

UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE – UNESC

CURSO DE BIOMEDICINA

LAÍS BÚRIGO DA ROCHA

**ESTUDO COMPARATIVO ENTRE OS MÉTODOS DE CITOLOGIA
CONVENCIONAL E CITOLOGIA EM MEIO LÍQUIDO PARA
DIAGNOSTICAR AS LESÕES PRECOCES DO CÂNCER DE
COLO UTERINO EM UM LABORATÓRIO PRIVADO NO
MUNICÍPIO DE CRICIUMA**

CRICIÚMA

2016

LAÍS BURIGO DA ROCHA

**ESTUDO COMPARATIVO ENTRE OS MÉTODOS DE CITOLOGIA
CONVENCIONAL E CITOLOGIA EM MEIO LÍQUIDO PARA DIAGNOSTICAR AS
LESÕES PRECOSES DO CÂNCER DE COLO UTERINO EM UM LABORATÓRIO
PRIVADO NO MUNICÍPIO DE CRICIUMA**

Trabalho de Conclusão de Curso aprovado
pela Banca Examinadora para obtenção do
Grau de Bacharel no Curso de Biomedicina da
Universidade do Extremo Sul Catarinense,
UNESC.

Criciúma, Junho de 2016.

BANCA EXAMINADORA



Profa. Dra. VANESSA MORAES DE ANDRADE – UNESC – Orientadora



Profa. Esp. ANA DANIELA COUTINHO VIEIRA – UNESC



Profa. Dra. FLÁVIA KARINE RIGO – UNESC

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a minha família, principalmente ao meu pai João Luiz da Rocha, grande homem e profissional, o qual tenho o privilégio de ser aluna tanto na vida pessoal quanto na profissional e à minha mãe, Cristiane Búrigo, que sempre apoiou minhas decisões e me guiou para os melhores caminhos. Ao meu namorado, Benjamin Hamoy Jr, por acreditar no meu potencial e me dar forças nesta etapa tão importante de minha vida.

À maravilhosa equipe do Laboratório Rocha que sempre me recebeu tão bem e não mediu esforços para me ajudar na coleta dos dados deste trabalho.

E à minha orientadora, Vanessa Moraes de Andrade, e co-orientadora, Sandra Manenti, exemplos de mulheres e profissionais, as quais já me espelho para a minha futura vida profissional.

RESUMO

Tendo em vista que o Papilomavírus Humano (HPV) é o agente causador de uma das doenças mais frequentes na população sexualmente ativa e é o agente etiológico necessário para a ocorrência do câncer do colo uterino, o mesmo vem tornando-se uma ameaça à saúde pública. Assim, o estudo dessa doença é de extrema importância, bem como a forma de diagnosticá-la. **Metodologia:** Este trabalho trata de um estudo retrospectivo e comparativo de métodos citológicos (citologia convencional e citologia em meio líquido) para o diagnóstico precoce do câncer do colo uterino. O estudo foi elaborado a partir de dados sobre os exames citopatológicos e anatomopatológico do colo uterino registrados no Sistema de Serviços Médicos (SISCLÍNICA) de janeiro de 2011 a dezembro de 2015, num laboratório privado de Criciúma, SC. **Objetivo:** Comparar as técnicas de citologia convencional e citologia em meio líquido, quanto a sua sensibilidade no diagnóstico do câncer do colo uterino. **Conclusão:** A sensibilidade da citologia em meio líquido demonstrou um brando aumento quando comparada com a citologia convencional.

Palavras-chave: HPV; Citologia Convencional; Co em Meio Líquido; Câncer do colo do útero.

ABSTRACT

Given that the human papillomavirus (HPV) is a causative agent of one of the most frequent diseases in the sexually active population and is the etiologic agent necessary for the occurrence of cervical cancer, it is becoming a threat to public health. Thus, the study of this disease is extremely important, and how to diagnose it. **Methodology:** This study is a retrospective and comparative study of cytological methods (conventional cytology and liquid based cytology) for early diagnosis of cervical cancer. The study was drawn from data on cytopathology and pathology cervical registered in the Medical Service System (SISCLINICA) from January 2011 to December 2015, in a private laboratory in Criciúma, SC. **Objective:** To compare the sensitivity between conventional cytology and liquid based cytology techniques in the diagnosis of cervical cancer. **Conclusion:** The sensitivity of liquid based citology showed a mild increase compared with conventional cytology.

Keywords: HPV; Conventional cytology; Liquid Based Cytology; Cervical Cancer.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGUS - Células glandulares atípicas de significado indeterminado, do inglês
Atypical glandular cells

ASC - Lesões escamosas atípicas, do inglês atypical squamous cells

ASC-H - Lesões escamosas atípicas não se podendo excluir lesão intra-epitelial de alto grau, do inglês atypical squamous cells of undetermined significance when it is not possible to disregard high grade lesions

ASC-US - Lesões escamosas de significado indeterminado, do inglês atypical squamous cells of undetermined significance

CC - Citologia convencional

CH II - Captura híbrida 2

CML - Citologia em meio líquido

DNA - Ácido Desoxirribonucléico, do inglês Deoxyribonucleic acid

DST's - Doenças Sexualmente transmissíveis

FDA - Administração de alimentos e drogas, do inglês *Food and Drug Administration*

HIV - Vírus da Imunodeficiência Humana, do inglês Human Immunodeficiency Virus

HPV - Papilomavírus humano, do inglês Human Papiloma virus

HSIL - Lesão intra-epitelial de alto grau, do inglês high-grade squamous intraepithelial lesion

HSV-2 - Herpes simples tipo 2, do inglês Herpes simplex type 2

INCA - Instituto Nacional de Câncer

LIEAG - Lesão intraepitelial escamosa de alto grau

LIEBG - Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau

LSIL - Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau, do inglês low-grade squamous intraepithelial lesion

MS - Ministério da Saúde

NIC - Neoplasia intraepitelial cervical

OMS - Organização Mundial da Saúde

PCR - Reação em cadeia da polimerase, do inglês *Polymerase Chain Reaction*

SISCLINICA - Sistema de Serviços Médicos

SPSS - *Statistical Package for Social Science*

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| 1. INTRODUÇÃO | 9 |
| 2. OBJETIVOS | 15 |
| 2.1.1 Objetivo Geral | 15 |
| 3. MATERIAIS E MÉTODOS | 16 |
| 3.1. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS..... | 16 |
| 3.2. HIPÓTESES | 16 |
| 3.3. DESENHO DO ESTUDO..... | 16 |
| 3.4. VARIÁVEIS | 16 |
| 3.4.1. Dependentes | 16 |
| 3.4.2. Independentes..... | 16 |
| 3.5. LOCAL DO ESTUDO | 17 |
| 3.6. POPULAÇÃO EM ESTUDO | 17 |
| 3.6.1. Critério de inclusão | 17 |
| 3.6.2. Critério de exclusão..... | 17 |
| 3.7. AMOSTRA | 18 |
| 3.8. PROCEDIMENTOS | 18 |
| 3.9. LOGÍSTICA..... | 18 |
| 3.10. INSTRUMENTO DE COLETA | 19 |
| 3.11. ANÁLISE ESTATÍSTICA..... | 19 |
| 4. RESULTADOS | 21 |
| 5. DISCUSSÃO | 30 |
| 7. REFERÊNCIAS | 35 |
| ANEXO A – Instrumento de Coleta de Dados | 41 |
| ANEXO B – CARTA DE ACEITE | 42 |
| ANEXO C – TERMO DE CONFIDENCIALIDADE | 43 |
| ANEXO D – CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA | 44 |

1. INTRODUÇÃO

O câncer de colo de útero é bastante preocupante, pois é uma das neoplasias mais comuns em mulheres. Isso porque é o segundo câncer mais frequente na população feminina no mundo e estima-se que 270 mil mulheres morrem anualmente devido à doença (Organização Mundial da Saúde, 2013; AMERICO, 2015). No Brasil, ele é o terceiro mais incidente na população feminina (Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2015). Segundo o Ministério da Saúde (MS), num período de 10 anos, o número de mortes devido a este câncer aumentou 28,6%, passando de 4.091 óbitos, em 2002, para 5.264, em 2012 (AMERICO, 2015). Em Santa Catarina, o INCA, no ano de 2014, estimou uma taxa de 14,97 casos para cada 100 mil mulheres (INCA, 2014).

