



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

Beatriz Maykot Kuerten

**Eficácia e tolerabilidade do tratamento com termocoagulação da neoplasia intraepitelial
cervical de alto grau: um estudo de seguimento de 24 meses**

Florianópolis

2021

Beatriz Maykot Kuerten

Eficácia e tolerabilidade do tratamento com termocoagulação da neoplasia intraepitelial cervical de alto grau: um estudo de seguimento de 24 meses

Tese submetida ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do título de Doutora em Ciências Médicas.

Orientador: Prof. Armando José d'Acampora

Coorientador: Prof. Dr. Paulo Sérgio Viero Naud

Florianópolis

2021

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Kuerten, Beatriz Maykot

Eficácia e tolerabilidade do tratamento com termocoagulação da neoplasia intraepitelial cervical de alto grau: um estudo de seguimento de 24 meses / Beatriz Maykot Kuerten ; orientador, Armando José d'Acampora, coorientador, Paulo Sérgio Viero Naud, 2021.

121 p.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós Graduação em Ciências Médicas-Novo, Florianópolis, 2021.

Inclui referências.

1. Ciências Médicas-Novo. 2. Neoplasia intraepitelial cervical. 3. Eficácia. 4. Termocoagulação. 5. Técnicas de ablação. I. d'Acampora, Armando José . II. Viero Naud, Paulo Sérgio . III. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas-Novo. IV. Título.

Beatriz Maykot Kuerten

Eficácia e tolerabilidade do tratamento com termocoagulação da neoplasia intraepitelial cervical de alto grau: um estudo de seguimento de 24 meses

O presente trabalho em nível de doutorado foi avaliado e aprovado por banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Paulo Fernando Brum Rojas, Dr.
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia - UFSC

Prof. Otto Henrique May Feuerschuette, Dr.
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia - UNISUL

Prof.(a) Rachel Schlindwein Zanini, Dra.
UNISUL

Certificamos que esta é a **versão original e final** do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de Doutora obtido pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas.

Prof. (a) Kátia Lin, Dr. (a)
Coordenação do Programa de Pós-Graduação

Prof. Armando José d'Acampora, Dr.
Orientador

Florianópolis
2021

Ana Clara,
Minha amada filha, do primeiro instante até o último,
serás sempre a razão dos meus sorrisos.
Obrigada pelas alegrias dadas, pelas palavras ditas, pelo amor
sem fim.
Teu esforço é o reflexo dos meus....
Te amo!!!

Pai e mãe,
Obrigada pelo amor e legado.
Foram parênteses, vírgulas e algumas reticências...
Mas prometi que nunca seria um ponto final!
A vocês dedico uma de minhas maiores conquistas,
fruto de toda sabedoria que recebi de vocês.

Douglas,
Uma bela história que o destino escreveu em minha vida.
Obrigada por mostrar o que existe para além dos livros...

AGRADECIMENTOS

E no findar desta pesquisa gratidão é a palavra que me define. Gratidão por esta conquista tão aguardada e que tanto me alegra.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Armando José d'Acampora, fonte de inspiração desde minha graduação, por ter me aceito como sua orientanda, pelo incentivo nos momentos em que tudo parecia tão difícil, pelo seu precioso ensinamento e por mostrar que nada é impossível.

Ao meu coorientador, Prof. Dr. Paulo Sérgio Viero Naud, por me aceitar em seu grupo de Pesquisa, acreditando que eu seria capaz, num projeto belíssimo que objetiva a cura a quem dela mais necessita. Jamais esquecerei a frase de CARISSA ETTIÉNNE (Diretora da OPAS, 2013) que tanto repetias “O câncer de colo é prevenível e nenhuma mulher deve morrer por essa causa.” Levarei sempre em minha memória...”.

Aos Professores e colegas do Programa Pós-graduação em Ciências Médicas, pela amizade e ensinamentos. Gratidão sempre!

Ao Dr. Thiago Sakae pelos ensinamentos e auxílio fundamental na análise estatística. Obrigada por me ensinar a entender um pouco do muito que a estatística nos oferece.

À colega Susana Luciano de Oliveira, pelo apoio na digitação e revisão metodológica dessa tese e por todos os momentos de boas conversas e estímulo que passamos juntas.

A todos os colegas e funcionários que compõe o grupo de pesquisa do ambulatório de Patologia Cervical do Hospital das Clínicas de Porto Alegre, pela oportunidade de trabalhar com uma equipe comprometida com a ciência, em especial a amiga Mari Quessada.

Aos amigos e professores do Departamento de Tocoginecologia da UFSC, Édison Natal Fedrizzi, Evandro Russo, Luiz Fernando Sommacal, Roxana Knobel e Sérgio Murilo Steffens pela amizade e preciosa colaboração na discussão de temas tão importantes da pesquisa, pela amizade e estímulo.

Aos meus alunos e médicos residentes em Tocoginecologia da UFSC, agradeço o convívio diário e o estímulo de buscar sempre o meu melhor. "Para ensinarmos um aluno a

inventar precisamos mostrar-lhe que ele já possui a capacidade de descobrir" (GASTON BACHELARD, 1961).

Ao Professor da vida e das Ciências, Iraê Ruhland (*in memoriam*), exemplo de retidão e dedicação à medicina... tua partida foi antes do meu término..., mas sei do teu orgulho. Muito obrigado pelo legado deixado na mente e no coração.

Às nossas pacientes, pois sem elas nada começaria e por elas tudo começou.

Todos os dias são páginas em branco prontas para serem preenchidas com felicidade. Agradeço a Deus por tudo que já consegui escrever, e peço que continue me dando sabedoria para fazer as melhores escolhas na criação da minha história.

*“Todo o amor, todo o meu apreço
Todo recomeço, toda boa intenção
Toda ideia nova
Todas as noites que eu não dormi
Toda nova informação...*

Vencer os contratempos...

*Consciência e paciência
Intensas modificações
E a mais completa certeza
De que tudo vai dar certo...”*

(JOTA QUEST, 2002)

RESUMO

Introdução: O câncer do colo do útero é ainda uma das principais causas de câncer e de mortalidade em mulheres, sobretudo nos países de baixa e média renda. A prevenção de sua ocorrência, geralmente, é feita por programas eficientes de rastreamento e tratamento das lesões epiteliais de alto grau que são lesões precursoras do câncer. O tratamento dessas lesões é realizado por uma variedade de métodos, tanto ablativos (termocoagulação, crioterapia, electrocauterização e cauterização química) quanto excisionais (exérese da zona de transformação, conização por bisturi, aparelho de alta frequência ou laser). Os métodos excisionais são mais utilizados por fornecerem material para exame histopatológico, no entanto, são complexos, caros e de difícil acesso em muitas regiões. A termocoagulação é uma alternativa de tratamento barato, simples, de fácil execução e baixo custo. **Objetivo:** Avaliar a eficácia e tolerabilidade do tratamento com a termocoagulação das lesões intraepiteliais cervicais de alto grau (NIC 2 e 3) num período de 24 meses de seguimento. **Método:** Foram avaliadas 115 mulheres com neoplasia intraepitelial cervical de alto grau, 54 com NIC 2 e 61 com NIC 3, confirmadas pela biópsia e sem tratamento prévio, no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2018 submetidas a termocoagulação, no ambulatório de Patologia Cervical do Hospital das Clínicas de Porto Alegre, Brasil. **Resultados:** A idade média foi de 33,1 anos (DP=9,8) no grupo NIC 2 e 35,2 anos (DP=7,9) no Grupo de NIC 3. A eficácia do tratamento foi de 90,7% no grupo NIC 2 e 96,6% no Grupo NIC 3. A dor foi o principal sintoma referido no momento do tratamento, ocorrendo mais frequentemente no grupo NIC 3 (49,1%, contra 27,8% no grupo NIC 2). Os efeitos adversos em longo prazo foram diagnosticados em 3 casos (5,6%) de doença inflamatória pélvica no grupo NIC 2 e 3 casos (5,0%) no grupo NIC 3. O percentual de lesão residual foi muito baixo em ambos os grupos, 5 no grupo NIC 2 (9,3%) e 2 no grupo NIC 3 (3,4%). **Conclusão:** A termocoagulação é um método altamente eficaz no tratamento das lesões precursoras do câncer do colo de útero (NIC 2-3) e com boa tolerabilidade. Essa pesquisa visa encorajar a implantação desse método de tratamento no Brasil.

Palavras-Chave: Neoplasia intraepitelial cervical; termocoagulação; eficácia; técnicas de ablação; prevenção de câncer de colo uterino.

ABSTRACT

Background: Cervical cancer is still one of the main causes of cancer and mortality in women especially in low- and middle-income countries. Usually, the prevention of its occurrence is achieved through efficient screening and treatment programs for high-grade intraepithelial lesions, which are premalignant lesions. These lesions are treated by a variety of methods, such as ablative treatment (thermocoagulation, cryotherapy electrocauterization and Chemical cauterization) and excisional procedure (excision of the transformation zone or conization by electrical methods, high frequency device, laser and cold knife). Excision methods are more frequently used because they provide tissue for histopathological examination. However, they are complex, expensive and difficult to access in many regions. Thermocoagulation is an alternative treatment that is cheap, simple, easy to perform and low cost. **Objective:** Evaluate the efficacy and tolerability of thermocoagulation treatment of high-grade cervical intraepithelial lesions (CIN 2 and 3) in a 24-month follow up. **Method:** We evaluated 115 women with high-grade cervical intraepithelial neoplasia, 54 with CIN 2 and 61 with CIN 3, confirmed by biopsy and without previous treatment, from January 2016 to December 2018, undergoing thermocoagulation treatment at the Lower Genital Tract Pathology and Colposcopy Service of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil. **Results:** The mean age was 33.1 years (SD=9.8) in CIN 2 and 35.2 years (SD=7.9) for CIN 3 patients. Treatment efficacy was 90.7% in CIN 2 and 96.6% in CIN 3 cases. Pain was the main symptom reported at the time of treatment, occurring more frequently in the CIN 3 group (49.1% versus 27.8% in the CIN 2 group). As the more important long-term complication, there were 3 cases of pelvic inflammatory disease in CIN 2 (5.6%) and 3 in CIN 3 group (5.0%). The percentage of recurrent lesion was very low in both groups, 5 in CIN 2 group (9.3%) and 2 in CIN 3 group (3.4%) **Conclusion:** Thermocoagulation is an effective method for treatment of cervical pre-cancer lesions (CIN 2-3) with a low risk of adverse events and complications and has a good tolerability. This research aims to encourage the implementation of this method of treatment in Brazil.

Keywords: cervical intraepithelial neoplasia; thermocoagulation; efficacy; ablation techniques; cervical cancer prevention.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Taxas de mortalidade por câncer do colo do útero. Brasil e regiões, 1980 a 2018.	23
Figura 2 - Taxas de mortalidade por câncer do colo do útero segundo grupo etário. Brasil e regiões, 2018.	24
Figura 3 - Carcinogênese cervical associada à infecção pelo HPV	28
Figura 4 - Imagem colposcópica de uma lesão acetobranca após utilização do ácido acético e lesão iodo-negativa após a utilização da solução de Lugol.	36
Figura 5 - Aparelho e sondas de um termocoagulador	43
Figura 6 - Fórmula para cálculo de amostra <i>online</i>	57
Figura 7 - Cálculo amostral	57

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Recomendações do Ministério da Saúde para conduta de acordo com as alterações citológicas no exame de colpocitologia (Papanicolaou).	31
Tabela 2 - Risco de regressão, persistência e progressão das NIC1-3	39
Tabela 3 - Análise descritiva das variáveis do grupo NIC 2 antes do tratamento	65
Tabela 4 - Análise descritiva das variáveis do grupo NIC 2 após o tratamento	68
Tabela 5 - Análise descritiva das variáveis do grupo NIC 3 antes do tratamento	71
Tabela 6 - Análise descritiva das variáveis do grupo NIC 3 após o tratamento	73
Tabela 7 - Análise da acurácia no diagnóstico de NIC 2 e NIC 3	75
Tabela 8 - Análise de associação entre as variáveis de antes do tratamento e o desfecho em 24 meses após a termocoagulação no grupo NIC 2, avaliado pela citopatologia.	76
Tabela 9 - Análise da associação entre as variáveis antes do tratamento e o desfecho em 24 meses após a termocoagulação no grupo NIC 3 avaliado pela citologia.	78
Tabela 10 - Análise univariada dos fatores associados à presença de lesão após 24 meses após o tratamento – NIC 2.	80
Tabela 11 - Análise multivariada dos fatores associados à presença de lesão 24 meses após o tratamento – NIC 2.	81
Tabela 12 - Análise univariada dos fatores associados à presença de lesão 24 meses após o tratamento – NIC 3.	82
Tabela 13 - Análise multivariada dos fatores associados à presença de lesão 24 meses após o tratamento – NIC 3.	84

