

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS

Heliamara Ferreira Maia Teles

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E LABORATORIAL DE MULHERES ATÉ 25 ANOS
COM DIAGNÓSTICO DE LESÃO PRECURSORA DO CÂNCER DE COLO
UTERINO ATENDIDAS EM SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM MANAUS

Manaus/AM
2020

HELIAMARA FERREIRA MAIA TELES

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E LABORATORIAL DE MULHERES ATÉ 25 ANOS
COM DIAGNÒSTICO DE LESÃO PRECURSORA DO CÂNCER DE COLO
UTERINO ATENDIDAS EM SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM MANAUS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Cirurgia – Mestrado Profissional da Universidade Federal do Amazonas, na área de concentração Inovação e Reengenharia Organizacional em Cirurgia como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em cirurgia.

Orientadora: Profa. Dra. Rosane Dias da Rosa

Coorientadora: Profa. Dra. Ione Rodrigues Brum

Manaus-AM
2020

Ficha Catalográfica

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

T269_p Teles, Heliamara Ferreira Maia
Perfil epidemiológico e laboratorial de mulheres até 25 anos com diagnóstico de lesão precursora do câncer de colo uterino atendidas em serviço de referência em Manaus. / Heliamara Ferreira Maia
Teles. 2019
38 f.: il.; 31 cm.

Orientadora: Rosane Dias da Rosa
Coorientadora: Ione Rodrigues Brum
Dissertação (Mestrado em Cirurgia). Universidade Federal do Amazonas.

1. Colpocitologia. 2. Rastreamento. 3. Colposcopia. 4. HPV. 5. Câncer cervical. I. Rosa, Rosane Dias da. II. Universidade Federal do Amazonas III. Título

CDD: 616.994

HELIAMARA FERREIRA MAIA TELES

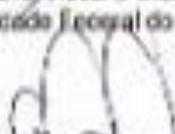
PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E LABORATORIAL DE MULHERES ATÉ 25 ANOS
COM DIAGNÓSTICO DE LESÃO PRECURSORA DO CÂNCER DE COLO
UTERINO ATENDIDAS EM SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM MANAUS

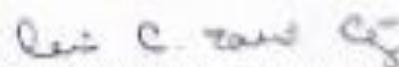
Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Cirurgia – Mestrado Profissional da Universidade Federal do Amazonas, na área de concentração Inovação e Responsabilidade Organizacional em Cirurgia como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Cirurgia.

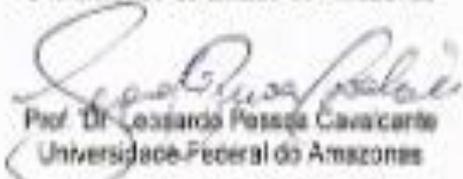
Aprovada em: 24/8/2020

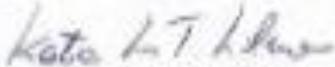
BANCA EXAMINADORA


Prof. Dra. Rosane Das da Rosa
Universidade Federal do Amazonas


Prof. Dr. Cláudio de Almeida Costa
Universidade Federal do Amazonas


Prof. Dra. Carolina Cruzicki Talhari Cortez
Universidade do Estado do Amazonas


Prof. Dr. Leonardo Pessoa Cavalcante
Universidade Federal do Amazonas


Prof. Dra. Katia Luz Torres Silva
Fundação Centro de Controle e Oncologia do Estado do Amazonas

À

Minha família, em especial meu esposo, pelo
apoio fundamental;

Minhas filhas Manuela e Milena, razão e fortaleza.

AGRADECIMENTOS

À Deus, que me traz coragem e sabedoria todos os dias para exercer minha profissão.

Aos meus pais, sempre firmes na tarefa de orientar e educar.

À Profa. Dra. Ione Rodrigues Brum pela paciência, orientação, responsabilidade na execução da pesquisa até o momento final e por ter acreditado no meu projeto.

Aos professores do PPGRACI Profa Dra Rosane Dias da Rosa pelo apoio como orientadora final e Prof. Dr. Ivan Tramuja da Costa e Silva, personagem ímpar desta casa.

Profa. Dra Elsa Gay, eterno exemplo de profissional e liderança, da Faculdade de Medicina da USP onde continuo a me atualizar.

Aos profissionais envolvidos no atendimento ambulatorial do serviço.

Aos colegas mestrandos do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia, pela cumplicidade e auxílio, em momentos importantes de estudo.

Às pacientes, razão pela qual aprendo a melhorar todos os dias, me trazendo os melhores resultados no que desempenho.

*Para alcançar seus objetivos, transforme
as inevitáveis falhas e dificuldades em
degraus para chegar onde deseja.*

Linda Frase

RESUMO

JUSTIFICATIVA: Segundo a *International Agency for Research on Cancer* para 2018, ocorreram 570.000 casos novos e 311.000 mortes por câncer de colo uterino em todo mundo, com percentual de 3,2% de todos os cânceres. No Brasil, para o triênio entre 2020-2022, o número de casos novos estimados é de 16.590, mostrando maior incidência na região norte, com 21,20/100.000 mulheres, sendo 33,08/100.000 a taxa estimada para o Amazonas. **OBJETIVO Geral:** O rastreamento é necessário para diagnosticar a lesão precursora, em tempo oportuno e definir a conduta ideal. **OBJETIVOS Específicos:** O diagnóstico dessas lesões exige estratégias organizadas para triagem da população alvo, propiciando o tratamento adequado para evitar casos novos da doença invasiva. Considerar novas adequações e revisões dos protocolos regionais atuais para o câncer de colo, pode ser uma estratégia para o rastreamento de mulheres abaixo de 25 anos, considerando-se uma população com lesões persistentes pelo Papilomavírus Humano, com necessidade de consulta e rastreamento regular. **MÉTODO:** Este trabalho, desenvolvido no Ambulatório Araújo Lima em Manaus, é retrospectivo transversal, com consulta aos prontuários. Analisou-se dados epidemiológicos, exames citológicos, colposcópicos e histopatológicos de pacientes atendidas no serviço de patologia do trato genital inferior em Manaus, entre 2014 e 2018. Um banco de dados foi criado, no programa Excel para inserção das variáveis epidemiológicas, ginecológicas, além dos resultados de exames citológicos, colposcópicos e histopatológicos que também foram tabulados. **RESULTADOS:** Observou-se que 60,5% de mulheres, com lesão intraepitelial de alto grau na citologia, tinham confirmação na histopatologia. O tratamento excisional ocorreu em 45,9% das pacientes. O total de 97,4% de peças excisadas tinham margens livres de lesão. **CONCLUSÕES:** Os dados da pesquisa propõem uma reflexão, sobre a cobertura ideal da triagem no Amazonas realizada em mulheres abaixo da idade de rastreamento, com fatores de risco que podem interferir na evolução da lesão. O consenso nacional propõe um rastreamento de base populacional, no entanto, os resultados nos remetem preocupação quando se considera particularidades da região norte, onde mulheres jovens com lesão precursora podem evoluir sem abordagem adequada e oportuna, outras nem conseguiriam chegar a um centro de saúde do interior do Estado.

Palavras-chave: Citologia; rastreamento; HSIL, papilomavírus humano; mulheres jovens.

ABSTRACT

BACKGROUND: According to the International Agency for Research on Cancer for 2018, there were 570,000 new cases and 311,000 deaths from cervical cancer worldwide, with a percentage of 3.2% of all cancers. In Brazil, for the three-year period between 2020-2022, the number of new cases estimated is 16,590, showing a higher incidence in the northern region, with 21.20 / 100,000 women, with 33.08 / 100,000 being the estimated rate for Amazonas. **OBJECTIVES General:** The screening of this neoplasm is necessary to diagnose a precursor lesion, in a timely manner and to define an ideal conduct. **OBJECTIVES Specifics:** The diagnosis of these injuries requires organized strategies to segment the target population, providing adequate treatment to prevent new cases of invasive diseases. Considering new adaptations and revisions of the current regional protocols for cervical cancer, may be a strategy for screening women below 25 years of age, considering a population with persistent human Papillomavirus lesions, in need of consultation and regular screening. **METHOD:** This work, developed at the Araújo Lima outpatient clinic in Manaus, is a cross-sectional retrospective, with consultation of medical records. Epidemiological data, cytological, colposcopic and histopathological exams of patients seen at the lower genital tract pathology service were analyzed in Manaus between 2014 and 2018. A database was created in the Excel program to insert socio-demographic and gynecological variables, in addition to the results of cytological, colposcopic and histopathological exams that were also tabulated. **RESULTS:** It was observed that 60.5% of women, with high-grade intraepithelial lesion in cytology, had confirmation in histopathology. Excisional treatment occurred in 45.9% of patients. A total of 97.4% of excised parts had injury-free margins. **CONCLUSIONS:** The research data propose a reflection on the ideal coverage of screening in Amazonas carried out in women below the age of screening, with risk factors that can interfere in the evolution of the injury. The national consensus proposes a population-based screening, however, the results are a cause for concern when considering the particularities of the northern region, where young women with precursor lesions could have evolved without an appropriate and timely approach, others would not even be able to reach a health center from the interior of the state.