O papiloma vírus humano (HPV) é considerado uma causa necessária para o desenvolvimento do câncer de colo de útero (BOSCH et al., 2002), pois seu ácido desoxirribonucléico (DNA) tem sido identificado em até 99,7% dos cânceres cervicais em todo mundo (SELLORS et al., 2003). Ele está classificado na família *Papovaviridae*, gênero *Papillomavirus* (ROMANOS; SANTOS; MIRANDA, 2002). Sua partícula é pequena, com aproximadamente 50 a 60nm de diâmetro, apresentando simetria icosaédrica, além de não ter a presença de envelope lipídico. Seu genoma é composto por um DNA fita dupla circular, com oito mil pares de bases, enrolados numa proteína esférica chamada capsídeo, que é composto por 72 capsômeros (MUÑOZ et al., 2006).

Hoje em dia, mais de 100 tipos de HPV já foram caracterizados, sendo que um terço infectam células do trato genital feminino (ESPINOSA et al., 2009). Os tipos de HPV são classificados em dois grupos distintos em relação ao desenvolvimento do câncer de colo uterino. Os de alto risco oncogênico e os demais, de baixo risco oncogênico. Frise-se que o risco oncogênico do vírus está diretamente relacionado ao comportamento de seu genoma no núcleo da célula hospedeira (TROTIER; FRANCO, 2006; MUÑOZ et al., 2006).

Os tipos de HPV considerados de baixo risco oncogênico são representados principalmente pelos tipos 6, 11, 40, 42, 43, 54, 61, 70, 72, 81

(MUÑOZ et al., 2003). Eles tendem a manter o seu DNA íntegro, circular e episomal dentro da célula hospedeira e são responsáveis por lesões benignas, geralmente induzindo verrugas genitais, sendo que os principais causadores são o tipo 6 e 11 (TROTIER; FRANCO, 2006; LONGWORTH; LAIMINS, 2004).

Os HPVs de alto risco são: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68. A infecção persistente deste tipo viral está intimamente relacionada com o câncer de colo de útero. As fitas do DNA circular deles se abrem, sofrem deleções e interagem com o genoma da célula hospedeira. Por esse motivo, estes HPVs evoluem de lesões precursoras, chamadas de neoplasias intraepitelial cervical (NIC), para um câncer cervical (TROTIER; FRANCO, 2006).

O ciclo de vida do HPV, assim como seu mecanismo de ação sobre o ciclo da célula hospedeira, causa a transformação neoplásica e progressão das lesões precursoras do câncer de colo uterino (FERRAZ; SANTOS; DISCACCIATI, 2012). O colo uterino é sede inicial da infecção pelo vírus HPV. No epitélio que reveste o colo, o HPV penetra na mucosa devido a uma eventual microfissura, evento que coloca o vírus em contato direto com a camada basal das células epiteliais. Assim que se dá o contato do vírus HPV com uma das células, imediatamente ocorre uma interação com a mesma e, posteriormente, a liberação do DNA viral no seu interior. Na sequência, o DNA do vírus se introduz no núcleo da célula e se vale do equipamento bioquímico existente no local para se reproduzir. Aproximadamente 100 novas partículas virais são originadas (DOORBAR, 2005).

Enquanto a população viral mantiver o DNA como um anel fechado não haverá risco imediato, como é o caso dos HPVs de baixo risco oncogênico (LONGWORTH; LAIMINS, 2004). Porém, em alguns casos, determinados tipos de HPV podem sofrer alterações no seu DNA, ocorrendo uma deleção do gene controlador E2, mudando seu formato fechado para um formato aberto. Essa mudança é o primeiro passo no processo que leva ao câncer uterino, uma vez que facilita o mecanismo pelo qual o DNA viral incorpora-se no DNA das células. Em consequência da perda de função de E2, haverá um aumento da expressão dos genes E6 e E7 (SCHEURER; TORTOLERO; ADLER, 2005).

O HPV pode interferir no controle do ciclo e na apoptose pelos produtos de seus genes E6 e E7, os quais se ligam à p53, marcando-a para a degradação pelo proteassomo. A função da proteína p53 é manter as divisões celulares normais para que as novas células sejam cópias exatas da célula-mãe (KUMAR et al., 2010). Essa proteína consegue identificar um possível problema e corrigi-lo. No entanto, caso esse concerto não seja possível, ela conduz a célula à apoptose. Com a inativação da proteína p53 não há proteção da saúde celular, permitindo que as mutações sobrevivam. Assim, o HPV colabora para a multiplicação desenfreada das células mutantes, progredindo para um câncer (GANGULY; PARIHAR, 2009).

Embora o HPV seja uma causa necessária do câncer cervical, ele não é uma causa suficiente. Portanto, admite-se que outros fatores, em conjunto com o vírus, influenciem para a evolução da infecção cervical para a malignidade (CASRELLSAGUÉ; BOSCH; MUÑOZ, 2002). Dentre esses fatores, incluem-se: suscetibilidade individual, estado imunológico e nutricional, tabagismo, hormônios endógenos e exógenos, multiparidade, infecção por outros agentes sexualmente transmissíveis como o vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), *Chlamydia trachomatis* e vírus herpes simples tipo 2 (HSV-2), tipo do HPV, infecção por mais de um tipo de HPV, carga e integração viral (CASRELLSAGUÉ; BOSCH; MUÑOZ, 2002; FRANCO; STEBEN, 2007).

Existem algumas alterações citológicas, causadas pelo vírus HPV, cujas classificações são baseadas no sistema Bethesda. As NICs, por exemplo, são classificadas em três graus de magnitude. A NIC I corresponde à displasia leve e é considerada uma lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL ou LIEBG), NIC II equivalente à displasia moderada e NIC III abrange tanto displasia severa como carcinoma *in situ*, essas duas pertencem ao grupo das lesões intraepiteliais escamosas de alto grau (*HSIL ou LIEAG*) (VINCE et al., 2002, apud TULLIO et al., 2007; TROTTIER; FRANCO, 2006; SANTOS et al., 2003; MUÑOZ et al., 2006).

Outra classificação utilizada nos exames citopatológicos são as células escamosas atípicas (ASC), as quais foram subdividas em: células escamosas de significado indeterminado possivelmente não neoplásica (ASC-US) e lesões escamosas atípicas não podendo descartar lesão de alto grau

(ASC-H) (SOLOMON, 2002). Assim como as atípias glandulares, as quais são definidas pelas células glandulares atípicas de significado indeterminado (AGUS). Elas podem ser originadas da endocérvice ou qualquer outra fonte de epitélio glandular, apresentando alterações nucleares que ultrapassam os processos reparativos ou reacionais, porém não apresentam anaplasia característica dos adenocarcinomas (CAMPANER et al., 2007).

Dos tipos histológicos existentes de câncer do colo uterino 85 a 90% são casos de carcinoma de células escamosas e os adenocarcinomas representam 10 a 20% dos casos (CHAN; SUNG; SAWAYA, 2003).

A evolução de uma infecção inicial do HPV até o desenvolvimento para um câncer de colo de útero se dá em um período de aproximadamente 15 anos, portanto há tempo para que se tomem as medidas necessárias para evitar esta fatalidade. Na maioria das pessoas, a infecção por HPV é assintomática e transitória e tem-se a possibilidade de 70% da lesão regredir em até um ano (MEIJER; SNIJDERS; BRULE, 2000; STEVEN; FRANCO, 2007).

Há mais de 50 anos o exame Papanicolaou tem sido um grande aliado no diagnóstico e prevenção do câncer do colo uterino. Ele demonstrou grande redução da mortalidade por programas preventivos (BIGRAS; MARVAL, 2005). A citologia oncótica convencional (CC) é um exame de rastreamento, porém não é de diagnóstico definitivo. Vários estudos têm demonstrado que a sensibilidade desse exame é comprometida, apresentando sensibilidade baixa para detectar lesões de alto grau (50%), com um número de falso-negativos que varia de 20 a 40% (AQUILAR, 1996; MARTIN, 2005). Portanto, novas tecnologias foram criadas com o objetivo de diagnosticar precocemente este tipo de neoplasia (CAETANO, 2006).

