uso inicial da CH II em mulheres com NIC 1 esteve associado com a persistência ou progressão da lesão (OR: 2,2 a 3,7), porém a associação da detecção do DNA-HPV durante o seguimento foi significativamente maior (OR: 12,5 a 18,1). A avaliação da carga viral ficou prejudicada neste trabalho devido ao número pequeno de mulheres em cada categoria de cópias virais mensuradas, porém foi demonstrado que a carga acima de 10 URL esteve associada com persistência ou progressão da NIC (OR: 12,5 a 13,9). Estes dados estão de acordo com alguns trabalhos que avaliaram a carga viral (JOSEFSSON et al., 2000; HOWARD et al., 2002; SANTOS et al., 2003a; 2003b; SARIAN et al., 2003; SCHLECHT et al., 2003). Quando comparado com a CO de seguimento, essa associação foi significativamente maior (OR: 25,8 a 45,1).

Quanto aos desempenhos da CO e CH II durante o seguimento, a CO apresentou sensibilidade significativamente maior que a CH II (81 e 52 em 6 a 11 meses, e 69 e 56 em 12 a 18 meses, respectivamente). A especificidade e valores preditivos foram semelhantes. Esses resultados diferem de alguns trabalhos

semelhantes, onde a CH II é caracterizada por alta sensibilidade (GAMZU et al., 2002; GUIDO et al., 2003). Isso pode ser explicado por possível supervalorização das alterações morfológicas pelo patologista, que trabalha em um serviço de referência, avaliou concomitantemente lâminas citológicas e histológicas, e teve conhecimento dos dados clínicos. Esses fatores podem ter levado a um viés em nosso estudo.

Existe uma preocupação assistencial em relação à aderência das mulheres com NIC 1 para o seguimento citológico (ALTS, 2003b). HARTZ e FERNAUGHTY (2001) em um estudo de seguimento de mulheres com NIC1, obtiveram 32,9% de perda no seguimento, 30,1% que foram transferidas e 37% que completaram os controles programados. Neste trabalho obteve-se 19% de mulheres com perda total. É discutível se esses percentuais de perdas seriam uma justificativa para não se optar pelo manejo com seguimento citológico nessas mulheres com NIC1, e optar pelo uso de CH II ou propor tratamentos abrasivos ou excisionais (SYRJÄNEN e SYRJÄNEN, 2000).

Outro questionamento é a viabilidade de implantar-se o uso de testes biomoleculares no Brasil. GAMZU et al. (2002) em um estudo de seguimento de mulheres com NIC1 mostrou que o uso da CH II apresentou maior benefício do que a CO no seguimento, tanto clinica como economicamente. As críticas ao estudo citado foram a realização de cone para qualquer NIC no seguimento, o que eleva o custo, e a utilização da CO e da CH II como triagem das mulheres no seguimento para colposcopia, ou seja, o padrão-ouro não foi realizado concomitante e sistematicamente. Em outro estudo semelhante, GUIDO et al. (2003), avaliando

mulheres com lesão de baixo grau após referência para colposcopia, concluíram que a utilização da CH II isoladamente em 12 meses foi o melhor método para detecção de doença, diminuindo a necessidade de novas colposcopias (55%) e melhor sensibilidade (92%). A crítica a este estudo foi a inclusão de mulheres com colposcopia normal e biópsia negativa no seguimento.

Existem diferenças significativas nos custos dos exames propedêuticos entre os países desenvolvidos e em desenvolvimento. Por exemplo, nos Estados Unidos o profissional é muito mais valorizado em suas atividades do que no Brasil. Isso é muito bem demonstrado quando comparamos o custo da colposcopia que é muito maior naquele país. É óbvio, portanto, a grande preocupação dos americanos em triar as mulheres para a colposcopia e buscar métodos automatizados. Isso não pode ser inferido no Brasil, onde a CH II, por exemplo, apresenta um custo muito maior que a colposcopia.

Não podemos deixar de ressaltar a situação epidemiológica do câncer de colo uterino no Brasil. Enquanto que nos países desenvolvidos essa doença já se encontra controlada e ocupando entre a 8<sup>a</sup> e 10<sup>a</sup> colocação na população feminina, neste País ainda é um grave problema de saúde pública, com índices de morbimortalidade inaceitáveis para uma doença que possa ser prevenida e curável, ocupando o segundo lugar entre as doenças neoplásicas nas mulheres. Esse contraste pode ser explicado pela ineficiência dos programas de prevenção e combate à doença. Para isso, o exame colpocitológico assumiu um papel fundamental, pois enquanto nos países desenvolvidos o percentual de cobertura atinge em torno de 50% da população feminina a cada cinco anos, no Brasil

esse percentual não passa dos 5% (KLIGERMAN, 1998; MORAES, 1998; BRASIL, 2000; NETTO et al., 2002).