Keywords: Cytology; screening; HSIL, human papillomavirus; young women.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Distribuição segundo os dados sociodemográficos e ginecológicos em relação a lesões precursoras em pacientes até 25 anos de idade atendidas em um centro de referência da cidade de Manaus – AM.....	22
Tabela 2	Distribuição segundo os dados ginecológicos e obstétricos além dos métodos contraceptivos por parte das pacientes até 25 anos de idade atendidas em um centro de referência da cidade de Manaus–AM.....	23
Tabela 3	Distribuição segundo os dados ginecológicos e métodos contraceptivos por parte das pacientes até 25 anos de idade atendidas em um centro de referência da cidade de Manaus – AM.....	24
Tabela 4	Distribuição segundo os dados ginecológicos em relação a lesões precursoras em pacientes até 25 anos de idade atendidas em um centro de referência da cidade de Manaus – AM	25
Tabela 5	Regressão logística das variáveis que apresentaram associação em relação a lesões precursoras em pacientes até 25 anos de idade atendidas em um centro de referência da cidade de Manaus – AM	26
Tabela 6	Distribuição segundo os dados dos métodos contraceptivos em relação a lesões precursoras em pacientes até 25 anos de idade atendidas em um centro de referência da cidade de Manaus – AM	26
Tabela 7	Distribuição segundo a citologia em relação as lesões precursoras em pacientes até 25 anos de idade atendidas em um centro de referência da cidade de Manaus – AM	27
Tabela 8	Distribuição segundo os resultados de exames das pacientes até 25 anos de idade atendidas em um centro de referência da cidade de Manaus – AM	28
Tabela 9	Distribuição segundo as margens cirúrgicas em relação as lesões precursoras em pacientes até 25 anos de idade atendidas em um centro de referência da cidade de Manaus – AM	29

LISTA DE SIGLAS

IARC	Agência Internacional de Pesquisa em Câncer
INCA	Instituto Nacional do Câncer
OMS	Organização Mundial de Saúde
HPV	Papiloma Vírus Humano
PNI	Plano Nacional de Imunização
FCECON	Fundação Centro de Oncologia do Amazonas
LIEAG	Lesão Intraepitelial Cervical Alto Grau
IST	Infecção Sexualmente Transmissível
JCE	Junção Escamocolunar
LCR	Região Longa de Controle
OPAS	Organização Pan-Americana
IFCPC	Federação Internacional de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia
PCCU	Programa Nacional de Combate ao Câncer de Colo Uterino
ABPTGIC	Associação Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia
LLETZ	<i>Leop Excision Of The Transformation Zone</i>
LEEP	Loop Electrosurgical Excision Procedure
CAF	Cirurgia de Alta Frequência
HUGV	Hospital Universitário Getúlio Vargas
SRC	Serviço de Referência em Colposcopia
CEP	Comitê de Ética e Pesquisa
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
PTGI	Patologia do Trato Genital Inferior
CDC	Centro de Prevenção e Controle de Doenças Norte-Americano
BD	Banco de Dados
DIU	Dispositivo Intra-Interino
SAME	Serviço de Arquivamento Médico e Estatístico
LIEBG	Lesão Intrapelial Escamosa de Baixo Grau
HSIL	Lesão Intrapelial Cervical de Alto Grau
EZT	Exérese Zona de Transformação
TGI	Trato Genital Inferior
SISCOLO	Sistema de Informação do Câncer de Colo de Útero
PM	Preservativo Masculino
MAC	<i>Media Acess Control</i>
ASCH	Células Escamosas Atípicas
HrHPV	Alto Risco HPV
NIC I	Neoplasia intraepitelial cervical de baixo grau
NIC II	Neoplasia intraepitelial de grau moderado
NIC III	Neoplasia intraepitelial cervical de alto grau

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
1.1 Justificativa	12
1.2 Objetivos	13
1.2.1 Geral	13
1.2.2 Específicos	13
2 REVISÃO DA LITERATURA	14
2.1 Anatomia e histologia do colo uterino	14
2.2 Alterações induzidas pelo HPV e evolução para lesão precursora do câncer cervical	14
2.3 Rastreamento do câncer de colo uterino	15
2.4 Tratamento das lesões precursoras	16
2.4.1 Colposcopia	16
2.4.2 Tratamento da lesão precursora por cirurgia de alta frequência	16
2.5 Controle e manejo após tratamento	17
3 MÉTODO	18
3.1 Tipo, local e intervalo do estudo	18
3.3 Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)	18
3.4 Características da amostra	18
3.5 Critérios de inclusão e exclusão	18
3.5.1 Inclusão	18
3.5.2 Exclusão	18
3.6 Tamanho da amostra	19
3.7 Análise estatística	19
3.8 Instrumento de coleta e armazenamento de dados	19
3.9 Procedimentos	20
3.9.1 Recrutamento	20
3.9.2 Seleção de pacientes	20
3.9.3 Processo operacional básico para seleção	20
4 RESULTADOS	21
5 DISCUSSÃO	29
6 CONCLUSÃO	33
REFERÊNCIAS	34

1 INTRODUÇÃO

A neoplasia cervical é uma das mais frequentes na população feminina mundial, segue sendo o quarto mais frequente. Segundo a *International Agency for Research on Cancer* (IARC) para 2018, houve 570.000 casos novos e 311.000 mortes entre as mulheres em todo mundo (IARC, 2019).

No Brasil, segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA) para 2018-2019, as taxas da neoplasia ainda se encontram altas, com mais de 16.000 casos novos da doença, apresentando taxas de mortalidade superiores a 6.000 casos. Quando se observam os números por região, destaca-se o Norte com taxas de morbimortalidades elevadas, sendo a estimativa de 25,62 da incidência por 100 mil mulheres.

O índice de cobertura para o rastreamento do câncer de colo no Brasil, ainda não foi alcançado e conforme a Organização Mundial de Saúde (OMS), preconiza-se taxas acima de 80%. Entre as regiões brasileiras, a região Norte apresenta menores taxas de adesão e índices elevados da doença. Segundo a IARC, deve-se realizar o rastreamento com objetivo de maximizar a detecção de casos de pré-câncer cervical (SIMMS, 2019).

Os programas de rastreamento vêm sendo discutidos sob vários aspectos, como a faixa etária em que deve se iniciar a prevenção, testes aplicados na triagem e o índice de cobertura das populações. Considera-se que protocolos e diretrizes são aplicados para países desenvolvidos, onde há possibilidade de um planejamento completo, desde o diagnóstico precoce e correto até o tratamento das lesões com recursos de alta qualidade, sendo limitadas, muitas vezes, essas modalidades de abordagens para países subdesenvolvidos (CHUANG et al., 2016).

Nas regiões Brasileiras, especificamente na região norte, o rastreamento preconizado é através do teste de citologia convencional aplicado a cada ano, em mulheres de 25 a 64 anos. Se dois exames consecutivos anuais estiverem normais, a triagem passa a ser feita a cada três anos. As diretrizes para diagnóstico e tratamento das lesões precursoras e do Câncer cervical, foram normatizadas em 2011 e atualizadas em 2016.

Dados mostram que apenas 20% das neoplasias invasivas estão sendo diagnosticadas em estágios iniciais, indicando uma baixa cobertura do exame na

população alvo e a baixa eficiência do rastreamento, sendo discutido extensivamente a importância de novos testes moleculares para melhor qualidade da triagem no Brasil. (FEBRASGO, 2017).

Especificamente os programas nacionais de rastreio e de imunização contribuem para a proteção das mulheres contra o câncer de colo uterino, entretanto vários fatores de risco, como a exposição persistente ao Papilomavírus humano (HPV), impactam e limitam diretamente as taxas de incidência da doença, podendo se modificar em determinadas regiões de um país. (PESOLA, 2018).

Hoje a prevenção primária no Brasil, está estabelecida pelo Programa nacional de Imunização (PNI) que preconiza vacinação para crianças em idade escolar, sendo necessárias duas doses da vacina quadrivalente, em intervalo de 6 meses (D0/D6), para as meninas entre 9-14 anos e meninos de 11-14 anos.

No Amazonas, maior estado da região norte, as taxas são altas de incidência e mortalidade do câncer de colo. O INCA (2016) confirmou o estado com maior taxa de casos novos. De acordo com o Instituto de Oncologia do Amazonas (FCECON), a capital do estado, Manaus apresenta taxa de incidência de 61/100000 mulheres, a maior da região.

Em 2010, Navarro *et al*, através de inquéritos domiciliares, destacou que alguns fatores podem corroborar para a ineficaz cobertura do rastreio, como o isolamento geográfico peculiar à região, dificuldades de acesso das ribeirinhas aos centros de saúde, além da demora para realização do diagnóstico e tratamento das lesões precursoras. (NAVARRO, 2010).

A dificuldade das mulheres ribeirinhas em realizar o rastreio em centros de referências, também foi claramente discutido no trabalho recente de Torres *et al* que avaliaram mulheres na cidade de Coari, submetidas ao rastreio cervical, realizando-se diagnóstico das lesões precursoras e câncer cervical, através da auto coleta, associada a testes moleculares aplicados à população alvo.

