



FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
DEPARTAMENTO DE EPIDEMIOLOGIA

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE MULHERES PORTADORAS DE ATÍPIAS
ESCAMOSAS DE SIGNIFICADO INDETERMINADO ATENDIDAS PELO
PROGRAMA DE CONTROLE DO CÂNCER DE COLO UTERINO NO
MUNICÍPIO DO RIO DE JANEIRO.

MESTRADO EM SAÚDE PÚBLICA/2001
SUBÁREA: EPIDEMIOLOGIA

Aluna: MICHELE LOPES PEDROSA
Orientadora: INÊS ECHENIQUE MATTOS
Co-orientadora: ROSALINA KOIFMAN

Rio de Janeiro-2003

M I C H E L E L O P E S P E D R O S A

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE MULHERES PORTADORAS DE ATIPIAS
ESCAMOSAS DE SIGNIFICADO INDETERMINADO ATENDIDAS PELO
PROGRAMA DE CONTROLE DO CÂNCER DE COLO UTERINO NO
MUNICÍPIO DO RIO DE JANEIRO.

Dissertação de mestrado apresentada ao Departamento de Epidemiologia e Métodos Quantitativos em Saúde da Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências na Área de Saúde Pública.

Rio de Janeiro-2003

RESUMO

O câncer do colo uterino é uma das principais causas de morte em mulheres em todo o mundo. O rastreamento através da citologia pelo método de Papanicolaou permite a detecção de lesões pré-invasivas contribuindo para reduzir a incidência desta neoplasia. As atipias escamosas de significado indeterminado (ASCUS) são as alterações de maior prevalência observadas nas citologias realizadas para rastreamento do câncer cervical. A conduta diante das mulheres com ASCUS é particularmente problemática pois este diagnóstico pode significar alteração reativa ou neoplásica/ pré-neoplásica. O objetivo deste estudo foi descrever a prevalência e os fatores de risco para displasia em uma coorte de mulheres com diagnóstico citológico de ASCUS, avaliadas em três serviços de ginecologia, no Rio de Janeiro, Brasil, entre 1998 e 2001. Realizou-se análise retrospectiva de informações referentes a 223 mulheres, incluindo dados sobre fatores de risco socio-demográfico, reprodutivo e comportamental, além dos procedimentos, incluindo novas citologias, colposcopia e biópsias, realizados no primeiro ano de seguimento. A colposcopia apresentou achados anormais em 45,7% das mulheres. A histologia das biópsias orientadas pela colposcopia demonstrou 21,79% de HPV/ NIC I e 24,36% de NIC II ou grau superior. Calculou-se a razão de prevalência dos fatores de risco para displasia, e a idade (inferior a 20 anos versus maior ou igual a 50 anos) foi identificada como um preditor da presença de lesão intra-epitelial à histologia (razão de prevalência 3,5, IC 95% 1,2-10,6). De acordo com nosso estudo, a presença de ASCUS na citologia cervical é importante indicador da existência de alteração intra-epitelial cervical.

Palavras-chave: atipias escamosas de significado indeterminado (ASCUS), câncer cervical, neoplasia intra-epitelial cervical.

ABSTRACT

Cancer of the uterine cervix is one of the main causes of death in women worldwide. Screening by Papanicolaou smear leads to early detection of preinvasive lesions, contributing to lower the incidence of this cancer. Atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS) are the most prevalent abnormalities observed in smears performed in screening for cervical cancer. The management of women with ASCUS is particularly problematic because it can mean reactive, preinvasive or invasive disease. The aim of this study was to assess the prevalence and predictive risk factors for dysplasia among women with diagnosis of ASCUS on Papanicolaou smears who attended three gynecologic services, in Rio de Janeiro, Brazil, between 1998 and 2001. A retrospective chart record review was conducted on 223 women and the information on risk factors regarding sociodemographic, reproductive and behavioral characteristics was obtained, along with repeated Papanicolaou smears, colposcopies and biopsies, over the first year of follow up. Colposcopy was abnormal in 45,7% women. Histology of the directed biopsies revealed 21,79% HPV/ NIC I and 24,36% NIC II or higher. Predictive risk factors for dysplasia were calculated using prevalence ratios. Age (under 20 versus 50 years or above) was identified as a statistically significant predictor of histologic SIL (prevalence ratio 3,5, CI 95% 1,2-10,6). Based on this study, ASCUS on a cervical smear is a good marker for detecting underlying SIL.

Keywords: Atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS); cervical cancer, cervical intra-epitelial neoplasia.

*À Célia Maria Guimarães da Silveira,
exemplo profissional e ser humano ímpar,
com admiração, agradecimento e carinho.*

AGRADECIMENTO ESPECIAL

Ao meus pais, Lúcia e Pedrosa, pelo apoio logístico e emocional, imprescindíveis para meu desenvolvimento profissional, intelectual e humano.

AGRADECIMENTOS

Um projeto só é realizado com o envolvimento coletivo. Esta tese contou com a participação, colaboração e inspiração de várias pessoas, a quem gostaria de agradecer:

Às Professoras Inês Mattos e Rosalina Koifman, queridas orientadoras, participantes ativas da produção desta tese, pela atenção, compreensão e estímulo.

Ao Professor José Carlos Jesus Conceição, chefe do Serviço de Ginecologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro, que possibilitou a análise dos prontuários e fichas de acompanhamento das mulheres do Pólo de Patologia Cervical do referido hospital;

Ao Dr. Sérgio Nicolau Amim (em memória) que permitiu o acesso a prontuários e fichas de acompanhamento das mulheres do Pólo de Patologia Cervical do Hospital Municipal Salgado Filho;

Aos Drs. Marieta Maldonado Torres e Neil Chaves de Souza que disponibilizaram prontuários e fichas de acompanhamento das mulheres do Pólo de Patologia Cervical do PAM Manoel Guillerme da Silveira.

À Dra. Lucilia Zardo, chefe do Serviço Integrado Tecnológico em Citopatologia (SITEC), que viabilizou o acesso a informações que possibilitaram completar o banco de dados do estudo;

À Dra. Ana Maria Ramalho Ortigão de Farias, responsável pela Coordenação de Doenças Crônicas da Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro, que recebeu e apoiou, com interesse, o estudo;

À Enfermeira Fátima Meirelles, então responsável pela gerência de Programas de Câncer, que acolheu o projeto e ajudou sua operacionalização.

À Daniela Lopes de Sousa, que auxiliou na construção dos bancos de dados e na coleta das informações junto ao SITEC e ao PAM Manoel Guillerme da Silveira.

A Carlos Eduardo Aguilera Campos responsável, ainda durante a graduação em Medicina, pelo meu primeiro e definitivo contato com a Saúde Pública.

A Joyce Mendes de Andrade Schramm, que me introduziu à Epidemiologia, despertando o interesse pela pós-graduação nesta área.

A Tisuko Schiraiwa, Valcler Rangel Fernandes e Wagner de Jesus Martins, pelo muito ensinado, e por tudo o que ainda vou aprender sobre como trabalhar com seriedade e competência na construção de um sistema público de Saúde eficiente.

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| 1. Introdução..... | 11 |
| 1.1 História natural do câncer de colo uterino..... | 13 |
| 1.2 Classificação das alterações citológicas cervicais..... | 16 |
| 1.3 Atipias escamosas de significado indeterminado..... | 19 |
| 1.4.Fatores de risco para câncer cervical e lesões precursoras..... | 27 |
| 2. Justificativa..... | 36 |
| 3. Objetivos..... | 37 |
| 3.1. Geral..... | 37 |
| 3.2. Específicos..... | 37 |
| 4. Metodologia..... | 38 |
| 4.1.Considerações éticas..... | 43 |
| 5. Resultados..... | 44 |
| 6. Discussão..... | 60 |
| 7. Conclusão..... | 76 |
| 8. Bibliografia..... | 77 |
| 9. Anexos..... | 97 |

LISTA DE QUADROS

| | |
|--|----|
| Quadro 1 - Evolução das neoplasias intra-epiteliais cervicais..... | 14 |
| Quadro 2 - Nomenclatura comparativa dos achados citológicos cervicais..... | 18 |
| Quadro 3 - Correspondência histológica das citologias com ASCUS..... | 20 |
| Quadro 4 - Evolução das alterações citológicas..... | 23 |

LISTA DE TABELAS

Tabela 1

Distribuição de variáveis demográficas e comportamentais referentes a mulheres com ASCUS encaminhadas para pólos de referência do *Programa de Controle do Câncer do Colo do Útero* do município do Rio de Janeiro, entre 1998 e 2001..... 45

Tabela 2

Média e desvio padrão de variáveis ginecológicas e variáveis relacionadas ao comportamento sexual referentes a mulheres com ASCUS encaminhadas para pólos de referência do *Programa de Controle do Câncer do Colo do Útero* do município do Rio de Janeiro, entre 1998 e 2001..... 46

Tabela 3

Medidas de tendência central e de dispersão da variável idade referentes a mulheres com ASCUS encaminhadas para pólos de referência do *Programa de Controle do Câncer do Colo do Útero* do município do Rio de Janeiro, entre 1998 e 2001, por pólos..... 47

Tabela 4

Médias e desvios-padrão de variáveis reprodutivas referentes a mulheres com ASCUS encaminhadas para pólos de referência do *Programa de Controle do Câncer do Colo do Útero* do município do Rio de Janeiro, entre 1998 e 2001, por pólos..... 48

Tabela 5

Médias e desvios-padrão das variáveis relacionadas ao comportamento sexual referentes a mulheres com ASCUS encaminhadas para pólos de referência do *Programa de Controle do Câncer do Colo do Útero* do município do Rio de Janeiro, entre 1998 e 2001, por pólos..... 49

Tabela 6

Distribuição percentual de variáveis demográficas e variáveis comportamentais referentes a mulheres com ASCUS encaminhadas para pólos de referência do *Programa de Controle do Câncer do Colo do Útero* do município do Rio de Janeiro, entre 1998 e 2001, por pólos..... 50

Tabela 7

Distribuição dos diagnósticos citológicos imediatamente anteriores à citologia ASCUS que originou a referência das mulheres aos pólos de Patologia Cervical do PAM Bangu e do HMSF, entre 1998 e 2001, por pólos..... 51

Tabela 8

Distribuição dos diagnósticos das citologias obtidas na 1ª consulta das mulheres referenciadas com ASCUS, no HUCFF, entre 1998 e 2001..... 52

Tabela 9

Distribuição dos achados colposcópicos de mulheres com ASCUS encaminhadas para pólos de referência do *Programa de Controle do Câncer do Colo do Útero* do município do Rio de Janeiro, entre 1998 e 2001, por pólos..... 53

Tabela 10

Distribuição dos diagnósticos histológicos de amostras de tecido cervical de mulheres com ASCUS encaminhadas para pólos de referência do *Programa de Controle do Câncer do Colo do Útero* do município do Rio de Janeiro, entre 1998 e 2001, por pólos..... 54

Tabela 11

Correspondência entre os achados colposcópicos e os diagnósticos histológicos em uma coorte de mulheres com ASCUS encaminhadas para pólos de referência do *Programa de Controle do Câncer do Colo do Útero* do município do Rio de Janeiro entre 1998 e 2001..... 55

Tabela 12

Achados colpo-histológicos em mulheres, com duas citologia consecutivas demonstrando ASCUS, acompanhadas em pólos de referência do *Programa de Controle do Câncer do Colo do Útero* do município do Rio de Janeiro, entre 1998 e 2001..... 58

Tabela 13

Comparação da distribuição de fatores de risco para desenvolvimento de câncer de colo de útero entre mulheres com e sem alteração intra-epitelial cervical, pertencentes a uma coorte de mulheres com ASCUS, encaminhadas para pólos de referência do *Programa de Controle do Câncer do Colo do Útero* do município do Rio de Janeiro, entre 1998 e 2001..... 59

Tabela 14

Prevalência de alterações intra-epiteliais, por faixa etária, em um conjunto de mulheres com ASCUS submetidas à avaliação colpo-histológica em pólos de referência do *Programa de Controle do Câncer do Colo do Útero* do município do Rio de Janeiro, entre 1998 e 2001..... 60

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 Correspondência colpo-histológica do diagnóstico citológico de ASCUS em mulheres acompanhadas em pólos de referência do *Programa de Controle do Câncer do Colo do Útero* do município do Rio de Janeiro entre 1998 e 2001, por pólos..... 57

1. INTRODUÇÃO

O câncer de colo uterino é uma das principais causas de morte por neoplasia no sexo feminino, atingindo grande número de mulheres em idade social e economicamente ativa. Ele representa a segunda causa de morte por câncer em mulheres no mundo, ocupando o primeiro lugar em vários países em desenvolvimento.

A Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC) da Organização Mundial de Saúde (OMS) estimou, para o ano de 2000, a ocorrência de 470606 novos casos desta doença, com taxas padronizadas de incidência e mortalidade de 16,12 e 7,99 por 100000 mulheres, respectivamente. Para esse mesmo ano, as maiores taxas padronizadas de incidência e mortalidade foram estimadas para países em desenvolvimento, como por exemplo o Haiti, com taxas respectivamente de 93,85 e 53,49 por 100000 mulheres, contrastando com taxas mais baixas nos países economicamente desenvolvidos, como por exemplo Luxemburgo, com incidência e mortalidade de 3,58 e 1,27 por 100000 mulheres, respectivamente.

Teoricamente, todas as neoplasias cervicais são curáveis em sua fase pré-invasiva. (Blake et al, 1988). O surgimento do carcinoma escamoso invasor segue, normalmente, um curso lento, de cerca de 10 a 12 anos. Este fato possibilitou o desenvolvimento de protocolos de rastreamento baseados na análise das células obtidas do colo do útero e da vagina, conforme proposto por Papanicolaou em 1940. Até o momento, este é considerado o método de melhor custo-efetividade para a detecção de lesões precursoras: neoplasias intra-epiteliais cervicais - NIC, ou lesões intra-epiteliais cervicais - LIS (Koss, 1989). As estratégias de um programa para prevenção do câncer do colo uterino incluem a pesquisa de alterações cervicais, através da colpocitologia oncótica, e o seguimento e tratamento adequados das mulheres com lesões pré-neoplásicas. Nas regiões onde estas estratégias foram efetivamente implantadas, observou-se diminuição das taxas de incidência e de mortalidade por esta doença (Laara et al, 1987; Simcock et al, 2001; Liu et al, 2001).

No Brasil, apesar da tecnologia para a prevenção do câncer cérvico-uterino ser utilizada, este ainda se apresenta como um grave problema de saúde pública. Para o ano de 2003, o Instituto Nacional do Câncer (INCA) estimou taxas bruta de incidência e de mortalidade por câncer de colo do útero

de 18,32 e 4,58 por 100000 mulheres, respectivamente. (Ministério da Saúde/ INCA, 2003).

O estudo citológico do esfregaço cervical permite a identificação de um conjunto de alterações classificadas de acordo com a presença e o grau das atipias celulares. Pelo sistema Bethesda (Solomon et al, 2001), essas se dividem em alterações com critérios citológicos definidos (inflamatórias, lesão intra-epitelial de baixo grau, lesão intra-epitelial de alto grau, carcinoma invasor) e alterações indeterminadas, que são aquelas que não apresentam critérios morfológicos para serem classificadas definitivamente como reativas ou como neoplásicas, denominadas atipias escamosas de significado indeterminado (ASCUS).

A correlação histológica das citologias descritas como ASCUS, assim como sua história natural, vem sendo estudada na última década, não existindo ainda consenso entre os especialistas sobre a melhor conduta diante de mulheres com diagnóstico citológico de atipia indeterminada. Possivelmente, dados da história clínica possam se apresentar como preditores, auxiliando na identificação das mulheres com maior probabilidade de desenvolver câncer cérvico-uterino.

Em nosso meio, existem poucos estudos que buscaram determinar a correspondência histológica e a evolução das ASCUS, assim como a correlação com variáveis da história clínica. Esta questão, aliada à alta frequência destas alterações dentre os diagnósticos colpocitológicos, justifica aprofundar o estudo das atipias escamosas de significado indeterminado, um problema relevante na detecção das lesões neoplásicas e pré-neoplásicas. Faz-se, portanto, necessária a realização de estudos que descrevam as características epidemiológicas deste grupo, e investiguem possíveis associações entre diversas variáveis e a presença de alteração cervical com potencial de evoluir para carcinoma.

1.1 HISTÓRIA NATURAL DO CÂNCER DE COLO UTERINO

O carcinoma escamoso do colo uterino é uma doença que apresenta vários estágios na sua evolução, iniciando pelo aparecimento da lesão precursora que pode progredir no decorrer de anos. As lesões precursoras ocorrem, principalmente, em mulheres jovens, com pico de incidência em torno dos 30 anos. Mundialmente, tem-se observado um aumento da frequência destas alterações em torno dos 20 anos e, ocasionalmente, em faixas etárias mais jovens (Herbst et al, 1992).

Na maioria das vezes, o câncer de colo uterino se desenvolve na zona de transformação da cérvix, região localizada entre os epitélios glandular e estratificado, nas proximidades do orifício externo do colo. Esta área apresenta constante processo regenerativo e alta taxa de mitose, ocasionados por agentes agressores vaginais, como o pH ácido e a microbiota (Koss, 1988).

O conceito clássico de lesões pré-invasivas do colo uterino consiste em um grupo heterogêneo de alterações, com curso de progressão lento para carcinoma invasor, iniciando pela neoplasia intra-epitelial cervical (NIC) grau 1, seguindo para NIC grau 2 e, desta, para NIC grau 3, de acordo com a acentuação da atipia celular e da fração da espessura do epitélio cervical acometida. Entretanto, o risco das formas pré-invasivas, sobretudo NIC I e NIC II, progredirem para doença invasora ainda é pouco claro, assim como a probabilidade de progressão de NIC I para NIC II ou NIC III (Pinto, 2000).

Estudos de seguimento de mulheres portadoras de *Papilomavirus humano* (HPV), com citologias iniciais inalteradas, têm demonstrado que, em vários casos, a primeira anormalidade citológica observada é a lesão intra-epitelial de alto grau, indicando que parte das NIC III não evoluem a partir de NIC I, prescindindo da progressão gradual pelos estágios crescentes de displasia celular (Paterson et al, 1984; Koutsky et al, 1992; Stanbridge et al, 1992; Robertson et al, 1994).

Östör (1993) procedeu à revisão de trabalhos publicados entre 1950 e 1990, que avaliaram a história natural das NIC, e concluiu que a probabilidade de um epitélio atípico evoluir para neoplasia invasora é diretamente proporcional à severidade da atipia; todavia, esta progressão não é irreversível,

ocorrendo com freqüência regressão das lesões para estágios anteriores (quadro 1).

Quadro 1 - Evolução das neoplasias intra-epiteliais cervicais

| Grau da NIC | Regressão | Persistência | Progressão para carcinoma in situ | Progressão para neoplasia invasora |
|-------------|-----------|--------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| NIC I | 57% | 32% | 11% | 1% |
| NIC II | 43% | 35% | 22% | 5% |
| NIC III | 32% | 56% | | 12% |

Fonte: Östör, 1993.

NIC = neoplasia intra-epitelial cervical.

Está bem estabelecido que a infecção pelo HPV é o principal fator responsável pelo desenvolvimento de neoplasia intra-epitelial cervical (NIC) e de carcinoma invasor do colo uterino (Muñoz et al, 1992; Schiffman et al, 1993). O DNA do HPV é detectado em praticamente todos os casos (93%) de carcinomas cervicais e lesões precursoras (National Institute of Health [NIH], 1996). Estudos desenvolvidos pela Agência Internacional de Pesquisa para o Câncer (IARC), em 1995, concluíram que a infecção pelo HPV é o fator necessário para o desenvolvimento das neoplasias intra-epiteliais cervicais e do carcinoma escamoso invasor, conferindo risco relativo em torno de 20 para o desenvolvimento desta doença (Franco, 1995).

O Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos (NIH) realizou um inquérito, envolvendo 22 países, para determinar a prevalência dos tipos de HPV em 1000 casos de carcinomas invasores do colo uterino, sendo detectada a presença de HPV em 99,7% destes. Os sorotipos mais prevalentes foram HPV 16 (53%), HPV 18 (15%), HPV 45 (9%), HPV 31 (6%) e HPV 33 (3%) (NIH, 1996).

Os sorotipos 16,18,31,33,45,51,56,58, conhecidos como HPV de alto risco, são os subtipos associados com o desenvolvimento de neoplasia invasora. O vírus é transmitido através de contato sexual, apresentando pico de prevalência em mulheres na faixa dos 22 aos 25 anos, sendo que a sua detecção decresce à medida que a faixa etária aumenta, sugerindo que a maioria das infecções apresenta regressão espontânea ao longo do tempo, devido à resposta imune do hospedeiro (NIH, 1996).

O HPV penetra nas células da camada basal do epitélio cervical, podendo seguir três cursos: (1) estabelecimento de infecção latente, pela manutenção do DNA viral intracelular extracromossomial como epissomo, que replica sincronicamente com a célula hospedeira; esta infecção pode ser transiente ou seguir um dos dois caminhos descritos a seguir; (2) conversão da infecção latente em infecção ativa, com a produção de vírions pela célula hospedeira; (3) integração do DNA viral ao genoma da célula hospedeira, fenômeno associado à transformação neoplásica (Cheah & Looi, 1998). As células neoplásicas e pré-neoplásicas surgem como resultado da integração do DNA do HPV ao genoma da célula hospedeira, que passa a expressar os oncogenes virais E6 e E7, capazes de inativar as proteínas p53 e Rb105, responsáveis pelo controle do crescimento celular. Alguns estudos demonstraram que os oncogenes E6 e E7 inibem a produção de interferon, limitando a resposta imune à infecção pelo HPV (Lee et al, 2001; Nees et al, 2001).

Embora cerca de 80% das mulheres possam ser infectadas pelo HPV durante sua vida sexual, somente uma pequena parcela irá desenvolver câncer (Perez, 2001). A infecção pelo HPV é um fenômeno transitório ou intermitente, sendo que em apenas uma pequena proporção de mulheres se detecta o mesmo subtipo de HPV em exames seqüenciais (Hildesheim et al, 1994; Franco et al, 1999). O risco de uma mulher desenvolver neoplasia intra-epitelial seria proporcional ao número de pesquisas seqüenciais positivas para HPV em material cervical, o que indica que o processo de carcinogênese deva estar relacionado à infecção persistente (Ho et al, 1995). O longo período de latência entre a infecção primária e o desenvolvimento do câncer sugere que fatores adicionais devam estar envolvidos no processo de desenvolvimento tumoral.

O risco de câncer cervical é influenciado pela presença de co-fatores, como o fumo (Schiffman, 1987; Winkelstein, 1990) e os esteróides sexuais (Bosch et al, 1992; Martins et al, 1999); pelo estado imunológico da mulher (Jacynito & Barcelos, 1999); por características relacionadas à vida reprodutiva e ao comportamento sexual, como idade no primeiro coito (Muñoz et al, 1994; Chaouki et al, 1998), número de parceiros, comportamento sexual do parceiro, número de gestações e partos (Brinton et al, 1987; Brinton et al, 1989). Alguns destes fatores relacionariam-se ao risco de contaminação pelo HPV, enquanto

outros influenciariam diretamente a carcinogênese (Schiffman et al, 1995; Franco et al, 1997).

1.2 CLASSIFICAÇÃO DAS ALTERAÇÕES CITOLÓGICAS CERVICAIS

A avaliação citológica das células obtidas do colo uterino e da vagina foi inicialmente proposta por Papanicolaou e Traut (1941) como um método para detectar o câncer cérvico-uterino. A primeira classificação destas anormalidades foi definida por Papanicolaou em 1942, a saber: classe I - ausência de células atípicas ou anormais; classe II - citologia atípica, porém sem evidência de malignidade; classe III - citologia sugestiva, mas não conclusiva para malignidade; classe IV - citologia fortemente sugestiva de malignidade; classe V - citologia conclusiva para malignidade.

Os problemas da classificação proposta por Papanicolaou, como a não utilização da nomenclatura de forma homogênea por diferentes laboratórios de citopatologia e a não existência de correspondência com os achados histológicos de biópsias cervicais, além da introdução do conceito de doença pré-invasiva, levaram à revisão deste sistema classificatório. Outros sistemas foram propostos, contudo todos apresentavam problemas relacionados ao grande número de definições, à impossibilidade de alcançar consenso entre os especialistas sobre os critérios morfológicos necessários para os diagnósticos, e à deficiente correlação entre citologia e histologia.

As descrições histológicas iniciais das lesões cervicais pré-invasivas eram denominadas displasia leve, displasia moderada ou displasia acentuada (Reagan et al, 1953), refletindo o conceito de que as lesões precursoras do câncer do colo uterino representam estágios contínuos da mesma doença, iniciando com a displasia leve e progredindo em direção ao carcinoma invasor. Este pressuposto levou Richart (1969) a introduzir o conceito de neoplasia intra-epitelial cervical (NIC). No sistema de classificação citológica de Richart, NIC 1 corresponde à displasia leve, NIC 2 à displasia moderada, e NIC 3 corresponde à displasia acentuada e ao carcinoma in situ (Richart, 1973).

No ano de 1988, várias classificações estavam em uso, levando a dificuldades na comunicação entre clínicos, patologistas e pesquisadores, e, inclusive, a questões judiciais em consequência de resultados falso negativos para doença cervical. Por esse motivo, o Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos constituiu um grupo de trabalho, com o objetivo de padronizar as nomenclaturas das citologias cérvico-vaginais e cervicais, sendo desenvolvido um sistema classificatório que ficou conhecido como Sistema

Bethesda. Esta classificação substituiu as categorias neoplasia intra-epitelial cervical (NIC) grau II e grau III por lesão intra-epitelial escamosa (LIS) de alto grau, denominando LIS de baixo grau as NIC grau I e as alterações morfológicas que ocorrem devido à infecção pelo HPV, com base na semelhança do comportamento evolutivo para doença invasora dessas lesões (National Cancer Institute Workshop, 1989). As alterações intra-epiteliais cervicais podem, então, ser consideradas duas entidades histológicas distintas: NIC de alto grau (NIC II e NIC III) e NIC de baixo grau (NIC I e alterações celulares devidas a infecção pelo HPV). As NIC de alto grau se encontram associadas, em sua maioria, aos subtipos oncogênicos do HPV, enquanto, estes subtipos são detectados em menos de 30% das NIC de baixo grau. A presença de subtipos oncogênicos do HPV na cérvix uterina está relacionada à persistência e progressão das NIC, assim como ao desenvolvimento de câncer invasor (Lungu et al, 1992; Schiffman et al, 1993; Ho et al, 1995).