LISTA DE GRÁFICO

Gráfico 1 - Número de gestações por exames citopatológico em 24 meses	77
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGC	Células Glandulares Atípicas
AIS	Adenocarcinoma <i>in situ</i>
AOI	Células Atípicas de Origem Indeterminada
ASC	Células Escamosas Atípicas
ASC-H	Células Escamosas Atípicas não podendo descartar Lesão de Alto Grau
ASC-US	Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado
AUC	Acurácia
CAF	Cirurgia de Alta Frequência
CCU	Câncer do Colo do Útero
CIN	<i>Cervical intraepithelial neoplasia</i>
CKC	<i>Cold Knife Conization</i>
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CO	Colpocitologia Oncótica
CO2	Gás Carbônico
CP	Citopatologia
DIP	Doença Inflamatória Pélvica
DNA	Ácido desoxiribonucleico
DP	Desvio-padrão
DUM	Data da Última Menstruação
EUA	Estados Unidos da América do Norte
EZT	Exérese da zona de transformação
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FN	Falso Negativo
FP	Falso Positivo
GLOBOCAN	<i>Global Cancer Observatory</i>
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HPV	Papiloma Vírus Humano (<i>Human Papillomavirus</i>)
HSIL	<i>High Grade Squamous Intraepithelial Lesion</i>
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de Confiança
IFCPC	<i>International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy</i>

INCA	Instituto Nacional do Câncer
JEC	Junção Escamo-Colunar
LBC	<i>Liquid Based Cytology</i>
LEEP	<i>Large Electrosurgical Excision Procedure</i>
LIEAG	Lesão Intraepitelial Escamosa de Alto Grau
LIEBG	Lesão Intraepitelial Escamosa de Baixo Grau
LLETZ	<i>Large Loop Excision of The Transformation Zone</i>
LSIL	<i>Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion</i>
MS	Ministério da Saúde
N2O	Óxido Nitroso
NIC	Neoplasia Intraepitelial Cervical
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana de Saúde
OR	<i>Odds Ratio</i>
P	Associação Significante
PCR	Reação em Cadeia de Polimerase
PNAD	Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios
PNI	Programa Nacional de Imunizações
SBTGIC	Sociedade Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia
SD	<i>Standart Deviation</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TX	Texas
UBS	Unidade Básica de Saúde
UFRGS	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina
UNISUL	Universidade do Sul de Santa Catarina
USA	<i>United States of America</i>
VIA	Inspeção Visual com Ácido Acético a 5%
VILI	Inspeção Visual com solução de Lugol
VPN	Valor Preditivo Negativo
VPP	Valor Preditivo Positivo
ZT	Zona de Transformação

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	18
2	REVISÃO DA LITERATURA	22
2.2	CÂNCER DO COLO DO ÚTERO - HISTOPATOLOGIA	26
2.3	NOMENCLATURA BRASILEIRA PARA LAUDOS CITO-HISTOPATOLÓGICOS CERVICAIS	29
2.4	DIRETRIZES BRASILEIRAS – CONDUTA NAS ALTERAÇÕES DO EXAME CITOPATOLÓGICO	30
2.5	FATORES DE RISCO PARA CÂNCER DO COLO DO ÚTERO	31
2.6	EXAMES DE SCREENING UTILIZADOS NO RASTREAMENTO DO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO	32
2.6.1	Citologia	32
2.6.2	Teste DNA HPV	33
2.6.3	Citologia e HPV Co-Testing	34
2.6.4	Colposcopia	35
2.6.5	Métodos de Inspeção Visual	37
2.7	CÂNCER DO COLO DO ÚTERO – TRATAMENTO DAS LESÕES PRECURSORAS	38
2.7.1	Tratamentos ablativos	39
2.7.2	Tratamentos excisionais	44
2.8	CÂNCER DO COLO DO ÚTERO – PREVENÇÃO COM VACINAS	46
3	JUSTIFICATIVA	48
4	OBJETIVOS	50
4.1	OBJETIVO GERAL	50
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	50
5	MÉTODO	51
5.1	ASPECTOS ÉTICOS	51
5.2	DESENHO DO ESTUDO	51
5.3	POPULAÇÃO-ALVO	51
5.3.1	Critérios de Inclusão	52
5.3.2	Critérios de Exclusão	53
5.4	LOCAL DO ESTUDO	53
5.5	QUESTIONÁRIO	53
5.6	PROFISSIONAIS QUE REALIZARAM OS PROCEDIMENTOS	53
5.7	DESCRIÇÃO DOS PROCEDIMENTOS	54
5.8	TRATAMENTO	55
5.9	ACONSELHAMENTOS PÓS-TRATAMENTO	55
5.10	SEGUIMENTOS DE 6, 12 E 24 MESES	56
5.11	COLETA E PROCESSAMENTO DE DADOS	56

5.12	ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS	57
5.12.1	Tamanho da amostra	57
5.12.2	Metodologia.....	58
5.12.3	Glossário estatístico	59
5.13	VARIÁVEIS ANALISADAS	60
5.13.1	Variáveis sociodemográficas e comportamentais	60
5.13.2	Antecedentes ginecológicos e obstétricos	60
5.13.3	Classificação citopatológica	60
5.13.4	Testes de inspeção visual	61
5.13.5	Achados colposcópicos	61
5.13.6	Número de aplicações do termocoagulador	61
5.13.7	Efeitos colaterais durante o procedimento.....	61
5.13.8	Efeitos colaterais após o procedimento.....	62
5.13.9	Acompanhamento de 6, 12 e 24 meses	62
6	RESULTADOS	63
6.1	ANÁLISE DESCRITIVA	63
6.1.1	Resultados do Grupo NIC 2	63
6.1.2	Resultados do Grupo NIC 3	68
6.2	ANÁLISES DA ACURÁCIA DIAGNÓSTICA	74
6.3	ANÁLISE DO DESFECHO EM 24 MESES	75
6.3.1	Resultados do Grupo NIC 2.....	75
6.3.2	Resultados do Grupo NIC 3.....	77
6.4	FATORES ASSOCIADOS À PRESENÇA DE LESÃO 24 MESES APÓS O TRATAMENTO	79
6.4.1	Análise do Grupo NIC 2.....	79
6.4.2	Análise do Grupo NIC 3.....	81
7	DISCUSSÃO	85
8	CONCLUSÃO.	93
	REFERÊNCIAS	94
	APÊNDICE A - Questionário aplicado “Eficácia e Tolerabilidade do tratamento com Termocoagulação da Neoplasia Intraepitelial de Alto Grau: Seguimento de 24 meses. Serviço de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia do Hospital das Clínicas de Porto Alegre /Pesquisa OMS/IARC/HCPA(UFRGS)	110
	ANEXO A - Parecer consubstanciado do CEP da UFRGS	116
	ANEXO B – Convite como pesquisadora do Projeto 10-0126	117
	ANEXO C – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE.....	118
	ANEXO D - Nomenclatura Colposcópica da <i>International Federation for Cancer Pathology and Colposcopy</i>	119

1 INTRODUÇÃO

As neoplasias intraepiteliais cervicais de alto grau são as verdadeiras lesões precursoras do câncer do colo de útero. O câncer do colo do útero (CCU) ocorre principalmente nos países de baixa e média, sendo o quarto tipo de câncer mais comum entre as mulheres no mundo. Ainda é a segunda causa de morte e o segundo câncer mais comum na população feminina em países de baixa e média renda¹. É responsável por cerca de 311 mil óbitos por ano no mundo^{2,3}. A mortalidade varia de acordo com as diferentes regiões, com taxas de menos de 2 por 100 mil mulheres na Ásia Ocidental até 27,6/100 mil na África Oriental⁴.

Este tipo de câncer é uma doença completamente prevenível através da detecção e tratamento das lesões pré-invasivas, as neoplasias intraepiteliais cervicais (NIC)⁵. Entretanto, ainda é um grande desafio fazer um rastreamento organizado e o tratamento adequado de todas as lesões pré-malignas diagnosticadas no mundo⁶.

Ao término do século 20, observou-se uma considerável redução na incidência de câncer cervical e na mortalidade relacionada a ele nos países desenvolvidos. Esse episódio ocorreu devido a implementação sistemática de um programa de *screening* para o câncer cervical nos mesmos, principalmente o exame de citopatologia. Esses programas dependem de triagens citológicas repetidas com certa frequência devido à baixa sensibilidade do método⁷. Os países de baixa e média renda não conseguem implementar um modelo semelhante aos países desenvolvidos por ser logisticamente complexo, incluindo a falta de infraestrutura laboratorial e a falta de recursos humanos, tanto para o diagnóstico, quanto para o tratamento. Por estes motivos, 86,5% das mortes por câncer cervical em todo o mundo são encontradas nesses países^{4,7}.

O exame de citopatologia apresenta uma especificidade aproximada de 98%, mas uma sensibilidade baixa, aproximadamente de 55-80%, dependendo do serviço avaliado^{8,9}. Devido a isso, estes exames devem ser repetidos para aumentar sua sensibilidade. Nos países onde este rastreio é organizado, países desenvolvidos principalmente, observou-se uma redução na incidência e mortalidade por câncer cervical em mais de 70%^{8,10,11}.

A colposcopia é um método diagnóstico de inspeção visual que costuma ser utilizada nos casos de citologia cervical anormal¹². Em mãos experientes é um excelente exame para diagnóstico de uma lesão cervical. Cerca de 93% das mulheres com uma neoplasia intraepitelial de alto grau (NIC 2/3) apresentam uma lesão acetobranca na colposcopia.

Embora este achado seja importante para o diagnóstico de uma neoplasia intraepitelial cervical (NIC), o acetobranqueamento sozinho é um achado inespecífico, além da subjetividade de quem conduz o exame^{13,14}.

Devido às limitações da citologia cervical e alto custo da colposcopia, o método de inspeção visual tem ganhado respaldo como métodos de rastreamento alternativos para países de baixa renda. A inspeção visual (a olho nu) com ácido acético (*visual inspection with acetic acid* - VIA) e com a solução de Lugol (*visual inspection with Lugol's iodine* - VILI), tem se revelado métodos com excelente custo-benefício e de alta sensibilidade (cerca de 80-90%), porém de menor especificidade¹⁵. A vantagem da VIA e VILI é a não utilização de qualquer equipamento sofisticado ou laboratório, além do baixo-custo, fácil execução, segurança e facilmente aplicável pela sua simplicidade¹⁵. Como desvantagem, o método apresenta limitações em populações onde as taxas de cervicites são altas, podendo levar a um resultado falso positivo e um tratamento desnecessário¹⁶⁻¹⁸. Mesmo assim, é um método de rastreio bastante útil em países de menor renda, como observado nos estudos realizados em países da África¹⁶.

Existem várias opções terapêuticas que podem ser utilizadas, dependendo de variáveis como a possibilidade de acesso ao tratamento proposto, grau histológico da lesão e sua extensão, experiência do profissional, o grau de envolvimento cervical, a concomitância com outras patologias ou de gestação, da idade da paciente e do seu desejo reprodutivo. Esse último deve ser considerado em mulheres jovens, uma vez que desfechos obstétricos desfavoráveis são observados em algumas mulheres após alguns tipos de tratamentos, sobretudo os excisionais^{19,20}.

Nos últimos anos, tem havido um interesse renovado em usar métodos de tratamento destrutivos, como a termocoagulação, especialmente nos países em desenvolvimento, onde os custos da prática em larga escala dos tratamentos excisionais podem ser proibitivos sobretudo, quando o equipamento adequado e pessoal treinado necessários para essa gestão não está amplamente disponível, pois pouco adiantaria oferecer tratamentos considerados de excelência técnica, mas não existir nem estrutura física tampouco humana para realizá-los²¹. Tratamentos simples, que possam ser implementados nas regiões de difícil acesso e com fácil seguimento posterior são necessários²¹.

O tratamento destrutivo ou excisional deve ser individualizado para cada caso. Em ambas as condutas, quando realizadas adequadamente, a taxa de sucesso é em torno de 90%^{22,23,24}. O tratamento ablativo pode ser a termocoagulação, crioterapia, eletrocauterização e cauterização química. Os métodos excisionais mais utilizados são a exérese da zona de transformação e a

conização, podendo ser realizada à bisturi (conização a frio), laser, bisturi elétrico ou cirurgia de alta frequência²⁵. A desvantagem dos métodos destrutivos é a ausência de amostra histológica para um diagnóstico definitivo. Quando há dúvida na possibilidade de uma (micro) invasão, o tratamento necessariamente deverá ser excisional²⁰. O risco de progressão de uma lesão cervical para câncer aumenta de acordo com sua gravidade, passando de <1% para a NIC 1 a 12% para a NIC 3²⁶.

O tratamento ablativo mais discutido nos últimos anos é a termocoagulação, também conhecida como coagulação à frio ou termoablação²⁷, realizada por um aparelho criado por Kurt Semm (1966)²⁸ para o tratamento de lesões benignas do colo e recebeu o nome de Termocoagulador de Semm. Esse novo aparelho teve sua aplicabilidade testada em 1975, no *Ninewells Hospital and Medical School* (Dundee-Escócia) e desde 1978 foi aceito como novo método de tratamento para lesões benignas do colo²⁹.