A citologia em meio líquido (CML), por exemplo, foi aprovada em 1996 pelo *Food and Drug Administration* (FDA), nos Estados Unidos, com o intuito de diminuir as falhas da CC na obtenção de uma lâmina com um fundo mais limpo, sem sobreposição de células e sem o escurecimento de outros elementos (CAMPAGNOLI et al., 2005). Portanto, a CML reduz a taxa de exames insatisfatórios porque as células cervicais são inseridas em um líquido conservante, anteriormente à fixação do material na lâmina, evitando assim o

ressecamento e diminuindo a quantidade de artefatos, garantindo 100% do material coletado. Dessa forma, a leitura se torna mais fácil reduzindo a duração da leitura dos exames em 30%. Outra vantagem dessa técnica é a possibilidade de usar a mesma amostra do meio líquido para testes histoquímicos e biologia molecular. A desvantagem dessa técnica é o alto custo dos equipamentos e sua manutenção além da adaptação dos profissionais (TULIO, 2007; GUO et al., 2005).

A captura híbrida II (CH II) é um teste molecular simples e semi-automatizado capaz de detectar 18 tipos virais de HPV, sendo 13 considerados de alto risco oncogênico (subtipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 e 68) e 5 de baixo risco oncogênico (subtipos 6, 11, 42, 43 e 44). Em média, nessa técnica, 96 exames podem ser realizados num período de 5-6 horas (LORINCZ, 2006; FLORES et al., 2003). Comparado com outros testes, como a reação em cadeia da polimerase (PCR), a CH II apresenta uma sensibilidade de 91,7% e especificidade de 95,4% (CASTLE et al., 2002).

Estes exames moleculares têm sido muito importantes no acompanhamento de mulheres com a citologia alterada, já que o câncer de colo uterino está fortemente relacionado com a infecção por HPV de alto risco oncogênico (HO; BIERMAN; BEARDSLEY, 1998).

Ainda assim, é necessária uma confirmação histológica do diagnóstico pela biópsia do colo uterino para que se tomem as medidas terapêuticas corretas. Dentre elas estão a cirurgia, quimioterapia e radioterapia (MORTOZA JUNIOR, 2006). A colposcopia auxilia o exame histopatológico, pois é uma técnica que permite uma visualização mais detalhada do epitélio e da vascularização, com aumento de até 40 vezes. A biópsia guiada pela colposcopia aumenta a acurácia, pois a retirada tecidual tem mais probabilidade de conter a lesão (WRIGHT et al., 2007).

Tendo em vista que o HPV é uma das doenças mais frequentes na população sexualmente ativa e é o agente etiológico necessário para a ocorrência do câncer uterino, ele acaba sendo uma ameaça à saúde pública. Nesse contexto, o estudo do HPV, bem como as formas de diagnosticá-lo, têm sido de grande relevância no âmbito da saúde pública. Tendo a colpocitologia servido como um importante aliado no diagnóstico precoce do câncer do colo

uterino, este trabalho consiste em comparar a sensibilidade entre citologia convencional e a citologia em meio líquido.

2. OBJETIVOS

2.1.1 Objetivo Geral

Comparar as técnicas de citologia convencional e citologia em meio líquido quanto a sua sensibilidade no diagnóstico do câncer do colo uterino em um laboratório privado no município de Criciúma, no período de 2011 a 2015.

2.1.2 Objetivos Específicos

1. Avaliar a adequabilidade dos esfregaços cervicais das técnicas CML e CC.
2. Avaliar as lesões mais frequentes nos esfregaços de CML e CC.
3. Avaliar a NIC mais frequente em ambas as técnicas.
4. Avaliar as NICs mais frequentes de lesões de HSIL em ambas as técnicas.
5. Checar a faixa etária mais recorrente para lesões de HSIL pela biópsia.
6. Correlacionar a positividade dos métodos (biópsia e citologia).

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Este trabalho foi encaminhado ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Extremo Sul Catarinense para análise e parecer.

3.2. HIPÓTESES

A sensibilidade da citologia em meio líquido é maior quando comparada com a citologia convencional para o diagnóstico do câncer do colo do útero.

3.3. DESENHO DO ESTUDO

Este trabalho trata-se de um estudo retrospectivo e comparativo de métodos citológicos.

3.4. VARIÁVEIS

3.4.1. Dependentes

Qualquer paciente com exame citológico convencional ou em meio líquido concomitante com diagnóstico anatomopatológico do colo uterino.

3.4.2. Independentes

- Idade.
- Data dos exames.
- Tipo de lesão.
- Captura híbrida.
- Carga viral da captura híbrida.
- Qualidade da amostra.

3.5. LOCAL DO ESTUDO

O estudo foi elaborado a partir de dados sobre os exames citopatológicos e anatomopatológicos do colo uterino registrados no Sistema de Serviços Médicos (SISCLÍNICA) de janeiro de 2011 à dezembro de 2015, num laboratório de patologia privado de Criciúma.

3.6. POPULAÇÃO EM ESTUDO

Todas as mulheres que realizaram exame citopatológico convencional ou citopatológico em meio líquido concomitante com biópsia do colo do útero num laboratório privado de patologia no período de 2011 a 2015, registrados no SISCLINICA que preencherem os critérios de inclusão desse estudo.

3.6.1. Critério de inclusão

Mulheres de todas as idades que realizaram exame citopatológico convencional ou em meio líquido e que tenham feito biópsia de colo uterino, num laboratório privado de patologia, no período entre janeiro de 2011 a dezembro de 2015, registradas no programa SISCLINICAS.

3.6.2. Critério de exclusão

Pacientes que não tiveram o exame anatomopatológico representando a região do colo uterino (ecto e endocérvice) com a citologia convencional ou em meio líquido no período de janeiro de 2011 a dezembro de 2015 ou pacientes que tenham realizado estes exames em outro laboratório.

3.7. AMOSTRA

Fizeram parte desse estudo todas as mulheres que realizaram exame anatomopatológico do colo uterino e exame citopatológico convencional ou em meio líquido no período entre janeiro de 2011 a dezembro de 2015 num laboratório de patologia, registrados no programa SISCLÍNICA, totalizando 349 amostras.

3.8. PROCEDIMENTOS

Foram analisados os dados provenientes do SISCLINICA no período de janeiro de 2011 a dezembro de 2015. Foi realizada uma consulta no programa SISCLINICA através dos computadores do laboratório. Foi pesquisado através de uma lista de todas as pacientes que realizaram biópsia do colo uterino nos anos de 2011, 2012, 2013, 2014 e 2015. Posteriormente, buscou-se pelo nome dessas pacientes para avaliar a presença, ou não, do exame citopatológico convencional ou em meio líquido, anteriormente à biópsia. As pacientes que não tiveram nenhum exame de citologia foram automaticamente excluídas do trabalho. Dessas pacientes selecionadas foi verificado o tipo da lesão presente ou ausência de lesão na citologia e no exame anatomopatológico do colo uterino, idade, ano dos exames, se a paciente realizou exame de captura híbrida, a carga viral do exame de CH2 e a qualidade da amostra das citologias.

3.9. LOGÍSTICA

Os dados foram coletados pela autora deste trabalho duas vezes por semana, nas terças e quintas-feiras, no período matutino, sob supervisão do orientador técnico do laboratório durante os meses de janeiro a fevereiro de 2016.

3.10. INSTRUMENTO DE COLETA

Os dados foram coletados através do SISCLINICA e convertidos em planilhas do Excel, os mesmos foram tratados e posteriormente organizados num banco de dados no programa SPSS versão 20.0 para a análise estatística. Por se tratar de uma pesquisa retrospectiva não houve a necessidade da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido por parte das pacientes, mas sim do laboratório privado.

3.11. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Logo após a coleta dos dados nos laudos das pacientes, esses foram organizados no programa IBM Statistical Package for the Social Science for Windows (SPSS), versão 22.0, para análises, a fim de se obter a comparação da citologia em meio líquido com a citologia convencional.

Foi avaliado, utilizando o cálculo do coeficiente kappa, o grau de concordância entre os resultados das citologias e os exames anatomopatológicos. Como também foram calculados os indicadores: sensibilidade, especificidade dos exames citológicos.

A sensibilidade é a proporção de verdadeiros positivos entre todos os doentes. Expressa a probabilidade de um teste dar positivo na presença da doença. Ou seja, avalia a capacidade de o exame detectar a doença quando ela está presente. Calculado da seguinte forma:

$$\text{Sensibilidade (\%)} = \frac{\text{verdadeiros positivos (VP)}}{\text{verdadeiros positivos (VP)} + \text{falsos negativos (FN)}} \times 100$$

Foram definidos como verdadeiros positivos a presença dos diagnósticos de: células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS), células glandulares atípicas de significado indeterminado (AGUS), atipias de significado indeterminado que não podem excluir lesão de alto grau (ASC-H), lesões de baixo grau (LSIL), lesões de alto grau (HSIL), carcinoma

escamoso invasor, adenocarcinoma invasor, confirmados pelo exame anatomopatológico do colo uterino.