A principal vantagem do Sistema Bethesda foi a distinção entre as alterações celulares benignas (infecciosas, reativas ou regenerativas) e as alterações realmente atípicas (atípias escamosas ou glandulares de significado indeterminado - ASCUS ou AGUS), reclassificando os achados denominados de atípias na classificação de Papanicolaou. O sistema Bethesda foi elaborado visando a correlação entre a citologia e a histologia e a facilitação da comunicação entre os citopatologistas, os clínicos e os pesquisadores através de uma padronização internacional (National Cancer Institute [NCI], 1998). Revisões deste sistema foram realizadas em 1991 e em 2001 (National Cancer Institute Workshop, 1991; National Cancer Institute Workshop, 2001).

O quadro 2 apresenta os quatro principais sistemas classificatórios desenvolvidos nos últimos 60 anos, e a correlação existente entre eles.

Quadro 2 - Nomenclatura comparativa dos achados citológicos cervicais.

| Papanicolaou (1942) | OMS (1952 - 1973) | Richart (1967) | Bethesda (1988) |
|-------------------------------|-----------------------------|---|--|
| Classe I | Normal | Normal | Dentro dos limites normais |
| Classe II | Atipias | Atipias | Atipias escamosas / glandulares de significado indeterminado (ASCUS / AGUS) Alterações epiteliais benignas Infecção Alterações reativas/reparativas |
| Classe III | Displasia leve | Infecção pelo HPV (condiloma) NIC I | LIS de baixo grau |
| | Displasia moderada | NIC II | LIS de alto grau |
| Classe IV | Displasia acentuada | NIC III | |
| | Carcinoma in situ | | |
| Classe V | Carcinoma escamoso invasor | Carcinoma escamoso invasor | Carcinoma invasor de células escamosas |

Adaptado de Dewar e colaboradores, 1992.

OMS = Organização Mundial de Saúde;

LIS = lesão intra-epitelial escamosa;

NIC = neoplasia intra-epitelial cervical;

HPV = *Papilomavírus humano*

1.3 ATIPIAS ESCAMOSAS DE SIGNIFICADO INDETERMINADO

As células anormais que não preenchem os critérios para lesão intra-epitelial de baixo grau (LGSIL) ou lesão intra-epitelial de alto grau (HGSIL) são descritas como ASCUS, que inclui a maioria das alterações, que no passado, eram denominadas atípicas. A categoria ASCUS não inclui alterações benignas, reativas, ou reparativas que devem ser descritas como normais nos laudos colpocitológicos. Os critérios para diagnóstico de ASCUS foram propostos por Kurman e Solomon (1994):

- núcleo celular 2,5 a 3 vezes maior do que o núcleo de uma célula normal da camada intermediária do epitélio escamoso estratificado, na presença de citoplasma maduro;
- aumento discreto da relação núcleo-citoplasma;
- cromatina com padrão de distribuição regular, sem granulosidades e ausência de hiper cromasia significativa;
- envelope nuclear regular e fino;
- podem também ser observadas, alterações na forma e no tamanho do núcleo, além de binucleação.

O sistema Bethesda, em 1991, recomendava, quando possível, a qualificação complementar das ASCUS de acordo com as alterações observadas em: ASCUS favorecendo processo reativo (ASCUS-R) ou ASCUS favorecendo processo intra-epitelial (ASCUS-I) (NCI, 1991). Na revisão da classificação, em 2001, foi recomendada, pelo fórum de ASCUS, a qualificação das “CÉLULAS ESCAMOSAS ATÍPICAS” como de significado indeterminado (ASC-US) ou favorecendo lesão de alto grau (ASC- HG) (NCI, 2001).

A atipia escamosa de significado indeterminado é a mais comum anormalidade epitelial diagnosticada nos esfregaços corados pelo método de Papanicolaou. Revisando colpocitologias de 46009 mulheres na Califórnia, Manos e colaboradores (1999) encontraram 1564 (3,4%) diagnósticos de ASCUS. Todas as demais lesões epiteliais totalizaram 782 (1,7%). Também Eltabbakh e colaboradores (2000) revisaram as colpocitologias oncóticas, os achados histológicos e a história clínica de 126 mulheres com diagnóstico de

ASCUS atendidas entre 1997 e 1999, na Divisão de Oncologia Ginecológica da Universidade de Vermont, observando que esta alteração correspondia a 10,2% dos diagnósticos colpocitológicos fornecidos pelo setor de citologia no período. Entre as 997 mulheres avaliadas por Becker e colaboradores (2001), em Porto Alegre, 62 (6,2%) apresentaram ASCUS, 21 (2,1%) LIS de baixo grau, e 6 (0,6%) LIS de alto grau.

Existe consenso que esforços são necessários para restringir a proporção de ASCUS dentre os diagnósticos colpocitológicos. Em 1992, o Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos concluiu que o diagnóstico de ASCUS é esperado em cerca de 5% das citologias cervicais, e que uma frequência maior deste diagnóstico pode estar representando classificação inadequada (Kurman et al, 1994). Davey e colaboradores (2000) encontraram razão ASCUS:SIL menor que 4 em 90% dos laboratórios associados ao Colégio Americano de Patologia, e definiram que a razão aproximada entre ASCUS e SIL em um laboratório de citopatologia não deve ser superior a 2-3 vezes.

Desde a descrição inicial da categoria ASCUS, muitos pesquisadores têm tentado avaliar o risco de detecção subsequente de neoplasia intra-epitelial cervical neste grupo, buscando analisar a correspondência entre este achado citológico e a histologia (quadro 3).

Quadro 3 - Correspondência histológica das citologias com ASCUS

| Referência | N | Mulheres biopsiadas | | Achados histológicos | | |
|----------------------|------|---------------------|-------|----------------------|--------|----------------------------|
| | | Total | % | BG (%) | AG (%) | Ausência de alterações (%) |
| Lachman et al, 1998 | 4276 | 560 | 13,1 | 19,5 | 16,8 | 63,7 |
| Selvaggi et al, 1995 | 114 | 38 | 33,0 | 23,7 | 13,1 | 63,2 |
| Collins et al, 1996 | 304 | 304 | 100,0 | 21,4 | 8,8 | 69,8 |
| Auger et al, 1997 | 84 | 84 | 100,0 | 28,0 | 10,0 | 58,0 |
| Willians et al, 1997 | 668 | 668 | 100,0 | 49,0 | 9,0 | 42,0 |
| Vlahos, 2000 | 186 | 186 | 100,0 | 23,7 | 12,9 | 63,4 |
| Manos et al, 1999 | 995 | 995 | 100,0 | 12,8 | 6,7 | 80,5 |
| Lonky et al, 1999 | 3118 | 3118 | 100,0 | 24,7 | 8,9 | 66,3 |

Adaptado de Vlahos et al, 2000

N= Número de mulheres com ASCUS;

BG= alterações de baixo grau (infecção pelo HPV ou NIC I);

AG= alterações de alto grau (NIC II ou NIC III).

Lachman e Calvanese (1998), entre outubro de 1995 e março de 1996, realizaram um estudo de prevalência, incluindo todas as colpocitologias oncológicas analisadas em um laboratório independente que recebe material de citologia e biópsia cervical da população norte-americana em geral. Dos 94100 exames analisados, 4276 (4,5%) foram interpretados como ASCUS. Foi enviado material obtido através de biópsia de colo uterino ou curetagem endocervical, em um período de até 90 dias após o diagnóstico citológico, de 560 (13, 1%) dos 4276 casos de ASCUS, sendo identificadas pelo estudo histológico 357 (63,7%) alterações benignas ou reativas, 109 (19,5%) NIC I e 94 (16,8%) NIC II ou NIC III.

Selvaggi e colaboradores (1995), em Michigan, acompanharam, pelo período de 6 meses, uma coorte de 114 mulheres com diagnóstico citológico de ASCUS. Trinta e oito mulheres (33,3%) foram submetidas à biópsia orientada pela colposcopia ou curetagem endocervical, sendo que 24 (63,2%) apresentaram, no estudo histológico, ausência de malignidade e 14 (36,8%) lesão intra-epitelial: 9 (23,7%) NIC I e 5 (13,1%) NIC II ou NIC III. Um grupo de 24 mulheres foi acompanhado com coleta de nova citologia em 4 a 6 meses, revelando alteração intra-epitelial em 21% dos casos. Assim, dentre os 62

casos que foram reavaliados através de colposcopia ou de citologia, 19 (30,6%) mostraram lesão intra-epitelial no seguimento.

A correlação cito-histológica das ASCUS também foi investigada por Collins e colaboradores (1996), em Boston, pela comparação dos achados histológicos de material obtido do colo uterino, através de biópsia orientada pela colposcopia ou curetagem endocervical, de 304 mulheres apresentando ASCUS na citologia cérvico-vaginal. Considerando a categoria ASCUS como um todo, os autores observaram 21,4% de NIC I e 8,8% de NIC II/ NIC III. Os casos diagnosticados como ASCUS favorecendo alteração reativa apresentaram proporção menor de lesão pré-neoplásica à histopatologia do que os casos de ASCUS favorecendo lesão intra-epitelial, respectivamente 10% e 36% ($p < 0,01$).

Auger e colaboradores publicaram, em 1997, um estudo, desenvolvido em Montreal, que descrevia os achados histológicos de 84 mulheres com citologia ASCUS. Em 58% dos casos não foram encontradas lesões precursoras e em 42% foram demonstradas lesões pré-neoplásicas, sendo 28% NIC I, 10% NIC II/ NIC III e 4% carcinoma cervical invasor. Em estudo semelhante, Williams e colaboradores (1997) revisaram 668 casos de ASCUS, correlacionado-os com estudo histológico, evidenciando-se 36% de alterações celulares devido à infecção pelo HPV, 13% de NIC I, 6% de NIC II e 3% de NIC III.

Em um estudo retrospectivo, Vlahos e colaboradores (2000) analisaram o prontuário de 186 mulheres com citologia ASCUS, que foram acompanhadas no Hospital Johns Hopkins, Baltimore. Foram coletados dados referentes a diagnósticos citológico, colposcópico e histológico. Os autores verificaram que 118 (63,4%) mulheres apresentavam características colposcópicas e histológicas normais, 44 (23,7%) apresentavam NIC I e 24 (12,9%) NIC II /NIC III.

Lonky e colaboradores estudaram, na Califórnia, em 1999, 3094 mulheres com colpocitologia classificada como ASCUS. Através da realização de colposcopia e biópsia cervical ou curetagem endocervical em todos os casos, foram identificados 2053 (66,3%) resultados sem alterações à colposcopia e histologia, 764 (24,7%) NIC I; 274 (8,9%) NIC II/ NIC III e 3 casos de doença invasora.

O estudo de Manos e colaboradores (1999) acompanhou, na Califórnia, uma coorte de 995 mulheres que apresentaram diagnóstico de ASCUS na colpocitologia oncótica de rotina e que foram avaliadas com a realização de colposcopia e biópsia dirigida ou curetagem de canal. Destas, 80,5% apresentaram estudo histológico normal, 12,8% alterações de baixo grau e 6,7% alterações de alto grau.

No estudo de Eltabbakh e colaboradores (2000), 61 mulheres foram submetidas à colposcopia imediata e 48 foram acompanhadas com repetição do estudo citológico em 4 meses, sendo realizada colposcopia, posteriormente, em 17 casos que apresentaram alteração na citologia de controle. A prevalência de lesões intra-epiteliais, entre as 109 mulheres estudadas, foi de 15,8%, verificando-se proporção, tanto de NIC I quanto de NIC II/ NIC III, de 7,9%. O percentual de NIC I encontrado é inferior aos valores descritos pelos demais estudos, o que poderia ser explicado pelo pequeno número de casos ou, ainda, pela diferença na conduta utilizada para seguimento.

Nos trabalhos mencionados, as prevalências de lesões intra-epiteliais variaram entre 58,0% e 15,8%, sendo que o percentual de alterações de alto grau encontrou-se entre 16,8% e 6,7%, o que demonstra a importância clínica e epidemiológica das ASCUS.

A primeira meta-análise sobre a história natural das lesões intra-epiteliais foi publicada por Melnikow e colaboradores em 1998. Foram analisados 15 estudos, totalizando 27929 mulheres com citologias cervicais que apresentavam atipias escamosas ou atipias celulares mais severas, e que haviam sido acompanhadas por, no mínimo, 6 meses, antes do início do tratamento, com citologias seqüenciais ou estudo histológico. Estimaram-se os percentuais de regressão espontânea, de progressão para displasia de alto grau e de progressão para carcinoma invasor nas mulheres cuja citologia inicial apresentava ASCUS, LGSIL, e HGSIL, para os períodos de 6 e 24 meses. Os resultados desta análise podem ser observados no quadro 4:

Quadro 4 - Evolução das alterações citológicas

| Citologia inicial | Identificação de HGSIL (%) | | Progressão para carcinoma invasor (%) | | Regressão para normal (%) |
|-------------------|----------------------------|----------|---------------------------------------|----------|---------------------------|
| | 6 meses | 24 meses | 6 meses | 24 meses | |
| ASCUS | 1,9 | 7,2 | 0,06 | 0,25 | 68,2 |
| LGSIL | 6,6 | 20,8 | 0,04 | 0,15 | 47,4 |
| HGSIL | 6,8 | 23,4 | 0,15 | 1,44 | 35,0 |

Fonte: Melnikow et al, 1998.

ASCUS= atipias escamosas de significado indeterminado

LGSIL= lesão intra-epitelial de baixo grau

HGSIL= lesão intra-epitelial de alto grau.

A conduta diante de mulheres com citologia cervical que demonstra presença de carcinoma invasor ou lesão intra-epitelial de alto grau encontra-se bem definida, consistindo na referência imediata a pólo de patologia cervical, para realização de colposcopia e estudo histológico (Ministério da Saúde, 1996); entretanto, numerosos questionamentos permanecem sobre qual seria o seguimento mais apropriado em mulheres com lesões intra-epiteliais de baixo grau e ASCUS (Shafi et al, 1992; Richart & Wright, 1993; Melnikow et al, 1996). Muitas destas questões derivam de controvérsias acerca da história natural das alterações indeterminadas e anormalidades de baixo grau à citologia. Sabe-se que uma grande proporção das alterações de baixo grau detectadas pela citologia cervical irá regredir espontaneamente (Kurman, 1994). Entretanto, vários investigadores têm expressado preocupação em relação a abordagens menos intervencionistas, pois esta conduta poderia ocasionar aumento na ocorrência de doença invasiva. Alguns pesquisadores, como Kiviat (1996), também argumentam, que, em certos casos, as LIS de alto grau não evoluem a partir de uma LIS de baixo grau, mas coexistem com estas, ou ocorrem diretamente, em mulheres infectadas pelo HPV de alto risco.

As atipias escamosas de significado indeterminado constituem a alteração citológica cervical mais prevalente, sendo que cerca de 5 a 10% delas correspondem à lesão de alto grau, e uma parcela pequena à doença invasora (Manos et al, 1999; Eltabbak et al, 2000; Becker et al, 2001). Assim, pode-se concluir que uma parcela importante de mulheres portadoras de lesões cervicais com potencial de progressão para câncer cérvico-uterino

apresentam essas atipias na citologia. Kinney e colaboradores (1998) investigaram em 46009 mulheres não grávidas, a contribuição relativa dos diagnósticos citológicos no achado histológico subsequente de neoplasia intra-epitelial cervical grau II ou III. O mais comum resultado citológico que precedeu imediatamente a descoberta histológica de NIC II/ NIC III foram as ASCUS (38,8%), seguido pelas HGSIL (31,4%), LGSIL (20,1%) e AGUS (9,7%). Estes resultados mostram que aproximadamente dois terços dos casos histológicos de NIC II ou NIC III foram precedidos por anormalidades citológicas menores (ASCUS, AGUS ou LSIL). A realização de nova colpocitologia oncótica, entre 4 e 6 meses após o diagnóstico de ASCUS, apresenta uma sensibilidade de apenas 70% para detectar LIS de alto grau. Desta maneira, cerca de 30% das mulheres com NIC II ou NIC III e, possivelmente, um pequeno número com carcinoma invasor, não serão identificadas (Howard, 2000). Cox e colaboradores (1995), na Califórnia, acompanhando a evolução de 217 mulheres com diagnóstico de ASCUS, descreveram que a repetição do exame de Papanicolaou em 4 a 6 meses demonstrou citologia anormal em 60% das mulheres cujo estudo histológico indicava a presença de NIC I e, em 73%, das que apresentavam NIC II ou NIC III. Em estudo semelhante, realizado na Geórgia, Ferris e colaboradores (1998) observaram que a coleta de nova citologia em 4 a 6 meses foi capaz de identificar 91% das pacientes cujo estudo histológico apresentava NIC I e 70% das pacientes com NIC II ou NIC III na histologia.

A colposcopia subsequente ao diagnóstico citológico é a melhor forma de identificar as citologias com ASCUS que correspondem à NIC de alto grau, cerca de 10% dos casos, e as separar da maioria, que não apresenta alterações intra-epiteliais. Assim, em muitas situações, onde a garantia de seguimento é duvidosa, a referência imediata para realização de colposcopia pode ser a abordagem indicada. Apesar de representar um maior custo inicial que as demais estratégias, a realização imediata de colposcopia é potencialmente capaz de economizar recursos a longo prazo, já que evita o seguimento de mulheres com alterações inflamatórias ou reativas. Entretanto, o impacto econômico desta conduta a médio e longo prazos ainda não foi avaliado. Wright e colaboradores (1995) analisando o custo de diferentes abordagens no seguimento de mulheres com ASCUS, em Quebec e Nova

lorque, concluíram que a repetição da colpocitologia no período de 4 a 6 meses representa um custo 34% menor do que a realização imediata de colposcopia.

A pesquisa da presença de infecção pelo HPV, além da identificação e quantificação do subtipo viral, através de técnicas de biologia molecular, vêm sendo estudada como uma conduta alternativa ao seguimento citológico e à colposcopia imediata. Esta abordagem possibilita a detecção das mulheres com subtipos oncogênicos deste vírus, cujo percentual varia entre 30 e 50%, e que constituem o grupo que deveria ser avaliado por colposcopia imediata, já que apresenta maior risco de desenvolver carcinoma invasor. (Manos et al, 1999; Shlay et al, 2000; Solomon et al, 2001).

O Instituto Nacional do Câncer dos EUA (1994) publicou recomendações para o seguimento destas anormalidades cervicais, baseadas na qualificação dada às ASCUS na descrição citológica: as que favorecem processos reativos devem ser reavaliadas a cada 4-6 meses pelo período de 2 anos; as que favorecem processos neoplásicos devem ser encaminhadas para avaliação colposcópica imediata. O Colégio Americano de Obstetrícia e Ginecologia (1993) apresentou uma série de normas para guiar o acompanhamento destas pacientes, que não se baseiam na qualificação citológica: se o seguimento em até 6 meses é factível, a paciente pode ser seguida com citologia apenas; na ocorrência de mais uma colpocitologia alterada, o exame colposcópico deve ser indicado. No Brasil, o Ministério da Saúde (1997) recomenda a repetição da citologia em 4 a 6 meses, nos casos de diagnóstico de ASCUS, com encaminhamento para colposcopia se a citologia de controle apresentar alteração intra-epitelial ou, novamente, ASCUS.

O protocolo mais recente, desenvolvido pela Sociedade Americana de Colposcopia e Patologia Cervical (ASCCP) em setembro de 2001, recomenda que o seguimento de mulheres que apresentam atipia de células escamosas seja baseado na subdivisão destas atipias em "significado indeterminado" (ASC-US) ou em "favorecendo lesão de alto grau" (ASC-H). Aquelas com ASC-US podem ser seguidas através da repetição de colpocitologia oncótica, em um intervalo de 4 a 6 meses, até que dois exames consecutivos negativos para malignidade ou lesão intra-epitelial sejam obtidos; ou através de colposcopia imediata; ou ainda, através da pesquisa de subtipos oncogênicos do HPV por técnica de hibridização. Já as mulheres com ASC-H devem ser imediatamente encaminhadas à colposcopia (Wright et al, 2002).

Seguindo este protocolo, o encaminhamento da mulher com atipia de células escamosas para avaliação colposcópica pode ocorrer no momento do primeiro resultado citológico alterado, ou, pela detecção em citologias de controle, de atipia escamosa indeterminada, lesão intra-epitelial cervical ou carcinoma. O exame colposcópico pode, então, indicar a necessidade de estudo histológico, ou se apresentar sem alterações, o que implica na obtenção de nova colpocitologia em cerca de 12 meses (Wright et al, 2002).

1.4. FATORES DE RISCO PARA CÂNCER CERVICAL E LESÕES PRECURSORAS

A infecção pelo HPV é o principal fator associado ao desenvolvimento de lesões intra-epiteliais cervicais e carcinoma do colo uterino. Utilizando técnicas de hibridização, Fife e colaboradores (2001) analisaram, na Universidade de Indiana, a prevalência do DNA do HPV em material cérvico-vaginal obtido de 36 mulheres com LIS à citologia, 30 mulheres com ASCUS e 65 controles com citologia negativa. Entre as 36 mulheres com diagnóstico de LIS, 34 (94,4%) apresentaram infecção pelo HPV e, entre aquelas com ASCUS, 21 (70,0%), enquanto, nos controles, esse percentual correspondeu a 54,5%. O subtipo 16 foi detectado em 35% dos casos de LIS e em 9% dos controles ($p = 0.004$).

Tonon e colaboradores (1999) realizaram um estudo caso-controle em uma região de alta incidência de câncer de colo uterino na Argentina, analisando dados relativos ao exame clínico, à colposcopia, ao estudo histológico e à pesquisa da infecção pelo HPV em material cervical por reação de cadeia de polimerase e hibridização, de 330 mulheres. Em 61,5% (185/301) das amostras analisadas foi detectado o DNA do HPV. O percentual de infecção em mulheres com citologias negativas foi de 42,7% (85/199), naquelas com citologias apresentando LIS baixo grau de 96,4% (53/55), e nos casos de HGSIL ou carcinoma invasor de 100% (29/29 e 18/18, respectivamente). O sorotipo 16 do HPV foi o mais prevalente: 63,8% (118/185) entre todas as infectadas, 49,4% (42/85) entre as mulheres com citologia normal e 74,0% (74/100) entre as mulheres com citologia anormal.

Moscicki e colaboradores (2001) conduziram um estudo de coorte prospectivo na Califórnia, entre 1990 e 2000, com objetivo de examinar a incidência da infecção pelo HPV e o risco de desenvolvimento de LGSIL nas mulheres infectadas. Foram acompanhados, por uma média de 50 meses, dois grupos de mulheres entre 13 e 21 anos, 496 com infecção pelo HPV e 105 sem infecção. A contaminação pelo HPV se associou ao desenvolvimento de LGSIL, apresentando risco relativo distinto, de acordo com o tempo de infecção: menor que 1 ano (RR 7,40; IC 95% 4,74-11,57); entre 1 e 2 anos (RR 10,27; IC 95% 5,64 - 18, 69); entre 2 e 3 anos (RR 6,11; IC 95% 1,86-20,06).

Temmerman e colaboradores (1999) em Nairobi, Quênia, obtiveram informações demográficas e comportamentais, através da aplicação de

questionário, e colheram material para diagnóstico de doenças sexualmente transmissíveis, de infecção pelo HPV, da soropositividade para o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e para realização de colpocitologia oncótica de 513 mulheres. Foram detectadas lesões intra-epiteliais cervicais em 61 mulheres (11,9%), sendo 28 (45,9%) LGSIL e 33 (54,1%) HGSIL. A infecção pelo HPV se mostrou fortemente associada a HGSIL (OR 14,9; IC 95% 6,8-32,8).

Sellors e colaboradores (2000) investigaram a prevalência da infecção pelo HPV e a associação com alterações citológicas e fatores de risco no Canadá, através da análise de informações correspondentes a 955 mulheres atendidas em unidades primárias de assistência. Foram avaliadas as características demográficas, a história reprodutiva e o comportamento sexual, e obtido material para colpocitologia oncótica e pesquisa do DNA do HPV. A presença de lesões escamosas intra-epiteliais associou-se com uma estimativa de risco elevada de positividade para o HPV (OR 96,0; IC 95% 22,3-413,4).

Ho e colaboradores (1998) realizaram um estudo caso-controle, em Nova Iorque, para determinar o papel dos tipos virais e dos micronutrientes na etiologia das neoplasias intra-epiteliais cervicais, constituído de 378 casos de mulheres avaliadas por colposcopia e com diagnóstico histopatológico de NIC (69,0% NIC I, 18,0% NIC II, 13,0% NIC III), e 336 controles, mulheres sem história de citologia anormal e com uma citologia normal obtida no dia da entrada no estudo. Obtiveram-se informações demográficas, sexuais, reprodutivas e sobre o hábito de fumar, avaliou-se o nível sérico de retinol, beta-caroteno, tocoferol e ácido ascórbico e se pesquisou a presença do DNA do HPV no material cervical. O HPV-DNA foi detectado em 262/353 dos casos (74,2%) e 80/341 (23,5%) dos controles (OR 10,0; IC 95% 6,9-14,0). A associação entre a infecção por HPV e o desenvolvimento de NIC apresentou OR de 8,5 (IC 95% 5,4-13,0) para infecção por um único subtipo e OR de 21,0 (IC 95% 12,0-38,0) para infecção por múltiplos subtipos.