Diante de muitas controvérsias, dúvidas e escassez de trabalhos longitudinais de mulheres com NIC1 encaminhadas por alterações citológicas menores, acreditamos que os resultados deste estudo irão contribuir para um melhor manejo dessas mulheres que correspondem à maioria dos resultados citológicos e histológicos alterados. E, conseqüentemente, ajudar a definir estratégias efetivas para a prevenção do câncer cervical, principalmente para a realidade brasileira.

O presente estudo demonstrou que a CO apresenta desempenho adequado para acompanhamento dessas mulheres, e esforços no sentido de aumentar a cobertura deste método na população brasileira são mais urgentes do que tentar implantar métodos biomoleculares complementares, quando não temos o básico. Não há evidências científicas de que a CH II possa ser um método alternativo ou substituto da citologia, além de seu custo ainda ser inacessível neste País. É importante termos senso crítico para conhecermos as reais necessidades e realidade, para não importarmos resultados de estudos externos que não se adequam a este País.

## 6. Conclusões

---

1. A prevalência de NIC 1 nas mulheres encaminhadas por alterações citológicas menores foi de 60%, enquanto a de NIC2 e 3 foi de 11%. O uso da CH II para detecção do DNA-HPV entre essas mulheres apresentou maior sensibilidade para detectar os casos de NIC 2 ou 3 do que a repetição da CO, sendo, portanto, útil para a triagem dessas mulheres.
2. As variáveis sociodemográficas e reprodutivas estudadas não estiveram associadas com o maior risco para lesão de alto grau entre as mulheres encaminhadas com alterações citológicas menores. E a idade abaixo de 30 anos foi o único fator associado à detecção do DNA-HPV.
3. As taxas de regressão de mulheres com NIC 1 aumentaram com o tempo e a taxa de progressão para lesão de alto grau foi de 1% e 2 % no primeiro e segundo controles, respectivamente.
4. A detecção do DNA-HPV pela CH II na consulta inicial de mulheres com NIC não esteve associado com a persistência ou progressão da NIC no

primeiro controle. Quando o DNA-HPV foi detectado durante o seguimento, porém, esteve fortemente associado com a persistência ou progressão da NIC.

5. A CO de encaminhamento não esteve associada com a evolução da NIC. Entretanto, a presença de atipias na CO durante o seguimento das mulheres com NIC 1 esteve fortemente associada com a persistência ou progressão da doença histológica, e essa associação foi significativamente maior do que a CH II (OR de 45 e 14, respectivamente, no segundo controle).
6. A CO apresentou uma sensibilidade significativamente maior que a CH II na detecção de persistência da doença histológica. A especificidade e valores preditivos dos exames foram semelhantes.
7. A idade, o uso de condom, ACO, fumo e troca de parceiro não estiveram associados com a persistência da detecção do DNA-HPV, e nem com a persistência ou progressão da doença histológica no seguimento.

## 7. Referências Bibliográficas

---

ACLADIOUS, N. N.; SUTTON, C.; MANDAL, D.; HOPKINS, R.; ZAKLAMA, M.; KITCHER, H. Persistent human papillomavirus infection and smoking increase risk of failure of treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* 98: 435-9, 2002.

ALTS GROUP. A randomized trial on the management of low-grade squamous intraepithelial lesion cytology interpretations. *Am J Obstet Gynecol*, 188:1393-400, 2003b.

ALTS GROUP. Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol*, 188:1383-9, 2003a.

APGAR, B. S.; BROTZMAN, G. HPV testing in the evaluation of the minimally abnormal Papanicolaou smear. *Am Fam Physician*, 15:2794-801, 1999.

BLAND, J. M.; ALTMAN, D. G. Statistic notes: the odds ratio. *BMJ*, 320:1468, 2000.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. Instituto Nacional do Câncer. **Estimativas da incidência e mortalidade por câncer no Brasil 2000**. Rio de Janeiro, 2000. 75p.

BRASIL. Ministério da Saúde/Conselho Nacional de Saúde – Resolução 196/96 sobre pesquisa envolvendo seres humanos. *Bioética*, 4(supl. 2):15-25, 1996.

BRISSON, J.; BAIRATI, I.; MORIN, C.; FORTIER, M.; BOUCHARD, C.; CHRITEN, A.; et al. Determinants of persistent detection of Papillomavirus DNA in the uterine cervix. *JID*, 173:794-9, 1996.

CAVALCANTI, S. M.; ZARDO, L. G; PASSOS, M. R.; OLIVEIRA, L. H. Epidemiological aspects of human Papillomavirus infection a cervical câncer in Brazil. *J Infect*, 40:80-7, 2000.

CERQUEIRA, E. M; SANTORO, C. L; DONOZO, N. F; FREITAS, B. A; PEREIRA, C. A; BEVILACQUA, R. et al. Genetic damage in exfoliated cells of the uterine cervix. Association and interaction between cigarette smoking and progression to malignant transformation. *Acta Cytol*, 42:639-49, 1998.