O método utiliza um aparelho simples e barato e é de fácil aplicação, com pouco desconforto para a mulher e com alta eficácia na resolução da lesão, sendo atualmente indicada pela OMS, principalmente para países de média e baixa renda³⁰. A termocoagulação tem sido utilizada no mundo inteiro, mais frequentemente no Reino Unido a partir dos anos 80^{29,31-35}, sobretudo após as publicações de Ian Duncan³⁴ confirmando a eficácia da termocoagulação no tratamento da NIC 3, mudando-se a crença de que sempre são necessários procedimentos cirúrgicos e amostras histológicas para os casos de lesões intraepiteliais de alto grau (LIEAG)^{34,36-38}.

A termocoagulação está indicada para qualquer mulher não grávida, com NIC 2/3, quando toda lesão é visível, a junção escamo-colunar (JEC) também totalmente visível, acometimento até 75% do colo e sem extensão para o canal endocervical³. O procedimento é rápido, entre 20-60 segundos por aplicação e atinge uma profundidade de 4-7 mm³⁸. A condução da temperatura no tecido muscular é relativamente pobre, logo a anestesia não é necessária na maioria das pacientes e as complicações e efeitos adversos costumam ser infrequentes³⁹.

Vários estudos conduzidos recentemente demonstraram os bons resultados da termocoagulação no tratamento das LIEAG, com pouca necessidade de re-tratamento⁴⁰. Eficácias variando entre 77-92% para NIC 2 e 85-95% para NIC3 e efeitos colaterais infrequentes têm sido relatados na literatura^{41,42}.

Apesar de a termocoagulação ser declaradamente um método simples e eficaz no tratamento ambulatorial de mulheres com neoplasia intraepitelial cervical, a base publicada para a credibilidade, eficácia, aceitação e segurança vem quase que exclusivamente dos países desenvolvidos. Existem poucas informações sobre a eficácia da termocoagulação com base

em estudos nos países em desenvolvimento, entre eles o Brasil, fato esse que motivou o presente estudo^{19,24}.

2 REVISÃO DA LITERATURA

A revisão da literatura foi realizada através da busca de artigos nas bases de dados eletrônicos MEDLINE – PubMed, SCOPUS, WEB OF SCIENCE, LILACS e SCIELO. Foram utilizadas combinações de descritores, tais como: neoplasia intraepitelial cervical, termocoagulação, eficácia, técnicas de ablação, prevenção de câncer do colo do útero, citologia, colposcopia, teste de inspeção visual com ácido acético (VIA), teste de inspeção visual com solução de Lugol (VILI), teste do HPV e prognóstico.

2.1 O CÂNCER DO COLO DO ÚTERO - CONCEITOS E EPIDEMIOLOGIA

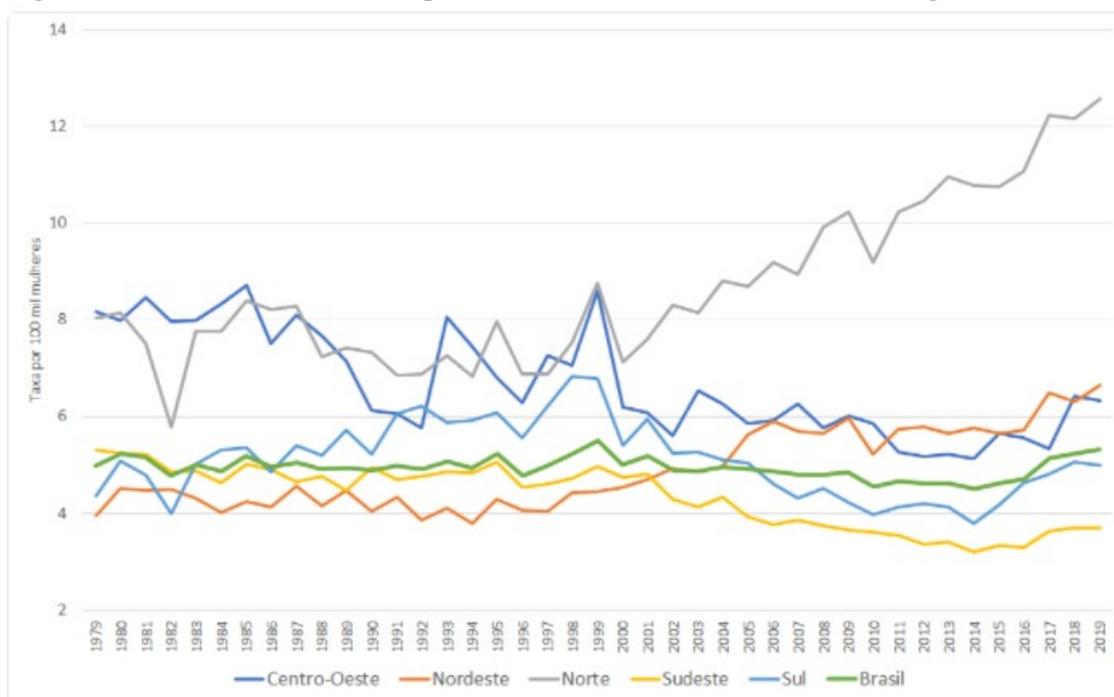
O câncer do colo do útero é caracterizado pela replicação desordenada do epitélio de revestimento do órgão, comprometendo o tecido subjacente (estroma) e podendo invadir estruturas e órgãos contíguos ou à distância. Há duas principais categorias de carcinomas invasores do colo do útero, dependendo da origem do epitélio comprometido: o carcinoma epidermoide, tipo mais incidente e que acomete o epitélio escamoso (representa cerca de 90% dos casos), e o adenocarcinoma, tipo mais raro e que acomete o epitélio glandular (cerca de 10% dos casos). Ambos são causados por uma infecção persistente por tipos oncogênicos do Papiloma Vírus Humano (HPV)⁶.

Em muitos países em desenvolvimento, esta neoplasia é a mais prevalente em mulheres, sendo a principal causa de morte por tumores. Além disso, ao contrário da maioria dos tumores mais prevalentes, o câncer do colo do útero atinge muitas mulheres jovens, ocasionando mortes que poderiam ter sido evitadas⁴³.

No Brasil, o CCU é a terceira causa em incidência e a quarta em mortalidade, sem considerar tumores de pele não melanoma⁴³. Conforme as estimativas do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) publicada no Diário Oficial da União, em 27 de agosto de 2020, as estimativas da população brasileira, com data de referência em 1º de julho de 2020 totalizavam 211.755.692 habitantes⁴⁴. Segundo dados da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua (PNAD) 2019⁴⁵, o número de mulheres no Brasil representa 51,8% da população. Em 2020, eram esperados 16.710 novos casos, com um risco estimado de 15,38 casos a cada 100 mil mulheres⁴³.

Em 2018, ocorreram 6.526 óbitos por essa neoplasia no Brasil, representando uma taxa ajustada de mortalidade por este câncer de 6,10/100 mil mulheres¹. Entretanto, em algumas regiões (Norte, por exemplo) esta taxa duplica¹. Interessante trazer à baila que mesmo com todas as campanhas de prevenção do câncer do colo de útero com a utilização da citopatologia do colo do útero, a taxa de mortalidade, praticamente, não sofreu nenhuma alteração nos últimos quase 40 anos^{43,46} (Figura 1).

Figura 1 - Taxas de mortalidade por câncer do colo do útero. Brasil e regiões, 1980 a 2018.



*Taxa 100 mil mulheres

Fonte: Site do INCA/MS – Disponível em www.inca.gov.br/números-de-câncer, 2020⁴³.

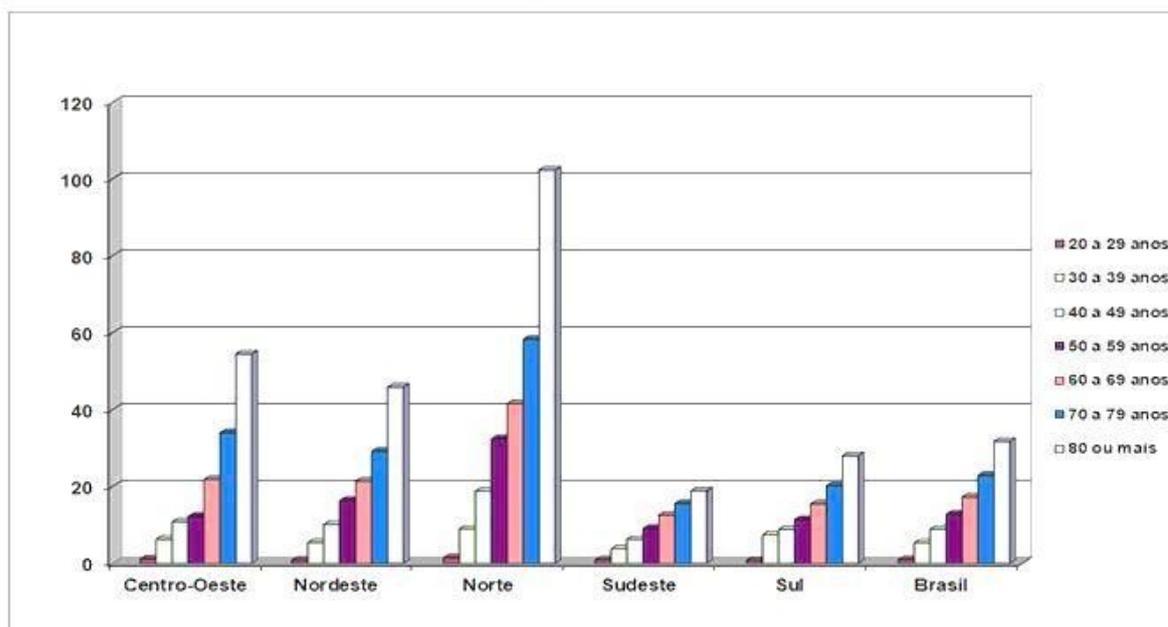
As taxas de incidência estimadas e de mortalidade no Brasil apresentam valores intermediários em relação aos países em desenvolvimento, porém são elevadas quando comparadas às de países desenvolvidos com programas de detecção precoce bem estruturados⁶.

Segundo o Globocan (Projeto do *International Agency for Research on Cancer - IARC*), que avalia estimativas de incidência e mortalidade por câncer através de dados de cada país/região, além de 86,5% dos casos de câncer do colo do útero ocorrerem nos países menos desenvolvidos, a mortalidade varia em até 18 vezes entre as diferentes regiões do mundo, com taxas de menos de 2 por 100 mil mulheres na Ásia Ocidental até 27,6/100mil na África Oriental⁴³.

Quando fazemos uma análise regional no Brasil, o Câncer do Colo do Útero (CCU) está em primeiro lugar na região Norte (26,24/100 mil), segundo na região Nordeste (16,10/100 mil), terceiro na região na região Sul (12,60/100 mil), quarto na região Centro-Oeste (12,35/100 mil), e quinto na região Sudeste (8,61/100 mil)⁴³. No ranking de mortalidade por essa doença, é a principal causa de óbito no Norte (12,12/100 mil), inclusive sendo a única região com tendência temporal de crescimento (Figura 1), segunda causa no Centro-Oeste (6,43/100 mil), terceira no Nordeste (6,30/100 mil), quarta na região Sul (5,07/100 mil) e quinta na região Sudeste (3,71/100 mil)¹.

O câncer do colo do útero é raro em mulheres até 30 anos e o pico de sua incidência se dá na faixa etária de 45 a 50 anos. A mortalidade apresenta aumento progressivo a partir dos 40 anos⁶. Mais de 20% dos casos serão achados em mulheres com idade superior a 65 anos^{43,47} (Figura 2). Todavia, esse câncer raramente ocorre em mulheres que fazem testes de rastreamento para câncer cervical de forma regular⁴⁷.

Figura 2 - Taxas de mortalidade por câncer do colo do útero segundo grupo etário. Brasil e regiões, 2018.



Fonte: Site do INCA/MS – Disponível em www.inca.gov.br/números-de-câncer, 2020⁴³.

Este tipo de câncer é uma doença completamente prevenível através da detecção e tratamento das lesões pré-invasivas, as neoplasias intraepiteliais cervicais (NIC)⁶. No Brasil, esse rastreamento é realizado pelo exame citopatológico (Papanicolaou). Diante da constatação de achados anormais é realizado a colposcopia e biópsia dirigida para um diagnóstico definitivo⁴⁸. Entretanto, ainda é um grande desafio fazer um rastreamento

organizado e o tratamento adequado de todas as lesões pré-malignas diagnosticadas em nosso meio⁶.

Ao término do século 20 observou-se uma considerável redução na incidência de câncer cervical e na mortalidade relacionada a ele nos países desenvolvidos. Esse episódio ocorreu devido a implementação sistemática, nesses países, de um Programa de *Screening* para o câncer cervical. Esses programas dependem de triagens citológicas repetidas com certa frequência devido à baixa sensibilidade do método e exames auxiliares, necessários para a confirmação da doença (Teste DNA HPV – Papilomavírus humano, colposcopia e histopatologia), tratamento e acompanhamento⁷.