A lesão precursora do Câncer de colo ou lesão intraepitelial cervical de alto grau (LIEAG) é uma anormalidade da célula escamosa e está associada ao vírus HPV, adquirido através do contato íntimo ou relação sexual desprotegida. Esse processo de transformação e carcinogênese induzida pelos subtipos virais de alto risco, envolve uma variedade de mudanças em toda fisiologia do ciclo biológico celular do epitélio do colo. Muito importante entender o processo inicial e a instalação do câncer, bem como os fatores que podem influenciar, no intervalo de

tempo entre a detecção de uma infecção pelo Papilomavírus Humano no epitélio cervical e sua progressão. Este processo está associado às alterações genéticas envolvendo as proteínas oncogênicas e genes supressores de tumor. (BALASUBRAMANIAN, 2019).

De acordo com Frumovitz (2019), independentemente do tipo histológico, o câncer cervical e a lesão precursora, podem ser influenciados por fatores de riscos comuns, como parceiro sexual com doença prévia, parceiros múltiplos, paciente com história pregressa de infecção sexualmente transmissível (IST), doenças relacionadas à imunossupressão e uso por tempo prolongado de contraceptivos. Outros fatores genéticos e comportamentais, parecem também aumentar o risco de contrair o HPV (KHIEU, 2019).

As recomendações para tratamento das lesões são controversas. Há estudos que demonstram os benefícios de condutas baseadas em colposcopia, abordagem conhecida como “ver e tratar” (*See and Treat* em inglês), considerando a experiência do profissional para delimitar a área e realizar o tratamento excisional, por cirurgia de alta frequência, abreviando o tempo de espera das pacientes (CONG *et al.*, 2018).

1.1 Justificativa

O INCA atualizou em 2016 as diretrizes para o rastreamento, diagnóstico e tratamento de lesões precursoras e câncer cervical. As recomendações mantêm o rastreio somente com citologia convencional iniciada a partir de 25 anos. O Amazonas continua com taxas altas de casos novos, incidência e mortalidade do câncer de colo, portanto este arsenal leva a uma reflexão aprofundada sobre a forma de rastreio que o estado necessita, considerando as peculiaridades regionais, principalmente no grupo etário fora do intervalo de rastreio, onde já se observa presença do papilomavírus .

Mulheres jovens com lesão cervical vem sendo observada na prática clínica ambulatorial, o que torna imprescindíveis adequações para triagem cervical no Amazonas, com ênfase em estratégias, como abordagem precoce, incluindo mecanismos de retenção dessas pacientes com rigor, beneficiando uma população exposta aos sorotipos de alto risco do papilomavírus humano.

1.2 Objetivos

1.2.1 Geral

- Avaliar perfil epidemiológico das mulheres até 25 anos com anormalidades cervicais, atendidas no Ambulatório Araújo Lima.

1.2.2 Específicos

- Analisar e destacar as principais anormalidades cervicais nas citologias, colposcopias, histopatologias;

- Relacionar os fatores de risco em mulheres com LIEAG e correlacionar ao diagnóstico histopatológico;

- Avaliar os limites cirúrgicos das peças e a relação com diagnósticos de lesão precursora;

- Sugerir estratégias nos protocolos estaduais, sobre melhoria da prevenção primária e secundária bem como tratamento precoce da lesão intraepitelial cervical.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Anatomia e histologia do colo uterino

O colo uterino é a porção mais distal do útero, uma estrutura tubular servindo de comunicação entre a cavidade endometrial e a vagina. A porção superior é adjacente ao corpo e se inicia pelo orifício interno, comunicação para cavidade endometrial e a porção inferior se projeta para o conduto vaginal, através do orifício externo (BEREK & NOVAK, 2014).

O colo é composto por tecido conjuntivo, com uma lâmina escassa de músculo liso, enquanto o canal endocervical é composto de epitélio glandular e a porção inferior é recoberta por epitélio escamoso estratificado. A junção entre os dois epitélios se chama junção escamocolunar (JEC). A área de transição entre esses dois epitélios se chama zona de transformação (ZT), local de mudanças morfofuncionais, susceptíveis aos níveis transitórios de pH, fornecendo um ambiente favorável à ação do HPV (BARBER, 2019).

2.2 Alterações induzidas pelo HPV e evolução para lesão precursora do câncer cervical

Os vírus HPV'S são pequenos, possuem capsídeo viral formado pelas proteínas L1 e L2 e apresentam um DNA de cadeia dupla, além da região longa de controle (LCR). A LCR tem como função a replicação e transcrição, enquanto o genoma codifica as proteínas E1, E2, E4, E5, E6, E7, que podem ser expressas em citologias colhidas do colo útero, caso a paciente apresente infecção pelo vírus. (RAMIREZ *et al.*,2018).

As células cervicais são frequentemente expostas às infecções pelo vírus HPV, que adentra as células pelas áreas de traumas, células basais e áreas de processos metaplásicos, fatores que facilitam sua inoculação, necessitando de um intervalo de tempo para ocorrer a lesão. (MARTINS, 2005).

O processo de carcinogênese viral pode ocorrer, mas o HPV sozinho não consegue modificar o epitélio e desenvolver a lesão invasiva, havendo outros fatores que somados à ação viral, são modificadores desse processo, como idade, exposição crônica ao tabaco, número de parceiros sexuais, sexarca precoce,

infecções sexualmente transmissíveis e uso de contraceptivos. (JAISAMRARN *et al.*, 2013).

O vírus pode infectar mulheres de todas as idades, sendo as infecções transitórias muito frequentes em jovens ou adolescentes, havendo um tempo oportuno para instalação da doença precursora e invasiva. A lesão cervical de alto grau, pode acometer mulheres na idade reprodutiva e apresentar maior potencial de evolução para neoplasia invasiva (GRAHAM, 2017).

Para classificar e caracterizar os níveis de alteração celular foi criado uma terminologia em 1988 e foram padronizadas classificações para laudos citológicos, denominado Sistema Bethesda. A última classificação foi de 2014 e muitas modificações foram realizadas, no intuito de enquadrar os níveis de mudanças celulares, ocorridos no tecido cervical (CRUM, 2018).

2.3 Rastreamento do câncer de colo uterino

A citologia oncótica vem há muito tempo sendo aplicada na prevenção do câncer de colo uterino. Foi descoberta em 1927, na cidade de Bucareste, pelo cientista Aurel Babes, que observou alterações em células cervicais, com auxílio de um de fio de platina. No entanto, somente em 1928, foi atribuída a descoberta a George Papanicolau, na Conferência em Battle Creek. Em 1942, foram publicados estudos por Maurice Fremont Smith e Joe V. Meigs sobre as alterações citopatológicas do colo do útero (SCOTT, 2019).

Nos países desenvolvidos, as estratégias foram se fortalecendo e os números de casos de doença invasiva, declinaram na década de setenta. Nos EUA, a incidência anual e a taxa de mortalidade por câncer do colo do útero caíram pela metade em 1975. Em 2011, os Estados Unidos já apresentavam taxas de 2,3 mortes por 100.000 mulheres (RERUCHA, 2018).

Na Europa, novas Diretrizes foram estabelecidas em 1988 e desde então a incidência vem diminuindo em vários países europeus e de forma significativa na Inglaterra, cujo protocolo de 1988 foi modificado em 2005, com objetivo de alterar a faixa etária de rastreio (FOLEY *et al.*, 2011).

Em 1934, iniciavam-se no Brasil as primeiras observações sobre achados com citologia esfoliativa do raspado celular, intitulado “Novo método de diagnóstico precoce do câncer uterino”. As estratégias organizadas para a prevenção do câncer de colo, no Brasil, foram iniciadas em 1980 quando o Ministério da Saúde e a

organização pan-americana (OPAS), publicaram o “Manual de Normas e Procedimentos para o Controle do Câncer Cervical”. Após o lançamento do Manual, as primeiras orientações sobre qual idade iniciaria o rastreamento logo foram difundidas, definindo que mulheres entre 20 e 49 anos seriam convocadas para o rastreamento e essas repetiriam por dois anos a citologia. (INCA, 2012).

Em 2006, o INCA publicou as recomendações para profissionais de saúde de forma a auxiliar o diagnóstico das lesões precursoras, logo intituladas Diretrizes para Diagnóstico e Tratamento das Lesões Precursoras do Câncer de Colo Uterino, em 2011. Estudos baseados em evidências, discussões e reuniões entre especialistas, promoveram em 2016, no Rio de Janeiro, a qualificação para as ações de prevenção do Câncer de colo uterino, beneficiando mulheres entre 25 e 64 anos (INCA, 2016).

2.4 Tratamento das lesões precursoras

2.4.1 Colposcopia

Para diagnosticar as áreas com as alterações do epitélio cervical e definir a área a ser tratada, a colposcopia foi a técnica eleita desde 1925 por Hans Hilseman, para esta finalidade. Este exame permite a ampliação dos compartimentos do trato genital inferior, dinamizando a técnica com aplicação do ácido acético, permitindo visualização desde a vulva até o canal endocervical, além da região perianal. (MARTINS, 2005).