Estudou-se a prevalência do *Papilomavírus humano* em 228 mulheres portadoras de lesões intra-epiteliais cervicais, atendidas no Instituto Ofir Loiola, em Belém, Pará, no período de março de 1992 a maio de 1996. As mulheres foram submetidas à biópsia de colo uterino, sendo o material encaminhado para histopatologia e pesquisa de HPV por reação de cadeia de polimerase e hibridização. Distribuíram-se as participantes em três grupos, conforme

diagnóstico histopatológico: o grupo A constituiu-se de 155 mulheres com carcinoma epidermóide invasor ou com adenocarcinoma, o grupo B de 54 portadoras de neoplasia intra-epitelial cervical grau II ou III, e o grupo C de 19 mulheres com cervicite crônica. Observaram-se prevalências de HPV em 70,3%, 63,0% e 36,8% das mulheres dos grupamentos A, B e C, respectivamente, sendo o HPV 16 registrado em 60,4% das amostras positivas do grupo A e 54,5% daquelas do grupo B. (Noronha et al 1999).

Estudos epidemiológicos mais recentes têm focalizado a identificação e o entendimento do papel de co-fatores e de características do hospedeiro, capazes de explicar a história natural do HPV e das lesões a ele associadas. É preciso definir quais fatores estariam relacionados somente a contaminação pelo HPV, sem atuar diretamente na progressão das lesões intra-epiteliais, quais atuariam como co-fatores em associação com a infecção pelo HPV e quais agiriam de forma independente no processo de carcinogênese. Vários fatores parecem se relacionar ao desenvolvimento do carcinoma invasor cervical e das lesões precursoras, como tabagismo, idade no primeiro coito, paridade, uso de contraceptivos hormonais, co-infecção com outras doenças sexualmente transmissíveis, como herpes genital, clamídia, e o HIV (National Institute of Health, 1996; Mougín et al, 2001).

Na literatura há evidências de que o hábito de fumar atua como um fator de risco independente no desenvolvimento do câncer cervical (Winkelstein, 1990), sendo possivelmente o fator mais importante associado ao desenvolvimento de NIC após a infecção pelo HPV (Kjellberg et al, 2000).

A relação entre o hábito de fumar e o desenvolvimento de carcinoma cervical foi explorada por Lacey e colaboradores (2001) em um estudo caso-controle multicêntrico que incluiu 124 casos de adenocarcinoma e 139 casos de carcinoma escamoso, além de 307 controles. Através de entrevista, foram coletadas informações sobre exposição a fatores de risco e foi colhido material para pesquisa do DNA do HPV. As mulheres tabagistas demonstraram risco 1,6 vezes maior (IC 95% 0,9-2,9) de apresentarem carcinoma escamoso, após controle pela infecção por HPV.

O estudo retrospectivo de Eltabbakh e colaboradores (2000) correlacionou os diagnósticos colpositológicos e histológicos e a história clínica de 126 mulheres com diagnóstico de ASCUS, atendidas na Divisão de

Oncologia Ginecológica da Universidade de Vermont, entre 1997 e 1999. O risco de apresentar neoplasia intra-epitelial foi 2,8 vezes maior em mulheres tabagistas, comparadas às não fumantes (IC 95% 1,06-7,37).

Para investigar os fatores associados com HGSIL e câncer cervical na Costa Rica, foi realizado um estudo caso-controle de base populacional. Participaram do estudo 146 mulheres infectadas pelo HPV e com HGSIL ou carcinoma invasor e 843 mulheres infectadas pelo HPV, mas sem anormalidades citológicas, sendo aplicado um questionário para determinar a exposição a diversos fatores de risco. Quando comparadas com as não fumantes, mulheres que fumavam 6 ou mais cigarros por dia tiveram um risco 2,7 vezes maior de apresentar HGSIL ou doença invasora (IC 95% 1,1-6,7) (Hildesheim et al, 2001). O estudo de Moscicki e colaboradores (2001) corroborou esta associação, observando um risco relativo de 1,67 (IC 95% 1,12-2,48) para o grupo de fumantes comparadas com o grupo de não fumantes.

Atalah e colaboradores (2001) investigaram, no Chile, a associação entre padrão alimentar, tabagismo, comportamento sexual e o risco de câncer de colo de útero, através de um estudo caso-controle, constituído de 170 casos de câncer cervical e 340 controles. O modelo de análise multivariada mostrou um elevado risco associado ao fumo (OR 2,8; IC 95% 1,5-5,5).

Brock e colaboradores (1989) encontraram uma estimativa de risco 4,5 (IC 95% 3,1-6,4) vezes maior para o desenvolvimento de neoplasia cervical entre mulheres fumantes, quando comparadas com controles não fumantes, sendo observada relação dose-resposta com a carga tabágica.

Em um estudo caso-controle aninhado a uma coorte de mulheres atendidas em ambulatórios de patologia cervical no norte da Inglaterra, Acladius e colaboradores (2002) analisaram a associação entre hábito de fumar e recidiva de NIC após tratamento. Foram incluídas no estudo 77 mulheres que apresentaram NIC confirmada à histologia, em um período de até 2 anos após o tratamento e 154 controles, selecionados entre as mulheres que não apresentaram recidiva da lesão cervical em intervalo de tempo semelhante. A análise por regressão logística demonstrou um efeito dose-resposta, tendo sido estimado que a chance para recidiva de NIC aumenta 2,58 vezes para cada 10 cigarros fumados (entre 0 e 30 cigarros), controlado o efeito do HPV.

O exame do muco cervical de fumantes indica que a cérvix poderia estar exposta a carcinógenos existentes no tabaco, como a nicotina e a cotidina. Dois mecanismos principais explicariam a associação entre fumo e câncer cervical: os componentes carcinogênicos do cigarro seriam absorvidos e transportados pelo sangue até o colo do útero, atuando diretamente na carcinogênese; e/ou o fumo poderia ocasionar supressão do sistema imune local, através da alteração de mecanismos de defesa, como as células de Langerhans (Hellberg et al, 1988; Eppel et al, 2000).

Mulheres que iniciaram a vida sexual precocemente apresentam risco aumentado para o desenvolvimento de neoplasia cervical. A exposição da mulher jovem, com menarca recente, ao HPV, favoreceria a infecção por este vírus e a transformação celular do epitélio cervical, que encontra-se ainda imaturo, apresentando taxas de metaplasia escamosa e atividade mitótica, na junção escamo-colunar, elevadas (Shew, 1994).

Deacon e colaboradores (2000) realizaram, em Manchester, um estudo caso-controle aninhado a uma coorte constituída por 181 controles positivos para o HPV e que não apresentavam NIC III, 203 controles negativos para o HPV e sem história de NIC III, e 199 casos positivos para o HPV e com diagnóstico histológico de NIC III. Obteve-se informações, através de entrevista, sobre a história sexual, reprodutiva e ginecológica, o uso de anticoncepcional oral e o hábito de fumar. O início das relações sexuais com 16 ou menos anos apresentou associação com a presença de NIC III (OR 3,23; IC 95% 1,33-7,69).

Para identificar fatores de risco para o desenvolvimento de neoplasia cervical invasora, realizou-se um estudo caso-controle entre as participantes do programa de prevenção e controle do câncer cervical em Zacateca, México, sendo os casos constituídos por todas as mulheres com diagnóstico histológico de NIC III e carcinoma invasor do colo uterino, referidas a um determinado centro de patologia cervical, no período de 1993-1995. Os controles foram selecionados de maneira randomizada entre as mulheres participantes deste programa e que apresentaram colpocitologia normal, pareadas por idade e data do resultado da citologia. O início da atividade sexual após os 19 anos, comparado com idade no primeiro coito inferior a 15 anos, relacionou-se a uma estimativa de risco duas vezes menor (OR 0,48; IC 95% 0,31-0,56) para o desenvolvimento de câncer cervical. (Castañeda et al, 1998).

Parazzini e colaboradores (1998) analisaram, em Milão, o risco de câncer cervical em mulheres com idade inferior a 45 anos, através de um estudo caso-controle, onde os casos consistiam em 261 mulheres com diagnóstico histológico de carcinoma invasor e os 257 controles eram mulheres com doenças agudas, não relacionadas a qualquer um dos fatores de risco conhecidos ou suspeitos para carcinoma cervical. Mulheres que relataram idade no primeiro coito igual ou superior a 23 anos apresentaram OR = 0,5 (IC 95% 0.3-0.9) para o desenvolvimento desta neoplasia, quando comparadas com aquelas que iniciaram a vida sexual com 17 ou menos anos.

Biswas e colaboradores (1997) conduziram um estudo caso-controle de base hospitalar, com o objetivo de investigar os fatores de risco para o desenvolvimento de carcinoma de colo uterino, entre mulheres de comunidades rurais da Índia, constituído por 134 casos de carcinoma cervical invasor e 134 controles selecionados entre as mulheres internadas por causas agudas. As mulheres que referiram idade de início das relações sexuais menor do que 12 anos apresentaram risco de câncer cervical 3,5 vezes maior do que aquelas cuja idade no primeiro coito era maior ou igual a 18 anos (OR 3,5; IC 95% 1,1-10,9).

O número de parceiros sexuais também se relaciona positivamente com o desenvolvimento de neoplasia cervical, sendo o risco diretamente proporcional ao número de parceiros referidos (Schiffman et al, 1996). O estudo de Temmerman e colaboradores (1999) encontrou risco 3,8 vezes (IC 95% 1,1-13,5) maior entre as mulheres que relataram 4 ou mais parceiros sexuais do que entre aquelas que tiveram um ou nenhum parceiro. Da mesma forma, Parazzini e colaboradores (1998) encontraram risco 2,4 vezes maior de neoplasia cervical (IC 95% 1,3-4,6) entre as mulheres que relataram dois ou mais parceiros, comparando com as que referiram um ou nenhum parceiro sexual.

DeVet e Sturmans (1994), em um estudo caso-controle, realizado na Holanda, composto por 705 mulheres sem alterações cervicais e 257 casos de neoplasia cervical histologicamente definida, descreveram aumento de 11,5 vezes (IC 95% 6,6-20,2) no risco de desenvolvimento desta doença entre as mulheres com história de 7 ou mais parceiros sexuais.

A gestação pode influenciar o desenvolvimento de alterações neoplásicas cervicais, direta ou indiretamente, através das alterações

imunológicas ou de ação hormônio-dependente sobre o HPV. Alternativamente, o efeito da gestação pode se dar através do trauma cervical durante o parto transpélvico; esta suposição é corroborada por estudos que observaram risco de câncer cervical reduzido nas mulheres submetidas à cesariana (Briton et al, 1989; Bosch et al, 1992). No estudo de Temmerman e colaboradores (1999), a paridade e o número de partos transpélvicos mostraram-se associados a risco aumentado de carcinoma cervical invasor (OR 6,2; IC 95% 1,7-22,6 para 7 ou mais partos transpélvicos). O número de gestações também apresentou associação com o risco de neoplasia cervical em um estudo caso-controle de base populacional, realizado por Hsieh e colaboradores (1999) em Taiwan, visando investigar os múltiplos fatores de risco para o desenvolvimento de carcinoma cervical invasor (0 ou 1 gestação contra 3 ou mais gestações, OR 0,4; IC 95% 0,2-0,9). Em um estudo na América Latina, Brinton e colaboradores (1989) demonstraram um risco relativo de 5,0 para mulheres com 14 ou mais gestações. No estudo de Castañeda e colaboradores (1998), o risco de câncer cervical foi maior entre as mulheres com 12 ou mais gestações do que entre aquelas com 3 ou menos gestações (OR 5,2; IC 95% 2,6-10,5).

Lorenzato e colaboradores (2001), visando a identificação de fatores de risco para desenvolvimento de câncer cervical, realizaram, em Recife, um estudo caso-controle prospectivo, constituído por 70 mulheres com câncer cervical à histologia e 70 mulheres que apresentavam colposcopia e citologia normais, atendidas em unidades de referência. O risco estimado de apresentar câncer de colo uterino foi de 5,3 nas mulheres que relataram 5 ou mais gestações (IC 95% 1,92-14,86), e 4,3 naquelas que tiveram 4 ou mais partos transvaginais (IC 95% 1,58-11,68). A idade no primeiro parto também associou-se de forma significativa com a probabilidade de apresentar neoplasia invasora (OR 4,00; IC 1,43-11,52 para idade inferior a 21 anos).

O uso de anticoncepcional oral por longo tempo parece se relacionar a um risco aumentado de carcinoma cervical. Em um estudo realizado pela OMS, em 1993, foi observado um risco relativo de 2,2 associado ao uso de contraceptivo oral por 8 ou mais anos. É possível que ocorra interação entre o anovulatório oral e o HPV, tendo sido determinada a presença de sítios de reconhecimento hormonal nas regiões de regulação da replicação deste vírus (Auborn et al, 1991). Castañeda e colaboradores (1998) observaram uma estimativa de risco entre as usuárias de anticoncepcional oral de 1,9 (IC 95%

1,3-3,4) em comparação com as não usuárias. Entretanto, outros estudos não encontraram associação significativa (Moscicki et al, 1998; Hildesheim et al, 2001).

Foram analisadas informações provenientes de 8 estudos caso-controle, com mulheres que apresentavam doença invasiva histologicamente confirmada, e de 2 estudos caso-controle com mulheres que apresentavam carcinoma in situ, para avaliar o efeito dos contraceptivos orais e da infecção pelo HPV no risco de desenvolvimento destas lesões. As mulheres que usaram anovulatórios por até 5 anos não apresentaram diferença no risco, quando comparadas com aquelas que nunca fizeram uso. Entretanto a estimativa de risco para o desenvolvimento de neoplasia cervical no grupo que havia utilizado contraceptivos orais por 5 a 9 anos foi de 2,82 (IC 95% 1,46-5,42) e a estimativa de risco para tempo de uso superior a 10 anos foi de 4,03 (IC 95% 2,09-8,02), controlada pela infecção por HPV. Concluiu-se que o uso prolongado de anovulatórios orais pode atuar como um co-fator, aumentando o risco de carcinoma cervical em mais de 4 vezes nas mulheres positivas para HPV de alto risco (IARC, 1995).

Hsieh e colaboradores (1999) realizaram um estudo caso-controle de base populacional com o objetivo de investigar os múltiplos fatores de risco para o desenvolvimento de carcinoma cervical invasor em Taiwan. Foram analisados 183 casos de câncer cervical invasor com confirmação histológica e 293 controles saudáveis, pareados por idade e local de residência. Realizaram-se entrevistas através de um questionário estruturado, para obtenção de dados demográficos e comportamentais, e foi determinada a presença de anticorpos anti *Chlamydia trachomatis*, *Cytomegalovirus humano* (CMV) e *Herpes simplex virus* tipo 2 (HSV-2). Através de análise por regressão logística, a história de cervicite crônica (OR 2,1; IC 95% 1,1-3,8) e a presença de anticorpos anti *Chlamydia trachomatis* (OR 7,0; IC 95% 1,7-28,9), anti CMV (OR 4,1; IC 95% 1,5-11,3) e anti HSV-2 (OR 2,3; IC 95% 1,1-4,6) apresentaram associação com o desenvolvimento de neoplasia cervical.

Para avaliar a associação entre exposição a diferentes sorotipos de *Chlamydia tracomatis* e o desenvolvimento de carcinoma escamoso cervical, Antilla e colaboradores (2001) desenvolveram um estudo caso-controle aninhado a uma coorte de 53000 mulheres que possuíam soro armazenado em bancos de sangue na Finlândia, Noruega e Suécia. Cento e vinte oito mulheres

apresentaram câncer de colo uterino no período de cinco anos após a coleta do sangue, sendo selecionados três controles pareados para cada caso. Foram realizadas dosagens dos níveis séricos de cotidina, um indicador do hábito de fumar, e pesquisa de anticorpo IgG contra 10 sorotipos diferentes de *Chlamydia tracomatis*. Após ajuste pela infecção por HPV e pelos níveis de cotidina, o sorotipo G foi o que apresentou a associação de maior magnitude com câncer invasor cervical (OR 6,6; IC 95% 1,6-27,0). Os sorotipos I e D também apresentaram associação estatisticamente significativa, respectivamente 3,8 (IC 95% 1,3-11,0) e 2,7 (IC 95% 1,3-5,6).

Cavalcanti e colaboradores (2000) analisaram, através de um estudo transversal, os fatores de risco associados ao desenvolvimento de câncer do colo do útero no Brasil. Dados referentes a 514 mulheres foram avaliados, tendo sido realizada entrevista para detecção de possíveis fatores de risco, além de análise clínica e laboratorial visando a detecção de doenças sexualmente transmissíveis. Após controle pela idade e subtipo de HPV, o diagnóstico de infecção por HSV-2, HIV, *Chlamydia tracomatis* ou *Treponema pallidum* apresentou associação estatisticamente significativa com o desenvolvimento de neoplasia intra-epitelial cervical.

A relação entre imunossupressão e neoplasia vem sendo documentada de várias formas. Estudos com mulheres que receberam transplante renal demonstraram um aumento de 4 a 16 vezes no aparecimento de displasia cervical (Penn et al, 1986; Halpert et al, 1986; Alloub et al, 1989); mulheres infectadas pelo HIV apresentam risco de infecção pelo HPV 2 a 9 vezes maior do que as soronegativas, e um importante aumento em lesões sincrônicas cervical, vaginal, vulvar e anal (Vermund et al, 1991; Conti et al, 1993). Em 1993, o câncer de colo uterino, ademais do sarcoma de Kaposi e do linfoma não Hodgkin, passou a ser considerado como neoplasia definidora de AIDS, baseado em publicações de Maiman e colaboradores (1993) que descreveram um desenvolvimento mais agressivo do câncer cervical nas mulheres reatoras para o HIV. Observou-se que as mulheres infectadas com o HIV apresentavam, mesmo sem manifestações clínicas de AIDS, carcinomas cervicais em estágios avançados e em uma faixa etária mais jovem do que a observada na população geral. Essas mulheres também apresentavam um intervalo livre de doença após tratamento menor e altas taxas de persistência e recorrência (Schwartz et al, 1991). Outros estudos sugerem um aumento da prevalência de

displasia cervical em mulheres soropositivas para o HIV, com lesões de maior extensão, de maior grau histológico e multifocais (Vermund et al, 1991; Conti et al, 1993; Wright et al, 1994).

Duerr e colaboradores (2001) analisaram citologias cervicais de 709 mulheres soropositivas para o HIV e 341 mulheres soronegativas. As lesões intra-epiteliais cervicais foram mais prevalentes entre as mulheres infectadas pelo HIV do que entre as não infectadas (18,8% vs 5,3%; $p < 0,001$). A razão de prevalências, ajustada pela infecção pelo HPV, foi de 1,9 (IC 95% 1,2-3,0) para as mulheres cuja contagem de células $CD4^+$ era menor que 200 e 1,6 (IC 95% 1,0-2,5) para aquelas com contagem de linfócitos $CD4^+$ entre 200 e 500.

Temmerman e colaboradores (1999), em seu estudo, também encontraram associação positiva entre a detecção do DNA do HPV e a infecção pelo HIV-1 (OR 3,9; IC 95% 2,0-7,7). A soropositividade para o HIV também se mostrou associada à HGSIL, quando controlada pela infecção pelo HPV (OR 4,8; IC 95% 1,8-12,4).

É provável que os fatores de risco para câncer cérvico-uterino e lesões precursoras estejam distribuídos em proporções diferentes entre as mulheres com ASCUS e neoplasia intra-epitelial cervical à histologia, e aquelas nas quais o diagnóstico citológico de ASCUS não representa alterações intra-epiteliais. Desta forma, a caracterização de um grupo de mulheres com maior risco de desenvolver neoplasia cervical poderia auxiliar o uso racional dos recursos existentes para detecção e prevenção do câncer do colo do útero, colaborando na melhoria da efetividade dos programas de prevenção desta doença.

2. JUSTIFICATIVA

O câncer do colo do útero é uma doença que pode ser prevenida através da detecção e do tratamento das lesões precursoras. O rastreamento pela citologia cérvico-vaginal, corada pela técnica de Papanicolaou, apresenta alta efetividade na identificação de mulheres com potencial elevado para o desenvolvimento desta neoplasia, que devem ser acompanhadas por avaliação colposcópica. Dentre os diagnósticos citológicos possíveis, destacam-se as atipias escamosas de significado indeterminado, as alterações citológicas mais freqüentes, e de correspondência histológica indefinida, podendo representar desde alterações inflamatórias até carcinoma invasor.

Os estudos a cerca da correspondência histológica e da dinâmica de evolução, assim como das características epidemiológicas das mulheres que apresentam atipias escamosas de significado indeterminado na citologia inicial, são escassos em nosso meio, sendo possível que estes fatores auxiliem na predição da evolução destas lesões. A identificação das pacientes com atipias escamosas de significado indeterminado com risco aumentado de apresentar lesão intra-epitelial de alto grau faz-se necessária para que se possa definir condutas seguras, eficazes e efetivas de seguimento. Sabe-se que uma parcela das ASCUS pode evoluir para lesão de alto grau e posteriormente, caso não tratadas, para formas invasoras.

A disponibilidade de uma coorte de mulheres com atipias escamosas de significado indeterminado permite a realização de um estudo exploratório visando analisar as relações entre as diferentes variáveis e a expressão histológica destas atipias e facilitar a definição de protocolos de acompanhamento diferenciados.

3. OBJETIVOS

3.1. GERAL

Descrever as características clínico-epidemiológicas e de evolução de uma coorte de mulheres com diagnóstico colpocitológico de atipias escamosas de significado indeterminado atendidas em pólos de referência de Patologia Cervical do município do Rio de Janeiro., no período de janeiro de 1998 a dezembro de 2001

3.2. ESPECÍFICOS

- caracterizar o grupo de mulheres portadoras de ASCUS na colpocitologia oncótica, encaminhadas para avaliação em três dos pólos de referência em patologia cervical do município do Rio de Janeiro;
- determinar os achados citológicos prévios das mulheres portadoras de ASCUS;
- determinar a correspondência colposcópica e histológica da citologia ASCUS responsável pelo encaminhamento à unidade de referência, definida pelo resultado da primeira colposcopia e, quando indicada, biópsia, ambas realizadas no pólo de referência;
- analisar os achados citológicos, colposcópicos e histológicos no período de doze meses subsequente ao início do acompanhamento da mulher no pólo de patologia cervical;
- pesquisar os fatores prognóstico para identificação de neoplasia intra-epitelial cervical no seguimento destas mulheres.

4. METODOLOGIA

Realizou-se um estudo descritivo exploratório de coortes de mulheres portadoras de colpocitologia oncótica classificada como atipias escamosas de significado indeterminado (ASCUS), atendidas nas seguintes unidades de saúde, pólos de patologia cervical do *Programa Viva Mulher* do município do Rio de Janeiro : Posto de Atendimento Médico Manoel G. Silveira Filho (PAM Bangu), Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro (HUCFF - UFRJ) e Hospital Municipal Salgado Filho (HMSF), no período de janeiro de 1998 a dezembro de 2001. A população de estudo constituiu-se de mulheres que apresentaram, como diagnóstico colpocitológico de referência, atipias escamosas de significado indeterminado, e que foram encaminhadas, seguindo o protocolo do Ministério da Saúde, para um dos três pólos de patologia cervical citados, no período especificado. Todas as mulheres elegíveis para o estudo realizaram o rastreamento colpocitológico em unidade básica de saúde, através de esfregaço corado pelo método de Papanicolaou, sendo o diagnóstico citológico fornecido pelo laboratório do Serviço Integrado Tecnológico em Citopatologia (SITEC). Com base nesses critérios foi selecionado um universo de 260 mulheres, sendo 107 no PAM Bangu, 89 no HUCFF e 64 no HMSF.

Informações demográficas, reprodutivas e comportamentais foram coletadas a partir das fichas de anamnese (anexo 1) aplicadas na primeira consulta destas mulheres no pólo do HUCFF, onde as referidas fichas encontravam-se arquivadas no setor de patologia cervical. Os dados referentes ao pólo do PAM Bangu e do HMSF foram obtidos a partir do banco de dados do projeto Controle do Câncer de Colo de Útero desenvolvido pela Escola Nacional de Saúde Pública em parceria com a Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro.

Os resultados da série de colpocitologias oncóticas, colposcopias e avaliações histológicas foram obtidos através da revisão dos prontuários médicos das mulheres no HUCFF e do banco de dados do SITEC. Algumas das informações imprescindíveis para análise não estavam disponíveis nas fontes de dados consultadas, levando a exclusão destes casos, com perda de 11 (10,3%) casos no PAM Bangu, 6 (9,4%) no HMSF e 20 (22,5%) no HUCFF, restando 223 (86,8%) mulheres na população de estudo. As informações

obtidas através do banco de dados do SITEC referem-se ao rastreamento realizado após o ano de 1997, pois os dados relativos a períodos anteriores apresentavam-se incompletos.

As variáveis do estudo foram agrupadas em variáveis demográficas, variáveis reprodutivas, variáveis relacionadas ao comportamento sexual, variáveis relacionadas ao estilo de vida e variáveis relacionadas ao seguimento clínico-laboratorial.

Variáveis demográficas

1. Idade, em anos, no momento do primeiro atendimento no pólo de referência;
2. Escolaridade, categorizada em analfabeta ou ensino fundamental incompleto, ensino fundamental completo ou ensino médio incompleto, ensino médio completo ou ensino superior incompleto;
3. Estado civil, categorizado em solteira, casada, viúva e separada.

Variáveis reprodutivas

1. Idade na menarca, em anos;
2. Número de gestações, até o momento da primeira consulta no pólo de referência;
3. Paridade, até momento da primeira consulta no pólo de referência;
4. Número de abortos, até momento da primeira consulta no pólo de referência;
5. Idade na menopausa, em anos.

Variáveis relacionadas ao comportamento sexual

1. Idade na primeira relação sexual, em anos;
2. Diferença de tempo, em anos, entre a menarca e o primeiro coito;
3. Número de parceiros sexuais, definido como o número de parceiros durante a vida sexual, até o momento da primeira consulta no pólo de referência.