CLAVEL, C.; MASSURE, M.; PUTAUD, I.; THOMAS, K.; BORY, J. P.; GABRIEL, R. et al. Hybrid capture II, a new sensitive test for human papillomavirus detection. Comparison with hybrid capture I and PCR results in cervical lesions. *J Clin Pathol*, 51:737-40, 1998.

CLAVEL, C.; MASSURE, M.; BORY, J. P.; PUTAUD, I.; MANGEONJEAN, C.; LORENZATO, M. et al. Hybrid capture II-based human Papillomavirus detection, a sensitive test to detect in routine high-grade cervical lesions: a preliminary study on 1518 women. *Br J Cancer*, 80:1306-11, 1999.

COKER, A.L.; BOND, S.M.; WILLIAMS, A.; GERASIMOVA, T.; PIRISI, L. Active and passive smoking, high-risk human papillomavirus and cervical neoplasia. *Cancer Detect Prev*, 26:121-8, 2002.

COX, J.T.; SCHIFFMAN, M.; SOLOMON, D. Prospective follow-up suggests similar risk of subsequent cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 among women with cervical intraepithelial neoplasia grade 1 or negative colposcopy and directed biopsy. **Am J Obstet Gynecol**, 188:1406-12, 2003.

CUZICK, J.; ROUTLEDGE, M.N.; JENKINS, D.; GARDNER, C. DNA adducts in different tissues of smokers and non-smokers. **Int J Cancer**, 45:673-8, 1990.

CUZICK, J.; TERRY, G; HO, L.; HOLLINGWORTH, T.; ANDERSON, M. Type-specific human Papillomavirus DNA in abnormal smears as a predictor of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. **Br J Cancer**, 69:167-71, 1994.

DECLARAÇÃO DE HELSINKI III. sobre os princípios éticos para pesquisas em seres humanos. (on line) Edimburgo, Escócia, 2000. Disponível em <http://www.ibemol.com.br/declarações/helsinque>. Acesso em: 7 out. 2000

DERCHAIN, S.F.M.; ROTELI-MARTINS, C.M.; SYRJANEN, K.J.; ABREU, H.J.; MARTINEZ, E.Z.; ALVES, V.A.F. Association of oncogenic human Papillomavirus (HPV) DNA with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN 2 or 3): the role of cigarette smoking. **Sex Trans Inf**, 75:406-8, 1999.

DEXEUS, S.; CARACH, M.; SURÍS, J. C. Optimal management of high-grade squamous intraepithelial lesion. **CME J Gynecol Oncol**, 5:73-6, 2000.

ELUF-NETO, J.; BOOTH, M.; MUÑOZ, N.; BOSCH, F.X.; MEIJER, C.J.L.M.; WALBOOMERS, J.M.M. Human Papillomavirus and invasive cervical cancer. **Br J Cancer**, 69:114-8, 1994.

FAIRLEY, C.K; TABRIZI, S.N; GOURLZAY, S.G; BORG, A.; GARLAND, S.M. A cohort study comparing the detection of HPV-DNA from women who stop and continue to smoke. **Aust N Z Obstet Gynaecol**, 35:181-5, 1995.

FELDMAN, J.G; CHIRGWIN, K.; DEHOVITZ, J.Á; MINKOFF, H. The association of smoking and risk of condyloma acuminatum in women. **Obstet Gynecol**, 89:46-50, 1997.

FERENCZY, A.; KOSS, L.; SHERMAN, M.; McGOOGAN, E.; HAKAMA, M.; MONSONEGO, J. Cervical pap smears: advantages, limitations and optimization. In: MONSONEGO, J. E.; FRANCO, E. (eds). Eurogin - Who International joint meeting. **Cervical cancer control, general statements and guidelines**, 1997. p.20-3.

FLANNELY,G.; ANDERSON, D.; KITCHENER, H.; MANN, E.M. Management of women with mild and moderate cervical dyskaryosis. **Br Med J**, 308:1399-403, 1994.

FRABLE, W.J.; AUSTIN, R.M.; GREENING, S.E. **Medico legal affairs**: iarc task force summary. **Acta Cytol**, 42:76-132, 1998.

FRANCO, E.L.; VILLA, L.L.; SOBRINHO, J.P.; PRADO, J.M.; ROUSSEAU, M.C.; DÉSY, M.; et al. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human Papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. **JID**, 180:1415-23, 1999.

GAMZU, R.; ALMOG, B.; LEVIN, I.; FAINARU, O.; N.I.V.J.; LESSING, J.B.; BAR-AM, A. Clinical and economic implication of adding HPV tests to the routine cytology follow-up and management of patients with histologically defined cervical intraepithelial neoplasia grade 1. **Gynecol Oncol**, 86:129-33, 2002.

GAY, J. D.; DONALDSON, L. D.; GOELLNER, J. R. False-negative results in cervical cytology studies. **Acta Cytol**, 29:1043-6, 1985.