As características das células alteradas podem ser visualizadas e padronizadas em laudo descritivo. As adequações foram definidas pela Federação Internacional de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia (IFCPC) e pela Associação Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia (ABPTGIC), que discutiram as mudanças no Congresso Internacional em 2011, no Rio de Janeiro.

2.4.2 Tratamento da lesão precursora por cirurgia de alta frequência

As técnicas cirúrgicas aplicadas para tratar lesões precursoras do colo uterino foram iniciadas na década de setenta, quando René Cartier e Raoul Palmer ressecavam lesões cervicais com alças diatérmicas. Eram retirados fragmentos variados do colo, sem conservar o tecido, visto que ressecções mostravam modificações do tecido e danos térmicos (LIMA *et al.*, 2011).

Outras formas de excisar surgiram, aperfeiçoando a técnica inicial. Na Inglaterra, na década de oitenta, a cirurgia foi aperfeiçoada por Prendiville e Cullimore e denominou-se *Loop excision of the transformation zone* (LLETZ), em que se retirava a área afetada, sem causar danos térmicos como ocorriam nas técnicas iniciais. Nos EUA também utilizaram alças para as exérese e conizações, e foi chamada de *Loop electrosurgical excision procedure* (LEEP), que no Brasil, ficou conhecida como cirurgia de alta frequência (CAF). O objetivo da cirurgia de alta frequência é obter avaliação histopatológica, com preditores importantes para recidiva, como grau da lesão, margens cirúrgicas e a presença de comprometimento do tecido glandular, dados que servirão para orientar as condutas futuras (LIMA *et al.*, 2011).

Em 2012, uma grande pesquisa retrospectiva, avaliou mais de 12 mil mulheres com citologia e lesão intraepitelial de alto grau, entre 2012 e 2016. Observou-se maior segurança na técnica excisional (CAF) para avaliar lesões que se estendiam ao canal endocervical, incluindo HSIL e adenocarcinoma *in situ*, diagnósticos que não poderiam ser evidenciáveis ao exame colposcópico, pela biópsia à frio ou curetagem endocervical. A proposta sugere chances maiores de se encontrar lesão glandular além de um centímetro do canal (CONG *et al.*, 2018).

2.5 Controle e manejo após tratamento

O INCA, em 2016 atualizou as Diretrizes para o tratamento das mulheres com HSIL, Carcinoma microinvasor e definiu que todas as pacientes tratadas, com diagnóstico confirmado, através do histopatológico da peça excisada, devem ser acompanhadas com citologia e colposcopia por período de 2 anos, após os dois anos, assegurar citologia anual por cinco anos (INCA, 2016).

Um estudo recente, na Itália, observou 43 mulheres após os tratamentos para lesão cervical de alto grau sendo aplicados testes biomoleculares (DNA HPV/RNA HPV) que propiciariam melhor avaliação de doença ativa nas pacientes tratadas. Entendeu-se que um teste com forte especificidade (RNA/HPV) pode ter um valor maior para avaliar e estratificar riscos, durante o seguimento. Foi observado que os testes aplicados tiveram alta sensibilidade quando o objetivo é a avaliação de doença ativa e precoce. (TISI *et al.*, 2019).

3 MÉTODO

3.1 Tipo, local e intervalo do estudo

O Ambulatório Araújo Lima, anexo do Hospital Universitário Getúlio Vargas (HUGV) é o centro de referência em colposcopia (SRC), onde é realizado triagem, diagnóstico e tratamento das lesões precursoras nas pacientes encaminhadas das unidades de saúde.

Este estudo é retrospectivo e transversal, desenvolvido pelo pesquisador, responsável pela coleta e análise dos dados. O termo de anuência foi emitido pelo HUGV para o desenvolvimento da pesquisa. O intervalo considerado do estudo iniciou-se em dezembro de 2014 e se estendeu até janeiro de 2018.

3.3 Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)

Foi submetido ao CEP (24/09/2018) e posteriormente aprovado sob o Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) número 96523918.9.0000.5020 e parecer substanciado de aprovação número 2.913.488.

O termo de consentimento livre e esclarecido foi dispensado, porém foram encaminhadas justificativas contundentes, sendo estas acatadas pelo comitê.

3.4 Características da amostra

Prontuários de mulheres até 25 anos, atendidas no Serviço de PTGI do Ambulatório Araújo Lima, entre dezembro de 2014 e janeiro de 2018, apresentando diagnóstico prévio de lesão cervical. A seleção foi obtida pelos registros nos livros de controle de exames, do ambulatório de PTGI.

3.5 Critérios de inclusão e exclusão

3.5.1 Inclusão

3.5.1.1 Prontuários de mulheres até 25 anos completos, atendidas no ambulatório de PTGI, encaminhadas por alteração da inspeção visual, colposcopia ou exames citológicos e histopatológicos alterados, com diagnóstico prévio de lesão cervical.

3.5.2 Exclusão

3.5.2.1 Prontuários não encontrados ou extraviados que foram registrados somente no livro de registro ambulatorial;

3.5.2.2 Prontuários incompletos, sem registros de dados epidemiológicos, sociais ou qualquer dado relevante para análise, como resultados de exames diagnósticos.

3.6 Tamanho da amostra

Foram analisados todos os prontuários de pacientes até 25 anos de idade, atendidas no ambulatório de PTGI e colposcopia que apresentavam anormalidades nos exames de triagem cervical. Todas as mulheres extraídas da população atendida, foram submetidas à análise, sendo considerada a população de mulheres até 25 anos. O levantamento de dados foi caracterizado por um censo, portanto, o cálculo amostral não foi necessário.

3.7 Análise estatística

Os dados foram apresentados por meio de tabelas, onde se calculou as frequências absolutas simples e relativas para os dados categóricos. Na análise dos dados quantitativos, quando se aceitou a hipótese de normalidade por meio do teste de *Shapiro-Wilk*, foi calculada a média e o desvio-padrão, e quando rejeitada a hipótese de normalidade, foram calculadas mediana e os quartis $Q_1(25\%)$ e $Q_3(75\%)$.

Já na análise dos dados categóricos foi aplicado o teste do qui-quadrado de *Pearson* para correlacionar as variáveis, e o exato de *Fisher* para determinar a probabilidade exata de ocorrência das frequências observadas dos dados discretos. Na análise dos dados categorizados em relação aos casos foi aplicado ainda o *odds ratio* (OR) e aplicada análise multivariada por meio da regressão logística.

O *software* utilizado na análise dos dados foi o programa Epi Info versão 7.2.3.1 para windows que é desenvolvido e distribuído gratuitamente pelo Centro de Prevenção e Controle de Doenças Norte-Americano (CDC) (www.cdc.gov/epiinfo) e o nível de significância fixado nos testes estatísticos foi de 5%.

3.8 Instrumento de coleta e armazenamento de dados

Foi estruturado um banco de dados (BD) virtual no programa Excel 2013 com objetivo de inserir os dados colhidos para pesquisa. Foram categorizados os seguintes dados:

- a) Idade: paciente abaixo de 25 anos completos;
- b) Procedência: capital ou interior

- c) Menarca: idade da primeira menstruação;
- d) Sexarca: primeira relação sexual;
- e) Método contraceptivo: incluiu-se os hormonais (oral ou injetável), de barreira (preservativo), dispositivos intra-uterino (DIU);
- f) Parceiros sexuais: quantidade de parceiros sexuais;
- g) Variáveis obstétricas: números de gestações, partos e abortamentos;
- h) Variáveis sócio demográficas: vícios (tabagismo, álcool, drogas) e procedência;
- i) Resultados dos exames laboratoriais: colpocitologia oncótica convencional, colposcopia e histopatológico;
- j) Tipo de tratamento: se biópsia à frio e excisional por exérese da zona de transformação anormal ou seguimento citológico;
- k) Margens da peça: limites livres ou comprometidos.

3.9 Procedimentos

3.9.1 Recrutamento

Depois de realizados os atendimentos, os prontuários eram encaminhados para o Serviço de Arquivamento Médico e Estatístico (SAME). Todos os atendimentos eram armazenados em livros de registros, bem como os exames alterados apresentados pelas pacientes. Desta forma o recrutamento era feito através de solicitação dos livros de registros da triagem e de registros de exames alterados, partindo para análise dos prontuários.

3.9.2 Seleção de pacientes

Separou-se prontuários das pacientes com os critérios da pesquisa. As informações de prontuários e os dados registrados no livro de controle do serviço, foram extraídos e enviados para o banco de dados.

3.9.3 Processo operacional básico para seleção

O pesquisador realizou a inserção das variáveis coletadas no banco de dados no *Microsoft Excel 2013*.