Variáveis comportamentais

1. Método anticoncepcional referido pela mulher como em uso no momento da primeira consulta no pólo de referência;
2. Tempo de uso de contraceptivo oral, em anos;

3. Tabagismo, categorizado como fumante, ex-fumante ou não fumante, no momento da primeira consulta no pólo de referência;
4. Tempo de tabagismo em anos.

Variáveis relacionadas ao seguimento clínico - laboratorial

1. Resultado da colpocitologia oncótica anterior à citologia ASCUS de referência, classificada de acordo com o sistema Bethesda; esta informação, relativa às mulheres atendidas no HUCFF, não se encontrava disponível nas fontes de dados pesquisadas;
2. Resultado da colpocitologia oncótica posterior à citologia ASCUS de referência, classificadas de acordo com o sistema Bethesda, e que foram obtidas no primeiro ano de seguimento da mulher nos pólos de referência;
3. Resultado das colposcopias realizadas no primeiro ano de seguimento da mulher nos pólos de referência, relatadas de acordo com a classificação de Roma (anexo 2);
4. Resultado dos estudos histopatológicos realizados no primeiro ano de seguimento da mulher no pólo de referência, descritos de acordo com a classificação da OMS (Scully et al, 1994) como ausência de alterações neoplásicas, neoplasia intra-epitelial cervical grau I (NIC I), neoplasia intra-epitelial cervical grau II (NIC II), neoplasia intra-epitelial cervical grau III (NIC III) ou carcinoma invasor.

Obs.: Não foram obtidas informações sobre o tempo de tabagismo e o tempo de uso de anovulatórios orais referentes ao HUCFF.

Embora os dados referentes ao seguimento clínico-laboratorial sejam originados de três unidades de saúde distintas, os critérios dos diagnósticos citológicos, colposcópicos e histológicos seguem os mesmos parâmetros, internacionalmente adotados, inclusive pelas Sociedades de Patologia Cervical e Colposcopia e pelas Sociedades de Patologia Clínica no Brasil.

No HUCFF, a rotina do ambulatório de Patologia Cervical inclui realização de colpocitologia oncótica em todas as mulheres que são referenciadas das unidades básicas de saúde, no momento de sua primeira consulta no hospital. Esta conduta no fluxograma de atendimento possibilitou a comparação entre os achados citológicos dos esfregaços cervicais obtidos no ambulatório do HUCFF, cuja avaliação é realizada pelo Serviço de Patologia do

referido hospital, e os diagnósticos de ASCUS encontrados nas citologias de referência coletadas nas unidades básicas, e cuja interpretação é realizada pelo SITEC.

Construíram-se três bancos de dados, um para cada pólo de referência, utilizando-se as variáveis selecionadas para estudo, com o auxílio do sistema EPI INFO versão 6.0 (CDC-NIH) e do SPSS para Windows versão 9.0.0 (SPSS Inc.). Cada banco foi analisado separadamente utilizando-se os mesmos programas estatísticos, além do Excel 97 (Microsoft ®) e do EPI-INFO 2002 (CDC-NIH). Os achados das diferentes unidades foram comparados, visando avaliar a homogeneidade dos perfis demográfico, reprodutivo e comportamental, e dos diagnósticos clínico e laboratorial. Posteriormente, as informações de cada banco foram reunidas em uma única planilha, repetindo-se a análise estatística.

A avaliação dos dados iniciou-se pela análise descritiva, sendo calculadas medidas de tendência central, medidas de variabilidade, e os quartis para as variáveis numéricas, além da frequência de distribuição, em percentual, para cada variável categórica. Descreveu-se, ainda, a distribuição dos achados colposcópicos e histológicos pelos pólos, e a distribuição dos diagnósticos histológicos pelos achados colposcópicos no conjunto das unidades.

Para avaliar a presença de homogeneidade na distribuição das variáveis entre os diferentes bancos foram aplicados testes com uso da distribuição qui-quadrado, bicaudal, e testes com o uso da distribuição t de Student para comparação das médias de duas populações. O valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

A definição de critérios de distinção entre casos de alteração inflamatória e casos de alteração intra-epitelial seguiu os achados da primeira avaliação colposcópica da mulher no pólo de referência. Nos casos em que se realizou estudos histológicos de material cervical, este resultado correspondeu ao diagnóstico final. Nos casos em que a colposcopia foi considerada normal satisfatória, e a primeira citologia de controle após esta colposcopia foi descrita como dentro dos limites normais, classificou-se a mulher como não portadora de neoplasia intra-epitelial cervical. Também foram considerados os achados colposcópicos e histológicos de mulheres que precisaram realizar nova avaliação colposcópica por apresentar, na ocasião do primeiro exame, colpíte ou agravos à saúde que contra-indicavam a realização de biópsia em unidade

não hospitalar. Foram excluídas desta análise as mulheres, cuja primeira colposcopia no pólo de referência foi classificada como insatisfatória sem lesão ectocervical, das quais não se obteve material endocervical para análise histológica, assim como aquelas com colposcopia inconclusiva e as que, apesar da colposcopia inicial ter sido descrita como satisfatória com achados normais, não apresentaram, durante o período de seguimento, citologia de controle classificada como dentro dos limites normais.

Utilizando-se os critérios acima descritos, observou-se a distribuição dos casos considerados como apresentando alterações intra-epiteliais e daqueles considerados como sem alterações intra-epiteliais, em mulheres cuja citologia imediatamente anterior à citologia ASCUS de referência também fora classificada como ASCUS. Analisou-se, ainda, a distribuição da presença ou ausência de alterações intra-epiteliais pela idade, categorizada em 4 faixas etárias, a saber: menor ou igual a 20 anos, entre 21 e 35 anos, entre 36 e 49 anos e maior ou igual a 50 anos.

Para a análise descritiva bivariada foram analisados dados referentes a 175 mulheres, em cujos seguimentos, nos pólos de referência, foi utilizada a colposcopia como conduta inicial. Através da construção de tabelas de frequências, verificou-se a associação entre as variáveis e os desfechos, definidos como presença ou ausência de alteração intra-epitelial cervical, utilizando testes com uso da distribuição qui-quadrado, bicaudal, sendo usada a correção de continuidade proposta por Yates nas tabelas de contingência 2 x 2, e o teste exato de Fisher quando alguns dos valores esperados foram inferiores a 5. Calculou-se, ainda, a razão de prevalências, considerando nível de confiança de 95%, de alterações intra-epiteliais entre um grupo considerado de maior risco e outro considerando de menor risco. A categorização das variáveis de risco foi realizada de acordo com as referências da literatura sobre o tema, estando os pontos de corte respaldados no conhecimento atual sobre os fatores de risco para o desenvolvimento de lesões intra-epiteliais.

4.1. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Nenhuma das informações individuais obtidas será divulgada, garantindo-se o sigilo dos dados e a privacidade das mulheres cujas histórias clínicas foram analisadas. A identificação das participantes foi realizada através do número do prontuário na unidade de referência e da numeração definida no momento da inserção das variáveis no banco de dados. As informações foram apresentadas de forma coletiva, sem quaisquer prejuízo para as pessoas envolvidas na pesquisa, principalmente no que diz respeito a menção de nomes de pacientes ou profissionais de saúde.

Os dados da pesquisa ficarão sob a guarda da pesquisadora responsável, arquivados em armário com chave, na Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz.

Este projeto foi encaminhado para análise pelo comitê de ética do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho – UFRJ e pela Coordenação de Recursos Humanos da Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro, sendo aprovado por ambos.

5. RESULTADOS

A população de estudo, considerando o conjunto dos três pólos, foi constituída por 223 mulheres, que apresentavam idades variando entre 15 e 73 anos, com média de 35,05 anos (desvio padrão de 13,25 anos) e mediana de 33 anos. A distribuição por faixas etárias demonstrou que 29,7% eram menores de 26 anos, 24,8% encontravam-se entre 26 e 35 anos, 23,9% entre 36 e 45 anos e 21,6% apresentavam idade superior a 45 anos.

Na análise descritiva das variáveis categóricas selecionadas para o estudo, observa-se que aproximadamente 40% das mulheres eram casadas, e, em sua maioria apresentavam nenhuma ou baixa escolaridade. O uso de método contraceptivo foi referido por 73% das mulheres, com proporções similares de métodos hormonais e não hormonais, enquanto 30% referiram não utilizar nenhum método. Observa-se, ainda, uma alta prevalência de tabagismo, com cerca de um terço das mulheres referindo este hábito (Tabela 1).

Tabela 1

Distribuição de variáveis demográficas e comportamentais referentes a mulheres com ASCUS encaminhadas para pólos de referência do *Programa de Controle do Câncer do Colo do Útero* do município do Rio de Janeiro, entre 1998 e 2001.

| Variável | N | % |
|--|-----|-------|
| Estado civil | | |
| Solteira | 99 | 46,04 |
| Casada | 89 | 41,39 |
| Separada | 14 | 6,51 |
| Viúva | 13 | 6,04 |
| Escolaridade | | |
| Analfabeta ou ensino fundamental incompleto | 128 | 62,43 |
| Ensino fundamental completo ou ensino médio incompleto | 53 | 25,85 |
| Ensino médio completo ou ensino superior incompleto | 24 | 11,71 |
| Método contraceptivo | | |
| Hormonal | 74 | 38,74 |
| Não hormonal | 65 | 34,03 |
| Nenhuma | 52 | 27,23 |
| Tabagismo | | |
| Sim | 68 | 32,69 |
| Não | 122 | 58,65 |
| ex-fumante | 18 | 8,65 |

Verificou-se que 80% das mulheres analisadas relatava início da atividade sexual antes dos 20 anos, em média 4 anos após a menarca. Em 5,2% das mulheres, a vida sexual foi iniciada anteriormente à primeira menstruação. Observou-se que o número médio de parceiros referidos durante a vida sexual foi de 2,5, e que 10% das mulheres referiram ter mantido relações sexuais, desde o primeiro coito, com 4 ou mais parceiros. O número médio de filhos por mulher foi de 2,43, havendo cerca de 20% de nulíparas. Na população de estudo, 32 (14,2%) mulheres relataram estar na pós-menopausa, tendo esta ocorrido, em média, aos 47,39 anos (Tabela 2).

Tabela 2

Média e desvio padrão de variáveis ginecológicas e variáveis relacionadas ao comportamento sexual referentes a mulheres com ASCUS encaminhadas para pólos de referência do *Programa de Controle do Câncer do Colo do Útero* do município do Rio de Janeiro, entre 1998 e 2001.

| Variáveis | Média | Desvio padrão |
|--|-------|---------------|
| Idade na menarca (anos) | 12,86 | 1,82 |
| Idade na 1ª relação sexual (anos) | 17,60 | 3,47 |
| Diferença de tempo entre menarca e primeiro coito (anos) | 4,72 | 3,60 |
| Número de parceiros | 2,52 | 1,38 |
| Número de gestações | 3,09 | 2,72 |
| Paridade | 2,43 | 2,30 |
| Número de abortos | 0,65 | 1,13 |
| Idade na menopausa (anos) | 47,39 | 5,51 |

A distribuição etária das mulheres, nos diferentes pólos, variou entre 16 e 73 anos no PAM Bangu, entre 15 e 67 anos no HMSF e entre 15 e 61 anos no HUCFF. A comparação dos valores das medianas e dos percentis 75 sugere que o pólo de referência do HUCFF possa atender uma população relativamente mais jovem. Observa-se uma maior variabilidade da idade no grupo de mulheres do PAM Bangu (Tabela 3).

Tabela 3

Medidas de tendência central e de dispersão da variável idade referentes a mulheres com ASCUS encaminhadas para pólos de referência do *Programa de Controle do Câncer do Colo do Útero* do município do Rio de Janeiro, entre 1998 e 2001, por pólos.

| Idade | PAM Bangu | HMSF | HUCFF |
|---------------|-----------|---------|---------|
| Média | 35,77 | 35,79 | 33,43 |
| Mediana | 34,00 | 36,00 | 30,00 |
| Desvio padrão | 14,18 | 13,60 | 11,57 |
| Percentil 25 | 23,00 | 23,75 | 24,50 |
| Percentil 75 | 48,00 | 46,25 | 41,00 |
| Variação | 16 - 73 | 15 - 67 | 15 - 61 |

PAM= posto de assistência médica

HMSF= Hospital Municipal Salgado Filho

HUCFF= Hospital Universitário Clementino Fraga Filho

Em relação às médias das variáveis idade na menarca, número de gestações, paridade e número de abortos, observaram-se valores estatisticamente homogêneos nos três pólos. Entretanto, houve diferenças no número médio de gestações e na paridade entre o PAM Bangu e o HUCFF, e na idade média na menopausa, que no HMSF, foi cerca de 3 a 4 anos inferior àquela encontrada no PAM Bangu e no HUCFF (Tabela 4). O número de mulheres menopausadas foi de 15 (15,6%) no PAM Bangu, 11 (18,9%) no HMSF e 6 (8,7%) no HUCFF.

Tabela 4

Médias e desvios-padrão de variáveis reprodutivas referentes a mulheres com ASCUS encaminhadas para pólos de referência do *Programa de Controle do Câncer do Colo do Útero* do município do Rio de Janeiro, entre 1998 e 2001, por pólos.

| Variável | PAM Bangu | HMSF | HUCFF |
|---------------------------|-----------|-------|-------|
| Idade na menarca (anos) | | | |
| Média | 12,64 | 12,86 | 13,17 |
| Desvio padrão | 2,02 | 1,65 | 1,62 |
| Número de gestações | | | |
| Média | 3,47 | 3,09 | 2,57 |
| Desvio padrão | 2,95 | 2,98 | 2,20 |
| Paridade | | | |
| Média | 2,66 | 2,58 | 1,99 |
| Desvio padrão | 2,59 | 2,43 | 1,64 |
| Número de abortos | | | |
| Média | 0,78 | 0,49 | 0,59 |
| Desvio padrão | 1,30 | 0,98 | 0,97 |
| Idade na menopausa (anos) | | | |
| Média | 48,33 | 45,20 | 49,17 |
| Desvio padrão | 7,46 | 3,65 | 1,47 |

PAM= posto de assistência médica

HMSF= Hospital Municipal Salgado Filho

HUCFF= Hospital Universitário Clementino Fraga Filho

Em relação às variáveis comportamentais idade na primeira relação sexual, intervalo entre a menarca e o primeiro coito e número de parceiros sexuais, não foram encontradas diferenças importantes entre os pólos (Tabela 5).

Tabela 5

Médias e desvios-padrão das variáveis relacionadas ao comportamento sexual referentes a mulheres com ASCUS encaminhadas para pólos de referência do *Programa de Controle do Câncer do Colo do Útero* do município do Rio de Janeiro, entre 1998 e 2001, por pólos.

| Variável | PAM Bangu | HMSF | HUCFF |
|---|-----------|-------|-------|
| Idade na primeira relação sexual (anos) | | | |
| Média | 17,34 | 17,52 | 18,03 |
| Desvio padrão | 3,34 | 3,43 | 3,69 |
| Intervalo entre menarca e primeiro coito (anos) | | | |
| Média | 4,63 | 4,64 | 4,89 |
| Desvio padrão | 3,64 | 3,66 | 3,54 |
| Número de parceiros sexuais | | | |
| Média | 2,35 | 2,63 | 2,67 |
| Desvio padrão | 1,32 | 1,88 | 1,78 |

PAM= posto de assistência médica

HMSF= Hospital Municipal Salgado Filho

HUCFF= Hospital Universitário Clementino Fraga Filho

Em relação ao estado civil, observou-se um predomínio de mulheres casadas no PAM Bangu e HUCFF, e de solteiras no HMSF. Quanto à escolaridade, ocorreu concentração das mulheres na categoria analfabeta ou ensino fundamental incompleto no PAM Bangu e no HUCFF, enquanto o HMSF apresentou um percentual maior de mulheres com escolaridade mais alta, sendo que um quinto destas apresentava ensino médio completo ou superior incompleto. O uso referido de método anticoncepcional hormonal, por ocasião da primeira consulta no pólo de encaminhamento, foi estatisticamente diferente entre as unidades ($p=0,00002$). Este método foi predominantemente referido no HMSF e HUCFF, enquanto no PAM Bangu os métodos não hormonais foram os mais citados. Também no PAM Bangu, observou-se o maior percentual de mulheres que relataram não utilizar métodos anticoncepcionais. O tempo médio de uso de anovulatórios foi semelhante, de 6,53 (desvio padrão 5,74) no PAM Bangu e de 6,86 (desvio padrão 5,34) no HMSF. A prevalência do hábito de fumar, na época da primeira consulta no pólo de referência, mostrou-se elevada nos três pólos, não sendo observadas diferenças nas proporções de fumantes entre as unidades (Tabela 6). O tempo médio de fumo também apresentou-se elevado, correspondendo a 17,05 anos (desvio padrão 11,63) no PAM Bangu e, a 18,33 anos (desvio padrão 13,82) no HMSF. Para o HUCFF,

não estavam disponíveis informações sobre tempo de uso de anticoncepcionais e tempo de fumo.

Tabela 6

Distribuição percentual de variáveis demográficas e variáveis comportamentais referentes a mulheres com ASCUS encaminhadas para pólos de referência do Programa de Controle do Câncer do Colo do Útero do município do Rio de Janeiro, entre 1998 e 2001, por pólos.

| Variável | PAM Bangu | | HMSF | | HUCFF | |
|--|-----------|--------|------|--------|-------|--------|
| | N | % | N | % | N | % |
| Estado civil | | | | | | |
| Solteira | 41 | 45,05 | 19 | 34,55 | 39 | 56,52 |
| Casada | 37 | 40,66 | 26 | 47,27 | 26 | 37,68 |
| Separada | 7 | 7,69 | 5 | 9,09 | 2 | 2,90 |
| Viuva | 6 | 6,59 | 5 | 9,09 | 2 | 2,90 |
| Total | 91 | 100,00 | 55 | 100,00 | 69 | 100,00 |
| Escolaridade | | | | | | |
| Analfabeta ou ensino fundamental incompleto | 69 | 72,63 | 22 | 44,90 | 37 | 60,66 |
| Ensino fundamental completo ou ensino médio incompleto | 20 | 21,05 | 16 | 32,65 | 17 | 27,87 |
| Ensino médio completo ou ensino superior incompleto | 6 | 6,32 | 11 | 22,45 | 7 | 11,47 |
| Total | 95 | 100,00 | 49 | 100,00 | 61 | 100,00 |
| Método anticoncepcional | | | | | | |
| Hormonal | 16 | 21,33 | 31 | 62,00 | 27 | 40,91 |
| Não hormonal | 31 | 41,33 | 11 | 22,00 | 23 | 34,85 |
| Nenhum | 28 | 37,33 | 8 | 16,00 | 16 | 24,24 |
| Total | 75 | 100,00 | 50 | 100,00 | 66 | 100,00 |
| Tabagismo | | | | | | |
| Sim | 26 | 30,23 | 19 | 34,55 | 23 | 34,33 |
| Não | 51 | 59,30 | 27 | 49,09 | 44 | 65,67 |
| Ex-fumante | 9 | 10,47 | 9 | 16,36 | - | - |
| Total | 86 | 100,00 | 55 | 100,00 | 67 | 100,00 |

PAM= posto de assistência médica

HMSF= Hospital Municipal Salgado Filho

HUCFF= Hospital Universitário Clementino Fraga Filho

O critério para referenciar a mulher ao pólo de patologia cervical é a detecção de citologia alterada em duas avaliações consecutivas com intervalo de 4 a 6 meses. Os dados relativos às citologias cervicais anteriores ao esfregaço ASCUS que serviu de referência foram obtidos em 70,8% (68) dos casos no PAM Bangu e em 87,9 % (51) dos casos no HMSF (Tabela 7). O intervalo médio entre estas duas citologias foi de 228,81 dias (desvio padrão de 77,04 dias). As perdas, por inexistência da informação nas fontes pesquisadas, foram de 29,2% (28) no PAM Bangu e de 12,1% (7) no

HMSF. Não foi possível a obtenção de informações acerca da citologia anterior das mulheres atendidas no HUCFF, pois dados necessários para a consulta a esta informação no banco de dados do SITEC não estavam disponíveis nos prontuários do referido hospital.

Tabela 7

Distribuição dos diagnósticos citológicos imediatamente anteriores à citologia ASCUS que originaram a referência das mulheres aos pólos de Patologia Cervical do PAM Bangu e do HMSF, entre 1998 e 2001, por pólos.

| Classificação citológica | PAM Bangu | | HMSF | |
|----------------------------|-----------|------|------|------|
| | N | % | N | % |
| Dentro dos limites normais | 7 | 10,3 | 2 | 3,9 |
| ASCUS | 27 | 39,7 | 38 | 74,5 |
| LGSIL | 20 | 29,4 | 9 | 17,6 |
| HGSIL | 3 | 4,4 | 2 | 3,9 |
| AGUS | 11 | 16,2 | 0 | 0,0 |

PAM= posto de assistência médica

HMSF= Hospital Municipal Salgado Filho

ASCUS= atipias escamosas de significado indeterminado

LGSIL= lesão intra-epitelial de baixo grau

HGSIL= lesão intra-epitelial de baixo grau

AGUS= atipias glandulares de significado indeterminado

Observou-se que 85,3% das citologias anteriores no PAM Bangu e 92,1% no HMSF correspondiam a atipias indeterminadas ou LGSIL, enquanto 4,4% e 3,9%, respectivamente, correspondiam a HGSIL. Por outro lado, foram classificadas como dentro dos limites normais, 10,3% das citologias anteriores à citologia ASCUS de referência no PAM Bangu e 3,9% no HMSF. Os resultados desses exames se distribuíram de forma heterogênea entre as duas unidades ($p=0,001$).

No HUCFF, realiza-se coleta de material para citologia oncológica na primeira consulta de todas as mulheres referenciadas para o ambulatório de Patologia Cervical. A distribuição destes achados, obtidos em um intervalo médio de 104 dias, demonstrou 51,5 % de alterações dentro dos limites normais, 23,5% de atipias indeterminadas e 1 caso de carcinoma escamoso invasor (Tabela 8).

Tabela 8

Distribuição dos diagnósticos das citologias obtidas na 1ª consulta das mulheres referenciadas com ASCUS, no HUCFF, entre 1998 e 2001.

| Diagnósticos citológicos | HUCFF | |
|--|-------|------|
| | N | % |
| Dentro dos limites normais | 34 | 50,0 |
| Infecção por <i>herpes simplex virus</i> | 1 | 1,5 |
| AGUS | 2 | 2,9 |
| ASCUS | 14 | 20,6 |
| LGSIL | 14 | 20,6 |
| HGSIL | 2 | 2,9 |
| Carcinoma escamoso invasor | 1 | 1,5 |

HUCFF= Hospital Universitário Clementino Fraga Filho

ASCUS= atipias escamosas de significado indeterminado

LGSIL= lesão intra-epitelial de baixo grau

HGSIL= lesão intra-epitelial de alto grau

AGUS= atipias glandulares de significado indeterminado

Como parte da propedêutica, foi realizada colposcopia na primeira consulta, em 89,58% (86) das mulheres referenciadas ao PAM Bangu, em 100,00% (58) das mulheres referidas ao HMSF e em 44,93% (31) das avaliadas no HUCFF. Os achados colposcópicos predominantes, no conjunto dos pólos, foram os normais satisfatórios, seguidos pelos achados colposcópicos menores dentro da zona de transformação. A proporção de achados colposcópicos menores dentro da zona de transformação foi semelhante entre o PAM Bangu e o HMSF, sendo mais do triplo do percentual descrito no HUCFF. Os achados maiores dentro da zona de transformação corresponderam a cerca de 10% dos diagnósticos colposcópicos no PAM Bangu e no HUCFF, sendo três vezes mais freqüente no HMSF. O percentual de exames insatisfatórios se encontrou entre 10% e 13%. Em 4 casos (1 no HUCFF e 3 no PAM Bangu) houve suspeita de doença invasora (tabela 9). O tempo médio entre a coleta da citologia de referência com resultado ASCUS e a realização da colposcopia foi de 114,50 no PAM Bangu, 123,07 no HMSF e de 221,72 no HUCFF.

Tabela 9

Distribuição dos achados colposcópicos de mulheres com ASCUS encaminhadas para pólos de referência do *Programa de Controle do Câncer do Colo do Útero* do município do Rio de Janeiro, entre 1998 e 2001, por pólos.

| Achados colposcópicos | PAM Bangu | | HMSF | | HUCFF | | Total | |
|--------------------------------|-----------|---------------|-----------|---------------|-----------|---------------|------------|---------------|
| | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Normais, exame satisfatório | 41 | 47,67 | 16 | 27,59 | 18 | 58,06 | 75 | 42,86 |
| Normais, exame insatisfatório | 9 | 10,47 | 6 | 10,34 | 4 | 12,90 | 19 | 10,86 |
| Menores na ZT | 25 | 29,07 | 17 | 29,31 | 3 | 9,68 | 45 | 25,71 |
| Maiores na ZT | 7 | 8,14 | 19 | 32,76 | 3 | 9,68 | 29 | 16,57 |
| Fora da ZT (maiores / menores) | 0 | 0,00 | 0 | 0,00 | 2 | 6,45 | 2 | 1,14 |
| Tumoração | 1 | 1,16 | 0 | 0,00 | 1 | 3,23 | 2 | 1,14 |
| Vascularização atípica | 2 | 2,33 | 0 | 0,00 | 0 | 0,00 | 2 | 1,14 |
| Inconclusiva | 1 | 1,16 | 0 | 0,00 | 0 | 0,00 | 1 | 0,57 |
| Total | 86 | 100,00 | 58 | 100,00 | 31 | 100,00 | 175 | 100,00 |

PAM= posto de assistência médica

HMSF= Hospital Municipal Salgado Filho

HUCFF= Hospital Universitário Clementino Fraga Filho

ZT= zona de transformação

Dentre as mulheres submetidas à colposcopia na primeira consulta no pólo de referência obteve-se material para estudo histopatológico, através de biópsias orientadas pelos achados colposcópicos ou curetagem do canal endocervical, em 30 (34,9%) no PAM Bangu, 37 (63,8%) no HMSF e 12 (38,71%) mulheres no HUCFF (Tabela 10). O agrupamento dos diagnósticos histológicos, de acordo com o potencial de progressão para doença invasora, permite observar uma prevalência de 40,00% de HPV/NIC I no PAM Bangu, 45,94% no HMSF e 16,66% no HUCFF. Em relação à NIC II/ NICIII, essas prevalências foram de 30,00%, 37,83% e 33,33%, respectivamente. No HUCFF diagnosticaram-se, à histologia, dois carcinomas escamosos invasores.