Os países de baixa e média renda não conseguem implementar um modelo semelhante aos países desenvolvidos por ser logisticamente complexo. Aliado a isso, revela-se a falta de infraestrutura laboratorial e a falta de recursos humanos⁷.

A taxa de sobrevivência do câncer de colo do útero está estimada em 83% no primeiro ano, caindo para 63% num período de dez ou mais anos. Na Europa esta taxa está em torno de 62%. A sobrevivência vem aumentando nos últimos 40 anos, associada, em grande parte, ao rastreamento organizado e ao tratamento rápido das lesões pré-cancerosas nestes países⁴⁹.

A cobertura do rastreamento colpocitológico na Europa em geral é de 73% (dos 25 aos 64 anos). Entre 25-49 anos é realizado exame citológico a cada 3 anos e entre 50-64 anos, a cada 5 anos. Essa taxa ainda está abaixo do objetivo do Departamento de Saúde da Inglaterra, cujo índice desejado é de 80%. Cerca de duas mil mortes por câncer de cervical/ano são, atualmente, evitadas na Inglaterra devido a implantação de um plano de *screening* organizado na década de 80⁷. O rastreamento do câncer do colo do útero está disponível em quase todos os países das Américas, sendo mais comumente usado, o exame de citopatologia cervical, no entanto, o teste de DNA HPV, que é mais eficaz, só foi adotado em poucos países devido seu alto custo. A expansão de seu uso pode melhorar a eficácia e a cobertura para atingir todas as mulheres que precisam de triagem⁵⁰.

Cerca de 91-94% das mulheres entre 25 e 64 anos apresentam resultados negativos em seu exame de colpocitologia. Das que possuem *screening* positivo (6-9%), na maioria das vezes, trata-se de anormalidades de baixo grau. O câncer é detectado em apenas 1/1.000 (0,1%) das alterações de baixo grau associadas ao HPV de alto risco oncogênico. Nas alterações de alto grau, encontramos o câncer invasor em torno de 3/1.000 (0,3%)⁴⁹.

O acesso desigual à prevenção, diagnóstico e tratamento tem sido um grande desafio no mundo inteiro. O câncer de colo de útero afeta mais mulheres indígenas, afrodescendentes e pessoas que vivem em áreas menos desenvolvidas, bem como aquelas com baixos níveis

socioeconômicos, educacionais e de renda⁴⁸. É uma doença prevenível e nenhuma mulher deveria morrer por esta moléstia, visto que pode ser detectado precocemente e tratado de forma eficaz⁵¹.

Em função disso, 35 países e territórios do Hemisfério Ocidental aprovaram o documento *Plan of Action for Cervical Cancer Prevention and Control 2018-2030* (Plano de Ação para a Prevenção e Controle do Câncer do Colo do Útero 2018-2030), no 56º Conselho Diretor da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS/OMS), realizado em Washington, EUA em 2018⁵¹. Ao adotar o plano de ação, os países concordaram em melhorar a eficácia e a organização dos programas de rastreamento, sistemas de informação e registro de câncer do CCU, bem como em fortalecer a prevenção primária com as vacinas contra o HPV e campanhas de informação e educação. Também se comprometeram a implementar estratégias inovadoras para melhorar o rastreamento e o tratamento de lesões pré-cancerosas⁵¹. Para reduzir a carga de câncer, o plano de ação inclui a vacinação de mais de 80% das meninas de 9 a 14 anos de idade contra o papilomavírus humano (HPV), o causador deste câncer. A iniciativa também propõe rastrear pelo menos 70% das mulheres de 30 a 49 anos de idade e tratar as lesões pré-cancerosas diagnosticadas⁵².

Sem dúvida, a forma mais eficaz de acautelar-se de câncer de colo de útero é através da prevenção do seu agente etiológico, o HPV e para isso, a vacina contra este vírus se mostrou altamente eficaz. A primeira vacina contra o HPV foi introduzida no mercado em 2006. Em 2017, 71 países já haviam incluído essa vacina nos Programas Nacionais de Vacinação, pelo menos para o sexo feminino⁴³. As vacinas fazem parte da Lista de Medicamentos Essenciais da Organização Mundial de Saúde^{53,54}. Em países em desenvolvimento a vacinação contra o HPV pode apresentar uma boa relação custo-benefício e deve ser estimulada ao máximo⁵⁰.

2.2 CÂNCER DO COLO DO ÚTERO - HISTOPATOLOGIA

O câncer do colo do útero é caracterizado como uma neoplasia causada pelo HPV e que provoca alterações progressivas no epitélio de revestimento do colo uterino, que podem evoluir para uma lesão invasiva (carcinoma). No entanto, tal evolução, geralmente, é de progressão bastante lenta, tempo suficiente para o ser feito o diagnóstico e o tratamento das lesões pré-cancerosas e câncer inicial^{55,56}.

Uma longa fase de doença pré-invasiva denominada de lesão intraepitelial de baixo grau (LIEBG) e lesão intraepitelial de alto grau (LIEAG) antecedem o câncer. Ao microscópio isso

se caracteriza como uma série de eventos que progridem da atipia celular a variados graus de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) antes de progredir para uma lesão invasora. Desta forma, a história natural do CCU pode ser definida como modificações intraepiteliais progressivas que, quando não tratadas, podem evoluir para câncer, num prazo de 10 a 20 anos^{55,57}. Nas duas últimas décadas houve um grande progresso nas pesquisas sobre a etiologia do câncer do colo uterino. Atualmente, não há dúvida que a causa desse câncer é uma infecção viral, portanto uma infecção sexualmente transmissível (IST), o HPV de alto risco oncogênico^{56,58}, principalmente os tipos HPV16 e HPV18, responsáveis por cerca de 70% de todos os casos de CCU⁵⁹.

A associação entre o HPV e o câncer de colo de útero foi sugerida em 1976⁶⁰ e a partir daí, estudos epidemiológicos e moleculares forneceram evidências irrefutáveis sobre o papel destes vírus como agente etiológico do câncer cervical⁶¹. Um estudo conduzido pelo *Internacional Biological Study on Cervical Cancer*, publicado em 1995, envolvendo 1.000 casos de câncer cervical invasor, em 22 países, mostrou uma prevalência de 99,7% para o DNA viral, demonstrando ser a infecção pelo HPV necessária para o desenvolvimento deste tipo de câncer⁶². Todavia, a infecção viral é transitória em 90% dos casos, não sendo mais detectada na maioria das vezes após 36 meses. Apenas uma pequena parcela de mulheres com infecção HPV persistente desenvolve o câncer invasor. Apesar do vírus ser um fator necessário, ele não é suficiente para o desenvolvimento desse câncer, necessitando a atuação de cofatores entre eles, a falha do sistema imunológico, predisposição genética, fatores ambientais e do hospedeiro⁶³.

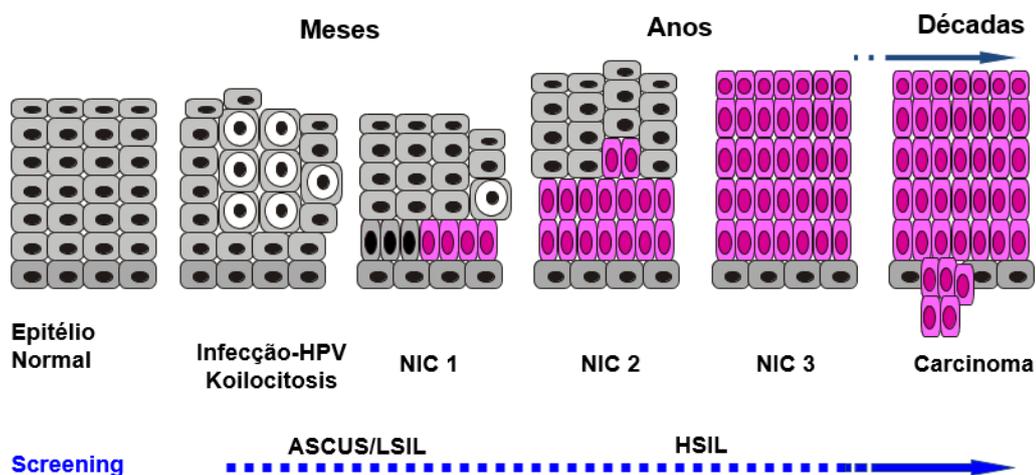
A infecção pelo HPV é muito comum. Estima-se que cerca de 80% das mulheres sexualmente ativas irão adquiri-la ao longo de suas vidas. Aproximadamente 291 milhões de mulheres no mundo são portadoras desta infecção, sendo que 32% estão infectadas pelos tipos 16 e/ou 18^{63,64}. Comparando-se esse dado com a incidência anual de aproximadamente 500 mil casos de câncer, conclui-se que este é um desfecho raro, mas ainda assim, representa um grande problema de saúde pública no mundo⁶⁵.

O HPV é classificado em dois grupos principais, os de baixo risco e os de alto risco para o CCU. O HPV de alto risco é responsável pelas lesões pré-cancerosas e câncer, enquanto o de baixo risco está associados apenas a lesões benignas⁶⁶. Mais de 200 tipos de HPV já foram identificados, sendo que cerca de 45 deles acometem a região anogenital, tanto masculina quanto feminina⁶³. Destes, 15 a 18 tipos são classificados como genótipos de alto risco⁶⁴, e aproximadamente 70% dos casos de câncer genital são atribuídos aos HPV 16 e 18⁶⁷. O tipo 16 é responsável por cerca de 50% dos carcinomas de células escamosas e 55-60% de todos

os tipos de CCU. O tipo 18 é o segundo mais frequente e responsável por cerca de 20% dos adenocarcinomas do colo do útero⁶⁸⁻⁷⁰. Os demais tipos de HPV, incluindo os HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 e 68, combinados, são responsáveis pelos 25% restantes de CCU⁶⁹.

As três principais etapas conhecidas como sendo necessárias para a carcinogênese incluem a infecção pelo HPV de alto risco oncogênico, sua persistência e a progressão para neoplasia intraepitelial de alto grau e o próprio carcinoma (FIGURA 3). Etapas na direção inversa também são possíveis como a regressão ou resolução das lesões pré-cancerosas e a eliminação da infecção causada pelo HPV^{69,71}. Essa regressão é bastante comum, fazendo com que as infecções por HPV sejam, na maioria das vezes, transitórias e autolimitadas. Estudos recentes têm demonstrado que 67% das infecções por HPV são eliminadas, sem nenhuma intervenção no intervalo de 12 meses e mais de 90% no intervalo de 24 meses⁷⁰. Quando isso não ocorre, a infecção pelo HPV persiste, evolui para uma NIC de forma lenta e progressiva até finalmente chegar ao câncer. Todavia, dados mais recentes sugerem que a NIC 1 não parece ser necessária na etapa para o desenvolvimento da NIC 3 e que a NIC 3 pode surgir diretamente do epitélio afetado pela infecção HPV no tecido saudável, explicado pelo "molecular switch model"^{60, 61}. Nesse modelo, a severidade da neoplasia intraepitelial é determinada pelo grau de metilação de certos genes fazendo a NIC 3 aparecer de forma mais rápida⁷¹. Portanto, toda lesão NIC 1 e parte das NIC 2 podem não ser precursoras dos estágios na evolução para câncer cervical, mas sim, mudanças morfológicas de uma infecção HPV^{71,72}. O tempo de evolução de uma NIC 3 até o câncer invasor pode levar uma década ou mais, a depender dos fatores do hospedeiro⁶¹.

Figura 3 - Carcinogênese cervical associada à infecção pelo HPV



Fonte: Modern Colposcopy Textbook and Atlas. Mayeaux Jr EJ and Cox JT, 3 ed. 2012⁷³.

Por isso, a recomendação atual é apenas o seguimento dos casos de NIC 1 e tratamento para os casos de NIC 2 e NIC 3⁶¹.

A infecção pelo HPV é adquirida pelo contato sexual, na grande maioria das vezes. É considerada a infecção sexualmente transmissível mais frequente no mundo. Ela é mais prevalente da adolescência até os 20-30 anos de idade, de acordo com a data de início da relação sexual⁷⁴. Desta forma, o início da vida sexual em idade precoce e o maior número de parceiros sexuais, são considerados fatores de risco para a aquisição desta infecção. Principalmente nas mulheres jovens, o sistema imune age diminuindo a carga viral do HPV para níveis indetectáveis e, provavelmente, eliminando o vírus num intervalo de 8-24 meses, em mais de 90% das infectadas⁶⁹. Entretanto, alguns fatores estão associados à persistência viral, como fumo, imunossupressão e baixo nível socioeconômico^{69,70}.

2.3 NOMENCLATURA BRASILEIRA PARA LAUDOS CITO-HISTOPATOLÓGICOS CERVICAIS

A terminologia dos exames citopatológicos utilizada no Brasil, denominada Nomenclatura Brasileira para Laudos Cervicais e Condutas Preconizadas foi baseada no Sistema Bethesda de 2001 (revisada em 2011 e 2014) para as alterações citológicas (LIEBG e LIEAG)^{75,76}, enquanto para os exames histopatológicos, a nomenclatura permanece a de Richart (NIC 1, 2 e 3)^{77,78}. A adoção do Sistema de Bethesda é praticamente mundial e adaptado ao Brasil, facilita a comparação de resultados nacionais com os encontrados em pesquisas internacionais. Em 2019, nossa nomenclatura teve pequenas modificações para acompanhar a nomenclatura internacional⁷⁹.