4 RESULTADOS

Foram recrutados 93 prontuários de mulheres até 25 anos, submetidas à rastreio (caracterizado como oportunístico) para o Câncer de colo uterino, atendidas entre dezembro de 2014 e janeiro de 2018, sendo extintos da pesquisa 08 prontuários por não preencherem os critérios, restando apenas 85 que foram os instrumentos da pesquisa. Alguns fatores operacionais e de demanda nos atendimentos na unidade foram limitantes para se alcançar o n esperado.

A análise compreendeu variáveis epidemiológicas, ginecológicas, obstétricas e laboratoriais.

Dentre as variáveis epidemiológicas, observou-se 52% dos casos de mulheres com anormalidades no histopatológico que tinham idade igual ou maior que 20 anos. Um percentual de 85% de mulheres considerou sua raça como parda. Outras variáveis como vícios e procedência foram analisadas e apresentadas na tabela 1. Quando aplicado o teste do Qui quadrado, observou-se nível de significância entre os casos (lesão precursora) e procedência informada pelas pacientes destacadas abaixo, em o que percentil foi de 0,006.

Tabela 1. Distribuição segundo os dados epidemiológicos em relação a lesões precursoras em pacientes até 25 anos de idade atendidas em um centro de referência da cidade de Manaus – AM. (n=85)

Variáveis	Lesões precursoras				OR	p
	Sim		Não			
	f _i	%	f _i	%		
Idade					1,52	0,505*
≥ 20	38	52,0	35	48,0	73	
< 20	5	41,7	7	58,3	12	
Raça/Cor					0,78	0,669*
Parda/Negra	31	50,8	30	49,2	61	
Branca	8	57,1	6	42,9	14	
Procedência					4,19	0,006*
Manaus	37	59,7	25	40,3	62	
Interior	6	26,1	17	73,9	23	
Etilismo social					1,31	0,715**
Sim	4	44,4	5	55,6	9	
Não	19	38,0	31	62,0	50	

f_i = frequência absoluta simples; OR = odds ratio; * Teste do qui-quadrado; ** Teste exato de Fisher
Valor de p em negrito indica associação estatística ao nível de 5% de significância.

Fonte: O autor

Importante uma ressalva, para entender o percentual maior de mulheres procedentes da capital, foi a avaliação dos dados de endereço, onde se verificou que uma paciente havia registrado dois endereços, entretanto o que permanecia era de onde estava hospedada na capital.

A tabela 2 mostra variáveis que representam os antecedentes ginecológicos de mulheres jovens com alteração nos exames diagnósticos, atendidas no serviço de referência na capital. Foram analisadas médias da menarca e sexarca e mediana para variável número de parceiros. Outra análise das medidas de dispersão, desvio-padrão, somente foi aplicada à menarca e sexarca.

Tabela 2. Distribuição segundo os dados ginecológicos e obstétricos por parte das pacientes até 25 anos de idade atendidas em um centro de referência da cidade de Manaus – AM.(n=85)

Variáveis (n = 85)	f _i *	%
Menarca (anos)		
≤ 12	45	52,9
> 12	40	47,1
Média ± Dp	12,6 ± 1,3	
Amplitude	10 - 16	
Sexarca (anos)		
≤ 15	57	67,1
> 15	28	32,9
Média ± Dp	14,9 ± 1,6	
Amplitude	12 - 19	
Número de parceiros		
≤ 3	41	48,2
> 3	44	51,8
Q ₁ – Mediana – Q ₃	3,0 – 4,0 – 5,0	
Amplitude	1 - 30	
Número de gestações		
0	32	37,6
1 a 4	53	62,4
Número de partos		
0	48	56,5
1 a 4	37	43,5
Número de abortos		
0	65	76,5
1 a 2	20	23,5

*f₁: frequência absoluta simples

Fonte: O autor

Foram analisadas médias da menarca e sexarca e mediana para variável número de parceiros. Outra análise das medidas de dispersão, desvio-padrão, somente foi aplicada à menarca e sexarca.

A tabela três destaca os métodos referidos e as frequências, com percentual maior para mulheres que referiram usar preservativo como método de proteção. Importante analisar que todas que referiram usar a proteção apresentaram lesão cervical.

Tabela 3. Distribuição segundo os métodos contraceptivos por parte das pacientes até 25 anos de idade atendidas em um centro de referência da cidade de Manaus – AM. (n=85)

Variáveis	f _i *	%
Método contraceptivo		
Contraceptivo oral combinado	24	28,2
Contraceptivo injetável	9	10,6
Preservativo masculino	40	47,1
Nenhum	12	14,1

*f_i = frequência absoluta simples

Dp = desvio-padrão; Q_i = quartis.

Fonte: O autor

Abaixo, observa-se a análise das variáveis ginecológicas aplicando-se o *Odds ratio* para analisar relação existente entre casos e o número de parceiros sexuais registrados nos prontuários.

Também se pode observar na Tabela 4 que houve associação entre a multiparidade e lesão de alto grau (casos). Observou-se percentil menor < 0,001 quando se relacionou múltiparas com lesão precursora e mulheres sem lesão. Destacou-se ainda variável número de parceiros e mulheres com lesão, estando o p igual a 0,013, considerando-se nível de significância de 5%.

Tabela 4. Distribuição segundo os dados ginecológicos em relação a lesões precursoras em pacientes até 25 anos de idade atendidas em um centro de referência da cidade de Manaus – AM.(n=85)

Variáveis	Lesões precursoras				Total	OR	p
	Sim		Não				
	f _i	%	f _i	%			
Menarca (anos)						1,26	0,591*
≤ 12	24	53,	21	46,7	45		
> 12	19	47,	21	52,5	40		
Sexarca (anos)						1,59	0,318*
≤ 15	31	54,	26	45,6	57		
> 15	12	42,	16	57,1	28		
Número de parceiros						3,03	0,013**
> 3	28	63,	16	36,4	44		
≤ 3	15	36,	26	63,4	41		
Número de gestações						2,35	0,061*
1 a 4	31	58,	22	41,5	53		
0	12	37,	20	62,5	32		
Número de partos						6,84	<0,001***
1 a 4	28	75,7	9	24,3	37		
0	15	31,2	33	68,8	48		
Número de abortos						0,97	0,952***
1 a 2	10	50,0	10	50,0	20		
0	33	50,8	32	49,2	65		

*f_i = frequência absoluta simples; **OR = odds ratio; *** Teste do qui-quadrado.

Valor de p em negrito itálico indica associação estatística ao nível de 5% de significância.

Fonte: O autor

A tabela cinco mostra a análise multivariada, sendo aplicada regressão logística, analisando-se OR como medida de associação. Na tabela abaixo, verifica-se que há associação entre as pacientes com lesão precursora (casos) e as que tiverem múltiplos parceiros sexuais. Mulheres multíparas (até 4 filhos) tiveram associação maior com lesão precursora.

Tabela 5. Lesões precursoras em pacientes até 25 anos de idade atendidas em um centro de referência da cidade de Manaus – AM. (n=85)

Variáveis	*OR	*IC(95%)		***r	p
Idade (≥20/<20)	1,71	0,43	6,77	0,53	0,447
Procedência (Manaus/Interior)	2,52	0,72	8,89	0,93	0,150
Número de parceiros (>3/≤3)	3,97	1,23	12,78	1,38	0,021
Número de partos (1 a 4/0)	9,03	2,87	28,48	2,20	<0,001
Constante	*	*	*	-2,76	0,0027

*OR = odds ratio; **IC95% = Intervalo de Confiança ao nível e 95% para o OR; ***r = regressão logística

Fonte: O autor

Também houve análise da variável, métodos contraceptivos e quais foram utilizados pela população alvo. Sendo confirmado 55% de mulheres que apresentavam lesão precursora (peça com lesão de alto grau), não usavam método algum para proteção de infecção sexualmente transmissível durante o coito ou para evitar gravidez. Dos casos confirmados, encontrou-se 87,5% que usou método contraceptivo combinado.

Tabela 6. Distribuição segundo os dados dos métodos contraceptivos em relação a lesões precursoras em pacientes até 25 anos de idade atendidas em um centro de referência da cidade de Manaus – AM.(n=85)

Método contraceptivo	Lesões precursoras				Total
	Sim		Não		
		%	f _i	%	
Contraceptivo oral combinado	13	54,2	11	45,8	24
Contraceptivo injetável	3	33,3	6	66,7	9
Preservativo masculino	5	41,7	7	58,3	12
Nenhum	22	55,0	18	45,0	40
Total	43	50,6	42	49,4	85

*f_i = frequência absoluta simples
p = 0,596 (Teste do qui-quadrado)

Fonte: O autor

Todas as pacientes (85) apresentaram exames ou testes laboratoriais de citologia, colposcopia e histopatologia, e todos foram catalogados para avaliação. A distribuição da frequência de mulheres com resultado de citologia alterada está representada na tabela 7. Destacou-se nas mulheres jovens que foram encaminhadas com anormalidades cervicais, uma frequência de 60,5% de pacientes com lesão intraepitelial cervical de alto grau, confirmadas pelo diagnóstico citológico. As demais anormalidades tiveram frequência de 39,5 %, com destaque para atipias em células escamosas não podendo excluir alto grau

Tabela 7. Distribuição segundo a citologia em relação as lesões precursoras em pacientes até 25 anos de idade atendidas em um centro de referência da cidade de Manaus – AM.