GUIDO, R.; SCHIFFMAN, M.; SOLOMON, D.; BURKE, L. Postcolposcopy management strategies for women referred with low-grade squamous intraepithelial lesions or human Papillomavirus DNA-positive atypical squamous cells of undetermined significance: a two-year prospective study. **Am J Obstet Gynecol**, 188:1401-5, 2003.

HARTZ, L.E.; FERNAUGHTY, A.M. Management choice and adherence to follow-up after colposcopy in women with cervical intraepithelial neoplasia1 **Obstet Gynecol**, 98:674-9, 2001.

HERRERO, R.; BRINTON, L.A.; REEVES, W.C.; BRENES, M.M.; TENORIO, F.; BRITTON, R.C.; GAITÁN, E.; MONTALVÁN, P.; GARCIA, M.; RAWLS, W.E. Risk factors for invasive carcinoma of the uterine cervix in Latin America. **Bull Pan Am Health Organ**, 24:263-6, 1990.

HO, G.Y.F.; BURK, R. D.; KLEIN, S.; KADISH, A. S.; CHANG, C. J.; PALAN, P. R.; et al. Persistent genital human Papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia. **J Natl Cancer Inst**, 87(18): 1345-71, 1995.

HO, G.Y.F.; KADISH, A.S.; BURK, R.D.; BASU, J.; PALAN, P.R.; MIKHAIL, M. Natural history of cervicovaginal Papillomavirus infection in young women. **N Engl J Med**, 338:423-8, 1998a.

HO, G. Y. F; KADISH, A. S; BURK, R. D; BASU, J; PALAN, P. R; MIKHAIL, M HPV 16 and cigarette smoking as risk factors for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia. **Int J Cancer**, 78:281-5, 1998b.

HOWARD, M.; SELLORS, J.; KACZOROWSKY, J. Optimizing the Hybrid Capture II Human Papillomavirus test to detect cervical intraepithelial neoplasia. **Obstet Gynecol**, 100:972-80, 2002.

JOSEFSSON, A.M.; MAGNUSSON, P.K.; YLITALO, N.; SORENSEN, P.; QWARFORTH-TIBBIN, P.; ANDERSEN, P.K.; et al. Viral load of Papillomavirus 16 as a determinant for control development of cervical in situ: a nested case-control study. **Lancet**, 255:2189-93, 2000.

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

KOSS, L. G. The Papanicolaou test for cervical cancer detection. A triumph and a tragedy. **JAMA**, 261:737-43, 1989.

LIAW, K.L.; SCHIFFMAN, M.H.; COPE, J.U.; GLASS, A.G.; MANOS, M.M.; SHERMAN, M. E. et al. Update on recent clinical studies using HPV testing for screening and diagnosis of cervical neoplasia. **CME J Gynecol Oncol**, 5:41-4, 2000.

LIU, S.; SEMENCIW, R.; PROBERT, A. Cervical cancer in Canada: Changing patterns in incidence and mortality. **Int J Gynecol Cancer**, 11:24-31, 2001.

LÖRINCZ, A.R.; REID, R.; JENSON, A.B.; GREENBERG, M.D.; LANCASTER, W.; KURMAN, R.J. Human Papillomavirus infection of the cervix: relative risk associations of 15 common anogenital types. **Obstet Gynecol**, 79:328-37, 1992.

LÖRINCZ, A.T.; CASTLE, P.E.; SHERMAN, M.E.; SCOTT, D.R.; GLASS, A.G.; WACHOLDER, S. et al. - Viral load of Human Papillomavirus and risk of CIN 3 or cervical cancer. **Lancet**, 360:228-9, 2002.

MANOS, M.; KINNEY, W.; HURLEY, L.B.; SHERMAN, R.J. Utility of HPV-DNA testing and liquid-based cytology in the triage of women with mild pap abnormalities. **JAMA**, 281:1605-10, 1999.

MEIJER, C.J.L.M.; ROZENDAAL, R.; VERHEIJEN, R.M.; WALBOOMERS, J.M.M. Clinical role of HPV testing. **CME J Gynecol Oncol**, 5:26-9, 2000.

MITCHELL, M.F.; TORTOLERO-LUNA, G.; WHITTAKER, L.; RHODES-MORRIS, H.; SILVA, E.A. Randomized clinical trial of cryotherapy, laser vaporization and loop electrosurgical excision for treatment of squamous intraepithelial lesions of the cervix. **Obstet Gynecol**, 92:737-44, 1998.

MONSONEGO, J.; SEMAILLE, C.; BEUMONT, M.; DACHEZ, R.; ZÉRAT, L.; BIANCH, A. et al. Prediction of CIN by hybrid capture II HPV DNA testing. *Personal Com*, 1999.

MONSONEGO, J. Role of HPV testing in secondary and primary screening of cervical neoplasia. *CME J Gynecology Oncol*, 5:64-5, 2000.