Desde que o Dr. George Papanicolaou, na década de 50, classificou as células que observava acreditando ser a representação de lesões neoplásicas⁸⁰, ocorreram diversas modificações sempre na tentativa de melhorar a correlação cito-histológica numa linguagem universal. No entanto, o objetivo do teste continua sendo o mesmo, ou seja, identificar alterações sugestivas de uma doença pré-invasiva para que possa ser feito seu diagnóstico definitivo e tratamento e, desta forma, prevenir o CCU. Papanicolaou criou uma nomenclatura que procurava expressar se as células observadas eram normais ou não, atribuindo-lhes uma classificação⁸⁰. Posteriormente, estabeleceu-se o conceito de neoplasia intraepitelial pelo

patologista Ralph Richart, utilizada até hoje em todo o mundo^{77,78}.

2.4 DIRETRIZES BRASILEIRAS – CONDOTA NAS ALTERAÇÕES DO EXAME CITOPATOLÓGICO

A realização do exame citopatológico tem sido reconhecida mundialmente como uma estratégia segura e eficiente para a detecção precoce do câncer do colo do útero nas mulheres, tendo modificado drasticamente as taxas de incidência e mortalidade por esse câncer. Um efetivo rastreamento e tratamento das lesões cervicais em estágios iniciais podem resultar em uma redução das taxas de incidência de câncer invasor que pode chegar a 90%, desde que haja uma alta cobertura de pelo menos 80% da população feminina sob risco e dentro dos padrões de qualidade⁸¹.

Em 2011, o Ministério da Saúde, por meio do Instituto Nacional do Câncer (INCA), publicou a primeira edição das Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero¹⁰ e em 2016 a segunda revisão e definiu que, no Brasil, o exame citopatológico deveria ser realizado em mulheres de 25 a 64 anos de idade, uma vez ao ano, e após 2 exames anuais consecutivos negativos, a cada 3 anos³⁶. Essas diretrizes foram revisadas em 2016³⁶. Essa periodicidade leva em consideração vários estudos que mostram uma redução da incidência cumulativa de câncer de colo de útero em mulheres de 35 a 64 anos muito semelhante quando os intervalos são menores (93% para intervalo anual ou a cada 2 anos e 91% quando trienal). No entanto, quando aumentamos o intervalo, a redução cai drasticamente (84% para cada 5 anos e 64% a cada 10 anos)⁸². Infelizmente, o padrão predominante de rastreamento no Brasil é o oportunístico, ou seja, as mulheres têm realizado o exame citopatológico quando vão ao hospital ou Posto de Saúde por outras doenças. O objetivo atual é atingir uma cobertura de 70% das mulheres, o que resultaria numa taxa igual ou menor à morte de 2 a cada 100 mil mulheres/ano⁸³.

Na tabela 1 podemos observar qual conduta deve ser realizada de acordo com os achados citológicos, em conformidade com as Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero, versão revisada de 2016³⁶.

Tabela 1 - Recomendações do Ministério da Saúde para conduta de acordo com as alterações citológicas no exame de colpocitologia (Papanicolaou).

DIAGNÓSTICO CITOPATOLÓGICO		FAIXA ETÁRIA	CONDUTA INICIAL
Células escamosas atípicas (ASC)	Possivelmente não neoplásicas (ASC-US)	< 25 anos	Repetir em 3 anos
		Entre 25 e 29 anos	Repetir a citologia em 12 meses
		≥ 30 anos	Repetir a citologia em 6 meses
	Não se podendo afastar lesão do alto grau (ASC-H)		Encaminhar para colposcopia
Células glandulares atípicas de significado independente (AGC)	Possivelmente não neoplásicas ou não se podendo afastar lesão de alto grau		Encaminhar para colposcopia
Células atípicas de origem independente (AOI)	Possivelmente não neoplásicas ou não se podendo afastar lesão de alto grau		Encaminhar para colposcopia
Lesão de Baixo Grau (LIEBG)		< 25 anos	Repetir em 3 anos
		≥ 25 anos	Repetir a citologia em 6 meses
Lesão de Alto Grau (LIEAG)			Encaminhar para colposcopia
Lesão Intraepitelial de Alto Grau não podendo excluir micro-invasão			Encaminhar para colposcopia
Carcinoma escamoso invasor			Encaminhar para colposcopia
Adenocarcinoma <i>in situ</i> (AIS) ou invasor			Encaminhar para colposcopia

Fonte: Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero, 2016³⁶.

O que se deseja para o Brasil é aumentar a cobertura de rastreamento para garantir que 90% das mulheres sejam avaliadas e que as LIEAG sejam diagnosticadas e tratadas. Somente desta forma, rastreando e tratando as lesões pré-cancerosas do colo de útero será possível a prevenção do câncer⁸⁴.

2.5 FATORES DE RISCO PARA CÂNCER DO COLO DO ÚTERO

Além dos aspectos relacionados à própria infecção pelo HPV (tipo, carga viral, infecção única ou múltipla e duração da infecção), outros fatores ligados à imunidade, genética e ao comportamento sexual parecem influenciar os mecanismos ainda incertos que

determinam a regressão ou a persistência da infecção e a progressão para lesões precursoras ou câncer⁸⁴. Desta forma, o tabagismo, a iniciação sexual precoce, a multiplicidade de parceiros sexuais, a multiparidade são considerados fatores de risco para o desenvolvimento do CCU. A idade também interfere nesse processo, sendo que a maioria das infecções por HPV em mulheres com menos de 30 anos regride espontaneamente, ao passo que acima dessa idade a persistência é mais frequente⁸⁵.

2.6 EXAMES DE SCREENING UTILIZADOS NO RASTREAMENTO DO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO

Mundialmente, o CCU é a quarta causa de câncer na mulher e espera-se que com os métodos de *screening* associados aos programas de vacinação contra o HPV, principalmente em países de baixa e média renda, tenhamos uma diminuição dessa moléstia e num futuro mais distante, até mesmo sua erradicação. Novas tecnologias têm sido recentemente desenvolvidas para permitir um diagnóstico mais rápido, com bom custo-benefício e maior sensibilidade diagnóstica de *screening*, como citologia automatizada, citologia líquida com teste DNA HPV reflexo, entre outros⁶³.

A mortalidade por câncer de colo do útero é um indicador da organização interna dos sistemas de saúde de cada país. Logo, o monitoramento das tendências da mortalidade ao longo do tempo é de grande relevância para o planejamento e avaliação das políticas de controle de forma mais efetiva para a detecção precoce e tratamento eficaz, sobretudo, das LIEAG, direcionados às áreas de maior vulnerabilidade e risco⁸⁶.

2.6.1 Citologia

O médico grego Georgios Papanikolaou, nos anos 20, iniciou os estudos com a citologia cervical, demonstrando quando a célula estava normal ou anormal, já representando o câncer. Posteriormente, junto com o colega Herbert Traut, médico ginecologista patologista, publicou o livro "*Diagnostic of Uterine Cancer by the Vaginal Smear*" em 1943, sendo um marco na ciência. Seus estudos demonstraram que uma amostra de células da vagina e colo

uterino poderia ser vistas ao microscópio e serem classificadas em “normais” ou “anormais”. Esse procedimento hoje é conhecido por "citologia ou teste de Papanicolaou", ou ainda, “preventivo, colpocitologia oncótica (CO) ou citopatológico (CP)” e rapidamente transformou-se no padrão-ouro de *screening* do câncer do colo do útero⁸⁷. Nos países em que este rastreio é organizado, países desenvolvidos, principalmente, observou-se uma redução na incidência e mortalidade por câncer cervical em mais de 70%^{8,10,11}. No entanto, nos países de baixa e média renda, por inúmeras dificuldades, tanto de infraestrutura quanto de pessoal, a incidência e mortalidade permanecem elevadas⁴⁷.

O sucesso do exame citopatológico se deve sobretudo a sua repetição em intervalos periódicos, pois um diagnóstico perdido num exame pode ser visto no exame subsequente. Outra grande dificuldade é o acesso ao exame nas áreas rurais, tanto na sua realização quanto no tratamento das lesões detectadas. Infelizmente, em meta-análises recentes, foi demonstrado que nos países em desenvolvimento, a sensibilidade da citologia cervical pode ser tão baixa quanto 11% e uma especificidade por volta de 14% na detecção de LIEBG e LIEAG⁸⁸. No entanto, ainda é o exame mais utilizado no mundo, pelo custo-benefício^{89,90}.

Nos anos 90, os avanços da tecnologia permitiram o desenvolvimento da citologia em meio líquido (*Liquid Based Cytology - LBC*), em que, ao invés da amostra ser depositada em lâmina e fixada, ela é imersa em um líquido de preservação e depois processada automaticamente, fornecendo uma amostra de células mais adequada para avaliação⁸. Vários países já substituíram a citologia convencional pela citologia líquida, sendo os Estados Unidos um dos pioneiros^{8,90}.

2.6.2 Teste DNA HPV

O HPV foi definido como agente etiológico do câncer do colo de útero em 1992 pela IARC e OMS após avaliação de inúmeros dados laboratoriais e epidemiológicos⁶³.

Atualmente, há evidências suficientes de que o teste do DNA HPV é muito mais sensível (em torno de 25% mais) que a citopatologia para o diagnóstico de NIC 3, perdendo muito pouco na menor especificidade (menos 6%) e valor preditivo positivo, uma vez que a maioria das infecções HPV são transitórias^{91,92}. Para minimizar essa menor especificidade, para os testes DNA HPV positivos, recomenda-se realizá-la em seguida de um exame mais específico, como a citopatologia ou colposcopia⁹³.

O risco de câncer em 5 anos para um teste DNA HPV positivo é de 7,6%, enquanto para citologia positiva é de 4,7%. O risco para um teste DNA HPV positivo e citologia negativa é muito alto, chegando a 6%. Um teste DNA HPV negativo, no entanto, tem um elevado valor preditivo negativo para o desenvolvimento de uma NIC 3 ou câncer, possibilitando um maior intervalo entre os exames (5-10 anos), barateando o *screening* e o tornando mais custo-eficaz⁹⁴.

No Brasil e no mundo os dois testes de DNA HPV mais utilizados são a captura híbrida e a PCR (reação em cadeia da polimerase). A captura híbrida tem se destacado pela sua rapidez de realização (6 horas), detecção de 99% dos HPV de alto risco oncogênico (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 – grupo B) e 70% dos de baixo risco (6, 11, 42, 43, 44 – grupo A) e carga viral. Sendo que, carga viral baixa (< 50 pg/ml) indica baixa replicação viral, que ocorre nas fases iniciais de proliferação ou negatificação. Já, alta carga viral indica maior replicação viral e maior chance de lesão associada ao vírus, mas não maior gravidade da lesão. Este exame pode ser utilizado como critério de cura após o tratamento da infecção HPV, geralmente realizado após 6 meses do desaparecimento completo das lesões⁹⁵.

Na era da vacina contra o HPV, o futuro da prevenção e *screening* do câncer do colo do útero será a realização de um exame mais sensível primeiro (como por exemplo, o teste DNA HPV: sensibilidade 85%, especificidade 84%) seguido por um mais específico (como por exemplo, a citopatologia: sensibilidade 60%, especificidade 95%) para os casos HPV positivos⁹⁶.

Alguns países como EUA, México, Holanda, Suécia e Austrália já introduziram o teste DNA HPV nos seus programas nacionais de rastreamento do câncer do colo do útero de forma isolada ou associada à citopatologia⁹⁷.

2.6.3 Citologia e HPV Co-Testing

Modernamente, conforme falamos anteriormente, muitos protocolos de rastreamento do câncer cervical incluem o Teste de DNA do HPV, associado ou não à citologia cervical. O teste DNA-HPV é realizado nas amostras cervicais por amplificação de sinal ou amplificação de ácido nucleico pelos métodos de biologia molecular, principalmente com a reação em cadeia da polimerase (PCR)⁶¹.

Em 2003 foi introduzida a Captura Híbrida II HPV-DNA (Digene[®]), que foi o primeiro teste diagnóstico para HPV aprovado pelo FDA. Desde então, 4 testes receberam a aprovação para utilização clínica: o Cervista HPV-HR[®], Cervista HPV 16/18[®], Cobas HPV teste[®] e APTIMA HPV Assay[®] (Gen-Probe)⁹⁸.

Em 2003, o FDA aprovou o teste DNA HPV em conjunto com a citologia cervical (*co-testig*) em mulheres com idade igual ou superior a 30 anos⁶⁴. A idade justifica-se devido à grande prevalência de infecções causadas pelo HPV em mulheres abaixo de 30 anos, o que poderia levá-las a tratamentos desnecessários⁶¹. A associação dos dois métodos levou a um aumento da sensibilidade diagnóstica de 50-85% para próximo de 100%⁶⁹. Devido ao alto valor preditivo negativo para as LIEAG e a lenta progressão da infecção HPV, esta associação de exames pode ser realizada a cada 5 anos, quando ambos (CP e DNA HPV) no início da triagem forem negativos⁶⁴. Para as mulheres entre 21-29 anos, a orientação é de que sejam testadas unicamente pela citologia, sendo repetida a cada 3 anos, quando inicialmente negativas^{64,69}.