Citologia	Lesões precursoras				Total
	Sim		Não		
	f _i	%	f _i	%	
ASC-H	9	20,9	13	31,0	22
ASC-US	2	4,6	5	11,9	7
LIEAG	26	60,5	13	31,0	39
LIEBG	6	14,0	11	26,1	17
Total	43	50,6	42	49,4	85

*f_i = frequência absoluta simples
 p = 0,050 (Teste do Qui-quadrado);
 Fonte: O autor

Dos laudos citológicos avaliados foram confirmados 60,5% de casos com LIEAG e taxa de 45,9% com exame histopatológico confirmando lesão precursora após terem realizado procedimento diagnóstico. A mesma frequência (45,9%) para pacientes com conduta expectante, ou seja, o exame de colposcopia definiu a conduta e as pacientes não seguiram para procedimento excisional.

Não houve caso de mulheres até 25 anos apresentando câncer cervical por nenhum dos exames diagnósticos. Houve uma paciente com diagnóstico histopatológico de HPV na vulva e em cérvix.

Tabela 8. Distribuição segundo os resultados de exames das pacientes até 25 anos de idade atendidas em um centro de referência da cidade de Manaus – AM.

Variáveis (n = 85)		%
Histopatológico		
Carcinoma <i>in situ</i> de vulva	1	1,2
Condilomatose	3	3,5
NIC I	3	3,5
NIC II	3	3,5
NIC III	31	36,5
NIC III com extensão glandular	5	5,9
NR (não se submeteu à tratamento)	39	45,9
Citologia		
ASC-H	22	25,9
ASC-US	7	8,2
LIEAG	39	45,9
LIEBG	17	20,0
Colposcopia		
Carcinoma micro invasor	1	1,2
Condiloma acuminado	1	1,2
Condiloma cervical	1	1,2
Condilomatose	3	3,5
Ectopia	4	4,7
Endocervicite	2	2,4
Endocervicite e LIEAG	1	1,2
Sugestivo de LIEAG	15	17,6
Sugestivo de LIEBG	38	44,7
Sem alterações	19	22,4

*f_i = frequência absoluta simples; f_i = frequência absoluta simples; p = 0,050 (Teste do Qui-quadrado)
 Fonte: O autor

Dois grupos de mulheres jovens apresentaram indicação absoluta de serem encaminhadas para colposcopia em serviço especializado. Estas apresentaram atipias em células escamosas de significado indeterminado e com lesão intraepitelial de alto grau na citologia. Observou-se ainda a variedade de características dos achados colposcópicos. Muitos com grau semelhante de alteração, porém foram categorizados diferentes, conforme mostra a tabela 6.

Dentre as variáveis relacionadas ao procedimento realizado (biópsia ou exérese/conização), verificou-se um total de 40 pacientes com peças avaliadas e

encaminhadas à análise histopatológica. Do total de peças submetidas à avaliação histopatológica e catalogadas nos livros de registros e prontuários, foram avaliadas frequências absolutas e relativas em relação aos casos (sim).

A tabela 9 separa as frequências das variáveis margens livres e margens comprometidas, destacando-se um percentual significativo de peças com margens livres (97,5%).

Tabela 9. Distribuição segundo as margens cirúrgicas em relação as lesões precursoras em pacientes até 25 anos de idade atendidas em um centro de referência da cidade de Manaus – AM.

Margens cirúrgicas	Lesões precursoras				Total
	Sim		Não		
	f _i *	%	f _i	%	
Carcinoma <i>in situ</i> da vulva	-	-	1	100,0	1
Margens comprometidas	1	2,6	-	-	1
Margens livres	38	97,4	-	-	38
Total	39	97,5	1	2,5	40

*f_i = frequência absoluta simples.

Fonte: O autor.

Neste caso, não é possível aplicar a estatística de teste devido as restrições do qui-quadrado (VIEIRA, 2004).

5 DISCUSSÃO

O rastreo do câncer cervical nas regiões brasileiras, preconiza citologia convencional em mulheres maiores de 25 anos, concordante com os principais consensos mundiais (INCA, 2016). Neste estudo, foram avaliadas pacientes com anormalidades nos exames clínicos e laboratoriais, caracterizando-se uma triagem oportunística, onde mulheres na faixa etária abaixo do preconizado, foram submetidas à citologia ou outro diagnóstico realizado para o rastreo cervical.

De fato, os dados mostraram triagem discordante das diretrizes nacionais, tendo sido necessária abordagem estratégica e segura para o tratamento de 40 mulheres confirmadas com lesão precursora, que poderiam evoluir para lesão invasiva. Talvez esse arsenal do rastreo oncológico no Estado aponte a necessidade de reorganização do fluxograma para triagem regional, com ênfase na prevenção primária onde diminuiria, indiscutivelmente os casos.

Até agora não se têm estudos aprofundados sobre lesão cervical em mulheres jovens, com ênfase em diagnóstico histopatológico ou através de testes moleculares, na Região Norte. Houve um estudo retrospectivo avaliando-se apenas citologias de pacientes abaixo da idade de rastreo, em São Paulo, mostrando predomínio dos achados citológicos como LIEBG, nos três grupos do estudo: adolescentes (10-19 anos), pacientes jovens (20-24 anos) e as mulheres adultas.

Um total aproximado de 177 mil exames foram avaliados, de uma grande amostra, conseguindo confirmar muitas citologias alteradas em mulheres adolescentes e jovens, entretanto as lesões precursoras não foram frequentes nas pacientes abaixo de 25 anos. (HENRIQUE, 2017). Os autores consideraram citologia como diagnóstico de triagem, neste estudo em Manaus analisou-se além da citologia e colposcopia, obteve-se análise do diagnóstico final através das peças excisadas. Encontrou-se 45,9% de lesões intraepiteliais cervicais de alto grau em peças excisadas, de adolescentes e jovens.

Foi publicado um estudo em área indígena no Xingu, avaliando-se um grupo de mulheres submetidas à triagem nos extremos de idade, jovens e pós menopausadas que não estariam dentro da idade de rastreo. Speck *et al* verificaram taxas de jovens entre 12 e 24 anos com citologias alteradas. Neste estudo do Amazonas, com mulheres até 25 anos, houve semelhança nos resultados, onde se

avaliou 41,7% de pacientes abaixo de 20 anos, confirmadas com lesão cervical, sendo mais frequente a faixa etária entre 20 e 25 anos.

Comparando os resultados obtidos nos dois estudos a pesquisa no centro-oeste apresentou baixa frequência de lesão precursora (3 casos) e nenhuma invasiva, sendo divergente de nossos dados no que concerne ao diagnóstico, como discutidos acima. O pesquisador destacou necessidade de acompanhamento cauteloso para pacientes que apresentaram alteração de baixo grau ou atipias celulares de significado indeterminado, além de destacar limitações futuras para se realizar o seguimento destas jovens (área distante, difícil acesso), concluindo que o rastreio deve ser reconsiderado para essas faixas etárias e ratificando a proposta de nossa pesquisa.

Encontrou-se forte associação nas variáveis, número de parceiros e número de partos relacionadas com lesão cervical de alto grau, obtendo-se nível de significância maior para mulheres multíparas com $p < 0,001$ e na avaliação do número de parceiros sexuais o percentil ficou em torno de 0,013. É destaque em vários estudos que a sexarca e número de parceiros podem ser influenciadores para instalação da doença precursora e invasiva.

Uma pesquisa no estado do Pará, onde 353 mulheres ribeirinhas submetidas à citologia e teste molecular (Hr HPV), apresentou algumas variáveis semelhantes a este trabalho. Considerou-se dentre a análise, sexarca e número de parceiros, sendo que das mulheres casadas (79%), em torno de 56,1% se relacionou com um parceiro sexual e 58,9% teve a sexarca com idade acima de quinze anos, por fim se concluiu que mulheres com um parceiro sexual fixo tinham taxas de infecção pelo vírus três vezes menor, dado que se confirmou entre os casos estudados nesta pesquisa.. (DUARTE et al., 2017).

Outro grande estudo observacional realizado em Shangai, com dez mil mulheres, associando os fatores de risco relacionados com vírus HPV, observou-se frequência maior de LIEAG em mulheres com sexarca precoce. (ZHANG et al., 2013). A Frequência encontrada em mulheres com sexarca abaixo de 15 anos foi de 57%, sendo a associação fraca e percentil discordante na análise desta população.

Confirmou-se lesão intraepitelial cervical de alto grau tanto na citologia como na colposcopia e histopatologia, descritas na tabela 7 e 8. O predomínio de lesão precursora confirmadas em peças submetidas ao estudo histopatológico, destaca que os índices foram superiores em relação aos demais estudos transversais.