MORAES, M.F. Estimativa da incidência e mortalidade por câncer no Brasil em 1998. *Rev Bras Cancerol*, 44:6-7, 1998.

MORAES, M.F. Programa viva mulher. *Rev Bras Cancerol*, 43:6-9, 1997.

MOSCICKI, A.B.; SHIBOSKI, S.; BROERING, J.; POWELL, K.; CLAYTON, L.; JAY, N. et al. The natural history of human Papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women. *J Pediatr*, 132:277-284, 1998.

NATIONAL CANCER INSTITUTE WORKSHOP. The 1988 Bethesda system for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. *J Reprod Med*, 34:778-9, 1989.

NETTO, A.R; RIBALTA, J.C.L.; FOCCHI, J.; BARACAT, E.C. Alternativas para o rastreamento do câncer do colo uterino. *Femina*, 30:693-8, 2002.

ÖSTÖR, A.G. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol*, 12:186-92, 1993.

PARASKEVAIDIS, E.; MALAMOU-MITSI, V.; KOLIOPOULOS, G.; PAPPAS, L.; LOLIS, E.; GEORGIU, I.; et al. Expanded cytological referral criteria for colposcopy in cervical screening: comparison with human Papillomavirus testing. *Gynecol Oncol*, 82:355-9, 2001.

PEYTON, C.L.; SCHIFFMAN, M.; LÖRINCZ, A.T.; HUNT, W.C.; MIELZYNSKA, I.; BRATTI, C.; et al. Comparison of PCR- and hybrid capture-based human Papillomavirus detection systems using multiple cervical specimen collection strategies. *J Clin Microbiol*, 36:3248-54, 1998.

PINTO, A.P.; CRUM, C.P. Natural history of cervical neoplasia: defining progression and its consequence. *Clin Obstet Gynecol*, 43:352-62, 2000.

RICHART, R. M. Cervical intraepithelial neoplasia. *Pathol Annu*, 8:301-28, 1973.

ROTELI-MARTINS, C.M; PANETTA, K.; ALVES, V.A. F.; SIQUEIRA, S.A.C.; SYRJÄNEN, K.J.; DERCHAIN, S.F.M Cigarette smoking and high-risk HPV DNA as predisposing factors for high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN) in young Brazilian women. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 77:678-82, 1998.

SANTOS, A. L. F; DERCHAIN, S. F. M.; CALVERT, E. B.; MARTINS, M. R.; DUFLOOTH, R. M.; MARTINEZ, E. Z. – Performance of cervical cytology with review by different observers and hybrid capture II in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia grades 2 and 3. *Cad Saúde Públ*, 19:1029-37, 2003a.

SANTOS, A. L. F; DERCHAIN, S. F. M.; MARTINS, M. R.; SARIAN, L. O. Z; MARTINEZ, E. Z. ; SYRJANEN, K. J. – Human papillomavirus (HPV) viral load in predicting high-grade CIN in women with PAP smears showing only atypical squamous cells (ASC) or low grade squamous intraepithelial lesion (LSIL). *São Paulo Med J*, 2003b (in press).

SARIAN, L. O.; SANTOS, A. L. F.; DERCHAIN, S. F. M.; FIGUEIREDO, P. G.; MORAIS, S. S. - Carga viral do Papilomavirus humano na predição da gravidade de lesões cervicais em mulheres com atipias celulares na colpocotologia oncológica. *Rev Bras Gin Obstet*, 25:365-70, 2003.

SAS Institute Inc. **SAS/STAT software changes and enhancements though release 6.11**. Cary, NC: SAS Institute, Inc.

SASLOW, D.; RUNOWICZ, C. D.; SOLOMON, D.; MOSCICKI, A. B.; SMITH, R. A.; EYRE, H. J.; et al. American cancer society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. **CA Cancer J Clin**, 52:342-62, 2002.

SCHIFFMAN, M. H.; BRINTON, L. A. The epidemiology of cervical carcinogenesis. **Epidemiol Biostat Progr**, 76(Suppl.10):1888-901, 1995.

SCHLECHT, N. F.; TREVISAN, A.; DUARTE-FRANCO, E.; ROHAN, T. E.; FERENCZY, A.; VILLA, L. L. et al. Viral load as a predictor of risk of cervical intraepithelial neoplasia. **Int J Cancer**, 103:519-24, 2003.

SCULLY, R. E.; BONFIGLIO, T. A.; KURMAN, R. J.; SILVERBERG, S. G.; WILKINS, E. J. - Histological typing of female genital tract tumors. **World Health Organization** – International histological classification of tumors, 2th Ed., - 1994 Springer-Verlag, Berlin.

SEDLACEK, T. V.; SEDLACEK, A. E.; NEFF, D. K.; RANDO, R. F. - The clinical role of human Papillomavirus typing. **Gynecol Oncol**, 42:222-6, 1991.