Atualmente, o maior problema para utilizar o *screening* com DNA HPV deve-se ao seu alto custo e a necessidade de um laboratório com equipamento específico para processá-lo. Entretanto, novos exames, mais baratos e mais simples, vêm sendo desenvolvidos para serem utilizados em países com menos recursos financeiros⁹⁹.

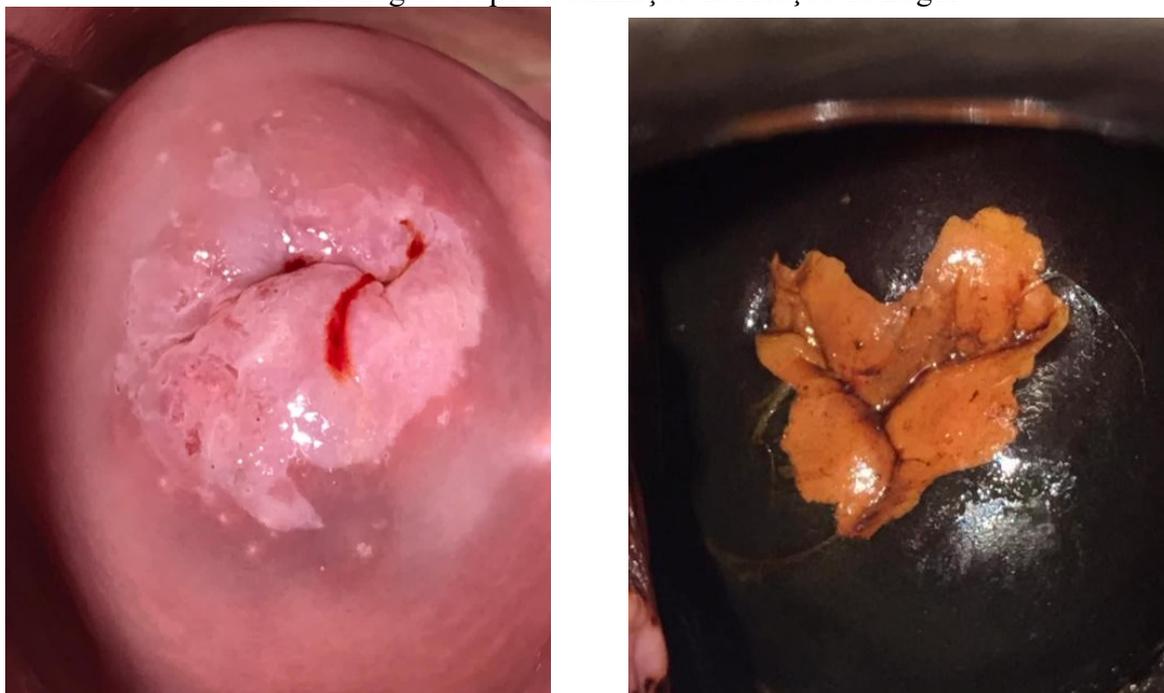
2.6.4 Colposcopia

A colposcopia é um método diagnóstico de inspeção visual que costuma ser utilizada nos casos de citologia cervical anormal. O aparelho utilizado, o colposcópio, promove um aumento da imagem em até 40 vezes. Durante a realização do exame duas áreas do colo do útero devem ser bem observadas, a junção escamo-colunar (JEC) e a zona de transformação (ZT). A JEC é o limite entre o epitélio escamoso e colunar e a ZT o processo de metaplasia, ou seja, a substituição das células do epitélio colunar pelas células escamosas. Essas duas áreas merecem maior atenção por ser nelas a maior ocorrência do câncer⁸⁴.

Durante a colposcopia é realizada a aplicação do ácido acético 3-5% no colo uterino. Aguarda-se 30-90 segundos enquanto ocorre a desidratação das células e evidencia os núcleos grandes e densos, como ocorre nas células metaplásicas, displásicas ou infectadas pelo HPV, refletindo luz, formando uma área branca, a qual denominamos "áreas-acetobranças"¹⁰⁰. O

passo seguinte é a aplicação da solução de Lugol (solução de iodo 2%), que quando normal cora em marrom ocre ou preto o glicogênio que está presente no citoplasma das células escamosas maduras normais. As células com lesões pré-malignas, contendo pouco ou nenhum glicogênio devido a pouca diferenciação celular, irão corar de amarelo após a aplicação da solução de Lugol¹⁰⁰. Igualmente, cabe salientar, que existem condições normais que podem apresentar áreas iodo-claro ou iodo-negativas, como no epitélio colunar, epitélio atrófico e hiperqueratose. Portanto, a colposcopia não é um exame específico. Com a ampliação das imagens com o colposcópico, auxiliado com os exames VIA e VILI, orienta-se a biópsia das áreas suspeitas¹⁰¹.

Figura 4 - Imagem colposcópica de uma lesão acetobranca após utilização do ácido acético e lesão iodo-negativa após a utilização da solução de Lugol.



Fonte: Acervo próprio.

Recente avanço na tecnologia óptica digital permitiu o desenvolvimento de um colposcópico digital. Tal aparato tem as mesmas vantagens do equipamento tradicional com o benefício na obtenção de imagens de altíssima resolução, permitindo uma melhor visualização e armazenamento das imagens e conseqüentemente, aumentando a sensibilidade do método. A captura das imagens pode ser realizada com o uso acoplado de câmeras digitais ou até mesmo de telefones celulares, inclusive em países de baixa renda¹⁰².

Existe ainda a vantagem de fornecer imagens tanto para pacientes (laudo de colposcopia), como para documentações científicas, inclusive podendo ser guardadas em

arquivos médicos eletrônicos, além da possibilidade de transmissão em tempo real através da telemedicina para análises de colposcopistas com alta experiência^{102,103}.

2.6.5 Métodos de Inspeção Visual

Devido às limitações da citologia cervical, métodos de inspeção visual tem ganho respaldo como métodos de rastreamento alternativos para países de baixa renda. A inspeção visual com ácido acético (*visual inspection with acetic acid* - VIA) e com a solução de Lugol (*visual inspection with Lugol's iodine* - VILI), tem se revelado métodos com excelente custo-benefício e de alta sensibilidade, porém de menor especificidade. Na VIA aplica-se o ácido acético e observa-se a olho nu o epitélio do colo uterino. Chamamos de exame positivo quando ocorre a presença de áreas nítidas, distintas e bem definidas acetobranças. Na VILI, o processo é semelhante e o exame é considerado positivo quando aparece uma área densa de coloração amarelo-mostarda ou áreas que não se coram com a aplicação da solução de Lugol⁸⁴.

Estudos realizados na África e Bangladesh têm demonstrado que o uso da VIA e VILI como método de *screening* primário é seguro e factível para ser implementado¹⁰⁴⁻¹⁰⁶, com sensibilidade da VIA de 84% (variando entre 66-96%) e especificidade de 82% (variando entre 64-98%) em detectar uma LIEAG¹⁰⁷. Uma meta-análise utilizando a VIA como primeiro método de *screening* avaliou 57 estudos, selecionando 26 para análise, realizados em áreas de alta e baixa renda e áreas rurais. Quando o exame sugeriu LIEAG, foi realizada a biópsia. A sensibilidade foi de 80%, a especificidade de 92%, o valor preditivo positivo (VPP) de 10% e o valor preditivo negativo (VPN) de 99%¹⁵. Estudo semelhante foi realizado na Índia, em que das 23.000 mulheres com VIA negativo, somente 25 desenvolveram câncer num intervalo de 8 anos de observação, sugerindo que as mulheres com exame VIA negativos sejam tidas como de baixo risco para o desenvolvimento do câncer cervical num futuro próximo¹⁵.

A vantagem da VIA e VILI são a não utilização de qualquer equipamento sofisticado ou laboratório, além do baixo-custo, fácil execução, segura e facilmente aplicável pela sua simplicidade¹⁵. Como desvantagem, o método apresenta limitações em populações onde as taxas de cervicites são altas, podendo levar a um resultado falso positivo e um tratamento desnecessário, já que as células infectadas podem tornar-se acetobranças¹⁶⁻¹⁸. Mesmo assim, é

um método de rastreio bastante útil em países pobres, como observado nos estudos realizados em países da África¹⁶.

2.7 CÂNCER DO COLO DO ÚTERO – TRATAMENTO DAS LESÕES PRECURSORAS

A LIEAG (alterações histológicas NIC 2 e NIC 3) é considerada a lesão precursora do câncer cervical e seu tratamento impede a progressão para o câncer¹⁰⁸. As LIEBG, no entanto, são manifestações citológicas da infecção pelo HPV que, geralmente, regridem com o tempo, por isso a recomendação é de acompanhamento. Caso haja persistência dela num intervalo de 24 meses, procede-se o tratamento ablativo ou excisional¹⁰⁶. Existem várias opções terapêuticas que podem ser utilizadas. A melhor opção depende de variáveis como a possibilidade de acesso ao tratamento proposto, grau histológico da lesão e sua extensão, experiência do profissional, do grau de envolvimento cervical, da concomitância com outras patologias ou de gestação, da idade da paciente e do seu desejo reprodutivo¹⁹. Existe a necessidade de serem implantados tratamentos que não requeiram mão de obra superespecializada, nem equipamentos sofisticados para realizá-los¹⁰⁴. Isso seria importante em países de baixa e média renda, como o Brasil e tantos outros. Tratamentos simples, que possam ser implementados nas regiões de difícil acesso e que possam promover seguimento posterior de maneira fácil¹⁰⁴. Nos anos 80 e 90, o uso de métodos de tratamento ablativos (destrutivos) desmistificou o pensamento de que sempre é necessário tratamentos cirúrgicos e amostras histológicas para os casos de LIEAG¹⁰⁴. Tanto que atualmente a Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda estes tratamentos em locais com baixa renda^{106,107}.

O tratamento destrutivo ou excisional deve ser individualizado para cada caso. Em ambas as condutas, quando realizadas adequadamente, a taxa de sucesso é em torno de 90%⁷². O tratamento ablativo pode ser a termocoagulação, crioterapia, eletrocauterização e cauterização química. Os métodos excisionais mais utilizados são a exérese da zona de transformação e a conização, podendo ser realizada à bisturi (conização a frio), laser, bisturi elétrico ou cirurgia de alta frequência⁷².

A NIC 3 atinge $\frac{2}{3}$ da espessura do epitélio cervical, o que corresponde a aproximadamente 1,2 a 1,4 mm^{108,109}. Os tratamentos ablativos ou excisionais devem atingir ou retirar toda esta extensão, o que na maioria dos casos ocorre, pois, estes métodos podem atingir até cerca de 6 mm do epitélio cervical¹¹⁰. A desvantagem dos métodos destrutivos é a

ausência de amostra histológica para um diagnóstico definitivo¹¹⁰. Quando há dúvida na possibilidade de uma (micro) invasão, o tratamento necessariamente deverá ser excisional¹⁰⁸. O risco de progressão de uma lesão cervical para câncer aumenta de acordo com sua gravidade, passando de <1% para a NIC 1 à 12% para NIC 3⁷¹ (Tabela 2).

Tabela 2 - Risco de regressão, persistência e progressão das NIC1-3

LESÃO	REGRESSÃO	PERSISTÊNCIA	PROGRESSÃO	
			NIC	CÂNCER
NIC 1	57%	32%	11%	<1%
NIC 2	43%	35%	22%	1,5%
NIC 3	32%	56%		12%

Fonte: McCredie MR et al. Lancet Oncol 2008;9(5):425-34⁷¹.

2.7.1 Métodos ablativos

O tratamento ablativo e excisional são as opções mais aceitas nos grandes centros mundiais para o tratamento das LIEAG, sendo o excisional o preferido, exceto em pacientes jovens¹¹⁰. A progressão natural da neoplasia intraepitelial cervical para doença invasora foi avaliada em um estudo que observou 143 mulheres com LIEAG com manejo conservador, sem manejo terapêutico e comparou com 593 mulheres que receberam tratamento. A incidência cumulativa de doença invasora ao longo dos anos foi significativamente maior no grupo sem tratamento que, em alguns subgrupos, chegou a 50% de progressão²¹.

A experiência de vários países mostra que 70 a 80% das mulheres que requerem tratamento são elegíveis para tratamento ablativo e somente 20-30% necessitam tratamento excisional¹¹⁰.

O tratamento ablativo mais discutido nos últimos anos é a termocoagulação. O método utiliza um aparelho simples, com boa eficácia na resolução da lesão e pouco desconforto para a mulher, sendo atualmente indicado pela OMS, principalmente para países de baixa e média renda¹¹⁰.