Obviamente que ao estabelecer melhorias no rastreio e na prevenção primária pode-se obter caminhos promissores. Essas estratégias foram destaques na pesquisa do México, onde se analisou o número de tratamentos excisionais entre 2007 e 2011 em mulheres jovens. Durante a pesquisa, medidas foram consideradas para melhorar abordagem na triagem. Observou-se diminuição significativa nas condutas cirúrgicas e queda dos procedimentos cirúrgicos em anos subsequentes, principalmente em pacientes entre 15 e 24 anos, sugerindo tratamento conservador como escolha para as anormalidades avaliadas na triagem cervical da população jovem. (KINNEY et al., 2015).

Apesar dessas evidências em considerar tratamento conservador, em pacientes fora da idade de rastreio, os números mostraram a importância do “ver e tratar” em 40 mulheres amazonenses beneficiadas com o tratamento excisional em tempo oportuno. A modalidade de tratamento estabelecida no Ambulatório Araújo Lima já é bem aplicada no mundo inteiro, para o tratamento das lesões precursoras. Castle (2017) destacou em seu estudo com pacientes indicadas para tratamento excisional, a necessidade de protocolos seguros, treinamento especializado e experiência da equipe.

Considerando que 27% de pacientes atendidas no ambulatório, eram procedentes do interior do estado, já se torna importante definir conduta oportuna. Embora se saiba que muitas mulheres informam no atendimento inicial, o endereço de parentes residentes na capital, dados descritos nas informações do cadastro, mostraram dois endereços cadastrados no serviço (origem e procedência). Definir tratamento em tempo hábil para pacientes do interior pode evitar desistência das consultas posteriores, pois muitas moram em municípios distantes da capital, sem o mínimo de recursos e muitas dependentes do transporte fluvial que requer dias para chegar à capital. Essa geografia do estado e fator demográfico podem influenciar no diagnóstico precoce, momento ideal para tratar e seguimento nos casos de doença invasiva.

Do total de mulheres abordadas, observou-se que 47% foi submetida a tratamento excisional, CAF ou conização, todos descritos em prontuário. Além de abordagem oportuna, menor tempo para o tratamento e tempo mínimo para internação. Cho em 2009 mostrou benefício da CAF em pacientes com lesão cervical, que tiveram oportunidade de tratamento em duas visitas ambulatoriais

apenas, evitando aumento de custos para as mesmas retornarem e evitando desistência para tratamento.

Encontrou-se 97,2% de peças com margens livres de lesão, descritas nos laudos histopatológicos. Uma paciente apresentou margem comprometida. Apesar deste estudo apresentar limitação por conta da característica da amostra censitária, por critérios de inclusão não preenchidos, organização do SAME que influencia na elaboração e coleta dos dados secundários, os achados são animadores do ponto de vista de seguimento, principalmente se a paciente residir em áreas distantes e que apresentem dificuldades para retornar. Estas terão menos chances de evoluir com doença invasiva, considerando lesão excisada e suas margens livres de doença.

Outro estudo relacionado à tratamento excisional, mostrou através de uma metanálise, 44.446 mulheres submetidas à CAF e identificou que há falha de 7%, taxa pequena para esses tratamentos e a excisão incompleta pode ocorrer em 25 % dos casos. Esse levantamento confirmou os mesmos dados que foram catalogados há 10 anos, em estudos primários (ARBYN et al., 2017).

6 CONCLUSÃO

Os resultados mostraram que a população submetida à triagem cervical, teve rastreamento oportunístico. Entretanto, houve coerência ao se definir tratamento para mulheres com diagnóstico de lesão precursora. Embora as evidências afirmem que a evolução e permanência do HPV em pacientes jovens seja transitória, para este grupo estudado seria necessária abordagem vigilante, cobertura eficaz da imunização e adequação do diagnóstico cervical para população jovem.

Os dados observados de lesões cervicais, tratadas e com margens livres foram promissores, mostrando acertos no ver e tratar. Estudos como ensaios clínicos multicêntricos no estado, poderiam embasar melhor as diretrizes e reafirmar estes achados, considerando-se que mudanças no protocolo nacional são baseadas em grandes casuísticas.

É relevante considerar as particularidades da população regional e a prevenção primária, adequando um novo modelo de teste de triagem cervical preconizado pelo INCA, baseados no melhor controle de qualidade e que atinja as mulheres da capital e de regiões longínquas da Amazônia.

REFERÊNCIAS

- AMERICAN CANCER SOCIETY (ACS). **The American Cancer Society Guidelines for the Prevention and Early Detection of Cervical Cancer**. 2016. Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/cervical-cancer/prevention-and-early-detection/cervical-cancer-screening-guidelines.html>> Acesso em: 10 mar. 2019.
- ARBYN, M. *et al.* **Incomplete excision of cervical precancer as a predictor of treatment failure: a systematic review and meta-analysis**. *Lancet Oncol*, v. 18, n. 12, p. 1665-1679, 2017.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PATOLOGIA DO TRATO GENITAL INFERIOR E COLPOSCOPIA (ABPTGIC). **Roteiro para laudo colposcópico do colo, vagina e tratamento excisional do colo uterino**. 2018. Disponível em: <<http://colposcopia.org.br/wp-content/uploads/2018/05/roteiro-para-laudo-colposcópico-do-colo-editado-974592004.pdf>> Acesso em: 22 de mar. de 2019.
- BARBER, M. D.; PARK, A. J. **Surgical female pelvic anatomy**. Uptodate. 2019. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/surgical-female-pelvic-anatomy>> Acesso em: 26 de mar. de 2019.
- BARBOSA, I. R. *et al.* **Desigualdades regionais na mortalidade por câncer de colo de útero no Brasil: tendências e projeções até o ano 2030**. *Ciênc saúde coletiva*. Rio de Janeiro, v. 21, n. 1, p. 253-262, 2016.
- BEREK & NOVAK. **Tratado de Ginecologia**. 15. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2014.
- BRAZ, N. *et al.* **The acceptability of vaginal smear self-collection for screening for cervical cancer: a systematic review**. *Clinics*. São Paulo, v. 72, n. 9, p. 183-187, 2017.
- BUSSAB, W. O.; BOLFARINE, H. **Elementos de Amostragem**. São Paulo: Edgard Blucher, 2005.
- CANCER RESEARCH UK. **Impact of screening on cervical cancer incidence in England: a time trend analysis**. Pesola F, Sasieni P. *BMJ Open* 2019;9:e026292. doi:10.1136/bmjopen-2018-026292
- CASSEL, A.; BARCELLOS, R.; DA SILVA, C.; ALMEIDA, S.; ROSSETTI, M. **Association between human papillomavirus (HPV) DNA and micronuclei in normal cervical cytology**. *Genetics and Molecular Biology*. v. 37, n. 2, p. 360-363, 2014.
- CASTLE, P. E. *et al.* **Treatment of cervical intraepithelial lesions**. *Int J Gynaecol Obstet*, v. 138, p. 20-25, 2017.
- CASTRO, B. *et al.* **Rastreo do câncer do colo do útero: limites etários, periodicidade e exame ideal: revisão da evidência recente e comparação com o**

indicador de desempenho avaliado em Portugal. Ciênc Saúde Coletiva. Rio de Janeiro, v. 19, n. 4, p.1113-1122, 2014.

CHO, H.; KIM, J. H. **Treatment of the patients with abnormal cervical cytology: a "see-and-treat" versus three-step strategy.** J Gynecol Oncol, v. 20, n. 3, p. 164–168, 2009.

CHUANG, L. T. *et al.* **Management and Care of Women With Invasive Cervical Cancer: ASCO Resource-Stratified Clinical Practice Guideline.** J Clin Oncol, v. 34, n. 27, p. 3354-3355, 2016.

CONG, Q. *et al.* **A Large Retrospective Study of 12714 Cases of LEEP Conization Focusing on Cervical Cancer That Colposcopy-Directed Biopsy Failed to Detect.** BioMed Research International, v. 2018, 6 p., 2018.

CRUM, C. P.; HUH, W. K. **Cervical and vaginal cytology: Interpretation of results,** Uptodate. 2018. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/cervical-and-vaginal-cytology-interpretation-of-results-pap-test-report>> Acesso em: 25 de mar. de 2019.

DUARTE, D. V. *et al.* **Prevalence of Human Papillomavirus Infection and Cervical Cancer Screening among Riverside Women of the Brazilian Amazon.** Rev Bras Ginecol Obstet, v. 39, n. 7, 2017.

DUGGAN, B. D.; FELIX, J. C.; MUDERSPACH, L. *et al.* **Cold-knife conization versus conization by the loop electrosurgical excision procedure: A randomized, prospective study.** Am J Obstet Gynecol, v. 180, n. 2, p. 276-282, 1999.

ELMORE, S. **Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death.** Toxicol Pathol, v. 35, n. 4, p. 495-516, 2007.

FOLEY, G.; ALSTON, R.; GERACIL, M. *et al.* **Increasing rates of cervical cancer in young women in England: an analysis of national data 1982–2006.** British Journal of Cancer, v. 105, n. 1, p. 177 – 184, 2011.

FOXX *et al* **Cervical Cancer Screening and Follow-Up Procedures in Women Age 21 years Following new screening guidelines.** Journal of Adolescent Health 62, 170–175, 2018.