Tabela 10

Distribuição dos diagnósticos histológicos de amostras de tecido cervical de mulheres com ASCUS encaminhadas para pólos de referência do *Programa de Controle do Câncer do Colo do Útero* do município do Rio de Janeiro, entre 1998 e 2001, por pólos.

| Diagnósticos histológicos | PAM Bangu | | HMSF | | HUCFF | |
|---|-----------|--------|------|-------|-------|--------|
| | N | % | N | % | N | % |
| Ausência de alterações neoplásicas ou pré-neoplásicas | 8 | 26,67 | 5 | 13,51 | 4 | 33,33 |
| Infecção pelo HPV | 5 | 16,67 | 8 | 21,62 | 1 | 8,33 |
| NIC I | 7 | 23,33 | 9 | 24,32 | 1 | 8,33 |
| NIC II | 4 | 13,33 | 8 | 21,62 | 0 | 0,00 |
| NIC III | 5 | 16,67 | 6 | 16,21 | 4 | 33,33 |
| Carcinoma escamoso invasor | 0 | 0,00 | 0 | 0,00 | 2 | 16,66 |
| Inconclusivo | 1 | 3,33 | 1 | 2,70 | 0 | 0,00 |
| Total | 30 | 100,00 | 37 | 100,0 | 12 | 100,00 |

PAM= posto de assistência médica

HMSF= Hospital Municipal Salgado Filho

HUCFF= Hospital Universitário Clementino Fraga Filho

NIC = neoplasia intra-epitelial cervical.

Confrontando-se os dados das tabelas 9 e 10, observa-se que, no HMSF, mais de 60% das colposcopias resultaram em biópsia, cuja análise histológica demonstrou, em 59,45% dos casos, alterações benignas, alterações provocadas por infecção pelo HPV ou NIC I. No HUCFF e no PAM Bangu, que apresentaram menor proporção de biópsias, o percentual de NIC III, a lesão precursora com maior potencial de evoluir para doença invasiva, foi de 49,99% e 16,67% , respectivamente.

A análise da distribuição dos diagnósticos histológicos pelos achados colposcópicos, no conjunto dos pólos, demonstrou que 40,7% das NIC II/ NIC III foram encontradas em lesões maiores localizadas na zona de transformação, e igual percentual correspondia a alterações menores dentro da zona de transformação. Porém, nos achados colposcópicos menores dentro da zona de transformação, foram identificadas NIC II/ NIC III em 28,21% dos casos, enquanto entre as alterações maiores situadas na zona de transformação foram diagnosticados 50,00% de NIC II/ NIC III. Realizou-se curetagem de canal endocervical em 11 casos de colposcopias insatisfatórias com achados normais, identificando-se 2 NIC II, 1 NIC III e 1 carcinoma

escamoso invasor. O outro caso de carcinoma invasor foi detectado em um colo uterino de aspecto tumoral (Tabela 11).

Tabela 11

Correspondência entre os achados colposcópicos e os diagnósticos histológicos em uma coorte de mulheres com ASCUS encaminhadas para pólos de referência do *Programa de Controle do Câncer do Colo do Útero* do município do Rio de Janeiro entre 1998 e 2001.

| Achados colposcópicos | Diagnósticos histológicos | | | | | | Total |
|------------------------------|----------------------------------|------------|--------------|---------------|----------------|----------------------------|--------------|
| | Alterações Benignas | HPV | NIC I | NIC II | NIC III | Ca escamoso Invasor | |
| Normal | | | | | | | |
| N | 6 | 1 | - | 2 | 1 | 1 | 11 |
| % | 54,54 | 9,09 | - | 18,18 | 9,09 | 9,09 | 100,00 |
| < dentro da ZT | | | | | | | |
| N | 6 | 8 | 14 | 4 | 7 | - | 39 |
| % | 15,38 | 20,51 | 35,88 | 10,26 | 17,95 | - | 100,00 |
| > dentro da ZT | | | | | | | |
| N | 3 | 5 | 3 | 5 | 6 | - | 22 |
| % | 13,64 | 22,73 | 13,64 | 22,72 | 27,27 | - | 100,00 |
| < fora ZT | | | | | | | |
| N | 1 | - | - | - | - | - | 1 |
| % | 100,00 | - | - | - | - | - | 100,00 |
| > fora da ZT | | | | | | | |
| N | - | - | - | - | 1 | - | 1 |
| % | - | - | - | - | 100,00 | - | 100,00 |
| Vascularização atípica | | | | | | | |
| N | 1 | - | - | - | - | - | 1 |
| % | 100,00 | - | - | - | - | - | 100,00 |
| Tumoração | | | | | | | |
| N | - | - | - | 1 | - | 1 | 2 |
| % | - | - | - | 50,00 | - | 50,00 | 100,00 |
| Total | 17 | 14 | 17 | 12 | 15 | 2 | 77 |

< - achados menores;

> - achados maiores;

ZT- zona de transformação;

HPV= Papilomavirus humano;

NIC = neoplasia intra-epitelial cervical.

Do conjunto de 96 mulheres atendidas no PAM Bangu, em 10 não se realizou colposcopia na 1ª consulta, obtendo-se material para citologia oncótica de 9 destas mulheres. Sete citologias foram classificadas como dentro dos limites normais, 1 como NIC II e 1 como ASCUS, sendo o período médio entre as duas avaliações citológicas de 210 dias (desvio padrão de 78,85). Dez mulheres avaliadas no PAM Bangu, e que apresentavam achados anormais no primeiro exame colposcópico, foram encaminhadas para o HMSF, por serem consideradas portadoras de agravos à saúde que contra-indicavam a realização de biópsia em unidade não hospitalar. Neste subgrupo foram identificadas 5 NIC II, 2 NIC III e 3 NIC I.

Em relação ao grupo de 58 mulheres referenciadas com ASCUS para o HMSF, em três foi repetido o exame colposcópico devido à presença de colpíte na avaliação inicial, sendo realizadas 2 biópsias, ambas com resultado histopatológico indicando NIC II.

No HUCFF, não foi realizada colposcopia em 38 das 69 mulheres referenciadas com ASCUS, tendo-se mantido seguimento citológico. No esfregaço cervical, realizado por ocasião da primeira consulta na unidade, identificaram-se 28 resultados inflamatórios, 2 casos de infecção por HPV, 3 de NIC I, 3 de ASCUS e 1 caso compatível com infecção pelo herpes vírus, não sendo registrado resultado em 1 dos casos. Um novo material para realização de colpocitologia oncótica, obtido de 24 destas mulheres, em um intervalo médio de 180,20 dias (desvio padrão 23,75), mostrou 22 resultados dentro dos limites normais e 2 NIC I.

Desta forma, em um subgrupo de 48 mulheres (38 do HUCFF e 10 do PAM Bangu) foi mantido controle citológico, não ocorrendo, em até um ano após o início do acompanhamento no pólo de referência, avaliação colposcópica. Houve perda de seguimento de 15 (31,3%) mulheres, que não retornaram às unidades para coleta de citologia de controle.

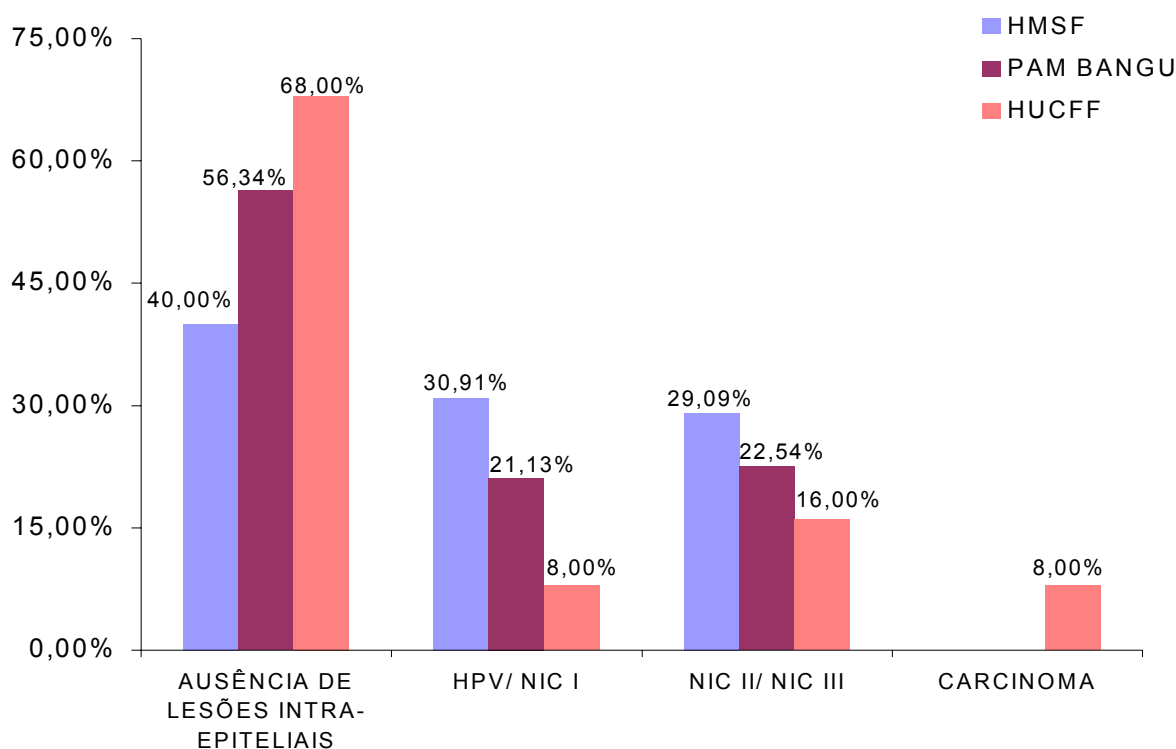
Nas mulheres, 41 do PAM Bangu, 16 do HMSF e 18 do HUCFF, cujas colposcopias iniciais foram descritas como normais satisfatórias, realizou-se controle citológico em um período médio de 6,2 meses, sendo diagnosticados 5 ASCUS, 1 HPV, 2 NIC I e 67 exames dentro dos limites normais.

Os achados citológicos, colposcópicos e/ou histológicos do seguimento, pelo período de um ano após admissão no pólo de patologia cervical, das mulheres com citologia de referência apresentando ASCUS, foram utilizados

para definir a correspondência do diagnóstico citológico de referência com a presença de alterações intra-epiteliais cervicais (gráfico 1). O HUCFF foi o pólo que apresentou a maior prevalência de alterações não neoplásicas e o menor percentual de NIC II/ NIC III; entretanto foram detectados 2 carcinomas invasores. No HMSF, foi observado o percentual mais elevado de HPV/ NIC I e de NIC II/ NIC III e a menor proporção de alterações benignas. O diagnóstico de alterações benignas foi diferente entre os pólos ($p=0,005$), assim como o de HPV/ NIC I ($p=0,01$), porém a detecção de NIC II ou mais grave apresentou distribuição semelhante ($p=0,20$). No conjunto dos três pólos observou-se 53,58% de alterações não neoplásicas, 21,79% de HPV/ NIC I, 23,08% de NIC II/ NIC III e 1,28% de carcinoma escamoso invasor.

Gráfico 1

Correspondência colpo-histológica do diagnóstico citológico de ASCUS em mulheres acompanhadas em pólos de referência do *Programa de Controle do Câncer do Colo do Útero* do município do Rio de Janeiro entre 1998 e 2001,



por pólos

PAM= posto de assistência médica

HMSF= Hospital Municipal Salgado Filho

HUCFF= Hospital Universitário Clementino Fraga Filho

HPV= Papilomavirus humano;

NIC = neoplasia intra-epitelial cervical.

Uma análise em separado, somente com as mulheres que apresentaram em duas citologias consecutivas diagnóstico de ASCUS (Tabela 12), demonstrou distribuição semelhante ao gráfico 1 ($p=0,72$).

Tabela 12

Achados colpo-histológicos em mulheres, com duas citologia consecutivas demonstrando ASCUS, acompanhadas em pólos de referência do *Programa de Controle do Câncer do Colo do Útero* do município do Rio de Janeiro, entre 1998 e 2001.

| Achados colpo-histológicos | N | % |
|----------------------------|----|--------|
| Alterações benignas | 36 | 54,55 |
| HPV/NIC I | 17 | 25,76 |
| NIC II/NIC III | 13 | 19,70 |
| Total | 66 | 100,00 |

HPV= *Papilomavirus humano*;

NIC = neoplasia intra-epitelial cervical

A análise da distribuição das variáveis reprodutivas e comportamentais entre as mulheres que, à colposcopia ou histologia, apresentaram alterações benignas, e aquelas que apresentaram alterações intra-epiteliais à histologia, não evidenciou nenhuma associação estatisticamente significativa. Entretanto, início da vida sexual em um período de até 4 anos após a menarca, referência de 4 ou mais parceiros durante a vida sexual, paridade superior a 3 filhos, tabagismo e uso de anovulatório oral se relacionaram positivamente com a presença de lesões intra-epiteliais cervicais. Início da vida sexual antes dos 16 anos e não ser menopausada apresentaram-se inversamente relacionados a detecção de alterações intra-epiteliais cervicais (Tabela 13).

Tabela 13

Distribuição da frequência de fatores de risco para desenvolvimento de câncer de colo de útero entre mulheres com e sem alteração intra-epitelial cervical, na coorte de mulheres com ASCUS, encaminhadas para pólos de referência do *Programa de Controle do Câncer do Colo do Útero*, município do Rio de Janeiro, entre 1998 e 2001.

| Variáveis de risco | Ausência de NIC | | Presença de NIC | | Total ^a | RP | IC 95% | p |
|--|-----------------|---------|-----------------|---------|--------------------|------|-----------|------|
| | N | (%) | N | (%) | | | | |
| <i>Idade de início da vida sexual</i> | | | | | | | | |
| menor ou igual a 17 anos | 50 | (56,18) | 39 | (43,82) | 89 | 0,92 | 0,65-1,29 | 0,73 |
| maior que 17 anos | 36 | (52,17) | 33 | (47,83) | 69 | | | |
| <i>Diferença entre menarca e primeira relação sexual</i> | | | | | | | | |
| Menor que 4 anos | 27 | (46,55) | 31 | (53,45) | 58 | 1,34 | 0,95-1,90 | 0,14 |
| Maior ou igual a 4 anos | 56 | (60,22) | 37 | (39,78) | 93 | | | |
| <i>Numero de parceiros sexuais</i> | | | | | | | | |
| Maior ou igual a 4 | 10 | (45,45) | 12 | (54,55) | 22 | 1,28 | 0,83-1,97 | 0,42 |
| Menor que 4 | 74 | (57,36) | 55 | (42,64) | 129 | | | |
| <i>Paridade</i> | | | | | | | | |
| Maior ou igual a 4 | 19 | (46,34) | 22 | (53,66) | 41 | 1,43 | 0,79-2,58 | 0,32 |
| Nenhuma | 15 | (62,50) | 9 | (37,50) | 24 | | | |
| <i>Menopausa</i> | | | | | | | | |
| Não | 70 | (58,33) | 50 | (41,66) | 120 | 0,80 | 0,53-1,22 | 0,45 |
| Sim | 13 | (48,15) | 14 | (51,85) | 27 | | | |
| <i>Tabagismo</i> | | | | | | | | |
| Sim | 24 | (52,17) | 22 | (47,83) | 46 | 1,07 | 0,77-1,57 | 0,74 |
| Não | 52 | (55,32) | 42 | (44,68) | 94 | | | |
| <i>Uso de anovulatório oral</i> | | | | | | | | |
| Sim | 28 | (51,85) | 26 | (48,15) | 54 | 1,06 | 0,75-1,53 | 0,84 |
| Não | 48 | (54,55) | 40 | (45,45) | 88 | | | |

RP= razão de prevalências de neoplasia intra-epitelial cervical;

NIC= neoplasia intra-epitelial cervical;

IC= Intervalo de confiança;

p= pValor;

^a = total de mulheres em cada categoria da variável de risco;

Em relação à variável idade observou-se aumento na prevalência de lesão intra-epitelial de acordo com a faixa etária, sobretudo das alterações NIC III, que nas mulheres menores de 20 anos correspondiam a 10,5% das alterações cervicais, e nas maiores de 50 anos representavam 50,0% das lesões encontradas (Tabela 14). Considerando-se como referência a faixa etária inferior a 20 anos, o risco estimado de detecção de alterações NIC II ou de grau superior nas mulheres entre 21 e 35 anos foi de 1,56 (IC 95% 0,49-

4,96), nas mulheres entre 36 e 49 anos de 1,13 (IC 95% 0,34 - 3,76) e nas maiores de 50 anos de 3,5 (IC 95% 1,15 - 10,63).

Tabela 14

Prevalência de alterações intra-epiteliais, por faixa etária, em um conjunto de mulheres com ASCUS submetidas à avaliação colpo-histológica em pólos de referência do *Programa de Controle do Câncer do Colo do Útero* do município do Rio de Janeiro, entre 1998 e 2001.

| Idade | Ausência de lesões intra-epiteliais | | | | | | Total | |
|--------------------------|-------------------------------------|-------|----------------|-------|----|-------|-------|-------|
| | HPV/ NIC I | | NICII ou maior | | N | % | N | % |
| | N | % | N | % | | | | |
| Menor ou igual a 20 anos | 13 | 61,9 | 5 | 23,8 | 3 | 14,3 | 21 | 100,0 |
| Entre 21 e 35 anos | 32 | 59,3 | 10 | 18,5 | 12 | 22,2 | 54 | 100,0 |
| Entre 36 e 49 anos | 30 | 53,6 | 17 | 30,4 | 9 | 16,1 | 56 | 100,0 |
| Maior ou igual a 50 anos | 10 | 38,5 | 3 | 11,5 | 13 | 50,0 | 26 | 100,0 |
| Total | 85 | 100,0 | 35 | 100,0 | 37 | 100,0 | 157 | 100,0 |

HPV= *Papilomavirus humano*;

NIC = neoplasia intra-epitelial cervical.

6. DISCUSSAO

Na população de estudo a idade média foi de 35,05 anos. Resultado similar, média etária de 36 anos, foi encontrado por Hughes e colaboradores (2002), em Cambridge. Gerber e colaboradores (2001), analisando a prevalência de alterações cervicais em mulheres com dois diagnósticos colpocitológicos de ASCUS, na Suíça, obtiveram idade média de 33 anos.

Kobelin e colaboradores (1998), em Massachusetts, revisando registros ambulatoriais de mulheres encaminhadas para realização de colposcopia por apresentarem citologia ASCUS ou LGSIL, encontraram média etária de 30 anos. Em estudo semelhante, Lambert e colaboradores (1999) observaram, em Montreal, idade média de 32 anos. Wright e colaboradores (1995), descrevendo o seguimento de mulheres portadoras de citologia LGSIL ou ASCUS, em Quebec, Montreal e Nova Iorque, encontraram idade média de 31 anos.

Em um inquérito transversal, realizado na cidade de Recife, que relacionou a citologia ASCUS com os achados colposcópicos e histológicos, foi observada idade média de 32 anos (Lima et al, 2001). No trabalho de Solomon e colaboradores (2001), um estudo multicêntrico, desenvolvido nos Estados Unidos, que visava estudar a efetividade de diferentes condutas de acompanhamento das mulheres com ASCUS (*ALTS - ASCUS/ LGSIL Triage Study*) foi descrita média etária de 29 anos.

A proporção de mulheres nas diferentes faixas etárias, em nosso estudo, foi homogênea, semelhante ao observado por Krüger-Kjaer e colaboradores (1998), em um grupo de 111 mulheres com citologia ASCUS, em Copenhagem. Este fato poderia estar indicando a inexistência de predominância de uma faixa etária para alteração citológica ASCUS.

Em nosso estudo, aproximadamente 14% das mulheres encontravam-se na pós-menopausa, sendo este percentual inferior no HUCFF e maior no HMSF. Observa-se variação, entre os estudos, na proporção de mulheres menopausadas, sendo esta de 14 % no estudo de Kobelin e colaboradores (1998), 26,2% no estudo de Eltabbakh e colaboradores (2000), 12% no estudo de Gerber e colaboradores (2001) e 10% no estudo de Chichareon e Tocharoenvanich (2002). Em mulheres menopausadas pode ocorrer um aumento no diagnóstico de citologias ASCUS, pois a deficiência de estrogênio

pode ocasionar alterações citológicas que preenchem os critérios para diagnóstico destas atipias (Kurman & Solomon, 1994; Bulten et al, 2000). Assim, o percentual elevado de mulheres na pós-menopausa, em uma amostra de mulheres com ASCUS, relacionar-se-ia à determinação de prevalência menor de alterações intra-epiteliais à histologia do que aquela esperada para a população em geral.

Na amostra do estudo, cerca de 60% das mulheres possuíam escolaridade inferior a 8 anos. A escolaridade pode ser um indicador de classe sócio-econômica, o que sugeriria que estas mulheres pertencessem a classes menos favorecidas, o que seria compatível com o perfil de usuários do Sistema Único de Saúde (SUS). Resultados similares foram observados em estudo desenvolvido no Rio de Janeiro pelo INCA/ MS, no qual 50% das mulheres submetidas à cirurgia de alta freqüência apresentavam escolaridade inferior a 5 anos (ensino fundamental incompleto), sendo de 2 salários mínimos a mediana da renda familiar (Silva & Rodrigues, 2002).

As mulheres casadas corresponderam a 40% da amostra, não havendo, entretanto, como discriminar nos demais grupos as que apresentavam união estável, e que, para avaliação de riscos relacionados ao comportamento sexual, poderiam estar melhor categorizadas como casadas. No estudo de Boardman e colaboradores (2002), em Rhode Island, que procurou identificar fatores de risco para presença de alterações histológicas NIC II ou mais graves entre mulheres que apresentavam anormalidades menores (ASCUS ou LGSIL) na citologia, 11% das mulheres referiram ser casadas. Nesse estudo, as mulheres solteiras, apresentaram risco estimado de 1,22 (IC 95% 0,69-2,20) para alterações histológicas cervicais grau II ou superior.

Em nosso estudo, a observação de uma idade entre 17 e 18 anos no primeiro coito, foi similar à idade média de 17 anos na primeira relação sexual encontrada por Silva e Rodrigues (2002) no Rio de Janeiro e de 17,5 anos encontrada por Cox e colaboradores (1995) na Califórnia. Ferris e colaboradores (1998), analisando a eficácia da utilização de colpocitologia oncológica e captura híbrida para a detecção do HPV no seguimento de mulheres que apresentavam citologia com ASCUS ou LGSIL, nos Estados Unidos, encontraram idade média na 1ª relação sexual de 16,8 anos.

O intervalo médio entre a menarca e a primeira relação sexual, em nosso estudo, foi de 4,7 anos, superior ao tempo médio de 2 anos encontrado

por Kelly e colaboradores (1998), no Colorado. O início precoce de atividade sexual, próximo a menarca, aumenta a probabilidade de desenvolvimento de alterações celulares cervicais. O epitélio cervical, principalmente na junção escamo-colunar, encontra-se, neste momento do desenvolvimento sexual, com alta atividade mitótica e metaplásica, favorecendo o aparecimento das neoplasias intra-epiteliais associadas ao HPV.

A maior parte das mulheres incluídas em nosso estudo referiu a existência de até 2 parceiros na história de vida sexual, o mesmo acontecendo no estudo de Silva e Rodrigues (2002). No estudo de Cox e colaboradores (1995), o número médio de parceiros durante a vida sexual foi mais elevado, de 4,4. Em um estudo caso-controle, que comparou os fatores de risco para presença de ASCUS, LGSIL e HGSIL na citologia cervical, realizado na cidade de Copenhagen, Krüger-Kjaer e colaboradores (1998), observaram aumento da estimativa do risco de detecção de citologia ASCUS nas mulheres HPV-negativas, proporcional ao número de parceiros referidos durante a vida sexual (OR 2,2; IC 95% 1,2-4,2 para número de parceiros entre 5 e 9; OR 2,3; IC 95% 1,1-4,5 para número de parceiros entre 10 e 14 e OR 3,9; IC 95% 2,0-7,6 para número de parceiros maior ou igual a 15). O número de parceiros durante a vida sexual se relaciona à probabilidade de desenvolvimento de alteração intra-epitelial, provavelmente, de forma indireta, pois quanto maior o número de parceiros sexuais maior a possibilidade de exposição ao HPV de alto risco oncogênico, e conseqüente infecção.

A paridade média encontrada em nosso estudo foi em torno de 2. Em outros estudos, foram observados número médio de partos que variaram entre 1,1 e 2,4 (Lambert et al, 1999; Eltabbakh et al, 2000; Gerber et al, 2001; Silva & Rodrigues, 2002; Chichareon & Tocharoenvanich, 2002). Alguns estudos têm relatado associação entre o número de partos e a neoplasia cervical, sobretudo o parto transpélvico, no qual ocorre traumatismo cervical, que poderia estar relacionado à facilitação do processo de carcinogênese. Da mesma forma, o número de gestações associa-se ao desenvolvimento de lesões intra-epiteliais, devido às alterações imunológicas ocorridas no organismo materno, tornando-o menos resistente à infecções, ou devido à atuação dos hormônios sexuais, cuja produção encontra-se aumentada durante a gravidez, como co-fatores do HPV.