2.7.1.1 Crioterapia

A crioterapia é uma forma de tratamento que se baseia na aplicação de gás óxido nitroso (N₂O) ou o gás carbônico (CO₂)¹¹¹. Foi o tratamento ablativo mais utilizado no passado¹¹². Tem vantagens como a possibilidade de ser realizado em ambulatórios ou em campanhas comunitárias, tem baixa incidência de complicações e não requer anestesia. O princípio do método se baseia em congelar o epitélio cervical a baixas temperaturas, induzindo a necrose das células, destruindo assim as células anormais¹¹¹. A crioterapia com N₂O alcança temperatura de -89 °C e com CO₂ -68 °C no centro da área de gelo e em torno de -20 °C na periferia. As células submetidas a -20 °C durante mais de um minuto sofrem crionecrose¹¹². O insucesso do tratamento ocorre em cerca de 5 a 10% das mulheres.^{113,114}. Há poucos relatos de eventos adversos e as complicações são raras¹¹⁴.

A OMS recomenda que a crioterapia não deva ser usada se a lesão envolver mais de 75% do colo do útero, se estender por mais de 5 mm além da borda da sonda de crioterapia ou se houver suspeita ou diagnóstico de câncer¹¹⁴. Além disso, sua implementação em locais com poucos recursos é difícil uma vez que o gás refrigerante pode ser de difícil aquisição, má qualidade ou apresentar dificuldades no seu transporte¹¹³.

Um estudo referindo 20 anos de experiência em tratamento de LIEAG com crioterapia em países de baixa renda observou ser relativamente difícil sua implantação rotineira, uma vez que o gás refrigerado é de alto custo e frequentemente de má qualidade¹¹³. O maior obstáculo é o abastecimento adequado deste gás¹¹⁵. Para isso estão sendo feitas tentativas de novas técnicas de crioterapia como, por exemplo, o CryoPop[®] (Jhpiego, Baltimore, MD, USA) e o CryoPen[®] (Southlake, TX, EUA) que usam a eletricidade para resfriar a criosonda¹¹¹.

2.7.1.2 Termocoagulação

Em 1966, Kurt Semm, publicou um artigo chamado "*New apparatus for the cold-coagulation of benign cervical lesions*". Nele, Kurt Semm, compara os métodos até então conhecidos de eletrocoagulação que atingiam temperaturas de 204-815°C (400-1.500°F).

Esses procedimentos formavam uma cratera profunda, levavam um tempo médio de 8 a 12 semanas para cicatrização e eram frequentes os sangramentos como queixas. Estudando a ação da temperatura em úteros pós-histerectomia, observou-se que temperaturas entre 72 e 90°C (160-195°F) eram suficientes para destruir as lesões²⁸. Nesse procedimento, as enzimas celulares que são termolábeis eram destruídas e a necrose epitelial era menor, não ocorrendo ulcerações e tampouco sangramento. Foi daí que surgiu a denominação de “cauterização à frio”, pois quando comparado às temperaturas dos primeiros aparelhos de eletrocoagulação, sua temperatura era muito inferior¹¹⁶.

O aparelho criado por Semm é chamado de "*Semm Cold Coagulator*" ou “Termocoagulador de Semm”. Ele consiste em duas partes: um pequeno monitor eletrônico onde controlamos a temperatura e as sondas de tamanhos e formatos diferentes que podem ser trocadas, dependendo da superfície a ser tratada. Ele tem sido usado no mundo inteiro, com mais frequência no Reino Unido a partir dos anos 80¹¹⁷. Usa a eletricidade para aquecer a sonda térmica até 100-120°C por 45-60 segundos, permitindo assim a destruição da lesão cervical pelo calor¹¹⁶. Ele está indicado para qualquer mulher não grávida, com LIEAG, quando toda ZT está visível e quando não há suspeita de envolvimento do canal endocervical. A ZT não deve ter sido previamente tratada por outro método. O procedimento é rápido, entre 20-60 segundos por aplicação e atinge uma profundidade de 4-7 mm³⁸. A condução da temperatura no tecido muscular é relativamente pobre, logo a anestesia não é necessária na maioria das pacientes. As complicações e efeitos adversos costumam ser infrequentes³⁹. Após o uso da sonda, que é feita de aço inoxidável, sua limpeza é automática, assim como sua esterilização, bastando para isso apertar o botão para essa função no monitor eletrônico. Essa esterilização leva cerca de 2 minutos²⁹.

O critério do uso do termocoagulador é semelhante àqueles usados para a crioterapia, ou seja, JEC visível, lesão acometendo até 75% do colo e sem extensão para o canal endocervical¹¹⁶. Para o sucesso do tratamento, o colo do útero tem que ser totalmente visualizado, a fim de determinar os locais suspeitos que serão submetidos ao tratamento por Termocoagulação¹¹⁶. Deve ser feita a aplicação do ácido acético a 5% para revelar as áreas acetobranças (VIA) e assim determinar qual melhor sonda para o tratamento³⁹.

A Termocoagulação é ainda pouco utilizada em nosso meio^{116,117} sendo na grande maioria das vezes substituída pelos métodos excisionais. Esse método ainda está fora da *Cochrane Review* e das técnicas recomendadas pela maioria das sociedades médicas para tratamento da LIEAG^{118,119}.

Vários estudos conduzidos recentemente demonstram os bons resultados da termocoagulação no tratamento da LIEAG, com pouca necessidade de re-tratamento⁴⁰. Eficácias variando entre 77-95% para NIC 2 e 85-95% para NIC3 e efeitos colaterais infrequentes^{23,41,42}. Um estudo em Bangladesh para o tratamento de NIC 1 e 2 mostrou eficácia em 95% dos casos¹²⁰. No Malawi, tratando lesões do colo uterino com a termocoagulação, os pesquisadores observaram que 85% das mulheres tratadas permaneciam sem lesão após um ano de acompanhamento¹²¹. Outro estudo conduzido na Nigéria, com acompanhamento de 4 anos, revela que a eficácia do tratamento das LIEAG foi de 81,7%¹²².

A maioria dos estudos utilizou um equipamento de termocoagulação elétrico. Mais recentemente, uma nova geração de aparelhos que utilizam bateria está sendo desenvolvida, principalmente nos EUA e Alemanha. Langell e cols¹²³. desenvolveram recentemente, na *University of Utah's Center for Medical Innovation* um aparelho de termocoagulação movido à bateria cuja eficácia é de 95% nos casos de LIEAG¹²². Esses aparelhos são leves, portáteis e podem tratar cerca de 20-30 mulheres com a carga da bateria. Esses casos são excelentes em locais onde a eletricidade é de difícil acesso¹²²⁻¹²³. A Figura 5 mostra uma destas versões mais modernas de um termocoagulador¹²⁴.

Figura 5 - Aparelho e sondas de um termocoagulador



Fonte: MedicalExpo.com – Disponível em <https://www.wisap.de/Gynecology.html>¹²⁴

Uma série de questões deve ser respondida para que o tratamento com a termocoagulação seja implantado em países de baixa e média renda, como a eficácia de cura para os casos de NIC 3, a segurança e a tolerabilidade do procedimento em diferentes populações¹²¹. Com este objetivo, a *International Agency for Research on Cancer* (IARC), juntamente com a OMS e o Ministério da Saúde do Brasil, está estimulando estes estudos em diversos locais do mundo. O Termocoagulador de Semm tem sido doado com a finalidade de avaliar a eficácia, tolerabilidade, aceitação e segurança do método no tratamento das LIEAG do colo do útero. O único aparelho existente no Brasil foi doado ao Centro de Pesquisas do Hospital das Clínicas de Porto Alegre (HCPA) – Setor de Patologia do Trato Genital Inferior que coordena alguns destes estudos no Brasil. Por ser um procedimento de baixa complexidade, pode ser feito em todas as áreas do país, sobretudo no Norte, onde o câncer do colo é a principal causa de mortalidade e vem apresentando uma crescente em sua incidência. Somando a essa vantagem temos ainda o baixo-custo, fácil manuseio, fácil transporte e

possibilidade de ser alimentado por corrente elétrica ou bateria. Permite, ainda, o método “Ver e Tratar” (“*See and Treat*”), ou seja, fazer inspeção do colo com VIA e caso suspeito para LIEAG, procede-se o tratamento na mesma consulta com termocoagulação, evitando-se assim perder a oportunidade de tratamento quando existe uma impossibilidade de retorno¹²⁴.

McCarthy e cols⁴⁰. afirmam ainda que exista uma tendência difícil de fazer com que os colposcopistas abandonem as técnicas excisionais tradicionais, limitando-se exclusivamente às literaturas dessas técnicas sem buscar novos conhecimentos e sem levar em conta que o câncer do colo do útero apesar de quase erradicado nos países desenvolvidos, ainda é a principal causa de óbito em 38 países, todos de baixa e média renda onde existe a dificuldade do acesso ao tratamento e que isso não pode persistir^{40,124}.

2.7.2 Tratamentos excisionais

No Brasil, os procedimentos excisionais incluem a exérese da zona de transformação (EZT ou do inglês *LLETZ – Large Loop Excision of the Transformation Zone* ou *LEEP – Loop Electrosurgical Excision Procedure*) e a Conização, que pode ser realizada com bisturi a frio (equivalente ao *CKC*, do inglês - *Cold Knife Conização*), bisturi elétrico, laser ou ainda Cirurgia de Alta Frequência (CAF)^{25,30,72,74,84,118,124-129}.

Os métodos excisionais são os mais indicados pela maioria das sociedades médicas por permitir a análise completa da lesão, com avaliação das margens da amostra e diagnóstico definitivo, nem sempre feito pela biópsia⁷².

2.7.2.1 Exérese da Zona de Transformação

O tratamento excisional ambulatorial da zona de transformação geralmente é realizado sob visão colposcópica e anestesia local. Está indicado para doença ectocervical ou quando a JEC não ultrapassa o primeiro centímetro do canal endocervical. O método “Ver e Tratar” pode ser realizado em mulheres com diagnóstico citológico de LIEAG desde que tenham uma colposcopia adequada evidenciando os achados anormais maiores, JEC visível e no máximo até o primeiro centímetro do canal endocervical^{124,125,128}.

O tratamento com aparelho de cirurgia de alta frequência, que corta e coagula simultaneamente, sem que ocorra grande dano térmico ao tecido removido é atualmente o procedimento mais realizado. Possui a vantagem de menor risco de sangramento, possibilidade de ser realizado de forma ambulatorial, com baixo índice de complicações. Entre as contraindicações para este método estão a suspeita de lesão invasora e uma lesão com extensão importante para o canal cervical^{30,124,126}. Como desvantagem, é um aparelho de alto custo, procedimento realizado de forma superespecializada, necessidade de anestesia (mesmo que local) e é inacessível a muitas regiões brasileiras. Apesar de raros, têm sido referidos alguns desfechos obstétricos desfavoráveis após o procedimento, como a prematuridade¹²⁴⁻¹²⁶.

2.7.2.2. Conização

Conização é o nome dado ao procedimento de retirada parcial do colo do útero resultando em uma peça cirúrgica em formato de cone. Esse procedimento pode ser realizado de diversas formas conforme o método disponível em cada centro, a experiência do cirurgião, o local e tipo histológico da lesão do colo de útero¹²⁵.

A conização clássica é realizada com bisturi convencional e necessita de um centro cirúrgico e suporte anestésico. Retira-se a peça cirúrgica através de uma incisão circular na ectocérvice, aprofundando-se a incisão em direção ao canal. A peça retirada deverá conter toda a lesão visível na ectocérvice e um comprimento de canal cervical adequado conforme a extensão da lesão, que em geral entre 1,5 e 2,0 cm de canal é o suficiente. Além do objetivo terapêutico, este procedimento fornece ao patologista uma peça cirúrgica de excelente qualidade, pois não sofre artefatos térmicos pela passagem da corrente elétrica. Além disso, toda a porção retirada do colo do útero pode ser avaliada pelo patologista para definir, com exatidão, o grau de extensão da lesão e excluir doença invasora ou microinvasora¹²⁵.

O tratamento também pode ser realizado com o aparelho de laser com eficácia semelhante à técnica tradicional, porém devido ao alto custo e técnica mais complexa, é pouco utilizada no nosso meio. Na maioria dos países de baixa e média renda esta técnica não está disponível¹²⁵.

Independente da técnica cirúrgica utilizada, a conização possui risco de recidiva após a cirurgia, além do risco da necessidade de novo procedimento por persistência de doença não retirada na primeira cirurgia. Considera-se doença residual aquela alteração identificada no primeiro ano após o tratamento e recorrência quando a alteração surge após esse período. Os

índices de recorrência variam muito entre os estudos e estimativas de cada centro, oscilando entre 5 à 60 %. É considerada, como principal fator de risco para a recorrência, a retirada incompleta da lesão, uma vez que permite o desenvolvimento da doença residual. Nos casos de margens comprometidas, até 2/3 das pacientes poderão apresentar progressão da lesão necessitando novo tratamento¹²⁵.