A especificidade é a proporção de verdadeiros negativos entre todas as pacientes sadias. Expressa a probabilidade de um teste dar negativo na ausência da doença, avaliando a capacidade de o exame afastar a doença quando de fato ela não existe. Estimada da seguinte forma:

$$\text{Especificidade (\%)} = \frac{\text{verdadeiros negativos (VN)}}{\text{falsos positivos (FP)} + \text{verdadeiros negativos (VN)}} \times 100$$

Os verdadeiros negativos foram representados pelas seguintes alterações: negativo não inflamatório e negativo inflamatório, confirmadas pelo exame histopatológico do colo uterino. Pacientes que tiveram citologia positiva para carcinogênese e negativas no exame histopatológico foram considerados falsos positivos.

A idade (anos) das pacientes foi expressa por meio de média e desvio padrão caso apresente distribuição normal, e por meio de mediana e amplitude interquartil, caso não possua essa característica. As alterações encontradas nos laudos foram expressas por meio de frequências e porcentagens. Os testes estatísticos serão realizados com um nível de significância $\alpha = 0,05$ e confiança de 95.

4. RESULTADOS

Os exames de citologia convencional ou citologia em meio líquido concomitantes com biópsia do colo uterino coletados entre os anos de 2011 e 2015 num laboratório privado de Criciúma corresponderam a um total de 349 pacientes. Destes, o ano de 2012 apresentou o menor número de exames, correspondendo a 12% do total, enquanto que em 2015 houve um aumento significativo no número desses exames, correspondendo a 26,9% do número total deles. Verificou-se que a idade média das pacientes foi de $29,49 \pm 8,26$ anos, tendo como idade mínima 16 e máxima 67 anos.

Em relação aos critérios de comparação, foram consideradas a adequabilidade das amostras das duas diferentes citologias, sendo classificadas em satisfatória ou limitada para análise. Dentre as limitações possíveis, considerou-se a presença de artefatos de dessecação parcial do material, fundo excessivamente hemorrágico, alterações inflamatórias significativas e ausência de células endocervicais. Das 349 citologias realizadas, 119 foram limitadas.

Dentre os esfregaços de CC (n= 255), 152 (59,6%) amostras foram satisfatórias, porém 103 (40,4%) foram limitadas para avaliação. Mostrando 61 (23,9%) amostras limitadas por presença de artefatos de dessecação, 27 (10,6%) por fundo excessivamente hemorrágico, 23 (9,0%) por alterações inflamatórias significativas e 7 (2,7%) por ausência de células endocervicais, conforme representado na tabela 1.

Tabela 1. Adequabilidade dos esfregaços de CC

| Variável | n (%) |
|---|---------------|
| | n= 255 |
| Satisfatório | 152 (59,6) |
| Limitado | 103 (40,4) |
| Presença de artefatos por dessecamento parcial da amostra | 61 (23,9) |
| Fundo excessivamente hemorrágico | 27 (10,6) |
| Alterações Inflamatórias Significativas | 23 (9,0) |
| Ausência de células endocervicais | 7 (2,7) |

Assim como representados na tabela 2, dos esfregaços de CML (n= 96), apenas 16 amostras (16,7%) foram limitadas, enquanto 80 (83,3%) casos atingiram o padrão normal para análise. Destacaram-se limitações por ausência de células endocervicais, correspondendo a 14,6% das alterações totais da CML.

Tabela 2. Adequabilidade dos esfregaços de CML

| Variável | n (%) |
|---|--------------|
| | n= 96 |
| Satisfatório | 80 (83,3) |
| Limitado | 16 (16,7) |
| Fundo excessivamente hemorrágico | 1 (1,0) |
| Alterações Inflamatórias Significativas | 3 (3,1) |
| Ausência de células endocervicais | 14 (14,6) |

Neste período, 96 citologias em meio líquido foram realizadas (Tabela 3). Nelas se obteve um predomínio de citologias positivas equivalente

a 89,6% e 10,4% negativas. No diagnóstico das lesões, 11,5% foram negativas para carcinogênese, 29,2% foram ASCUS, 2,1% AGUS, 5,2% ASC-H, 37,5% baixo grau, 13,5% alto grau e 1% carcinoma escamoso invasor. A soma das lesões baixo e alto grau, resultam nas NICs onde são classificadas em 3 graus da lesão. Na CML tiveram 49 NICs e demonstrou que 73,5% deles referiam-se ao grau 1, 22,4% ao grau 2 e 4,1% ao grau 3, o qual já é considerado carcinoma “*in situ*”.

Tabela 3. Citologia em Meio Líquido

| Variável | n (%) |
|--|-----------|
| | n= 96 |
| Resultado | |
| Positivo | 85 (89,6) |
| Negativo | 11 (10,4) |
| Diagnóstico | |
| | n= 96 |
| Negativo | 11 (11,5) |
| ASCUS | 28 (29,2) |
| AGUS | 2 (2,1) |
| ASC-H | 5 (5,2) |
| Baixo grau (LSIL) | 36 (37,5) |
| Alto grau (HSIL) | 13 (13,5) |
| Carcinoma Escamoso Invasor | 1 (1,0) |
| NIC's | |
| | n= 49 |
| NIC I | 36 (73,5) |
| NIC II | 11 (22,4) |
| NIC III – Carcinoma “ <i>in situ</i> ” | 2 (4,1) |

ASCUS: atipias em células escamosas de significado indeterminado; ASC-H: atipias em células escamosas de significado indeterminado não podendo excluir lesão de alto grau; NIC I: neoplasia intra-epitelial cervical grau 1; NIC II: neoplasia intra-epitelial cervical grau 2; NIC 3: neoplasia intra-epitelial cervical grau 3.

Já na citologia convencional houve um maior número de exames realizados, totalizando 255 pacientes. Citologias positivas também tiveram destaque, correspondendo a 82,4% e 17,6% negativos para carcinogênese.

Podemos observar na tabela 4 que as citologias negativas foram 18%, AGUS (0,8%), ASCUS (15,7%), ASC-H (10,2%), baixo grau (34,5%), alto grau (19,2%), carcinoma escamoso invasor (0,8%) e adenocarcinoma invasor (0,8). Dos 138 NICs presentes, 63,8% eram do grau 1, 22,5% do grau 2 e 13,8% do grau 3 (carcinoma *in situ*).

Tabela 4. Citologia Convencional

| Variável | n (%) |
|--|---------------|
| | n= 255 |
| Resultado | |
| Positivo | 209 (82,4) |
| Negativo | 46 (17,6) |
| Diagnóstico | |
| | n= 255 |
| Negativo | 46 (18,0) |
| ASCUS | 40 (15,7) |
| AGUS | 2 (0,8) |
| ASC-H | 26 (10,2) |
| Baixo grau (LSIL) | 88 (34,5) |
| Alto grau (HSIL) | 50 (19,2) |
| Carcinoma escamoso Invasor | 2 (0,8) |
| Adenocarcinoma invasor | 2 (0,8) |
| NICs | |
| | n= 138 |
| NIC I | 88 (63,8) |
| NIC II | 31 (22,5) |
| NIC III – Carcinoma “ <i>in situ</i> ” | 19 (13,8) |

ASCUS: atipias em células escamosas de significado indeterminado; ASC-H: atipias em células escamosas de significado indeterminado não podendo excluir lesão de alto grau; NIC I: neoplasia intra-epitelial cervical grau 1; NIC II: neoplasia intra-epitelial cervical grau 2; NIC 3: neoplasia intra-epitelial cervical grau 3.

Na tabela 5 estão descritas as 349 biópsias realizadas, das quais 63 (18,1%) foram negativas para carcinogênese, sendo 1 (0,3%) correspondendo a ASCUS, 137 (39,5%) a LSIL, 138 (39,3%) a HSIL, 6 (1,7%) a Carcinoma

escamoso invasor e 4 (1,1%) Adenocarcionoma invasor. Das 275 NICs diagnosticadas, 137 (49,8%) foram NIC I, 79 (28,7%) NIC II e 59 (21,5%) foram NIC III.