O fumo é, possivelmente, o principal co-fator associado ao HPV na carcinogênese do colo uterino. Mulheres fumantes apresentam não somente

maior probabilidade de desenvolver câncer de colo do útero e lesões precursoras, mas também, maiores taxas de recidivas após tratamento, existindo efeito dose-resposta. As substâncias carcinogênicas existentes no fumo atuam na cérvix, diminuindo a resposta imunológica celular, ou diretamente no processo de displasia induzido pelo HPV. Mulheres fumantes deveriam ser consideradas um grupo de alto risco para neoplasia cervical, independente da alteração citológica presente, com a adoção de condutas de seguimento menos conservadoras do que as utilizadas para o grupo de não fumantes. A proporção de mulheres de nosso estudo que referiram ser fumantes foi elevada (32,7%), sendo a prevalência de tabagismo, estimada para mulheres no Brasil pela OMS, de 24,4% (Costa e Silva & Koifman, 1998). Isto poderia estar indicando que a população de nosso estudo tem maior probabilidade de apresentar alterações intra-epiteliais no seguimento.

Proporção semelhante de fumantes, 35%, foi encontrada por Gerber e colaboradores (2001), enquanto Wright e colaboradores (1995) e Boardman e colaboradores (2002) relataram percentuais maiores, de 39% e 47% respectivamente. Outros estudos demonstraram menor número de tabagistas: 10, 7 % (Cox et al, 1995), 17% (Kobelin et al, 1998) e 26,2% (Eltabbakh et al, 2000). O estudo de Krüger-Kjaer e colaboradores (1998) determinou um risco aumentado em 1,5 vezes (IC 95% 1,0-2,3) para a presença de citologia ASCUS entre as mulheres HPV-negativas e fumantes quando comparadas às mulheres HPV-negativas e não fumantes, e aumentado 1,9 vezes (IC 95% 1,0-3,4) entre o grupo de mulheres HPV-positivas fumantes quando comparadas às mulheres HPV-positivas não fumantes.

Observou-se diferenças, entre os pólos, quanto ao percentual de não usuárias de métodos anticoncepcionais sendo que no PAM Bangu esse número foi maior que o dobro do observado no HMSF e cerca de 50% maior que o número verificado no HUCFF. Uma explicação para esse achado poderia ser a forma de coleta desta informação pelos profissionais dos diferentes pólos, através da simples indagação, na consulta, sobre o método utilizado naquele momento, o que poderia resultar em resposta negativa por parte das mulheres que se submeteram à laquedura tubária. Por outro lado, as mulheres do HMSF apresentaram escolaridade mais elevada do que aquelas do PAM Bangu, e é conhecido que o uso de contraceptivos está diretamente relacionado ao nível de escolaridade. Um outro fator que poderia contribuir para esta diferença seria

a dificuldade de acesso à atenção básica na Zona Oeste do município do Rio de Janeiro, local de residência da maior parte das mulheres atendidas no PAM Bangu, diminuindo, assim, as oportunidades de conhecimento e utilização dos métodos contraceptivos.

Em média, 40% das mulheres em nosso estudo referiram uso de métodos anticoncepcionais hormonais. Este valor é superior aos 32% relatados por Kobelin e colaboradores (1998), mas inferior aos percentuais referidos em outros estudos, 67% (Cox et al, 1995) e 59% (Gerber et al, 2001). Os dois últimos estudos foram realizados, respectivamente, nos Estados Unidos e na Suíça, países desenvolvidos, com populações que apresentam nível de escolaridade maior do que a do nosso estudo, o que poderia justificar o maior uso de contraceptivos hormonais. O estudo de Kobelin e colaboradores (1998), apesar de ter sido desenvolvido nos Estados Unidos, estudou uma população constituída por mulheres provenientes de minorias com baixo nível sócio-econômico.

As usuárias de anticoncepcionais hormonais têm maior probabilidade de apresentar neoplasia intra-epitelial, sendo tanto maior o risco quanto maior o tempo de uso. Os hormônios sexuais poderiam atuar diretamente na carcinogênese cervical induzida pelo HPV através da ligação em sítios de controle da replicação viral. Porém, o uso deste método poderia estar indicando a não utilização de métodos de barreira, principalmente o cóndom, cuja uso poderia reduzir a taxa de infecção pelo HPV.

A análise dos resultados dos exames anteriores à citologia ASCUS de referência das mulheres atendidas no PAM Bangu e HMSF demonstra aderência ao protocolo de encaminhamento do Ministério da Saúde, já que a quase totalidade das mulheres referenciadas apresentavam alterações indeterminadas ou de baixo grau na citologia prévia. O tempo médio entre estes exames, entretanto, foi de 7,6 meses, maior do que o intervalo de 4 a 6 meses preconizado para a realização do controle citológico. No PAM Bangu, é possível que existam outras formas de referência, visto que 10% das mulheres avaliadas neste pólo possuíam citologia anterior dentro da normalidade.

Outra questão que foge às condutas do protocolo é a existência, em cada uma das unidades, de 4% de citologias imediatamente anteriores com diagnóstico de HGSIL. Pelo fluxograma do Ministério da Saúde, a conduta diante de mulheres com alteração citológica de alto grau é o encaminhamento

para avaliação colposcópica e acompanhamento em pólo de referência. Possivelmente, este percentual relaciona-se a mulheres que não aderiram ao seguimento proposto, no momento do primeiro diagnóstico citológico, sendo reencaminhadas por ocasião do diagnóstico de ASCUS.

Burgmann e colaboradores (1998) descreveram discrepância entre a conduta dos médicos da cidade de São Francisco, Califórnia, e as recomendações do Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia (1993) e do Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos (1994), a saber: realização de citologia de controle, em um período de 4 a 6 meses, como conduta de seguimento de mulheres que apresentassem ASCUS na avaliação citológica. Após um diagnóstico de ASCUS, 90% das mulheres realizaram nova citologia em intervalo menor que 6 meses, sendo que em 68%, o tempo foi inferior a 4 meses. Smith-McCune e colaboradores (2001) relataram baixo percentual de aderência a este protocolo entre os ginecologistas membros do Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia, após observarem que 23,0% dos médicos referiram optar pela realização imediata de colposcopia após o diagnóstico de ASCUS, e outros 24,4% por nova coleta de citologia em um intervalo inferior a três meses. Em nosso trabalho, observou-se conduta distinta entre os pólos no seguimento das mulheres com ASCUS. O Ministério da Saúde recomenda que mulheres com duas citologias subseqüentes diagnosticada como ASCUS ou LGSIL sejam encaminhadas para pólo de referência para avaliação colposcópica. No HMSF, esta conduta foi adotada no seguimento da totalidade das mulheres. Entretanto, no PAM Bangu, 10,42% das mulheres não foram submetidas à colposcopia, e no HUCFF, 55,1% permaneceram em controle citológico durante o primeiro ano de seguimento.

No HUCFF, obteve-se, na 1ª consulta, nova citologia oncológica em todas as mulheres referenciadas. A concordância no diagnóstico de ASCUS entre o SITEC e o HUCFF foi de 20,6%, semelhante ao descrito por Massad e colaboradores (2001). Estes autores, com uma conduta similar ao HUCFF, em estudo realizado em Chicago, descreveram concordância de 23,6% na detecção de ASCUS. Nos dois estudos, a comparação foi realizada entre exames diferentes, apesar do tempo entre a coleta da citologia que gerou o encaminhamento e a realização do esfregaço cervical no pólo de referência, ter sido, em média, inferior a três meses, período no qual se esperam poucas modificações nas características celulares cervicais. A comparação destes

exames não é um bom indicador da concordância inter-observadores no diagnóstico de ASCUS, o que poderia explicar os baixos percentuais encontrados, por se tratarem de amostras distintas da cérvix, obtidas em momentos e por profissionais diferentes, tornando o material colhido heterogêneo, no que se relaciona à obtenção de células de lesões neoplásicas e à preparação das lâminas.

O estudo de Stoler e colaboradores (2001), no qual um grupo de patologistas procedeu a reavaliação das amostras citológicas e histológicas obtidas de mulheres participantes do ALTS, determinou a reprodutibilidade deste diagnóstico entre distintos examinadores, encontrando concordância no diagnóstico de ASCUS em 43,0% das citologias cervicais, percentual considerado baixo pelos autores. Certamente um desafio a ser enfrentado é a reprodutibilidade de exame em base a critérios definidos para classificação de um esfregaço cervical como ASCUS, diminuindo a variabilidade entre os profissionais. Laboratórios de citopatologia que diagnosticam ASCUS em frequências maiores do que as recomendadas pelo sistema Bethesda e o Colégio Americano de Patologia (5% de diagnóstico de ASCUS ou relação ASCUS:SIL de 2-3), influenciam o percentual de lesões histológicas correspondentes a estas alterações. No SITEC, laboratório de patologia onde foram realizadas as avaliações das colpocitologias oncóticas que justificaram o encaminhamento aos pólos de referência em nosso estudo, o percentual de diagnósticos de ASCUS foi de 2,5% (Zardo et al, 2002), abaixo dos valores recomendados, o que indica que na população estudada, provavelmente, não ocorreu superestimação dos percentuais das neoplasias intra-epiteliais cervicais correspondentes, detectadas no seguimento.

O tempo entre a coleta da citologia classificada como ASCUS e a realização de colposcopia foi de 5,1 meses, sendo que este intervalo no PAM Bangu (3,8 meses) e no HMSF (4,1 meses) foi inferior em cerca de 100 dias ao intervalo observado nas mulheres referenciadas para o HUCFF (7,3 meses). Nesta unidade, obteve-se, na 1ª consulta, nova citologia oncótica em todos os casos encaminhados, e quando se indicou a avaliação colposcópica, esta foi realizada na consulta subsequente, o que explica a diferença temporal deste pólo em relação aos demais. Como já citado, o tempo médio de espera para consulta nos pólos de referência estudados foi de aproximadamente 5 meses. Silva e Rodrigues (2002) descreveram, em seu estudo, intervalo de 5 meses

entre a coleta da citologia de referência no posto de saúde e a consulta em unidade do INCA, tempo considerado elevado pelos autores. No trabalho de Gerber e colaboradores (2001), o tempo entre a primeira citologia alterada e o tratamento das alterações de alto grau foi de 5-6 meses. Raab e colaboradores (1999), na Universidade de Iowa, referiram um tempo médio de 6,2 meses entre a primeira citologia apresentando ASCUS ou LGSIL e o seguimento colpo-histológico. No estudo de Massad e colaboradores (2001), realizado em Chicago, objetivando determinar a correspondência histológica das alterações citológicas cervicais, o intervalo médio de tempo entre a obtenção do esfregaço cervical e a realização de colposcopia foi de 2,7 meses. O intervalo entre a coleta da citologia ASCUS e a avaliação colposcópica, em nosso estudo, assim como no estudo realizado no INCA, é quase o dobro do encontrado em estudos realizados em países onde existem sistemas de controle do câncer do colo do útero efetivamente implantados. Este intervalo de tempo longo pode concorrer para aumentar o número de mulheres que não comparecem à consulta no pólo de referência, com conseqüente perda de casos de alterações cervicais de alto grau, ou mesmo de doença invasora.

Os achados colposcópicos menores dentro da zona de transformação apresentaram-se em proporção três vezes maior no PAM Bangu (29,07%) e no HMSF (29,31%) do que no HUCFF (9,68%). Esta diferença poderia ser parcialmente justificada, pelo intervalo, maior em 3 meses nesta unidade, entre a coleta da colpocitologia oncótica ASCUS e a realização de colposcopia. Neste tempo, é possível ocorrer regressão das alterações menores, tendo sido estas, então, observadas em menor proporção no momento do exame no HUCFF. Foram observadas diferenças, também, na detecção de achados maiores dentro da zona de transformação, que corresponderam a cerca de 10% dos diagnósticos colposcópicos no PAM Bangu e no HUCFF, e a mais de 30% dos achados no HMSF. Estas diferenças poderiam estar indicando a presença de critérios de avaliação diferentes, com maior rigor na interpretação das alterações no HMSF.

No estudo de Solomon e colaboradores (2001), descreveu-se a seguinte distribuição das impressões colposcópicas: 35,2% de exames negativos, 53,5% de exames sugestivos de NIC I e 11,3% de exames sugestivos de NIC II ou displasia mais acentuada. Lima e colaboradores (2001), relataram, dentre as

mulheres com citologia ASCUS, 12% de colposcopias insatisfatórias, 16% de achados colposcópicos normais, e 72% de exames colposcópicos anormais.

Nos 11 casos de colposcopias com achados normais em que, por ser o exame insatisfatório, realizou-se curetagem de canal endocervical, foram identificados 2 NIC II, 1 NIC III e 1 carcinoma escamoso invasor, ou seja, 36,4% de alterações neoplásicas, mostrando que em nosso estudo, a análise de amostra endocervical foi um importante componente da avaliação do colo uterino.

Os achados colposcópicos menores dentro da zona de transformação corresponderam a NIC II/ NIC III em 28,21% dos casos, enquanto os achados maiores dentro da zona de transformação apresentaram 50,00% de NIC II/ NIC III. Do total de NIC II/ NIC III detectados, 40% correspondiam a achados menores dentro da zona de transformação, apontando para a importância destas alterações colposcópicas. Entretanto, 36% dos achados maiores dentro da zona de transformação corresponderam a HPV/ NIC I, e mais de 10% a alterações benignas. Há pouco relato de lesões fora da zona de transformação, provavelmente porque, pela menor probabilidade de representarem lesões com potencial oncogênico, há tendência em não valorizá-las.

A razão entre o número de biópsias cervicais e de colposcopias foi semelhante entre o HUCFF e o PAM Bangu (0,3), porém, quase o dobro no HMSF (0,6). Como consequência, a sensibilidade na detecção de alterações cervicais foi maior no HMSF, onde se identificou, no estudo histológico, 83,8% de alterações intra-epiteliais, sendo que no PAM Bangu e no HUCFF o percentual destas lesões foi de 70,0% e 66,7%, respectivamente. Quando se analisou a detecção de NIC II ou displasias mais severas, não se encontrou diferença significativa entre os pólos, estando a diferença limitada a detecção de NIC I ou de alterações mais leves. Tanto no PAM Bangu quanto no HMSF, identificaram-se cerca de 40% de HPV/NIC I, aproximadamente 2,5 vezes mais do que no HUCFF (16,7%). Este fato poderia ser justificado pelo tempo maior decorrido entre a coleta da citologia de referência apresentando ASCUS e a realização de colposcopia no HUCFF, como já exposto. Provavelmente, os casos de HPV/ NIC I não detectados no HUCFF foram decorrentes de infecção por HPV de baixo grau, e regrediram antes da detecção. No HMSF, o número maior de biópsias gerou um quantitativo maior de amostras para análise histopatológica, sem aumentar a sensibilidade diagnóstica das alterações de

maior potencial oncogênico. Para cada NIC II /NIC III encontrado no HMSF, foram detectadas 2,2 alterações HPV/ NIC I e/ou ausência de alterações neoplásicas ou pré-neoplásicas, sendo esta relação de 1,6 no PAM Bangu e de 1,0 no HUCFF. O ideal é que se consiga obter a menor relação custo-efetividade no diagnóstico das mulheres com risco aumentado de apresentar câncer de colo uterino.

Considerando-se os três pólos em conjunto, foi observado um percentual de 46,2% de alterações neoplásicas, sendo, cerca da metade delas, de baixo potencial evolutivo para carcinoma invasor e a outra metade de alto potencial oncogênico. Detectou-se, ainda, 1,3% de casos de carcinoma invasor. Não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas nesta distribuição entre as mulheres que apresentaram diagnóstico de ASCUS no esfregaço cervical anterior à citologia de referência e aquelas que apresentaram LGSIL ou HGSIL. Isto reforça a conduta preconizada pelo Ministério da Saúde, que recomenda a realização de avaliação colposcópica das mulheres com ASCUS, que apresentaram LGSIL, ASCUS ou AGUS na citologia imediatamente anterior, visto a prevalência elevada de neoplasia intra-epiteliais cervicais.

O percentual de NIC II ou de displasias de maior grau relatado na literatura é bastante diverso, o que poderia ser explicado por diferenças entre os estudos, no que se refere ao tipo de desenho, ao tempo de seguimento, à população alvo e à conduta de acompanhamento escolhida. Considerando-se os valores obtidos em estudos no quais se avaliou a correspondência colposcópica e/ou histológica de mulheres com uma citologia ASCUS, observou-se variação entre 2,3% e 16,8% na detecção de alterações intra-epiteliais grau II ou superior.

O estudo de Manos e colaboradores (1999), provavelmente o que melhor estimou o risco de displasia em mulheres com ASCUS, acompanhou prospectivamente 995 mulheres com a utilização de colposcopia, citologia e detecção de HPV por captura híbrida, identificando 12,8% de alterações de baixo potencial evolutivo e 6,7% de alto potencial evolutivo. Em seu estudo, Wright e colaboradores (1995) descreveram os achados histológicos de 181 mulheres com ASCUS na citologia que foram submetidas à colposcopia e biópsia cervical em Nova Iorque e em Montreal, sendo observados percentuais de 24,9% de NIC I e 6,1% de NIC II ou NIC III. Em estudo semelhante, Lambert

e colaboradores (1999) revisaram dados referentes ao seguimento colposcópico de 91 mulheres com citologia ASCUS, na cidade de Montreal, encontrando 14,3% de alterações de baixo grau (HPV/ NIC I) e 4,4 % de alterações de alto grau (NIC II/ NIC III).

Yang e colaboradores (1997), no Texas, determinaram a existência de lesão intra-epitelial cervical no acompanhamento colpo-histológico de 224 mulheres com ASCUS à citologia, observando 63,6% de HPV/NIC I e 2,3% de NIC II/ NIC III. Lousuebsakul e colaboradores (2000) relataram o resultado do estudo histológico de material cervical obtido de 421 mulheres com diagnóstico citológico de ASCUS, distinguindo-se 43,2% de NIC I e 4,9% de NIC II ou maior. Lima e colaboradores (2001), em Recife, encontram prevalência de 61% de alterações intra-epiteliais em mulheres com citologia ASCUS, sendo 52% HPV/ NIC I e 9% NICII/ NIC III.

Lachman e Calvanese (1998), nos Estados Unidos, encontraram, em um total de 560 mulheres portadoras de ASCUS, os seguintes achados histológicos: 63,8% de alterações benignas, 19,5% de NIC I ou HPV e 16,8% de NIC II ou NICIII. Em seu estudo, Solomon e colaboradores (2001) descreveram os achados colpo-histológicos de 1149 mulheres submetidas à colposcopia para avaliação de uma citologia ASCUS ou LGSIL, sendo encontrados 14,5% de NIC I, 6,3% de NIC II e 5,1% de NIC III ou carcinoma invasor. Prevalências semelhantes foram encontradas na Turquia, em estudo que descreveu a correspondência colpo-histológico do diagnóstico de ASCUS em 64 mulheres, onde foi observado um percentual de 25% de alteração intra-epitelial, sendo 11% NIC II/ NIC III (Ergeneli et al, 2001).

As prevalências de alterações histológicas de grau II ou superior observadas nos estudos mencionados, são inferiores às de nosso estudo, o que se justifica, ao menos parcialmente, pelo fato da nossa população ser constituída por mulheres que apresentavam alterações citológicas persistentes, uma vez que o critério de referência consistia na existência de duas citologias consecutivas com diagnóstico de ASCUS, ou lesão intra-epitelial e ASCUS.

Estudos que avaliaram a prevalência de alterações cervicais em mulheres com duas citologias com alterações menores (ASCUS ou LGSIL) demonstraram percentuais de lesões cervicais NIC II ou displasia mais severa semelhantes aos encontrados em nosso estudo. Pesquisadores do INCA/ MS, avaliando a correlação histológica do diagnóstico citológico de ASCUS,

demonstraram 23,5% de lesões cervicais NIC II ou de maior grau, além de 50% de HPV/NIC I (Zardo et al, 2002). Os estudos de Raab e colaboradores (1999) e de Massad e colaboradores (2001) apresentaram prevalência de NIC II /NIC III, respectivamente de 23,5% e 17,5%. Kaufman e colaboradores (1997) avaliando, através de colposcopia, 462 mulheres que apresentaram em 2 citologias cervicais consecutivas diagnóstico de ASCUS ou LGSIL, identificaram 15,6% de NIC II ou NIC III. Valores diferentes foram encontrados por Ferris e colaboradores (1998) em um conjunto de mulheres que apresentavam 2 citologias ASCUS dentro de um intervalo de até 4 meses, a saber :27,14% de HPV / NIC I e 7,14% de NIC II/ NIC III. Também Gerber e colaboradores (2000) relataram menor percentual das alterações de maior risco oncogênico (9%) na avaliação histológica de 186 mulheres com duas citologias ASCUS, e 21% NIC I/ HPV.

Apesar das variações observadas na prevalência das neoplasias intra-epiteliais cervicais nos diferentes estudos, é consensual a existência de uma proporção considerável de alterações cervicais nas mulheres com citologia ASCUS. A maior prevalência é de alterações de baixo potencial oncogênico, que em sua maioria devem regredir espontaneamente. Entretanto, uma parte das mulheres com ASCUS à citologia, apresenta alteração de alto grau, e este grupo necessitaria de condutas mais intervencionistas.

No grupo de mulheres em que se realizou somente controle citológico, foi identificado um percentual de 16,7% de alterações intra-epiteliais, valor muito inferior ao detectado através da avaliação colposcópica (44,9%). Eltabbakh e colaboradores (2000) identificaram 10,4% de neoplasia intra-epitelial em um grupo de 63 mulheres com ASCUS acompanhadas com citologia semestral por 2 anos. O estudo de Yang e colaboradores (1997) identificou 17,4% de neoplasia intra-epitelial em um grupo de mulheres submetidas à seguimento citológico, contrastando com os 63% identificados com a realização de colposcopia. Nota-se uma menor sensibilidade para o diagnóstico de lesões intra-epiteliais no seguimento citológico do que na avaliação colposcópica. Porém, no que diz respeito ao controle citológico para a detecção das alterações intra-epiteliais cervicais, sobretudo as de maior potencial oncogênico, deve-se considerar que a conduta convencional de seguimento é baseada na realização de uma série de citologias repetidas e, não somente, na sensibilidade de uma única avaliação. Segundo Östor (1993),

mais de 5 anos são necessários para que a maioria dos carcinomas *in situ* evoluam para doença invasiva. Desta forma, mulheres com diagnóstico de ASCUS apresentam baixa probabilidade de desenvolver câncer cervical se realizarem, periodicamente, rastreamento através de citologia. O ponto crucial deste acompanhamento, diz respeito, provavelmente, à aderência ao longo período de seguimento, já que, na maioria dos trabalhos, são relatados elevados percentuais de perdas. De uma forma geral as perdas variam entre 14 e 17% nos seguimentos de até 1 ano, e entre 24 e 29% nos seguimentos de 2 ou mais anos (Baudalf & Ritter, 1998).

Em nosso estudo, observou-se um elevado percentual de perdas no seguimento, 39,5%, semelhante aos 39,8% descritos por Yang e colaboradores (1997). Shafi e colaboradores (1997), em um estudo realizado em Birmingham, visando comparar diferentes condutas no acompanhamento de mulheres com ASCUS/ LGSIL, descreveram perda de 21% das mulheres no seguimento pelo período de 2 anos. No estudo de Eltabbakh e colaboradores (2000), observou-se perda do acompanhamento de 13,8% da amostra selecionada; outro estudo semelhante apresentou perda de 26,9% (Raad et al, 1999). Chichareon & Tocharoenvanich (2002) relataram perda de 43,9% no seguimento citológico de mulheres com ASCUS na Tailândia. Cecchini e colaboradores (1997), na Itália, referiram que 30% das mulheres não compareceram para realização de seguimento colposcópico e 32% para coleta de nova citologia, em um período de 6 meses de seguimento. A aderência ao seguimento proposto é fundamental no manejo de alterações crônicas, como as lesões induzidas pelo HPV, independente da conduta escolhida. Os dados de nosso estudo indicam baixa aderência das mulheres ao acompanhamento, justificando o investimento em sistemas de detecção de faltarosas e realização de busca ativa, que poderia contribuir, de forma importante, para uma melhor efetividade dos programas de prevenção de câncer cérvico-uterino.

No grupo de mulheres estudadas, não houve associação estatisticamente significativa entre as variáveis demográficas, reprodutivas ou comportamentais avaliadas e a presença de alteração neoplásica à histologia. Isto ocorreu, possivelmente, devido ao número amostral insuficiente para detecção de associações. Entretanto foi observado um maior risco para detecção de alterações intra-epiteliais, em mulheres portadoras de citologia ASCUS que iniciaram sua vida sexual em até 4 anos após a menarca, que

referiram 4 ou mais parceiros durante a vida sexual, que apresentaram paridade igual ou superior a 4, que eram fumantes, que utilizavam contraceptivo hormonal e naquelas que se encontravam na menopausa. Diferente do esperado, o início da atividade sexual em idade inferior ou igual a 16 anos apresentou-se como fator inversamente relacionado à detecção de alterações intra-epiteliais cervicais, o que poderia estar relacionado ao tamanho da amostra estudada. Gerber e colaboradores (2000), em seu estudo, também não identificaram nenhum fator prognóstico para o diagnóstico de lesões intra-epiteliais cervicais, dentre as variáveis consideradas (idade, paridade, uso de anovulatórios orais, tabagismo, número de gestações e período pós-menopausa).

Foi observada, em nosso estudo, uma relação entre faixa etária e alteração histológica cervical, ocorrendo aumento na prevalência de neoplasia intra-epitelial a medida que aumenta a faixa etária, com risco estimado, para presença de neoplasia grau II ou mais grave, de 3,5 nas mulheres maiores de 50 anos, comparadas àquelas com 19 ou menos anos. Esta relação com a faixa etária poderia explicar o fato das mulheres na menopausa apresentarem uma estimativa de risco, para apresentar alteração intra-epitelial, de 1,24, se comparadas as não menopausadas, já que 70% das mulheres menopausadas encontravam-se em faixas etárias superiores a 50 anos.