SELLORS, J. W.; KARWALAJTYS, T. L.; KACZOROWSKI, J.; MAHONY, J. B.; LYTWYN, A.; CHONG, S. et al. Incidence, clearance and predictors of human Papillomavirus infection in women. **CMAJ**, 168:421-5, 2003.

SHAFI, M. L.; LUESLEY, D.M.; JORDAN, J.A. Randomized trial of immediate versus deferred treatment strategies for the management of minor cervical cytological abnormalities. **Br J Obstet Gynaecol**, 194:590-4, 1997.

SHERMAN, M. E.; SCHIFFMAN, M.; COX, J. T. Atypical squamous cells of undetermined significance/low –grade squamous intraepithelial lesion triage study group. Effects of age and human Papilloma viral load on colposcopy triage: data from the randomized atypical squamous cells of undetermined significance/low -grade squamous intraepithelial lesion triage study (ALTS). **J Int Cancer Inst**, 94:102-7 2002.

SIMONS, A.M. MÚGICA VAN HERCKENRODE, C. RODRIGUEZ, J.A AITLAND, N.; ANDERSON, M.; PHILLIPS, D.H; COLEMAN, D. V. Demonstration of smoking-related DNA damage in cervical epithelium and correlation with human Papillomavirus type 16, using exfoliated cervical cells. **Br J Cancer**, 71:246-9, 1995.

SINGER, A. - Management and therapeutic options of low-grade SIL. **CME J Gynecol Oncol**, 5:69-72, 2000.

SOLOMON, D.; DAVEY, D.; KURMAN, R.; MORIARTY, A.; O'CONNOR, D.; PREY, M. et al. The 2001 Bethesda system. Terminology for reporting results of cervical cytology. **JAMA**, 287:2114-9, 2002.

SOLOMON, D.; SCHIFFMAN, M.; TARONE, R. Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance: a baseline results from a randomized trial. **J Natl Cancer Inst**, 93:293-9, 2001.

SOUTHERN, S.A.; HERRINGTON, C.S. Molecular events in uterine cervical cancer. **Sex Transm Infect**, 74:101-9, 1998.

SOUTTER, W.P.; LOPES, A.B; FLETCHER, A.; MONAGHAN, J.M.; DUNCAN, I.D.; PARASKEVAIDIS, E. et al. - Invasive cervical cancer after conservative therapy for cervical intraepithelial neoplasia. **Lancet**, 349:978-80, 1997.

STAFL, A.; WILBANKS, G. D. An international terminology of colposcopy: report of the Nomenclature Committee of the International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy. **Obstet Gynecol**, 77:313-4, 1991.

SUN, C.A.; LAI, H.; CHANG, C.; NIEH, S.; Y. U, C.P.; CHU, T.Y. The significance of Human Papillomavirus viral load in prediction of histologic severity and size of squamous intraepithelial lesions of uterine cervix. **Gynecol Oncol**, 83:95-9, 2001.

SUN, X. W.; FERENCZY, A.; JOHNSON, D.; KOULOS, J. P.; LUNGUN, O.; RICHART, R. M. et al. Evaluation of the hybrid capture human Papillomavirus deoxyribonucleic detection test. **Am J Obstet Gynecol**, 173:1432-7, 1995.

SYRJÄNEN, K.J.; SYRJÄNEN, S.M. **Papillomavirus infections in human pathology**. Chichester:John Wiley & Sons LTD; 2000. 615p.

SYRJÄNEN, S.; SHABALOVA, I.P.; PETROVICHEV, N.; KOZACHENKO, V.P.; ZAKHAROVA, T.; PAJANIDI, A. et al. Human Papillomavirus testing and conventional PAP smear cytology as optional screening tools of women at different risk for cervical cancer in countries of former Soviet Union. **J Lower Genital Tract Dis**, 6:97-110, 2002.

VACHER-LAVENU, M. C. Quality criteria of the Pap smear. **CME J Gynecol Oncol**, 5:18-20, 2000.

WRIGHT, T.C.; SUN, X.W.; KOULOS, J. Comparison of management algorithms for the evaluation of women with low-grade cytologic abnormalities. **Obstet Gynecol**, 85:202-10, 1995.

WRIGHT, T.C.; COX, J.T.; MASSAD, L.S.; TWIGGS, L.B.; WILKINSON, E.J. 2001 consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. **J A M A**, 287:2120-9, 2002.

YANG, X.; JIN, G.; NAKAO, Y.; RAHIMTULA, M.; PATER, A. Malignant transformation of HPV 16-immortalized human endocervical cells by cigarette smoke condensate and characterization of multistage carcinogenesis. **Int J Cancer**, 65:338-44, 1996.

## **8. Bibliografia de Normatizações**

---

FRANÇA, J.L.; BORGES, S.M.; VASCONCELLOS, A.C.; MAGALHÃES, M.H.A.  
– **Manual para normatização de publicações técnico-científicas**. 4<sup>a</sup> ed.,  
Editora UFMG, Belo Horizonte, 1998. 213p.