Tabela 5. Biópsia do colo uterino

| Variável | n(%) |
|--|------------|
| n=349 | |
| Resultado | |
| Positivo | 285 (81,7) |
| Negativo | 64 (18,3) |
| Diagnóstico | |
| Negativo | 63 (18,1) |
| ASCUS | 1 (0,3) |
| Baixo Grau (LSIL) | 137 (39,3) |
| Alto Grau (HSIL) | 138 (39,5) |
| Carcinoma Escamoso Invasor | 6 (1,7) |
| Adenocarcinoma Invasor | 4 (1,1) |
| NICs, n = 275 | |
| NIC I | 137 (49,8) |
| NIC II | 79 (28,7) |
| NIC III – Carcinoma “ <i>in situ</i> ” | 59 (21,5) |

ASCUS: atipias em células escamosas de significado indeterminado; ASC-H: atipias em células escamosas de significado indeterminado não podendo excluir lesão de alto grau; NIC I: neoplasia intra-epitelial cervical grau 1; NIC II: neoplasia intra-epitelial cervical grau 2; NIC 3: neoplasia intra-epitelial cervical grau 3.

Sabendo que as lesões de HSIL são subdividas em 2 graus de evolução, podemos observar na tabela 6 que das 13 NICs representantes desta lesão, na citologia em meio líquido, houve um predomínio de NIC II (84,6)

e apenas 15,4% foram NIC III. Das 50 NICs de HSIL na CC, 62% foram de NIC II e 38,0% NIC III.

Tabela 6. Lesões de alto grau da CML e CC

| | n (%) |
|---|-----------|
| Citologia em meio líquido, n =13 | |
| NIC II | 11 (84,6) |
| NIC III | 2 (15,4) |
| Citologia Convencional, n=50 | |
| NIC II | 31 (62,0) |
| NIC III | 19 (38,0) |

NIC II: neoplasia intra-epitelial cervical grau 2; NIC 3: neoplasia intra-epitelial cervical grau 3.

Na tabela 7 estão descritas as lesões conforme faixa etária. Pode-se observar que das 138 lesões de alto grau (HSIL) diagnosticadas pela biópsia, percebeu-se uma prevalência desta lesão na faixa etária de 25 a 34 anos (59,4) sendo menos prevalente nas mulheres \geq 65 anos.

Tabela 7. Faixa etária (anos) da Lesão de alto grau

| Faixa etária (anos) | n (%) |
|---------------------|---------------|
| | n= 138 |
| \leq 24 | 36 (26,1) |
| 25 a 34 | 82 (59,4) |
| 35 a 44 | 10 (7,2) |
| 45 a 54 | 9 (6,5) |
| \geq 65 | 1 (0,7) |

Dos 6 carcinomas escamosos invasores diagnosticados pela biópsia, 2 casos (33,3%) foram na faixa etária de 25 a 34 anos, 2 (33,3%) na faixa etária de 35 a 44 anos e 2 (33,3%) na faixa etária de 45 a 54 anos. Nenhuma paciente nas faixas etárias ≤ 24 anos ou ≥ 65 anos foram diagnosticadas com esta lesão. Nos 4 adenocarcinomas invasores diagnosticados, 100% destes, foram da faixa etária de 25 a 34 anos.

O exame complementar de captura híbrida 2 para HPV também foi analisado, o qual demonstrou que das 120 pacientes que o realizaram concomitantemente com as citologias, 115 (95,8%) resultaram em diagnóstico positivo para os vírus do HPV do grupo B (de alto risco), enquanto apenas 5 (4,2%) tiveram seus resultados negativos (Tabela 8).

Tabela 8. Captura híbrida para HPV

| Variável | n (%) |
|----------|---------------|
| | n= 120 |
| Positivo | 115 (95,8) |
| Negativo | 5 (4,2) |

Foram analisadas as estatísticas da Sensibilidade, Especificidade e índice de Kappa das citologias com os exames histopatológicos do colo uterino. Para o cálculo de sensibilidade, especificidade tanto da CC quanto da CML, os resultados considerados positivos foram os diagnósticos de ASCUS, AGUS, ASC-H, lesões de baixo grau (LSIL), lesões de alto grau (HSIL), carcinoma “*in situ*”, carcinoma escamoso invasor e adenocarcinoma invasor.

A Citologia convencional, partindo desse ponto de corte, apresentou uma sensibilidade considerada alta de 87,8 (IC de 95 % 83,3-92,3) para detecção de lesões precursoras do câncer de colo uterino e especificidade baixa de 40,0 (IC de 95 % 26,4-53,6), para afastar a possibilidade da existência da doença quando de fato ela não existe. A concordância entre a CC com exame histopatológico do colo uterino, pelo índice de Kappa, foi considerada fraca com 0,29 (IC de 95 % 0,12-0,46%). Já na citologia em meio líquido, a sensibilidade, cuja função é diagnosticar uma citologia positiva quando a

paciente realmente apresenta uma alteração precursora para o câncer, foi bem alta, com 91,5 (IC de 95 % 85,4-97,5), contrastando com a especificidade, cujo resultado permaneceu muito baixo, com 21,4 (IC de 95 % -01-42,9). Determinada pelo Índice de Kappa, a CML teve concordância de 0,15 (IC-0,21-0,50), que, segundo Braile e Godoi, foi considerada pobre.

5. DISCUSSÃO

Mundialmente, o método mais utilizado para o acompanhamento e verificação de lesões precursoras do câncer de colo uterino é o exame citopatológico. Esse exame, no entanto, está sujeito a uma série de erros na coleta do material, preparação da lâmina e interpretação do citopatologista, os quais podem influenciar negativamente na sua sensibilidade e especificidade. Novas técnicas, como a citologia em meio líquido, foram criadas com o intuito de reduzir a possibilidade de erros (STABILE et al., 2012). Portanto, este trabalho visou comparar a citologia convencional com a citologia em meio líquido no diagnóstico de lesões precoces do colo uterino.

Baseando-se na sensibilidade e especificidade dos dois métodos, o presente estudo observou um brando aumento da sensibilidade para citologia em meio líquido em relação à citologia convencional. Enquanto a CML demonstrou sensibilidade de 91,5%, a CC foi de 87,8%. Entretanto, quando avaliada a especificidade, a CC destacou-se com 40% sobre a CML (21,4%). Este estudo confirmou os resultados de Longatto et al. (2005), o qual concluiu que há maior sensibilidade na CML e maior especificidade na CC. Três outros estudos também relataram que a sensibilidade foi maior para CML quando comparadas com a CC, porém a especificidade se mostrou menor para a CML (SHERMAN, 2003; NANDA et al., 2000; SULIK, 2001).

O aumento da sensibilidade na CML pode ser explicado por Diaz e Kabawat (1999), cujos resultados demonstraram que este fato pode estar relacionado com a coleta do material, pois a técnica de CML consegue aderir uma imensa quantidade de células que são liberadas no meio líquido.

Mesmo que ambas as técnicas tenham demonstrado eficácia para detectar lesões precursoras, quando de fato elas existem, não mostraram tal eficiência em afastar lesões quando a paciente não as tem, já que sua especificidade foi considerada ruim. Este fato pode ser justificado pela teoria de Medrono et. al (2009) a qual defende que quando um teste ganha em sensibilidade, frequentemente, perde em especificidade.

Nos esfregaços de CML (n= 96), apenas 16 amostras (16,7%) foram limitadas, enquanto 80 (83,3%) casos atingiram o padrão normal para análise.

No entanto, dos 255 esfregaços convencionais, 103 (40,4%) foram limitadas para análise, principalmente por artefatos de dessecação do material (23,9%), fundo excessivamente hemorrágico (10,6%) e alterações inflamatórias significativas (9,0%). Muitos estudos alegam que a adequabilidade das amostras de CML geralmente são melhores por causa da coleção mais completa de células esfoliativas, menor sobreposição celular, menor interferência por fundo excessivamente hemorrágico ou inflamação. A identificação de células endocervicais, no entanto, como um marcador da zona de transformação, é deficiente (LEE et al. 1997, DIAZ; OBWEGESER; BRACK, 2001). Nesse estudo, estas informações foram constatadas, sendo que as amostras da CML foram limitadas principalmente pela ausência de células endocervicais (14,6%). Isto também foi observado por Stabile et al. (2012), os quais relataram que o encontro de células endocervicais foi maior na CC do que na CML.