FRUMOVITZ, M. **Invasive cervical cancer: Epidemiology, risk factors, clinical manifestations, and diagnosis.** UpToDate. 2016. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/invasivecervicalcancerepidemiologyriskfactorsclinicalmanifestationsanddiagnosis?topicKey=ONC%2F3179&elap...> 1/16> Acesso em: 14 mar. 2019.

GATTEGNO, M. V. *et al.* **A cross-sectional survey of parental attitudes towards human papillomavirus vaccination exclusion categories in Brazil.** BMC International Health and Human Rights, v. 19, n. 6, 2019.

GRAHAM, S. V. **The human papillomavirus replication cycle, and its links to cancer progression: a comprehensive review.** *Clinical Science*, v. 131, n. 17, p. 2201-2221, 2017.

HENRIQUE, L. Q.; CAMPANER, A. B.; D'AVILA, F. S. **Cervical Cancer Screening of Adolescents Should Not Be Encouraged.** *J Low Genit Tract Dis*, v. 21, n. 1, p. 21-25, 2017.

IARC International Agency for Research on Cancer 2019. **The Global Cancer Observatory** - May, 2019.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **Manual de gestão da qualidade para laboratório de citopatologia.** Coordenação-Geral de Prevenção e Vigilância, Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede. Rio de Janeiro, 2012.

_____. **Câncer do Colo do Útero no Brasil: Estado da Arte.** *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 58, n. 3, p. 321-337, 2012. Editorial.

_____. **Diretrizes para o rastreamento do câncer do colo do útero.** Rio de Janeiro, 2016. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/sintese-de-resultados-comentarios.asp>> Acesso em: 23 jun. 2017.

_____. **Controle do Câncer do Colo do Útero: histórico das ações.** 2018. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/controlado-cancer-do-colo-do-uterio/historico-das-acoes>> Acesso em: 20 mai, 2019.

_____. **Estimativas.** 2018. Disponível em: <<http://www1.inca.gov.br/estimativa/2018/sintese-de-resultados-comentarios.asp>> Acesso em: 18 mai. 2019.

_____. **Sistema de Informação sobre Mortalidade, 2019.** Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>>. Acesso em: 29 nov. 2019.

JAISAMRARN, U. **Natural History of Progression of HPV Infection to Cervical Lesion or Clearance: Analysis of the Control Arm of the Large, Randomised PATRICIA Study.** November 2013. Volume 8.

KHIEU, M.; BUTLER, S. **Cancer, Squamous Cell, High Grade Squamous Intraepithelial Lesion (HSIL).** *StatPearls*, 2019. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430728>> Acesso em: 15 mar. 2019.

KINNEY, W. *et al.* **Cervical Excisional Treatment of Young Women: A Population-based Study.** *Gynecol Oncol*, v. 132, n. 3, p. 628–635, 2014.

LIMA, M. I. M.; LODI, C. T. C.; LIMA, S. A. *et al.* **Conização com cirurgia de alta frequência na neoplasia intraepitelial cervical: quando usar a alça de canal? Femina**, v. 39, n. 4, 2011.

MARTINS, N. V. Histórico. In: **Patologia do trato genital inferior: Colposcopia, cito-histopatologia, biologia molecular, CAF e Laser**. São Paulo: Roca, 2005. Cap 1, p. 28-29.

_____. In: **Patologia do trato genital inferior: Diagnóstico por imagem magnificada**. São Paulo: Roca, c. 38, p. 492, 2005.

MELO, W. A.; PELLOSO, S. M.; ALVARENGA, A. *et al.* **Fatores associados a alterações do exame citopatológico cérvico-uterino no Sul do Brasil**. Rev. Bras. Saúde Mater. Infant., Recife, n. 17, v. 4, p. 645-652, 2017.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS). **Guia Prático Sobre HPV: Guia de Perguntas e Respostas para Profissionais de Saúde**. Brasília, 2013. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//guia-pratico-hpv-2013.pdf>> Acesso em: 10 maio, 2019.

_____. **Avaliando as coberturas vacinais do calendário nacional de vacinação. 2017.** Disponível em: <http://portalquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/julho/28/2-c-coberturas-vaciniais-CIT-final_27jun2017-jptoledo.pdf> Acesso em: 15 mar., 2019.

_____. **Informe técnico da ampliação da oferta das vacinas papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) – vacina HPV quadrivalente e meningocócica C (conjugada)**. Brasília, 2018. Disponível em: <<http://portalquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/marco/14/Informe-T--cnico-HPV-MENINGITE.pdf>> Acesso em: 15 mar., 2019.

MONTEIRO, D. L. M.; TRAJANO, A. J. B.; SILVA, K. S.; RUSSOMANO, F. B. **Incidence of cervical intraepithelial lesions in a population of adolescents treated in public health services in Rio de Janeiro, Brazil**. Cad Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 25, n. 5, p. 1113-1122, 2009.

MORGAN, L. *et al.* **Cervical cancer in women under 25 years of age in Queensland, Australia: To What extent is the diagnosis made by screening cytology?** Aust N Z J Obstet Gynaecol, v. 57, p. 469-472, 2017.

NATIONAL CERVICAL SCREENING PROGRAMME (NCSP). **Clinical Practice Guidelines for Cervical Screening in New Zealand**. 2016. Disponível em: <<https://www.nsu.govt.nz/system/files/page/consultation-feedback-uupdated-clinical-practice-guidelines-cervical-screening-nz-aug17.pdf>> Acesso em 20 mar., 2019.

NAVARRO, C. *et al.* **Cobertura do rastreamento do câncer de colo de útero em região de alta incidência**. Rev Saúde Pública, Boa Vista, v. 49, n.17, 2015.

RAMIREZ, I. M.; GARCIA, A. C.; CONTRERAS-PAREDES, A.; ORTIZ-SANCHEZ, E.; CRUZ-GREGORIO, A.; LIZANO, M. **Review Regulation of Cellular Metabolism by High-Risk Human Papillomaviruses**. Int. J. Mol. Sci., v. 19, n. 7, 2018.

REBOLJ, M. *et al.* **Primary cervical screening with high risk human papillomavirus testing: observational study**. BMJ, v. 364, 2019.

RERUCHA, C. M.; CARO, R. J.; WHELLER, V. L. **Cervical Cancer Screening**. *Am Fam Physician*, v. 97, n. 7, p. 441-448, 2018.

SCOTT, J. R.; GABBE, S. **Clinical Obstetrics and Gynecology**. Lippincott Williams & Wilkins, 2019, v. 62.

SEGUERA, V. *et al.* **Identifying populations most susceptible to get benefit from broadening the scope for prevention of cervical cancer: Example from Uruguay**. *Papillomavirus Research*, v.5, p. 122–127, 2018.

SHANDRA, Devi Balasubramaniam, VENUGOPAL Balakrishnan, CHERN Ein Oon and GURJEET Kaur. **Key Molecular Events in Cervical Cancer Development**. *Medicina* 2019, 55, 384; doi:10.3390/medicina55070384.

SIMMS, K. T.; STEINBERG, J.; CARUANA, M.; SMITH, M. A.; LEW, J. *et al.* **Impact of scaled up human papillomavirus vaccination and cervical screening and the potential for global elimination of cervical cancer in 181 countries, 2020–99: a modelling study**. *The Lancet Oncology*, v. 20, n. 3, p. 394-407, 2019.

SMITH, H. J.; LEATH, C. A.; HUH, W. K.; ERICKSON, B. K. **See-and-treat for high-grade cytology: do young women have different rates of high-grade histology?** *J Low Genit Tract Dis*, v. 20, n. 3, p. 243–246, 2016.

SOMMACA, L. F.; FEDRIZZI, E. N.; BRUM, P. F. *et al.* **Avaliação da presença de neoplasia intraepitelial escamosa residual após conização pela cirurgia de alta frequência (CAF)**. *Arquivos Catarinenses de Medicina*, v. 34, n. 16, 2005.

SPECK, N. M. G. *et al.* **Cervical cancer screening in young and elderly women of the Xingu Indigenous Park: evaluation of the recommended screening age group in Brazil**. *Einstein*, v. 13, n. 1, p. 52-57, 2015.

TEIXEIRA, N. *et al.* **Prevalence and risk factors for cervical intraepithelial neoplasia among HIV-infected women**. *Braz J Infect Dis*, v. 16, n. 2, p. 164-169, 2012.

TISI, G.; GARGIULO, F.; GOZZINI, M. *et al.* **Role of HPV DNA, HPV mRNA and cytology in the follow-up of women treated for cervical dysplasia**. *APMIS*, v. 127, n. 4, p. 196-201, 2019.

TORRES, K. L. *et al.* **Self-sampling coupled to the detection of HPV 16 and 18 E6 protein: A promising option for detection of cervical malignancies in remote areas**. *PLOS ONE*, v. 13, n.7, 2018.

ZHANG, R. *et al.* **Risk factors for human papillomavirus infection in Shanghai suburbs: A population-based study with 10,000 women**. *J of Clin Virol*, n. 58, p. 144–148, 2013.