Normas e procedimentos para publicação de dissertações e teses. Faculdade de Ciências Médicas, Unicamp. Ed. SAD – Deliberação CCPG-001/98 (alterada 2002).

## 9. Anexos

---

### 9.1. ANEXO 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, Sra \_\_\_\_\_, atendida no Setor de Patologia Cervical do Hospital Universitário de Taubaté, fui convidada a participar de uma pesquisa porque o resultado do meu exame preventivo mostrou alterações que podem levar ao câncer do colo do útero. Essa pesquisa tem como objetivo investigar as possíveis causas que levam a esse tipo de câncer e dessa forma ajudar a evitar essa doença. Sei que responderei a um questionário sobre informações pessoais, mas meu nome e endereço não serão divulgados, constarão somente no meu prontuário, pois a ficha da pesquisa terá apenas números de série. Essa ficha ficará de posse dos médicos responsáveis pela pesquisa: André Luis Ferreira Santos e Sophie Françoise Mauricette Derchain.

Sei que serei submetida a uma investigação que é necessária para esclarecer as alterações encontradas no meu exame preventivo e receber o tratamento que for preciso. Essa investigação consta da coleta de novo exame preventivo, e da mesma forma, será colhida secreção para descobrir se existe algum vírus que possa estar

relacionado com o meu problema, exame este chamado de captura de híbridos. Será realizado também a colposcopia, na qual o médico vai olhar o colo do meu útero com lente de aumento, e caso seja encontrada alguma alteração, essa será submetida à biópsia, ou seja, retirado um pedaço muito pequeno para saber com certeza o que eu tenho. Essa biópsia é feita no ambulatório, é simples e pode causar um pequeno sangramento, que logo pára. Caso seja descoberto que eu tenho uma alteração mais grave, ou seja, maior possibilidade de transformar-se em câncer, serei submetida a uma retirada de pedaço maior, feito com anestesia local para que eu não sinta dor. Esse procedimento também é simples, normalmente feito no ambulatório, e às vezes pode causar um sangramento maior, porém caso isso ocorra, serei tratada com segurança, pois estarei no hospital com médicos capacitados para resolver o problema.

Todos estes exames estão indicados para o esclarecimento, diagnóstico e tratamento de possíveis lesões do colo do útero que podem estar presentes em casos como o meu. Não serei submetida a exames desnecessários, tudo será feito como normalmente se faz, de acordo com os programas de prevenção do câncer do colo do útero, e tratamento adequado. O tratamento será realizado de acordo com a necessidade do meu caso, independente da pesquisa. Após o diagnóstico e tratamento inicial, deverei retornar em intervalos de mais ou menos 6 meses para acompanhamento e controle do meu problema, quando responderei a algumas perguntas e serei submetida aos mesmos exames já realizados. Isso tudo faz parte dos programas para prevenção do câncer e consta nessa pesquisa.

Fui esclarecida quanto ao meu direito de não participar da pesquisa ou sair em qualquer momento, e de ser atendida no ambulatório sempre que necessário e tratada da mesma forma. Em caso de dúvidas ou esclarecimentos, tenho o direito de telefonar para o Dr. André Luis Ferreira Santos no número 253-7042 ou para o Comitê de Ética

em Pesquisa do Hospital Universitário de Taubaté no número 233-4422 (ramal 251, falar com a secretária Débora). Sei que não serei paga para participar deste estudo.

Taubaté, dia / mês / ano.

---

Rubrica da paciente

---

Dr. André Luis Ferreira Santos

## 9.2. ANEXO 2 - FICHA PRÉ-CODIFICADA PARA COLETA DE DADOS

NÚMERO: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		DATA: / /
1. Idade: <input type="text"/> <input type="text"/> anos		
2. Tabagismo: ( 1 ) Nunca ( 2 ) Ex-fumante: por qto tempo: _____ há qto tempo: _____ qtos cigarros/dia: ____ ( 3 ) Fumante atual: há qto tempo: _____ qtos cigarros/dia: _____ ( 4 ) Fumo passivo: 4A. Onde mora: ( 1 ) Não ( 2 ) Sim – qtos fumam? _____ contato diário médio _____ h. 4B. Onde trabalha: ( 1 ) Não ( 2 ) Sim – qtos fumam? _____ contato diário médio _____ h.		
3. Uso de condom: ( 1 ) Não ( 2 ) Sim		
4. uso de anticoncepcional hormonal: ( 1 ) nunca ( 2 ) sim – qual? _____ qto tempo? _____		
5. Resultado da CO de encaminhamento: (1) ASCUS (2) HPV (3) NIC 1 (4) NIC 2 (5) NIC 3		
6. Diagnóstico: do serviço		
7.1 Citológico ( 1 ) Normal ( 2 ) Inflamatório ( 3 ) ASCUS ( 4 ) HPV isolado ( 5 ) NIC 1 ( 6 ) NIC 2 ( 7 ) NIC 3 ( 8 ) Câncer	7.2 Colposcópico ( 1 ) Normal ( 2 ) Alterações Menores ( 3 ) Alterações Maiores ( 4 ) Suspeita de Câncer	7.3 Histológico ( 1 ) Normal ( 2 ) Cervicite ( 3 ) HPV Isolado ( 4 ) NIC 1 ( 5 ) NIC 2 ( 6 ) NIC 3 ( 7 ) Câncer
8. Captura híbrida ( 1 ) Positivo alto risco ( 3 ) Negativo Carga viral <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> RLU ( 2 ) Positivo baixo risco		
9. Conduta em relação a patologia cervical (1) Cauterização (2) Conização (3) Exérese de condiloma (4) Seguimento		
10. Outros tratamentos: (1) Candida (2) Trichomonas (3) Vaginose (4) Outros		
Tratamento: _____		