Corroborando com os resultados de Kituncharoen, Patou e Somchai (2015), a lesão por ASCUS foi detectada com maior frequência no método de CML do que na CC (6,1% - 9,5%, $p < 0,001$), mostrando que a sensibilidade da CML é maior para detectar esse tipo de lesão (RONCO et al., 2007). Os resultados desta pesquisa mostraram que o diagnóstico de ASCUS na citologia em meio líquido representaram 29,2% das alterações, enquanto que na CC foram apenas 15,7%. Outros estudos revelaram que lesões de baixo grau (LSIL) também são encontradas com maior frequência na CML do que na CC, confirmado também na presente pesquisa, sendo que as lesões de baixo grau corresponderam a 37,5% na CML enquanto que na CC equivaleram a 34,5% (MACCALLIN et al., 2008; CHEUNG et al., 2005). No entanto, a CC foi diagnosticou mais lesões de alto grau HSIL (19,2%) em relação a CML (13,5%), enfatizando o resultado dos estudos de Cheung et al. (2005), o qual concluiu que a CC foi associada a um aumento de displasias de alto grau. No diagnóstico das neoplasias intraepiteliais cervicais (NICs), a CML diagnosticou mais NIC I, ou seja, displasias leves (73,5%) do que a CC (63,8%). Coincidindo com o resultado de Ronco et al. (2007), o qual evidenciaram um aumento da sensibilidade na CML para NIC I, mas não para NIC III. Já nas lesões de alto grau, cujas NICs representantes são a de grau 2 e grau 3. A CML diagnosticou

mais NIC II (84,6%) em comparação a CC (61,2%). Em compensação a NIC III foi mais identificada na CC (62,0%) do que a CML (15,4%). A pesquisa de Negri et al. (2003) mostrou o contrário em relação aos estudos referentes ao diagnóstico de HSIL feitos nesse trabalho, pois eles relataram um aumento na frequência de diagnóstico na CML. Entretanto, concordaram com nossos resultados quando relataram que nesta técnica a frequência para diagnósticos de ASC-H diminui, podendo ser justificada essa redução pelo fato de a adequabilidade da amostra ter sido melhor para CML. No estudo de Chacho, Mattir, Schwartz (2003), eles concluíram que a citologia em meio líquido não foi mais efetiva para diagnosticar carcinoma invasor comparada com a citologia convencional, o que confirma o evidenciado nessa pesquisa, que também não verificou um destaque significativo para este tipo de lesão em nenhuma das duas técnicas.

Determinado pelo índice de Kappa, tanto a CML quanto a CC tiveram concordâncias ruins com o exame histopatológico (0,15 e 0,21). Em alguns casos, o exame citológico pode discordar do exame histológico considerado padrão-ouro do diagnóstico pois nem sempre a parte retirada do colo uterino contém a lesão. Portanto, nestes casos é necessário o tripé clássico (análise conjunta da citologia, colposcopia e histopatologia). No entanto, embora essa associação melhore a acurácia para diagnosticar lesões, nem sempre é o suficiente (MUNHOZ et al., 2009). Sugere-se que mulheres com resultados discordantes devem procurar um acompanhamento adicional como, por exemplo, o teste de HPV (SHERMAN, 2003).

Neste estudo, analisamos as pacientes que tinham este exame complementar. Das 120 que o realizaram, 115 (95,8%) foram positivas para HPV do grupo B e apenas 5 amostras (4,2%) foram negativas. Estes 5 casos negativos podem ser justificados porque o método detecta alguns dos principais tipos virais de alto risco para HPV (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 e 68 (LORINCZ, 2006). Portanto, estes podem ser os raros casos onde outros tipos virais estavam presentes. Segundo Arbyn et al. (2005), a presença do DNA-HPV tem sensibilidade significativamente maior quando comparada à citologia. Sendo assim, a CH2 é importante para auxiliar no esclarecimento de casos onde o diagnóstico inicial da citologia apresentou

ASCUS. Saliente-se, nesses casos, a vantagem de se fazer a CML, já que há apenas a necessidade de uma nova diluição da mesma amostra para ajudar a concluir o diagnóstico (TULIO et al., 2007).

No Brasil, o Ministério da Saúde prioriza o exame citopatológico para mulheres de 25 a 64 anos, pois defendem que acima ou abaixo dessa idade a incidência do câncer do colo uterino é baixa (BRASIL, 2011). Neste estudo, constatou-se uma prevalência de lesões precursoras de alto grau na faixa etária de 25 a 34 anos (59,4%). Nos estudos de Saslow et al. (2002) eles concluíram que a chance de mulheres na faixa etária ≤ 24 anos desenvolverem um câncer é muito pequena, tendo uma grande chance dessa lesão regredir naturalmente. Apesar de nenhuma paciente na faixa etária ≤ 24 anos ter apresentado carcinoma escamoso invasor ou adenocarcionoma, observou-se neste estudo que a segunda faixa etária mais frequente para lesões de HSIL foi a ≤ 24 anos. Monteiro et al. (2009), observaram um crescente aumento das lesões cervicais em adolescentes brasileiras nas últimas décadas quando comparadas com mulheres adultas. Isso pode ser justificado pela mudança dos padrões comportamentais deste grupo, os quais estão iniciando a vida sexual precocemente e aumentando o número de parceiros, as deixando mais susceptíveis à infecção pelo vírus HPV e, conseqüentemente, contribuindo para o aumento de lesões pré-neoplásicas e invasivas do colo uterino (PEDROSA; MATTOS; KOIFMAN, 2008). Monteiro et al. (2009), também observaram que 67% dos casos de HSIL em adolescentes ocorreram no primeiro ano da vida sexual. Portanto sugere-se a inclusão das adolescentes sexualmente ativas no Programa de Controle do Câncer de Colo Uterino. Sawaya et al. (2000) verificaram a prevalência de lesões precursoras em mulheres na menopausa e perceberam que HSIL em pacientes acima de 65 anos são raras, o que confirma a pesquisa realizada neste trabalho, a qual constatou que a menor faixa etária com lesões de HSIL foram nas pacientes ≥ 65 anos.

6. CONCLUSÃO

A sensibilidade da citologia em meio líquido demonstrou um brando aumento quando comparada com a citologia convencional. Quanto a adequabilidade dos esfregaços, a CML teve uma maior taxa de exames satisfatórios do que a CC. A lesão mais prevalente, em ambas citologias, foram a de LSIL. Já nas NICs representantes da lesão de HSIL, a CML e CC diagnosticaram mais NIC II. As duas técnicas tiveram baixa concordância com o exame anatopatológico do colo uterino. A prevalência de lesões de HSIL foi maior na faixa etária de 25 a 34 anos.

7. REFERÊNCIAS

AMÉRICO, C. **Imunização**. 2015. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/16986-em-santa-catarina-mais-de-146-mil-meninas-devem-ser-vacinadas-contr-o-hpv>> Acesso em: 03 set. 2015.

AQUILAR, P. et al. Factors associated with Mexican women's familiarity with the purpose of the pap test. **Bull of the Pan American Health Organization**. v. 7, p. 348-53. 1996.

ARBYN, M. et al. Clinical utility of HPV DNA detection: triage of minor cervical lesions, follow-up of women treated for high-grade CIN: An update of pooled evidence, **Gynecologic Oncology**. v. 99, p. 7–11. 2005.

BIGRAS, G.; MARVAL, F. de. The probability for a Paptesttobe abnormal is directry proportional to HPV viral load: results from a Swiss study comparing HPV testing and liquid-based cytology to detect cervical cancer precursors in 13842 women. **British Journal of Cancer**. v. 93, p. 575-581. 2005.

BOSCH, F.X. et al. The causal 3. Relation between human papillomavirus and cervical cancer. **Journal of Clinical Pathology**. v. 55, n. 4, p. 224-65. 2002.

BRASIL. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Divisão de Apoio à Rede de Atenção Oncológica. **Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero**. Rio de Janeiro: INCA, 2011b. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/Diretrizes_rastreamento_cancer_colo_u_tero.pdf>. Acesso em: 17 de maio de 2016.

CAETANO, R. et al. Custo-efetivo no diagnóstico precoce do câncer de colo uterino no Brasil. **Rev. Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro. v. 16, n. 1, p. 99-118. 2006.

CAMPAGNOLI, E. B. et al. Citologia em base líquida – uma nova opção para o diagnóstico de lesões bucais. **Revista brasileira de patologia oral**. v. 4, p.119-27. 2005.

CAMPANER A. B. et al. Células glandulares atípicas em esfregaços cervicovaginais: significância e aspectos atuais. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. v. 43, p. 37-43. 2007.