A literatura, de uma forma geral, demonstra menor incidência de alterações intra-epiteliais em mulheres com idade acima dos 35 anos, pois parece existir maior resistência ao HPV ou aquisição de algum tipo de imunidade. Entre as mulheres na pós-menopausa, o percentual de neoplasia cervicais observadas após citologia ASCUS é pequeno, pois as modificações causadas por atrofia são, muitas vezes, classificadas como atipias indeterminadas, aumentando o percentual deste diagnóstico citológico neste grupo de mulheres (Lee et al, 2001). Kobelin e colaboradores (1998) concluíram que a idade era o preditor mais importante para o diagnóstico histológico de NIC II ou displasia mais severa em mulheres com citologia classificadas como ASCUS ou LGSIL. A probabilidade de identificar estas alterações foi 2,9 vezes maior (IC 95% 1,6-4,2) entre as mulheres com idade inferior a 35 anos do que entre aquelas com idade igual ou superior a 35 anos. Vlahos e colaboradores (2000), em seu estudo, encontraram prevalência de 17,8% de NIC II/ NIC III entre mulheres com idade inferior a 35 anos e de 6,35% em mulheres com

idade superior a 35 anos ($p=0,04$). Este estudo corrobora os achados de Wright e colaboradores (1995), que determinaram prevalência de NIC I à histologia em mulheres com idade até 30 anos e 16% destas alterações naquelas com 31 anos ou mais ($p<0,05$). Lousuebsakul e colaboradores (2000) descreveram que a proporção dos diagnósticos histológicos varia de acordo com a idade, entre as mulheres apresentando citologia ASCUS, sendo que 63,7% das NIC foram detectadas em mulheres com idade inferior a 25 anos, em um estudo cuja média etária foi de 38 anos. No estudo de Kinney e colaboradores (1998), 85% das alterações de NIC III ou carcinoma invasor foram detectadas em mulheres com idade inferior a 40 anos. Massad e colaboradores (2003) avaliaram a prevalência de alterações cervicais em mulheres com idade superior a 50 anos, em Chicago. A análise da diferença entre os achados histológicos foi significativa para as mulheres com citologia ASCUS: mulheres com idade superior a 50 anos apresentaram 52% de histologias com alterações benignas enquanto as mulheres com idade inferior a 35 anos apresentaram 29% de alterações benignas ($p<0,001$).

A diferença entre o resultado observado em nosso estudo quanto a razão NIC II/ NIC III e o relatado na literatura poderia ser explicada, ou por um comportamento diferente da imunologia nas mulheres estudadas, em relação às populações dos outros estudos, ou, o que é mais provável, pela ineficiência dos programas de prevenção do câncer de colo uterino, incapazes de detectar as alterações precursoras iniciais, permitindo sua progressão. Com a intensificação do *Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero e de Mama ("Viva Mulher")*, no final da década de 90, ocorreu aumento no número de mulheres que realizaram citologia oncótica, possibilitando a identificação de neoplasias intra-epiteliais naquelas de faixas etárias superiores que, provavelmente, não realizavam o rastreamento colpocitológico, ou o faziam de forma irregular.

O estudo de Eltabbakh e colaboradores (2000) demonstrou uma associação entre presença de displasia cervical à histologia, em mulheres portadoras de ASCUS, e história de tabagismo (OR 2,80; IC 95% 1,06-7,37), assim como com história de infecção pelo HPV (OR 3,07; IC 95% 1,02-9,07). O fumo também foi considerado um fator de risco para o diagnóstico de neoplasia cervical entre mulheres com citologia ASCUS, no trabalho de Boardman e colaboradores (2002), sendo o risco para o grupo de fumantes 1,57 vezes

maior do que para o grupo de não fumantes (IC 95%; 1,09-2,27), controlado pelo estado civil, raça e idade. Daly e colaboradores (1998), na Irlanda, descreveram que as mulheres com alterações menores (ASCUS ou LGSIL) na citologia que fumavam mais de 20 cigarros por dia, tinham um risco de 5,85 (IC 95% 1,92-17,80) de apresentar NIC II ou NIC III à histologia, em comparação com as não fumantes. Estes estudos corroboram o papel do hábito de fumar como um fator de risco independente no desenvolvimento de alterações neoplásicas cervicais, mesmo após o controle pela infecção por HPV.

A prevalência de alteração neoplásica intra-epitelial à histologia foi significativamente maior entre as mulheres com citologia ASCUS subclassificada como ASCUS favorecendo alto grau (ASCUS-H) do que entre as ASCUS favorecendo alterações reativas (25,4% vs 6,4%, $p=0,003$), no estudo de Eltabbakh e colaboradores (2000). Também Huges e colaboradores (2002), em Cambridge, analisaram o papel da qualificação das ASCUS na predição de alterações de alto grau (NIC II/ NIC III) à histologia em 208 mulheres portadoras destas alterações (43,3% de ASCUS favorecendo processo reativo, 23,5% de ASCUS não especificado, 31,3% de ASCUS favorecendo lesão intra-epitelial e 1,9% de ASCUS-H). As citologias classificadas como ASCUS-H apresentaram 25% de NIC II ou NIC III, enquanto as classificadas com ASCUS favorecendo processo reativo (ASCUS-R) apresentaram 1% de alterações de alto grau ($p=0,08$).

Sherman e colaboradores (2001), avaliaram dados relativos a 1472 mulheres com citologia ASCUS do ALTS, sendo 91,5% classificadas como ASCUS favorecendo lesão de baixo grau (ASCUS-L) e 8,5% classificadas como ASCUS-H. Foi observada, no estudo histológico, presença de NIC II ou de maior grau em 27,2% das mulheres com ASCUS-H e em 11,6% daquelas com ASCUS-L ($p<0,01$). Vlahos e colaboradores (2000) descreveram que as mulheres com ASCUS favorecendo processo intra-epitelial (ASCUS-I) apresentavam 9,7 vezes mais risco de detecção histológica de NIC III (IC 95% 1,26-74,64) do que aquelas com ASCUS favorecendo processo reativo (ASCUS-R). Lachman e Calvanese (1998) descreveram as alterações cervicais identificadas no estudo histológico de mulheres distribuídas em três grupos, de acordo com a classificação citológica : ASCUS não qualificado, ASCUS-R e ASCUS-I. A proporção de NIC II ou NIC III foi respectivamente de 33,0%,

18,3% e 52,5% ($p=0,02$ para ASCUS não qualificado vs ASCUS-R; $p< 0,0001$ para ASCUS-I vs ASCUS-R ou ASCUS não qualificado).

A qualificação das ASCUS tem por objetivo aumentar a capacidade discriminatória desta classificação, reduzindo as referências colposcópicas desnecessárias; a presença de ASCUS-H aumenta a probabilidade de detecção histológica de NIC II/ NIC III. Entretanto, a subclasse ASCUS-H é relativamente incomum, sendo capaz de identificar apenas uma minoria de ASCUS que apresentam alteração de alto grau à histologia. No nosso estudo, não foi possível analisar esta relação, visto que a classificação citológica utilizada pelo SITEC não inclui a qualificação das ASCUS.

Cox e colaboradores (1995), na Califórnia, realizaram um estudo para determinar o valor da detecção do subtipo de HPV, através de captura híbrida, na identificação de mulheres portadoras de ASCUS que apresentavam NIC II ou de maior grau na avaliação histológica. A detecção de HPV associou-se a um aumento de 8 vezes (47% vs 6%) na confirmação histológica de neoplasia intra-epitelial cervical ($p<0,001$), estando presente subtipos oncogênicos em 80% das NIC II e NIC III. Adam e colaboradores (1998) analisaram 454 mulheres encaminhadas para avaliação por apresentarem duas citologias consecutivas com diagnóstico de alterações menores (ASCUS ou LGSIL), identificando 66 casos de NIC II ou NIC III à histologia, dos quais 65,2% apresentavam infecção por subtipo oncogênico de HPV.

Lee e colaboradores (2001), na Coréia do Sul, descreveram a relação entre a presença de HPV de alto risco e os achados histológicos cervicais de 59 mulheres com ASCUS na citologia, tendo sido observadas alterações neoplásicas em 88,2% daquelas infectadas por HPV de alto risco e em 50,0% daquelas não infectadas. Estes autores recomendaram a utilização de exames para detecção do HPV para selecionar as mulheres com maior risco de apresentar lesão intra-epitelial cervical, pois, segundo o resultado do seu estudo, 26,3% das mulheres com ASCUS tinham HPV de alto risco oncogênico, e eram estas que possuíam maior probabilidade de ter neoplasia cervical. O ALTS (Solomon et al, 2001) também recomendou a detecção dos subtipos de alto risco oncogênico do HPV para diferenciar as mulheres com maior probabilidade de apresentar alterações NIC II ou de maior grau à histologia. Das 1134 mulheres com citologia ASCUS avaliadas, 48,9% apresentavam HPV de alto risco oncogênico, assim como 96,3% dos 73 casos

de NIC II ou maior determinados pela histologia. A detecção do HPV não se encontra disponível nas unidades de referência do Programa de Controle do Câncer do Colo do Útero, inexistindo informações acerca do uso desta tecnologia na triagem das mulheres com probabilidade aumentada de desenvolver neoplasia cervical em nosso meio.

Nosso estudo, foi realizado através da análise retrospectiva de dados obtidos em três unidades de saúde distintas, o que poderia ter introduzido erros devido à realização de procedimentos (entrevista, coleta e leitura de colpocitologia oncótica, realização de colposcopia e interpretação histológica) por diferentes profissionais. Entretanto, acreditamos, que isso não influenciou de forma importante os resultados obtidos, uma vez que todas as unidades seguem protocolos similares de avaliação, estabelecidos internacionalmente. Além disso, os resultados de cada pólo foram apresentados separadamente, e comparados.

Outra limitação do estudo diz respeito ao tempo de seguimento, que foi restrito ao primeiro ano após a admissão no pólo de referência, podendo ter ocorrido subestimação do percentual de alterações intra-epiteliais. No estudo de Raab e colaboradores (1999) em 20,9% dos casos o diagnóstico de NIC II/ NIC III não foi estabelecido em até dois anos após a citologia ASCUS inicial. Porém, se por um lado, um tempo maior de seguimento permitiria o diagnóstico de maior número de lesões, por outro, aumentaria a possibilidade tanto de contaminação por HPV, ou recontaminação por sorotipo distinto, como de evolução das alterações cervicais existentes por ocasião do diagnóstico citológico ASCUS de referência.

Mais um ponto a ser considerado é o não conhecimento de toda história ginecológica pregressa, mais especificamente da ocorrência de diagnóstico e tratamento de alterações intra-epiteliais cervicais, pois o banco de dados do SITEC apresentava-se ainda incompleto quanto à informações referentes a datas anteriores a 1998. A história pregressa de NIC poderia influenciar na proporção das alterações encontradas, conforme demonstrado por Wright e colaboradores (1995) em um estudo no qual a prevalência de alterações intra-epiteliais à histologia em mulheres com história de tratamento de NIC foi de 61% e naquelas com história negativa de 22% ($p < 0,05$).

A importância de nosso estudo consiste na caracterização das mulheres portadoras de ASCUS, encaminhadas para pólos de Patologia Cervical no

município do Rio de Janeiro, como um grupo que apresenta risco elevado para desenvolvimento de carcinoma de colo uterino. Aplicando-se os parâmetros do estudo de Östör (1993) aos dados de nosso estudo, no qual o risco de apresentar NIC III foi de 11,3%, NIC II de 12,6% e NIC I de 13,2%, conclui-se que caso essas mulheres não tivessem sido identificadas para acompanhamento e tratamento, esperar-se-ia a ocorrência de 4 novos casos no período de 2 anos.

7.CONCLUSÃO

O estudo de uma coorte de mulheres portadoras de atipias escamosas de significado indeterminado, encaminhadas à pólos de referência do Programa de Controle do Câncer de Colo Uterino do município do Rio de Janeiro, permitiu a caracterização de uma população com média etária de 35 anos, baixa escolaridade, idade média de 17 anos na primeira relação sexual, existência de até 2 parceiros na história sexual, paridade de 2 filhos, alta prevalência de tabagismo, sendo o uso de anticoncepcional hormonal referido por 40% das mulheres.

O acompanhamento desta coorte revelou, que após doze meses de seguimento, 53,6% apresentavam alterações benignas, 21,8% HPV/ NIC I, 23,1% NIC II/ NIC III e 1,3% carcinoma invasor. Identificou-se, assim, um percentual elevado de neoplasia intra-epitelial cervical, inclusive alterações de maior risco de evolução para doença invasora.

Nosso estudo ratifica o protocolo adotado pelo Ministério da Saúde, que indica avaliação colposcópica para a totalidade das mulheres que apresentem citologias classificadas como ASCUS e uma citologia imediatamente anterior demonstrando atipias indeterminadas ou LGSIL.

O intervalo entre a coleta da citologia ASCUS e a avaliação colposcópica, em nosso estudo, foi quase o dobro do encontrado em estudos realizados em países onde existem sistemas de controle do câncer do colo do útero efetivamente implantados. Este intervalo de tempo longo pode concorrer para aumentar o número de mulheres que não comparecem à consulta no pólo de referência, com conseqüente perda de casos de alterações cervicais de alto grau, ou mesmo de doença invasora.

Independente da conduta adotada, seguimento citológico ou avaliação colposcópica, o percentual de perdas no seguimento, em nosso estudo, foi elevado, em torno de 40%. A baixa adesão das mulheres ao acompanhamento, indica a necessidade de investimentos em sistemas de detecção de faltosas e realização de busca ativa, que poderia contribuir, de forma importante, para uma melhor efetividade dos programas de prevenção de câncer cérvico-uterino.

O tamanho da nossa amostra não permitiu caracterizar um subgrupo com probabilidade aumentada, estatisticamente significativa, de desenvolver neoplasia cervical, o que poderia auxiliar na identificação das mulheres a

serem encaminhadas para acompanhamento nos pólos de referência, concorrendo, possivelmente, para maior efetividade do *Programa de Controle do Câncer do Colo do Útero*. É importante ressaltar que as mulheres maiores de 50 anos, em oposição à literatura consultada, apresentaram a maior estimativa de risco para a presença de NIC, apontando para a necessidade de seguimento rigoroso das mesmas.

Apesar da relação entre o hábito de fumar e a presença de alterações intra-epiteliais cervicais não se apresentar significativa em nosso estudo, a revisão da literatura demonstra uma importante associação entre tabagismo e presença de NIC, incluindo NICII/ NIC III, e também carcinoma invasor. Mulheres fumantes deveriam ser consideradas um grupo de alto risco para neoplasia cervical, independente da alteração citológica presente, com a adoção de condutas de seguimento menos conservadoras do que as utilizadas para o grupo de não fumantes. Além disso, há necessidade de se incluir na orientação da mulher portadora de NIC, a importância da cessação do tabagismo, o que possivelmente teria um impacto positivo na prevenção da evolução e na taxa de regressão das alterações intra-epiteliais cervicais.

Outros estudos são necessários para avaliar, em nosso meio, a existência de fatores que auxiliem na distinção das mulheres com probabilidade elevada de apresentar alterações intra-epiteliais de maior potencial oncogênico, incluindo características epidemiológicas, variáveis da história clínica e o papel da identificação do HPV e da qualificação da citologia ASCUS, visando a utilização racional da tecnologia disponível para a redução das taxas de incidência e mortalidade por câncer do colo do útero.

8.BIBLIOGRAFIA

ACLADIOUS N.N., SUTTON C., MANDAL D., HOPKINS R., ZAKLAMA M. & KITCHENER H., 2002. Persistent human papillomavirus infection and smoking increase risk of failure of treatment of cervical intraepithelial neoplasia (CIN). *International Journal of Cancer*, 98:435-439.

ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists), 1993. Cervical cytology: evaluation and management of abnormalities. ACOG Technical Bulletin number 183. Washington, DC: ACOG.

ADAM E., KAUFMAN R.H., BERKOVA Z., ICENOGLE J. & REEVES W.C., 1998. Is human papillomavirus testing an effective triage method for detection of high-grade (grade 2 or 3) cervical intraepithelial neoplasia? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 178:1235-1244.

ALLOUB M.I., BARR B.B., MCLAREN K.M., SMITH I.W., BUNNEY M.H. & SMART G.E., 1989. Human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia in women with renal allografts. *British Medical Journal*, 298:153-156.

ANTTILA T., SAIKKU P., KOSKELA P., BLOIGU A., DILLNER J., IKAHEIMO I., JELLUM E., LEHTINEN M., LENNER P., HAKULINEN T., NARVANEN A., PUKKALA E., THORESEN S., YOUNGMAN L. & PAAVONEN J., 2001. Serotypes of *Chlamydia trachomatis* and risk for development of cervical squamous cell carcinoma. *The Journal of The American Medical Association*, 285(1):47-51.

ATALAH E., URTEAGA C., REBOLLEDO A., VILLEGAS R.A., MEDINA E. & CSENDES A., 2001. Diet, smoking and reproductive history as risk factor for cervical cancer. *Revista Medica de Chile* , 129:597-603.

AUBORN K.J., WOODWORTH C., DIPAOLO J.A. & BRADLOW H.L., 1991. The interaction between HPV infection and estrogen metabolism in cervical carcinogenesis. *International Journal of Cancer*, 49:867-869.

AUGER M., CHARBONNEAU M. & ARSENEAU J., 1997. Atypical squamous cells of undetermined significance. A cytohistologic study of 52 cases. *Acta Cytologica*, 41:1671-1675.

BALDAUF J.J. & RITTER J., 1998. Comparison of the risks of cytologic surveillance of women with atypical cells or low-grade abnormalities on cervical smear: review of the literature. *European Journal of Obstetrics and Gynecology Reproductive Biology*, 76:193-199.

BECKER E. J.R., EDELWEISS M.I., NONNENMACHER B. & BOZZETTI M.C., 2001. Prevalence and epidemiologic correlates of atypical squamous cells of undetermined significance in women at low risk for cervical cancer. *Diagnostic Cytopathology*, 24:276-282.

BISWAS L.N., MANNA B., MAITI P.K. & SENGUPTA S., 1997. Sexual risk factors for cervical cancer among rural Indian women: a case-control study. *International journal of epidemiology*, 26:491-495.

BLAKE P., 1998. Cancer of the cervix. In: *Gynaecological oncology: a guide to clinical management* (P. Blake, H. Lambert, R Crawford), pp 154-189, New York: Oxford University Press.

BOARDMAN L.A., ADAMS A.E. & PEIPERT J.F., 2002. Clinical predictors of cervical intraepithelial neoplasia 2 or greater in women with mildly abnormal Pap smears. *Journal of Reproductive Medicine*, 47:891-896.

BOSCH F.X., MUNOZ N., DE SANJOSE S., IZARZUGAZA I., GILI M., VILADIU P., TORMO M.J., MOREO P., ASCUNCE N. & GONZALEZ L.C., 1992. Risk factors for cervical cancer in Colombia and Spain. *International Journal of Cancer*, 52:750-758.

BOSCH F.X., MUNOZ N., SHAH K.V. & MEHEUS A., 1992. Second International Workshop on the Epidemiology of Cervical Cancer and Human Papillomaviruses. *International Journal of Cancer*, 52:171-173.

BRAY F.; FERLAY J.; PARKIN D. & PISANI P. Globocan 2000: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide [CD-ROM] by J. Ferlay and others. International Agency for Research on Cancer (IARC) cancer base; no. 5, 1998. <http://www-dep.iarc.fr/globocan/globocan.html>

BRINTON L.A., HAMMAN R.F., HUGGINS G.R., LEHMAN H.F., LEVINE R.S., MALLIN K. & FRAUMENI J.F., 1987. Sexual and reproductive risk factors for invasive squamous cell cervical cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 79:23-30.

BRINTON L.A., REEVES W.C., BRENES M.M., HERRERO R., DE BRITTON R.C., GAITAN E., TENORIO F., GARCIA M. & RAWLS W.E., 1989. Parity as a risk factor for cervical cancer. *American Journal of Epidemiology*, 130:486-496.

BROCK K.E., MACLENNAN R., BRINTON L.A., MELNICK J.L., ADAM E., MOCK P.A., BERRY G., 1989. Smoking and infectious agents and risk of in situ cervical cancer in Sydney, Australia. *Cancer Research*, 49:4925-4928.

BULTEN J., DE WILDE P.C.M., BOONSTRA H., GEMMINK J.H., HANSELAAR A.G.J.M., 2000. Proliferation in "atypical" atrophic Pap smears. *Gynecology Oncology*, 79:225-229.

CASTAÑEDA I., MAURA S.; CISNEROS T., AGUILERA R. & DELGADILLO M., 1998. Risk factors for cervical cancer in women from Zacatecas, Mexico. *Salud Publica de Mexico*, 40:330-338.

CAVALCANTI S.M., ZARDO L.G., PASSOS M.R. & OLIVEIRA L.H, 2000. Epidemiological aspects of human papillomavirus infection and cervical cancer in Brazil. *The Journal of Infection*, 40:80-87.

CECCHINI S., IOSSA A., BONARDI R., CIATTO S. & CARIAGGI P., 1997. Comparing two modalities of management of women with cytologic evidence of squamous or glandular atypia: early repeat cytology or colposcopy. *Tumori*, 83:732-734.

CHAOUKI N., BOSCH F.X., MUNOZ N., MEIJER C.J., EL GUEDDARI B., EL GHAZI A., DEACON J., CASTELLSAGUE X. & WALBOOMERS J.M, 1998. The viral origin of cervical cancer in Rabat, Morocco. *International Journal of Cancer* , 75:546-554.

CHEAH P.L. & LOOI L.M., 1998. Biology and pathological associations of the human papillomaviruses: a review. *The Malaysian Journal of Pathology*; 20:1-10.

CHICHAREON S.B. & TOCHAROENVANICH S.T., 2002. Situation analysis of atypical squamous cells of undetermined significance smears in Songklanagarind Hospital. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*; 28:269-273.

COLLINS L.C., WANG H.H. & ABU-JAWDEH G.M., 1996. Qualifiers of atypical squamous cells of undetermined significance help in patient management. *Modern Pathology*, 9:677-681.

CONTI M., AGAROSSO A., PARAZZINI F., MUGGIASCA M.L., BOSCHINI A., NEGRI E. & CASOLATI E., 1993. HPV, HIV infection, and risk of cervical intraepithelial neoplasia in former intravenous drug abusers. *Gynecology Oncology*, ;49:344-348.

COSTA E SILVA V.L. & KOIFMAN S., 1998. Smoking in Latin America: a major public health problem. *Cadernos de Saúde Pública*, 14:99-108.

COX J.T., LORINEZ A.T. & SCHIFFMAN M.H., 1995. Human papillomavirus testing by hybrid capture appears to be useful in triaging women with a cytologic diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 172:946-952.

DALY S.F., DOYLE M., ENGLISH J., TURNER M., CLINCH J. & PRENDIVILLE W. Can the number of cigarettes smoked predict high-grade cervical intraepithelial neoplasia among women with mildly abnormal cervical smears? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 179:399-402.

DAVEY D.D., WOODHOUSE S., STYER P., STASTNY J. & MODY D., 2000. Atypical epithelial cells and specimen adequacy: current laboratory practices of participants in the college of American pathologists interlaboratory comparison program in cervicovaginal cytology. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 124:203-211.

DE VET H.C. & STURMANS F., 1994. Risk factors for cervical dysplasia: implications for prevention. *Public Health*, 108:241-249.

DEACON J.M., EVANS C.D., YULE R., DESAI M., BINNS W., TAYLOR C. & PETO J., 2000. Sexual behaviour and smoking as determinants of cervical HPV infection and of CIN3 among those infected: a case-control study nested within the Manchester cohort. *British Journal of Cancer*; 83:1565-1572.

DEWAR M.A., HALL K., PERCHALSKI J., 1992. Cervical cancer screening. Past success and future challenge. *Primary Care*, 19(3):589-605.

DUERR A., KIEKE B., WARREN D., SHAH K., BURK R., PEIPERT J.F., SCHUMAN P. & KLEIN R.S., 2001. Human papillomavirus-associated cervical cytologic abnormalities among women with or at risk of infection with human immunodeficiency virus. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 184:584-590.

ELTABBAKH G.H., LIPMAN J.N., MOUNT S.L. & MORGAN A., 2000. Significance of atypical squamous cells of undetermined significance on ThinPrep Papanicolaou smears. *Gynecologic Oncology*, 79:44-49.

EPPEL W., WORDA C., FRIGO P., MANAVI M. & CZERWENKA K., 2000. The influence of cotinine on interleukin 6 expression in smokers with cervical preneoplasia. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 79:1105-1111.

ERGENELI M.H., DURAN E.H., ERGIN T., DEMIRHAN B. & ERDOGAN M., 2001. Atypical squamous cells of undetermined significance. Clinical experience

in a Turkish university hospital. *European Journal of Obstetrics and Gynecology Reproductive Biology*, 96:108-110.

FERRIS D.G., WRIGHT T.C. JR, LITAKER M.S., RICHART R.M., LORINCZ A.T., SUN X.W., BORGATTA L., BUCK H., KRAMER L. & RUBIN R., 1998. Triage of women with ASCUS and LSIL on Pap smear reports: management by repeat Pap smear, HPV DNA testing, or colposcopy? *The Journal of Family Practice*; 46:125-134.

FIFE K.H., CRAMER H.M., SCHROEDER J.M. & BROWN D.R., 2001. Detection of multiple human papillomavirus types in the lower genital tract correlates with cervical dysplasia. *Journal of Medical Virology*, 64:550-559.

FRANCO E.L., 1995. Cancer causes revisited: human papillomavirus and cervical neoplasia. *Journal of the National Cancer Institute*, 87:779-780.

FRANCO E.L., 1997. Understanding the epidemiology of genital infection with oncogenic and nononcogenic human papillomaviruses: a promising lead for primary prevention of cervical cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 6:759 -761.

FRANCO E.L., VILLA L.L., SOBRINHO J.P., PRADO J.M., ROUSSEAU M.C., DESY M. & ROHAN T.E., 1999. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. *The Journal of Infectious Diseases*, 180:1415-1423.