NÚMERO:		
11. Primeiro controle: data  __/_ __/_ __/_		
12. Tabagismo: (1) Nunca (2) Continua fumando: (a) Não (b) Sim: qtos cigarros/dia _____ (3) Começou a fumar: (a) Não (b) Sim há qto tempo: _____ qtos cigarros/dia: ____ (4) Fumo passivo: (a) Continua (b) Passou para fumo passivo: 4A. Onde mora: ( 1 ) Não ( 2 ) Sim – qtos fumam? _____ contato diário médio _____ h. 4B. Onde trabalha: ( 1 ) Não ( 2 ) Sim – qtos fumam? _____ contato diário médio ____ h.		
13: Grávida: (1) Não (2) Sim: qtas semanas _____		
14. Uso de anticoncepcional hormonal: ( 1 ) Nunca ( 2 ) Sim – Qual? _____ Qto tempo? _____		
15: Mudou de parceiro desde a primeira consulta: (1) Não (2) Sim (3) Não está tendo atividade sexual		
16. Uso de condom: (1) não (2) sim		
17. Diagnóstico		
17.1 Citológico ( 1 ) Normal ( 2 ) Inflamatório ( 3 ) ASCUS ( 4 ) HPV isolado ( 5 ) NIC 1 ( 6 ) NIC 2 ( 7 ) NIC 3 ( 8 ) Câncer	17.2 Colposcópico ( 1 ) Normal ( 2 ) Alterações Menores ( 3 ) Alterações Maiores ( 4 ) Suspeita de Câncer	17.3 Histológico ( 1 ) Normal ( 2 ) Cervicite ( 3 ) HPV Isolado ( 4 ) NIC 1 ( 5 ) NIC 2 ( 6 ) NIC 3 ( 7 ) Câncer (8) NR
18. Captura híbrida ( 1 ) Positivo alto risco ( 3 ) Negativo Carga viral         RLU ( 2 ) Positivo baixo risco		
19. Conduta e eventos importantes a serem relatados ocorridos desde a última consulta		

NÚMERO:		
20. Segundo controle: data   _ / _   _ / _   _ / _		
21. Tabagismo:		
(1) Nunca		
(2) Continua fumando: (a) Não (b) Sim: qtos cigarros/dia _____		
(3) Começou a fumar: (a) Não (b) Sim: há qto tempo: _____ qtos cigarros/dia: ____		
(4) Fumo passivo: (a) Continua (b) Passou para fumo passivo:		
4A. Onde mora: ( 1 ) Não ( 2 ) Sim – qtos fumam? _____ contato diário médio _____ h.		
4B. Onde trabalha: ( 1 ) Não ( 2 ) Sim – qtos fumam? _____ contato diário médio ____ h.		
22: Grávida (1) não (2) sim: qtas semanas _____		
23. Uso de anticoncepcional hormonal: ( 1 ) Nunca ( 2 ) Sim – Qual? _____ Qto tempo? _____		
24: Mudou de parceiro desde a primeira consulta: (1) Não (2) Sim (3) Não está tendo atividade sexual		
25. Uso de condom: (1) não (2) sim		
26. Diagnóstico		
26.1 Citológico	26.2 Colposcópico	26.3 Histológico
( 1 ) Normal	( 1 ) Normal	( 1 ) Normal
( 2 ) Inflamatório	( 2 ) Alterações Menores	( 2 ) Cervicite
( 3 ) ASCUS	( 3 ) Alterações Maiores	( 3 ) HPV Isolado
( 4 ) HPV isolado	( 4 ) Suspeita de Câncer	( 4 ) NIC 1
( 5 ) NIC 1		( 5 ) NIC 2
( 6 ) NIC 2		( 6 ) NIC 3
( 7 ) NIC 3		( 7 ) Câncer
( 8 ) Câncer		( 8 ) NR
27. Captura híbrida		
( 1 ) Positivo alto risco	( 3 ) Negativo	Carga viral         RLU
( 2 ) Positivo baixo risco		
28 Conduta e eventos importantes a serem relatados ocorridos desde a última consulta		