CASTELLSAGUÉ, X; BOSCH, F.X; MUÑOZ, N. Environmental co-factors in HPV carcinogenesis. **Virus Research**. v. 89, n. 2, p. 191-199. 2002.

CASTLE, P.E. et al. Results of humanpapillomavirus DNA testing with the hybrid capture 2 essay are reproducible. **Journal of Clinical Microbiology**. v. 40, p. 1088-90. 2002.

CHACHO, S. M.; MATTIE, E. M; SCHWARTZ E. P. Cytohistologic Correlation Rates between Conventional Papanicolaou Smears and ThinPrep Cervical Cytology: A Comparison. **Cancer Cytopathology**. v. 99, n. 3, p. 135-140. 2003.

CHAN, G.; SUNG, H.; SAWAYA G. F. Changes in cervical cancer incidence after three decades of screening US women less than 30 years old. **Obstetrics & Gynecology**. v. 102, n. 4, p. 765-773, 2003.

CHEUNG A.N.Y. et al. Liquid-Based Cytology and Conventional Cervical Smears. A Comparison Study in an Asian Screening Population. **American Cancer Society**. v. 99, n. 6, p.331-335. 2005.

DIAZ, L.A.; KABAWAT, S.E. Performance of a fluid-based,thin-layer Papanicolaou smear method in the clinical setting of an independent laboratory and an outpatient screening population in New England. **Archives Pathology Lab Med**. v. 123, p. 817-821. 1999.

DIAZ, R.L.; KABAWAT, S. Performance of a fluid-based, thin-layer Papanicolaou smear method in the clinical setting of a independente laboratory and an 105 outpatient screening population in New England. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**. v. 123, p. 817-821. 1999.

DOORBAR, J. The papillomavirus life cycle.**Journal of Clinical Virology**.v. 32S, p. S7–S15. 2005.

ESPINOSA, B.N. et al. Genotypes distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with cervical lesions in Bioko, Equatorial Guinea. **Diagnostic Pathology**. v. 4, n. 3, p. 1-8. 2009.

FERRAZ, L. C. de.; SANTOS, R. A. B.; DISCACCIATI M.G. Ciclo celular, HPV e evolução da neoplasia intraepitelial cervical: seleção de marcadores biológicos **Journal of the Health Sciences Institute**. v. 30, n. 2, p. 107-11. 2012.

FLORES, Y. et al. Improving cervical cancer screenning in Mexico: resultsfromtheMorelos HPV Study. **Salud Pública México**. n. 45, p. S388-398, 2003.

FRANCO, E. D; STEBEN, M. Human papillomavirus infection: epidemiology and pathophysiology. **Gynecologic Oncology**. v. 107, p. S2-S5. 2007.

GANGULY, N. PARIHAR, S. P. Human papillomavirus E6 and E7 oncoproteins as riskfactores for tumorigenesis. **Journal of Biosciences**. v. 34, p. 113-23. 2009.

GUO, M. et al. Accuracy of liquidbased Pap tests: comparison of concurrent liquid-based tests and cervical biopsies on 782 women with previously abnormal Pap smears. **Acta Cytologica**. v. 49, n. 2, p. 132-8. 2005.

HO, G.Y.F.; BIERMAN, R.; BEARDSLEY, L. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in Young women. **New England Journal of Medicine**. v. 338, p. 423-8. 1998.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Controle do Câncer de Colo de Útero**. 2015. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acoes_programas/site/home/nobras/il/programa_nacional_controle_cancer_colo_uterio> Acesso em: 14 set. 2015.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Neoplasia Maligna do Colo do Útero**. 2014. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/mapa.asp?ID=5>> Acesso em: 03 set. 2015.

KITUNCHAROEN S.; PATOU T., SOMCHAI N. Comparison of Unsatisfactory Rates and Detection of Abnormal Cervical Cytology Between Conventional Papanicolaou Smear and Liquid-Based Cytology (Sure Path®). **Asian Pacific journal of cancer prevention**, v. 16, n. 18, p. 4-8491. 2015.

KUMAR V. et al. **Robbins: patologia básica**. 8. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2010.

LEE, K.R. et al. Comparison of conventional Papanicolaou smears and a fluid-based, thin-layer system for cervical cancer screening. **Obstetrics Gynecology**. v. 90, p. 278-284. 1997.

LONGATTO, F. A. et al. DCS liquid-based system is more effective than conventional smears to diagnosis of cervical lesions: Study in high-risk population with biopsy-based confirmation. **Gynecologic Oncology**. v. 97, n. 2, p. 497-500. 2005.

LONGWORTH M. S.; LAIMINS L. A. Pathogenesis of Human Papillomaviruses in Differentiating Epithelia. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**. v. 68, n. 2, p. 362-372, jun. 2004.

LORINCZ, A.T. Methods for HPV Detection. In: MONSONEGO, J. **Emerging Issues on HPV Infections**. Paris: Karger, 2006. p. 54-62.

MACCALLINI V. et al. Comparison of the conventional cervical smear and liquid-based cytology: results of a controlled, prospective study in the Abruzzo Region of Italy. **Acta Cytologica**. v. 52, n. 5, p. 74-568. set./out. 2008.

MARTINS, N.V; RIBALTA, J.C. **Patologia do trato genital inferior**. São Paulo: Roca. 2005.

MEDRONO R.A. et al. **Epidemiologia**. 2a ed. São Paulo: Atheneu; 2009. p. 391.

MEIJER C. J. L. M.; SNIJDERS P. J. F.; BRULE A. J. C. van den. Screening for cervical câncer: Should we teste for infection with high-risk HPV?. **CMAJ**. v. 163, n. 5, p. 503-513. 2000.

MONTEIRO D.L.M. et al. Incidência de lesões intra-epiteliais cervicais em população de adolescentes atendidas em serviço público de saúde no Rio de Janeiro, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**. v. 25, n. 5, p. 1113-1122. 2009.

MORTOZA JUNIOR, Garibalde. **Patologia Cervical: da teoria à prática clínica**. Rio de Janeiro: Med Book, 2006.

MUNHOZ L.M.B. et al. Comparativo citológico, colposcópico e histológico de biópsias do colo uterino no ambulatório Amaral Carvalho/Itararé-SP. **RBAC**. v. 41, n. 3, p. 167-171. 2009.

MUÑOZ, N. et al. Chapter 1: HPV in the etiology of human câncer. **Vaccine**. v. 24, n. S3, p. S3/1–S3/10. 2006.

MUÑOZ, N. et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *New England Journal of Medicine*. v. 348, n. 6, p. 518-27. 2003.

NANDA K. et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. **Annals of Internal Medicine**. v. 132, p. 81-810. 2000.

NEGRI, G. et al. ThinPrep versus Conventional Papanicolaou Smear in the cytologic follow-up of women with equivocal cervical smears. **Cancer Cytopatology**. v. 99, n. 6, p.342-345. 2003.

OBWEGESER, J.H.; BRACK, S. Does liquid-based technology really improve detection of cervical neoplasia? A prospective randomized trial comparing the ThinPrep Pap Test with the conventional Pap Test including follow-up of HSIL cases. **Acta Cytologica**. v. 709, p. 709-714. 2001.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Comprehensive cervical cancer prevention and control: A healthier future for girls and women**. 2013. Disponível em: <<http://www.who.int/reproductivehealth/publications/cancers/9789241505147/en/>> Acesso em: 29 set. 2015.

PEDROSA M.L.; MATTOS I.E.; KOIFMAN R.J. Lesões intra-epiteliais cervicais em adolescentes: estudo dos achados citológicos entre 1999 e 2005, no Município do Rio de Janeiro, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**. v. 24, n. 12, p. 2881-2890. 2008.

ROMANOS, M. T. V.; SANTOS N. S. O. de.; WIGG, M. D. Víruses Oncogênicas. In: ROMANOS, M. T. V.; SANTOS N. S. O. de.; MIRANDA, M. M. F. S. de. **Introdução à virologia humana**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 2002. p. 204-210.

RONCO G. et al. Accuracy of liquid based versus conventional cytology: overall results of new technologies for cervical cancer screening randomised controlled trial. **BMJ**, p. 1-7. maio. 2007.

SANTOS, A. L. F. et al. Desempenho do exame colpocitológico com revisão por diferentes observadores e da captura híbrida II no diagnóstico da neoplasia intra-epitelial cervical grau 2 e 3. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 19, n. 4, p. 1029-1037, jul/ago. 2003.