GERBER S., DE GRANDI P., PETIGNAT P., MIHAESCU A. & DELALOYE J.F., 2001. Colposcopic evaluation after a repeat atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS) smear. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*, 75:251-255.

HALPERT R., FRUCHTER R.G., SEDLIS A., BUTT K., BOYCE J.G. & SILLMAN F.H., 1986. Human papillomavirus and lower genital neoplasia in renal transplant patients. *Obstetrics and Gynecology*, 68:251-258.

HELLBERG D., NILSSON S., HALEY N.J., HOFFMAN D. & WYNDER E., 1988. Smoking and cervical intraepithelial neoplasia: nicotine and cotinine in serum and cervical mucus in smokers and nonsmokers. *American Journal of Obstetric and Gynecology*, 158:910-913.

HERBST A. L., 1992, Intraepithelial neoplasia of the cervix In: *Comprehensive Gynecology*, 2nd ed (A. L. Herbst, D.R. Mishell, M.A. Stenchever), pp 821-859, St Louis, Mosby Year Book.

HERBST A.L., 1992. The Bethesda system for cervical/vaginal cytologic diagnoses. *Clinical Obstetrics and Gynecology*; 35:22-27.

HERRERO R., 1996. Epidemiology of cervical cancer. *Journal of National Cancer Institute Monography*, 21:1-6.

HILDESHEIM A., SCHIFFMAN M.H., GRAVITT P.E., GLASS A.G., GREER C.E., ZHANG T., SCOTT D.R., RUSH B.B., LAWLER P. & SHERMAN M.E., 1994. Persistence of type-specific human papillomavirus infection among cytologically normal women. *The Journal of Infectious Diseases*, 169:235-240.

HILDESHEIM A., HERRERO R., CASTLE P.E., WACHOLDER S., BRATTI M.C., SHERMAN M.E., LORINCZ A.T., BURK R.D., MORALES J., RODRIGUEZ A.C., HELGESEN K., ALFARO M., HUTCHINSON M., BALMACEDA I., GREENBERG M. & SCHIFFMAN M., 2001. HPV co-factors related to the development of cervical cancer: results from a population-based study in Costa Rica. *British Journal of Cancer*. 2001; 84:1219-1226.

HO G.Y., BURK R.D., KLEIN S., KADISH A.S., CHANG C.J., PALAN P., BASU J., TACHEZY R., LEWIS R. & ROMNEY S., 1995. Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia. *Journal of the National Cancer Institute*, 87:1365-1371.

HO G.Y., PALAN P.R., BASU J., ROMNEY S.L., KADISH A.S., MIKHAIL M., WASSERTHEIL-SMOLLER S., RUNOWICZ C. & BURK R.D., 1998. Viral

characteristics of human papillomavirus infection and antioxidant levels as risk factors for cervical dysplasia. *International Journal of Cancer*, 78:594-599.

HOWARD J., 2000. Clinical treatment of women with atypical squamous cells of undetermined significance or atypical glandular cells of undetermined significance cytology. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 43: 381-393.

HSIEH C.Y., YOU S.L., KAO C.L. & CHEN C.J., 1999. Reproductive and infectious risk factors for invasive cervical cancer in Taiwan. *Anticancer Research*, 19:4495-4500.

HUGHES S.A., SUN D., GIBSON C., BELLEROSE B., RUSHING L., CHEN H., HARLOW B.L., GENEST D.R., SHEETS E.E. & CRUM C.P., 2002. Managing atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS): human papillomavirus testing, ASCUS subtyping, or follow-up cytology? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 186:396-403.

IARC (International Agency for Research on Cancer), 1995. Human papillomaviruses. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol 64. Lyon: IARC.

JACYNTHO C. & BARCELOS C., 1999. Infecção pelo HPV e lesões pré-neoplásicas genitais: Investigação laboratorial e conduta. *Femina*, 27: 681-686.

KAUFMAN R.H., ADAM E., ICENOGLE J. & REEVES W.C., 1997. Human papillomavirus testing as triage for atypical squamous cells of undetermined significance and low-grade squamous intraepithelial lesions: sensitivity, specificity, and cost-effectiveness. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 177:930-936.

KELLY L., BLEISTEIN A. & STEVENS-SIMON C., 1999. Should gynecologic maturity change the management of cervical cytologic atypia during adolescence? *Journal of Pediatrics and Adolescence Gynecology*, 12:203-207.

KINEY W.K., MANOS M.M., HURLEY L.B., RANSLEY J.E., 1998. Where's de high-grade cervical neoplasia? The importance of the minimally abnormal Papanicolaou diagnoses. *Obstetrics and Gynecology*, 91:973-976.

KIVIAT N., 1996. Natural history of cervical neoplasia: overview and update. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 175:1099-1104.

KJELLBERG L., HALLMANS G. & AHREN A.M., 2000. Smoking, diet , pregnancy and oral contraceptive use are risk factors for cervical intra-epithelial neoplasia in relation to human papillomavirus infection. *British Journal of Cancer*, 82: 1332-1338.

KOBELIN M.H., KOBELIN C.G., BURKE L., LAVIN P., NILOFF J.M. & KIM Y.B., 1998. Incidence and predictors of cervical dysplasia in patients with minimally abnormal Papanicolaou smears. *Obstetrics and Gynecology*, 92:356-359.

KOSS L.G., 1988. Minimal neoplasia as a challenge for early cancer detection. *Recent Results in Cancer Research*, 106:1-8.

KOSS L.G., 1989. The Papanicolaou test for cervical cancer detection. A triumph and a tragedy. *The Journal of the American Medical Association*, 261:737-743.

KOUTSKY L.A., HOLMES K.K., CRITCHLOW C.W., STEVENS C.E., PAAVONEN J., BECKMANN A.M., DEROUEN T.A., GALLOWAY D.A., VERNON D & KIVIAT N.B., 1992. A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. *The New England Journal of Medicine* , 327:1272-1278.

KRUGER-KJAER S., VAN DEN BRULE A.J., SVARE E.I., ENGHOLM G., SHERMAN M.E., POLL P.A., WALBOOMERS J.M., BOCK J.E. & MEIJER C.J., 1998. Different risk factor patterns for high-grade and low-grade intraepithelial lesions on the cervix among HPV-positive and HPV-negative young women. *International Journal of Cancer*, 76:613-619.

KURMAN R.J., HENSON D.E., HERBST A.L., NOLLER K.L. & SCHIFFMAN M.H., 1994. Interim guidelines for management of abnormal cervical cytology. The 1992 National Cancer Institute Workshop. The Journal of the American Medical Association, 271:1866-1869.

KURMAN R.J. & SOLOMON D., 1994. The Bethesda system for reporting cervical/ vaginal cytologic diagnoses: definitions, criteria, and explanatory notes for terminology and specimen adequacy. New York: Springer-Verlag, pp 30-43.

LAARA E, DAY NE, HAKAMA M., 1987. Trends in mortality from cervical cancer in the Nordic countries: association with organised screening programmes. The Lancet, 1(8544):1247-1249.

LACEY J.V. JR, FRISCH M., BRINTON L.A., ABBAS F.M., BARNES W.A., GRAVITT P.E., GREENBERG M.D., GREENE S.M., HADJIMICHAEL O.C., MCGOWAN L., MORTEL R., SCHWARTZ P.E., ZAINO R.J., HILDESHEIM A., 2001. Associations between smoking and adenocarcinomas and squamous cell carcinomas of the uterine cervix. Cancer Causes & Control, 12:153-161.

LACHMAN M.F. & CAVALLO-CALVANESE C., 1998. Qualification of atypical squamous cells of undetermined significance in an independent laboratory: is it useful or significant? American Journal of Obstetrics and Gynecology, 179:421-429.

LAMBERT B., BOIVIN Y. & LEPAGE Y., 1999. Atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS): clinical-cytological significance. International Journal of Gynecologic Cancer, 9:329-332.

LEE S.J., CHO Y.S., CHO M.C., SHIM J.H., LEE K.A., KO K.K., Choe Y.K., Park S.N., Hoshino T., Kim S., Dinarello C.A. & Yoon D.Y., 2001. Both E6 and E7 oncoproteins of human papillomavirus 16 inhibit IL-18-induced IFN-gamma

production in human peripheral blood mononuclear and NK cells. *Journal of Immunology*, 167: 497-504.

LIMA D.N., CÂMARA S., MATTOS M.G. & RAMALHO R., 2002. Diagnóstico citológico de ASCUS: sua importância na conduta clínica. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 38(1):45-49.

LIU S., SEMENCIW R., PROBERT A. & MAO Y., 2001. Cervical cancer in Canada: changing patterns in incidence and mortality. *International Journal of Gynecological Cancer*, 11:24-31.

LONKY N.M., SADEGHI M., TSADIK G.W. & PETITTI D., 1999. The clinical significance of the poor correlation of cervical dysplasia and cervical malignancy with referral cytologic results. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 181:560-566.

LORENZATO F., SINGER A., MOULD T., SANTOS L.C., MAIA A., CARIRI L., 2001. Cervical cancer detection by hybrid capture and evaluation of local risk factors. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*, 73:41-46.

LOUSUEBSAKUL V., KNUTSEN S.M., GRAM I.T. & AKIN M.R., 2000. Clinical impact of atypical squamous cells of undetermined significance. A cytohistologic comparison. *Acta Cytology*, 44:23-30.

LUNGU O., SUN X.W., FELIX J., RICHART R.M., SILVERSTEIN S. & WRIGHT T.C. JR., 1992. Relationship of human papillomavirus type to grade of cervical intraepithelial neoplasia. *The Journal of the American Medical Association*, 267:2493-2496.

MAIMAN M., FRUCHTER R.G., SERUR E., LEVINE P.A., ARRASTIA C.D. & SEDLIS A., 1993. Recurrent cervical intraepithelial neoplasia in human immunodeficiency virus-seropositive women. *Obstetrics and Gynecology*, 82:170-174.

MANOS M.M., KINNEY W.K., HURLEY L.B., SHERMAN M.E., SHIEH-NGAI J., KURMAN R.J., RANSLEY J.E., FETTERMAN B.J., HARTINGER J.S., MCINTOSH K.M., PAWLICK G.F. & HIATT R.A., 1999. Identifying women with cervical neoplasia: Using human papillomavirus DNA testing for equivocal Papanicolaou results. *The Journal of the American Medical Association*; 281:1605-1610.

MARTINS N.V., MANCINI S.N., SOARES J.M. , HAIDAR M.A. & BARACT E.C., 1999. HPV e esteróides sexuais femininos. *Femina*, 5:423-427.

MASSAD L.S., COLLINS Y.C. & MEYER P.M., 2001. Biopsy correlates of abnormal cervical cytology classified using the Bethesda system. *Gynecology Oncology*, 82:516-522.

MASSAD L.S., BEHBAKHT K., COLLINS Y.C. & CEJTIN H.E., 2003. Histologic findings from the cervix among older women with abnormal cervical cytology. *Gynecology Oncology*, 88:340-344.

MELNIKOW J., NUOVO J. & PALIESCHESKEY M., 1996. Management choices for patients with "squamous atypia" on Papanicolaou smear. A toss up? *Medical Care*, 34:336-347.

MELNIKOW J., NUOVO J., WILLAN A.R., CHAN B.K. & HOWELL L.P., 1998. Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstetrics and Gynecology* , 92:727-735.

MOSCICKI A.B., SHIBOSKI S., BROERING J., POWELL K., CLAYTON L., JAY N., DARRAGH T.M., BRESCIA R., KANOWITZ S., MILLER S.B., STONE J., HANSON E. & PALEFSKY J., 1998. The natural history of human papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women. *Journal of Pediatrics*, 132:277-284.

MOSCICKI A.B., HILLS N., SHIBOSKI S., POWELL K., JAY N., HANSON E., MILLER S., CLAYTON L., FARHAT S., BROERING J., DARRAGH T. & PALEFSKY J., 2001. Risks for incident human papillomavirus infection and low-

grade squamous intraepithelial lesion development in young females. The Journal of the American Medical Association, 285:2995-3002.

MOUGIN C., BERNARD B. & LAB M., 1998. Biology of papillomavirus II infections. Their role in the carcinogenesis of the cervix Annales de Biologie Clinique 1998; 56:21-28.

MOUGIN C., DALSTEIN V., PRETET J.L., GAY C., SCHAAL J.P.& RIETHMULLER D., 2001. Epidemiology of cervical papillomavirus infections. Recent knowledge. Presse Medicale, 30:1017-1023.

MS (Ministério da Saúde), 1998. Viva mulher: Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo Uterino. Instituto Nacional de Câncer, Ministério da Saúde.<http://www.inca.org.br/prevencao/programas/viva_mulher/documentos/lamina_1005.pdf>

MS (Ministério da Saúde), 2003. Estimativas da incidência e mortalidade por câncer no Brasil 2003. Rio de Janeiro: Instituto Nacional do Câncer, Ministério da Saúde.

MUÑOZ N. & BOSCH F.X., 1992. HPV and cervical neoplasia: review of case-control and cohort studies. IARC Scientific Publications, 119:251-261.

MUÑOZ N., BOSCH F.X., DE SANJOSE S. & SHAH K.V., 1994. The role of HPV in the etiology of cervical cancer. Mutation Research, 305:293-301.

NCI (National Cancer Institute), 1989. The 1988 Bethesda system for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses. The Journal of the American Medical Association, 262:931-934.

NCI (National Cancer Institute), 1991. The revised Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses: report of the 1991 Bethesda workshop. Acta Cytology, 36: 273-275.

NIH (National Institute of Health), 1996. Consensus Development. Conference statement on cervical cancer. *Gynecology Oncology*, 66: 351-361.

NEES M., GEOGHEGAN J.M., HYMAN T., FRANK S., MILLER L. & WOODWORTH C.D., 2001. Papillomavirus type 16 oncogenes downregulate expression of interferon-responsive genes and upregulate proliferation-associated and NF-kappaB-responsive genes in cervical keratinocytes. *Journal of Virology*, 75:4283-4296.

NORONHA V., MELLO W., VILLA L., BRITO A., MACÊDO R., BISI F., MOTA R., SASSAMOTO K., MONTEIRO T. & LINHARES A., 1999. Papilomavírus humano associado a lesões de cérvix uterina *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 32:15-19.

ÖSTÖR A.G., 1993. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *International Journal of Gynecological Pathology*, 12:186-192.

PAPANICOLAOU G.N. & TRAUT H.F., 1941. The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus. *American Journal of Obstetrics and gynecology*, 42:193 -199.

PARAZZINI F., CHATENOUD L., L.A. VECCHIA C., NEGRI E., FRANCESCHI S. & BOLIS G., 1998. Determinants of risk of invasive cervical cancer in young women. *British journal of cancer*; 77:838-841.

PATERSON M.E., PEEL K.R. & JOSLIN C.A., 1984. Cervical smear histories of 500 women with invasive cervical cancer in Yorkshire. *British Journal of Cancer*; 289:896-898.

PENN I. & FIRST M.R., 1986. Development and incidence of cancer following cyclosporine therapy. *Transplant Proceedings.*, 18:210-215.

PEREZ L.A., 2001. Genital HPV: links to cervical cancer, treatment, and prevention. *Clinical Laboratory Science*, 14:183-186.

PINTO A.P. & CRUM C.P, 2000. Natural history of cervical neoplasia: defining progression and its consequence. *Clinical Obstetrics and Gynecology*; 43:352-362.

RAAB S.S., BISHOP N.S. & ZALESKI M.S., 1999. Long-term outcome and relative risk in women with atypical squamous cells of undetermined significance. *American Journal of Clinical Pathology*, 112:57-62.

REAGAN J.W., SEIDEMANN I.L., SARACUSA Y., 1953. The cellular morphology of carcinoma in situ and dysplasia or atypical hyperplasia of the uterine cervix. *Cancer* 1953; 6: 224-235.

RICHART R.M., BARRON B.A., 1969. A follow-up study of patients with cervical dysplasia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 105:386-393.

RICHART R.M., 1969. A theory of cervical carcinogenesis. *Obstetrics and Gynecology Survey*, 24:874-879.

RICHART R.M., 1973. Cervical intraepithelial neoplasia. *Pathology Annual*, 8:301-328.

RICHART R.M. & WRIGHT T.C. JR., 1993. Controversies in the management of low-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer*, 71:1413-1421.

ROBERTSON J.H., WOODEND B. & ELLIOTT H., 1994. Cytological changes preceding cervical cancer. *Journal of Clinical Pathology*; 47:278-279.

SCHIFFMAN M.H., HALEY N.J., FELTON J.S., ANDREWS A.W., KASLOW R.A., LANCASTER W.D., KURMAN R.J., BRINTON L.A., LANNOM L.B. & HOFFMANN D., 1987. Biochemical epidemiology of cervical neoplasia: measuring cigarette smoke constituents in the cervix. *Cancer Research* , 47:3886-3888.

SCHIFFMAN M.H., BAUER H.M., HOOVER R.N., GLASS A.G., CADELL D.M., RUSH B.B., SCOTT D.R., SHERMAN M.E., KURMAN R.J., WACHOLDER S.,

1993. Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. *Journal of National Cancer Institute*, 85:958-964.

SCHIFFMAN M.H. & BRINTON L.A., 1995. The epidemiology of cervical carcinogenesis. *Cancer*, 15;76:1888-1901.

SCHIFFMAN M.H., BRINTON L.A., DEVESA S.S. & FRAUMENI J. F., 1996. Cancer Epidemiology. In: *Cancer epidemiology and prevention 2^a ed* (D. Schottenfield & J.F. Fraumeni Jr., eds.) New York: Oxford University Press.

SCHWARTZ L.B., CARCANGIU M.L., BRADHAM L. & SCHWARTZ P.E., 1991. Rapidly progressive squamous cell carcinoma of the cervix coexisting with human immunodeficiency virus infection: clinical opinion. *Gynecology Oncology*, 41:255-258.

SCULLY R.E., BONFIGLIO T.A., KURMAN R.J., SILVERBERG S.G. & WILKINSON E.J., 1994. Histological typing of female genital tract tumours. In: *International Histological Classification of Tumours*, pp. 39-50, Berlin: World Health Organization.

SELLORS J.W., MAHONY J.B., KACZOROWSKI J. , LYTWYN A., BANGURA H., CHONG S., LORINCZ A., DALBY D.M., JANJUSEVIC V. & KELLER J.L., 2000. Prevalence and predictors of human papillomavirus infection in women in Ontario, Canada. *Canadian Medical Association Journal*, 163: 503-508.

SELVAGGI S.M. & HAEFN H.K., 1995. Reporting of atypical squamous cells of undetermined significance on cervical smears: is it significant? *Diagnostic Cytopathology* , 13:352-356.

SHAFI M.I., LUESLEY D.M.& JORDAN J.A., 1992. Mild cervical cytological abnormalities. *British Medical Journal (Clinical research ed.)*, 305:1040-1041.

SHAFI M.I., LUESLEY D.M., JORDAN J.A., DUNN J.A., ROLLASON T.P. & YATES M., 1997. Randomised trial of immediate versus deferred treatment

strategies for the management of minor cervical cytological abnormalities. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 104:590-594.

SHERMAN M.E., SCHIFFMAN M. & COX J.T., 2002. 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). *Journal of National Cancer Institute*, 94:102-107.

SHEW M.L., FORTENBERRY J.D., MILES P. & AMORTEGUI A.J., 1994. Interval between menarche and first sexual intercourse, related to risk of human papillomavirus infection. *Journal of Pediatrics*, 125:661-666.

SHLAY J.C., DUNN T., BYERS T., BARON A.E. & DOUGLAS J.M. JR., 2000. Prediction of cervical intraepithelial neoplasia grade 2-3 using risk assessment and human papillomavirus testing in women with atypia on papanicolaou smears. *Obstetrics Gynecology*, 96:410-416.

SILVA L.B. & RODRIGUES T.S., 2002. Perfil sócio-econômico-cultural das pacientes submetidas à cirurgia de alta frequência (CAF) no Hospital do Câncer II - INCA. In: *II Jornada de Ginecologia Oncológica - INCA, Resumos*, p. 16. Rio de Janeiro. Instituto Nacional do Câncer.

SIMCOCK B., SYKES P. & LANEY M., 2001. The impact of the National Cervical Screening Programme on the presentation of cancer of the cervix in Canterbury. *New Zealand Medical Journal*; 114:378-380.

SMITH-MCCUNE K., MANCUSO V., CONTANT T. & JACKSON R., 2001. Management of women with atypical Papanicolaou tests of undetermined significance by board-certified gynecologists: discrepancies with published guidelines. *The American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 185:551-556.

SOLOMON D, DAVEY D, KURMAN R, MORIARTY A, O'CONNOR D, PREY M, RAAB S, SHERMAN M, WILBUR D, WRIGHT T JR & YOUNG N; 2001. The

2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *Journal of American Medical Association*, 287(16):2114-2119.

SOLOMON D., SHIFFMAN M. & TARONE R., 2001. Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance: baseline results from a randomized trial. *Journal of the National Cancer Institute*, 93:293-299.

Stafl A., Wilbanks G.D., 1991. An international terminology of colposcopy: Report of the nomenclature committee of the International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstetrics and Gynecology*, 77:313-314.

STANBRIGDE C.M., SULEMAN B.A., PERSAD R.V. & EL-KHATIB S., 1992. Cervical smear review in women developing cervical carcinoma *International Journal of Gynecologic Cancer*; 2: 92-100.

STOLER M.H. & SCHIFFMAN M., 2001. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. *The Journal of the American Medical Association*, 285:1500-1505.

SUH-BURGMANN E., DARRAGH T. & SMITH-MCCUNE K., Atypical squamous cells of undetermined significance: management patterns at an academic medical center. *The American Journal of Obstetrics Gynecology*, 178:991-995.

TEMMERMAN M., TYNDALL M.W., KIDULA N., CLAEYS P., MUCHIRI L. & QUINT W., 1999. Risk factors for human papillomavirus and cervical precancerous lesions, and the role of concurrent HIV-1 infection. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*, 65:171-181.

TONON S.A., PICCONI M.A., ZINOVICH J.B., LIOTTA D.J., BOS P.D., GALUPPO J.A., ALONIO L.V., FERRERAS J.A. & TEYSSIE A.R., 1999. Human papillomavirus cervical infection and associated risk factors in a region

of Argentina with a high incidence of cervical carcinoma. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*, 7:237-243.

VERMUND S.H., KELLEY K.F., KLEIN R.S., FEINGOLD A.R., SCHREIBER K., MUNK G. & BURK R.D., 1991. High risk of human papillomavirus infection and cervical squamous intraepithelial lesions among women with symptomatic human immunodeficiency virus infection. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 165:392-400.

VLAHOS N.P., DRAGISIC K.G., WALLACH E.E., BURROUGHS F.H., FLUCK S. & ROSENTHAL D.L., 2000. Clinical significance of the qualification of atypical squamous cells of undetermined significance: an analysis on the basis of histologic diagnoses. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 182:885-890.

WILLIAMS M.L., RIMM D.L., PEDIGO M.A. & FRABLE W.J., 1997. Atypical squamous cells of undetermined significance: correlative histologic and follow-up studies from an academic medical center. *Diagnostic Cytopathology*, 16:1-7.

WINKELSTEIN W., 1990. Smoking and cervical cancer: current status: a review. *American Journal of Epidemiology*, 131:945-957.

WRIGHT T.C. JR, ELLERBROCK T.V., CHIASSON M.A., VAN DEVANTER N. & SUN X.W., 1994. Cervical intraepithelial neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus: prevalence, risk factors, and validity of Papanicolaou smears. *New York Cervical Disease Study. Obstetrics and Gynecology*; 84:591-597.

WRIGHT T.C., SUN X.W. & KOULOS J., 1995. Comparison of management algorithms for the evaluation of women with low-grade cytologic abnormalities. *Obstetrics and Gynecology*, 85:202-210.

WRIGHT T.C. JR, COX J.T., MASSAD L.S., TWIGGS L.B. & WILKINSON E.J., 2001. Consensus Guidelines for the management of women with cervical

cytological abnormalities. The Journal of the American Medical Association, 287:2120-2129.

YANG M & ZACHARIAH S., 1997. ASCUS on cervical cytologic smears. Clinical significance. Journal of Reproductive Medicine, 42:329-331.

ZARDO L.M.G., FONSECA R.C.S.P. & SOARES M.C.G., 2002. In: II Jornada de Ginecologia Oncológica - INCA, Resumos, p. 16. Rio de Janeiro. Instituto Nacional do Câncer.

ANEXOS

ANEXO 1

FICHAS DE ANAMNESE

ANEXO 2

CLASSIFICAÇÃO DE ROMA

Anexo 2- CLASSIFICAÇÃO COLPOSCÓPICA DE ROMA (1990)

I. Achados colposcópicos normais

- Epitélio escamoso original
- Epitélio colunar
- Zona de transformação normal

II. Achados colposcópicos anormais

1. Dentro da zona de transformação

- Epitélio aceto-branco (plano, micropapilar ou microcircunvoluções)*
- Pontilhado*
- Mosaico*
- Leucoplasia*
- Zona iodo-negativa
- Vasos atípicos

2. Fora da zona de transformação (incluindo vagina)

- Epitélio aceto-branco (plano, micropapilar ou microcircunvoluções)*
- Pontilhado*
- Mosaico*
- Leucoplasia*
- Zona iodo-negativa
- Vasos atípicos

III. Achados colposcópicos sugestivos de câncer invasor

IV. Achados colposcópicos insatisfatórios

- Junção escamo-colunar não visível
- Inflamação intensa
- Atrofia intensa
- Cérvix não visível

V. Achados vários

- Superfície papilar não aceto-branca
- Condiloma exofítico
- Inflamação
- Atrofia
- Úlcera
- Outros achados

*Indicar alterações maiores e menores

ALTERAÇÕES MENORES

Epitélio aceto-branco

Pontilhado fino

Mosaico fino

Leucoplasia tênue

ALTERAÇÕES MAIORES

Epitélio aceto-branco espesso

Pontilhado espesso

Mosaico espesso

Leucoplasia espessa

Fonte: StafI & Wilbanks, 1991.