SASLOW D. et al. American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**. v. 52, n. 6, p. 342-362. 2002.

SAWAYA, G.F. et al. The positive predictive value of cervical smears in previously screened postmenopausal women: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. **Annals of Internal Medicine Journal**. v. 133, n. 12, p. 942-950. 2000.

SCHEURER, M. E.; TORTOLERO, G. L.; ADLER, K. S. Human papillomavirus infection: biology, epidemiology and prevention. **International Journal of Gynecological Cancer**. v. 15, p. 727-46. 2005.

SELLORS J. W. et al. Incidence, clearance and predictors of human papillomavirus infection in women. **CMAJ**. v. 168, p. 421-425. 2003.

SHERMAN, M.E. Chapter 11:Future directions in cervical pathology. **Journal of the National Cancer Institute**.v. 31, p. 72-79. 2003.

SOLOMON, D. et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. **JAMA**. v. 287, n. 16, p. 2114-9. 2002.

STABILE S.A.B. et al. Estudo comparativo dos resultados obtidos pela citologia oncológica cérvico-vaginal convencional e pela citologia em meio líquido. **Einstein**, v. 10, n. 4, p. 72-466. 2012.

STEVEN, M.; FRANCO, E.D. Human papillomavirus infection: Epidemiology and pathophysiology. **Gynecologic Oncology**. v. 107, p. S2-S5. 2007.

SULIK, S.M. et al. Are fluid-based cytologies superior to the conventional Papanicolaou test? A systematic review. **Journal of Family Practice**. v. 50, p. 1040-1046. 2001.

TROTTIER, H.; FRANCO, E. L. The epidemiology of genital humanpapillomavirus infection. **Vaccine**. v. 24, n. S1, p. S1/4–S1/15. 2006.

TULIO, S. et al. Relação entre carga viral de HPV oncogênico determinado pelo método de captura híbrida e o diagnóstico citológico de lesões de alto grau. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. v. 43, n. 1, p. 31-35. 2007.

WRIGHT, T.C. et al. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology-sponsored Consensus conference. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**. v. 197, n. 4, p. 346-355. 2007.

ANEXOS**ANEXO A – Instrumento de Coleta de Dados****Coleta de dados**

Número do Laudo: _____

Ano de realização do exame:

() 2011 () 2012 () 2013 () 2014 () 2015

Idade da paciente (anos): _____

Citologia em meio líquido ou citologia convencional:

() Positiva () Negativa

Alteração encontrada na Citologia: _____

Biópsia do colo uterino:

() Positiva () Negativa

Alteração encontrada na Biópsia: _____

Exame de Captura híbrida: _____

Carga Viral captura Híbrida: _____

Adequabilidade das citologias:

() Satisfatório () Limitado

Adequabilidade limitada pela presença de:

() Artefatos de dessecamento () Fundo excessivamente hemorrágico

() Alterações Inflamatórias Significativas () Ausência de células endocervicais

ANEXO B – CARTA DE ACEITE

Patologia
Biologia Molecular
Análises Clínicas
Vacinas Especiais

Direção Técnica: Dr. João Luiz da Rocha
CRM/SC 4389
ROE 2844

Unidade Milenium - CRM 0694
Rua Cel. Pedro Benedit, 505 - sala 207
Criciúma/SC - CEP 88801-250
Fones: (48) 3433.5835 / 3437.0675

Unidade Centro - CRF 522
Rua Cônego Miguel Giacca, 36
Criciúma/SC - CEP 88801-030
Fones: (48) 3443.7748 / 9988.3976

www.laboratoriorocha.com

Carta de Aceite

Declaramos para os devidos fins que se fizeram necessários, que concordamos em disponibilizar o banco de dados da Instituição Rocha Laboratório Total, localizado na rua: Rua Cel. Pedro Benedit, 505 UNIDADE MILLENIUM - sala 207, Criciúma/SC, Cep 88801-250, para o desenvolvimento da pesquisa intitulada "ESTUDO COMPARATIVO ENTRE OS MÉTODOS DE CITOLOGIA CONVENCIONAL E CITOLOGIA EM MEIO LÍQUIDO PARA DIAGNOSTICAR AS LESÕES PRECOCES DO CÂNCER DE COLO UTERINO EM UM LABORATÓRIO PRIVADO NO MUNICÍPIO DE CRICIUMA" sob a responsabilidade da Profa. Responsável: Vanessa Moraes de Andrade, Pesquisadora: Laís Búrigo da Rocha, do Curso de Biomedicina, da Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC, pelo período de execução previsto no referido projeto.

Dr. João Luiz da Rocha
Médico Patologista
CRM 4389 96 SC 5


João Luiz da Rocha

Patologista – Rocha Laboratório Total

ANEXO C – TERMO DE CONFIDENCIALIDADE

Termo de Confidencialidade

Título do Projeto: Estudo comparativo entre os métodos de citologia convencional e citologia em meio líquido para diagnosticar as lesões precoces do câncer do colo uterino em um laboratório privado no município de Criciúma.


Pesquisador Responsável: Prof^ª. Dra. Vanessa Moraes de Andrade


Curso de Biomedicina

Telefone para Contato: (48) 34312757

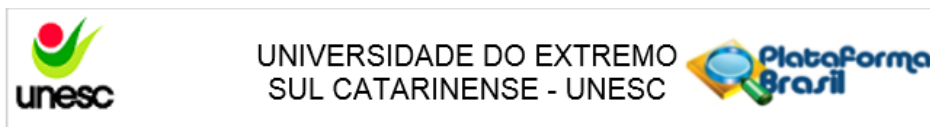
Os pesquisadores do presente projeto se comprometem em preservar a privacidade e o anonimato dos sujeitos, cujos dados serão coletados de laudos do Rocha Laboratório Total localizado na Rua Cel. Pedro Bener, 505 UNIDADE MILLENIUM – sala 207, Criciúma/SC, CEP: 88801250, disponibilizados pelo Patologista Dr. João Luiz da Rocha sob responsabilidade da Prof^ª. Dra. Vanessa Moraes de Andrade e Acadêmica Laís Búrigo da Rocha do Curso de Biomedicina, da universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC.


Dr. João Luiz da Rocha
Médico Patologista
CRM 4389 96 SC 5


Prof^ª. Dra. Vanessa Moraes de Andrade


Acadêmica Laís Búrigo da Rocha

ANEXO D – CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo comparativo entre os métodos de citologia convencional e citologia em meio líquido para diagnosticar as lesões precoces do câncer de colo uterino em um laboratório privado no município de Criciúma

Pesquisador: Vanessa Moraes de Andrade

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 56397916.6.0000.0119

Instituição Proponente: Universidade do Extremo Sul Catarinense

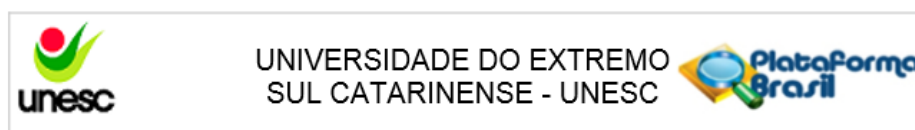
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.573.047

Apresentação do Projeto:

a presente pesquisa pretende realizar um estudo comparativo entre os métodos de citologia convencional e citologia em meio líquido para diagnosticar as lesões precoces do câncer de colo uterino em um laboratório privado no município de Criciúma; o estudo vai ser elaborado a partir de dados sobre os exames anatomotológicos do colo uterino concomitantes com os exames citopatológicos registrados no Sistema de Serviços Médicos (SISCLÍNICA) no período de janeiro de 2011 a dezembro de 2015. Uma consulta no programa SISCLINICA, através dos computadores do laboratório,



Continuação do Parecer: 1.573.047

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|--|--|------------------------|---------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_725401.pdf | 24/05/2016 13:26:22 | | Aceito |
| Outros | Termoconfidencialidade.pdf | 24/05/2016 13:24:21 | Vanessa Moraes de Andrade | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | Projetodetalhado.pdf | 24/05/2016 13:22:46 | Vanessa Moraes de Andrade | Aceito |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura | cartaaceite.pdf | 24/05/2016 13:22:21 | Vanessa Moraes de Andrade | Aceito |
| Folha de Rosto | Folharosto.pdf | 24/05/2016 13:21:30 | Vanessa Moraes de Andrade | Aceito |

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CRICIUMA, 25 de Maio de 2016

Assinado por:
RENAN ANTONIO CERETTA
(Coordenador)