2.8 CÂNCER DO COLO DO ÚTERO – PREVENÇÃO COM VACINAS

As estratégias de prevenção do câncer do colo de útero consistem na prevenção da infecção HPV e no diagnóstico precoce e tratamento das lesões pré-invasivas, uma vez que a sua progressão é lenta e curável com o tratamento. A prevenção da infecção HPV pode ser realizada com o uso do preservativo e das vacinas¹³⁰.

Atualmente, existem mais de 200 tipos diferentes de HPV identificados, com cerca de 45 que infectam o epitélio do trato anogenital masculino e feminino. Destes, 18-20 são considerados de alto risco oncogênico e cerca de 12-15, de baixo risco¹³¹. Os HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 82, 26, 53, 66 e 73 são os mais frequentemente considerados como de alto risco oncogênico e os HPV 6, 11, 40, 42, 43, 44, 53, 54, 61, 70, 72, 73, 81, CP6108 como de baixo risco¹³². Os HPV 16 e 18 são responsáveis por 70% dos casos de câncer do colo de útero e 80-90% dos casos de cânceres HPV induzidos em outras áreas. Os HPVs de alto risco ainda são responsáveis pelo câncer de outros órgãos, como 90% do câncer anal, 70% do vaginal, 50% de pênis, 40% da vulva e 13-72% dos casos de câncer da orofaringe¹³³.

Modernamente, a forma mais eficaz de prevenção da infecção HPV é a utilização de vacinas. No momento três vacinas contra o HPV estão disponíveis no mercado, a bivalente ou Cervarix[®] (contra os HPV 16 e 18, com o esquema de 0, 1 e 6 meses), a quadrivalente ou Gardasil[®] (contra os HPV 6, 11, 16 e 18, com o esquema de 0, 2 e 6 meses) e a nonavalente ou Gardasil 9[®] (contra os HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58, com o esquema de 0, 2 e 6 meses) que se mostraram altamente eficazes nos ensaios clínicos com taxas de 95-100% de eficácia para as lesões pré-cancerosas do trato genital inferior associadas aos HPV 16 e 18 (vacina bi, quadri e nonavalente) e para os outros 5 tipos de HPV de alto risco para a vacina nonavalente. Todas as três se mostraram altamente imunogênicas e seguras, associadas na

grande maioria das vezes a eventos adversos não sérios locais, como dor, desconforto, hiperemia e edema¹³⁰.

As três vacinas anti-HPV foram originalmente testadas e aprovadas no regime de 3 doses (0, 1 ou 2 e 6 meses), mas recentemente, um esquema de 2 doses com intervalo de 6-12 meses tem sido recomendado pela Organização Mundial de Saúde para meninos e meninas de 9 a 14 anos. Isso, em consequência de que a estratégia adotada, nesta idade, tem demonstrado uma imunogenicidade na produção de anticorpos igual ou melhor às mulheres sexualmente ativas de 16 a 26 anos que receberam o esquema tradicional de 3 doses¹³⁴.

3 JUSTIFICATIVA

O câncer de colo do útero é uma doença que ainda apresenta altas taxas de morbimortalidade, sobretudo em países de baixa e média renda. Os indicadores de câncer do colo do útero no Brasil mostram que estamos dentro de um grupo com os piores índices no mundo. Somos o quarto país no mundo com o maior número de casos, perdendo somente para Índia, China e Indonésia, com 18 mil novos casos todos os anos¹³⁵.

Políticas de saúde que possam fazer uma triagem eficaz das mulheres com lesões pré-malignas, bem como o seu tratamento devem ser avaliadas continuamente até que possamos diminuir essa alta morbimortalidade causada por uma doença completamente prevenível⁶.

O exame citopatológico é ainda o método de rastreamento do câncer do colo do útero e de suas lesões precursoras na maioria dos países, inclusive no Brasil. A orientação definida pelo INCA, baseada nos estudos da IARC, é que esse exame deva ser realizado em mulheres de 25 a 64 anos de idade, uma vez por ano e a cada três anos após dois exames anuais consecutivos negativos. É consenso que mulheres que nunca tiveram relação sexual não correm risco de câncer de colo do útero por não terem sido expostas ao fator etiológico dessa doença, que é a infecção persistente por tipos oncogênicos de HPV¹³⁶.

No período de 1972 e 1975, o Ministério da Saúde implantou o Programa Nacional de Controle de Câncer no Brasil, que deu destaque ao rastreamento do câncer do colo uterino utilizando a colpocitologia. Após a criação do Sistema Único de Saúde (SUS) em 1988, o INCA passou a ser o órgão responsável pela normatização da política nacional de prevenção e controle do câncer². Em 2010, o Ministério da Saúde, considerando a relevância epidemiológica do câncer de colo do útero no Brasil e sua magnitude social, constituiu um grupo para avaliar o programa já existente. Entre as prerrogativas estava a avaliação das novas tecnologias de controle e tratamento da doença². Em 2011, foi publicado pelo INCA as “Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero”¹⁰, que foi atualizada em 2016³⁶. Em 2014, o Ministério da Saúde, por meio do Programa Nacional de Imunizações (PNI), iniciou a campanha de vacinação de meninas, e atualmente, também de meninos, adolescentes contra o vírus HPV, como o intuito de trazer relevantes contribuições nas ações de prevenção do câncer do colo uterino no Brasil¹⁴¹.

Apesar das políticas instituídas, a redução da mortalidade brasileira pelo carcinoma cervical ainda é um desafio a ser vencido. Vários fatores envolvidos no alto índice de

mortalidade devido ao câncer de colo de útero ainda estão presentes, principalmente pela extensão territorial do país e importantes diferenças socioeconômicas de acordo com cada região, tornando quase impossível uma política única de atenção à mulher para todo o território nacional. Desta forma, nem sempre o que é o melhor e mais indicado para a região sul e sudeste é para o norte, centro-oeste ou nordeste¹³⁷.

Pesquisas têm demonstrado muitos métodos de tratamento das lesões pré-cancerosas do colo de útero, na maioria das vezes com alta eficácia, com índices de cura próximos a 100%. Entretanto, muitos destes métodos não são acessíveis em muitos países ou regiões, por dificuldades econômicas, falta de mão de obra especializada e alta tecnologia envolvida¹³⁸. Os métodos ablativos seriam uma possível solução para este problema. Entretanto, são menos utilizados atualmente, tendo sido progressivamente substituídos pelos métodos excisionais. Apenas recentemente é que foram publicados estudos avaliando a técnica da termocoagulação no tratamento das lesões pré-cancerosas do colo do útero^{22-24,26-29,38,40-42,124,139}. Estudos realizados pela OMS por mais de 10 anos na Europa, sobretudo Reino Unido, têm mostrado que a eficácia deste método é semelhante aos métodos mais sofisticados de tratamento, o que reflete um enorme avanço, por ser menos invasivo, sobretudo nas questões do futuro obstétrico para as mulheres jovens e, ainda, pelo fato de ser de fácil acesso e execução¹⁴⁰. Pode ser uma ótima opção para o "*See and Treat*". Isso reduz o tempo entre a avaliação e o tratamento dessas mulheres, podendo garantir menos perdas de seguimento e tratamento eficaz. Este método tem demonstrado boa aceitabilidade, sobretudo em mulheres que morem em lugares de difícil acesso onde não existem instalações hospitalares^{135,137,139,140}. A Organização Mundial da Saúde forneceu ao Serviço de Patologia do Trato Genital Inferior do HCPA um aparelho Termocoagulador de Semm para serem iniciados estudos de eficácia deste tratamento em nosso meio. Atualmente, várias pesquisas semelhantes estão sendo realizadas concomitantemente no Zimbábue, Uganda, Malawi, Madagáscar, Zâmbia e Tailândia⁵³.

Nossa pesquisa visa avaliar a eficácia e tolerabilidade da coagulação à frio, utilizando o aparelho de Semm no tratamento das NIC 2 e NIC 3, para que futuramente possa ser implantado como método de rotina de tratamento para estas lesões no Hospital de Clínicas de Porto Alegre e posteriormente, se estender às demais regiões brasileiras, sobretudo para a região Norte do Brasil, onde o CCU é ainda a principal causa de óbito em mulheres e o acesso à tecnologia mais sofisticadas é muito difícil¹⁴².

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a eficácia e tolerabilidade do método ablativo de Termocoagulação pelo aparelho de Semm no tratamento de pacientes com lesão intraepitelial de alto grau (NIC 2-3) no colo uterino confirmadas por biópsia, atendidas no Serviço de Patologia Cervical Inferior e Colposcopia do Hospital das Clínicas de Porto Alegre por um período de 24 meses.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analisar o perfil epidemiológico das mulheres da pesquisa associados ao diagnóstico de LIEAG;
- Verificar a eficácia do tratamento no acompanhamento de 12 meses com a inspeção visual (VIA e VILI), citopatologia, colposcopia e biópsia quando necessário;
- Avaliar a eficácia do tratamento no acompanhamento de 24 meses com a inspeção visual (VIA e VILI), citopatologia, colposcopia e biópsia quando necessário;
- Averiguar a tolerabilidade da mulher ao tratamento analisando os sintomas referidos no momento e complicações observadas no acompanhamento de 0, 6, 12 e 24 meses;
- Determinar o desempenho dos testes de rastreamento realizados na etapa inicial antes do tratamento.

5 MÉTODO

5.1 ASPECTOS ÉTICOS

Este protocolo de estudo foi revisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (IRB00000921 - Projeto 10-0126) (ANEXOS A e B). Após discussão das dúvidas sobre os objetivos da pesquisa, todas as pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (ANEXO C) em obediência à Resolução CNS n.466/12, autorizando a inclusão dos seus resultados clínicos e laboratoriais.

5.2 DESENHO DO ESTUDO

Conforme Protocolo da IARC, participaram desse estudo de coorte prospectivo, mulheres encaminhadas ao Serviço de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia (SPTGIC) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, vinculado à Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) com exame citopatológico alterado (ASC-US, LIEBG e LIEAG) associados ou não a Colposcopia com alterações maiores (epitélio acetobranco denso, mosaico grosseiro, pontilhado irregular, vasos atípicos, orifícios glandulares espessados e áreas iodo-negativas), recrutadas e acompanhadas no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2018 (Amostra por Conveniência).

5.3 POPULAÇÃO-ALVO

A amostra por conveniência, ou seja, as pacientes eram encaminhadas ao SPTGIC pelas Unidades Básicas de Saúde, com os exames supracitados alterados. A amostra inicialmente foi de 128 pacientes, sendo que 13 (11,1%) foram retiradas da amostra por não comparecerem a todas as etapas de seguimento. Assim a amostra foi constituída de 115

mulheres saudáveis, com idades entre 25-64 anos, que já haviam iniciado vida sexual, com útero intacto, sem história de doença física e mental debilitante e que necessitavam de tratamento para lesões cervicais. Dessas 115 mulheres, 54 tinham biópsia compatível com NIC 2 e 61 com NIC 3.

As mulheres, objetos desse estudo, eram da região da grande Porto Alegre, atendidas nas Unidades Básicas de Saúde (UBS), que tinham como centro de referência, por ocasião de resultados ou exames considerados anormais, o Serviço de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia (SPTGIC) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

No SPTGIC do HCPA, foi coletado novo exame citopatológico, realizado exame de inspeção visual com ácido acético (VIA), com solução de Schiller (VILI) e Colposcopia.

Caso presente alterações sugerindo LIEAG, era realizada a biópsia. Nos casos que resultaram positivos para LIEAG, eram classificados em NIC 2 ou NIC 3 e incluídas no estudo. A biópsia foi considerada o padrão-ouro no critério diagnóstico.

Ao serem recebidas no Serviço, elas entravam no grupo de pesquisa, desde que atendidos os critérios de inclusão e critérios de exclusão pré-estabelecidos.

5.3.1 Critérios de Inclusão

Mulheres saudáveis com idade entre 25-64 anos, com útero intacto e sem história de doença física ou mental debilitante, que necessitavam tratamento para LIEAG comprovadas histologicamente (NIC 2 e NIC 3) por biópsias previamente realizadas. Foram submetidas ao tratamento de Termocoagulação com aparelho de Semm, mulheres que atenderam aos quatro critérios a seguir:

- Lesão totalmente visível na colposcopia, não havendo evidência de câncer invasivo ou adenocarcinoma *in situ*;
- Lesão sem comprometimento do canal endocervical e das paredes vaginais;
- Junção Escamo-colunar completamente visível;
- Mulheres que concordaram em participar da pesquisa, com a assinatura do Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE).

5.3.2 Critérios de Exclusão

Foram excluídas do estudo todas as mulheres que apresentavam pelo menos um dos critérios a seguir:

- Mulheres que estiveram em vigência de infecções ou infestações vaginais;
- Mulheres que estiveram em vigência de sangramento vaginal;
- Mulheres que já tinham sido submetidas a tratamentos anteriores;
- Gestantes;
- Mulheres HIV positivo.

5.4 LOCAL DO ESTUDO

O estudo foi realizado no Serviço de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia (SPTGIC) do HCPA. Trata-se de um hospital público, geral e universitário, vinculado à Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), situado na Rua Ramiro Barcelos, 2350, Bairro Santa Cecília, Porto Alegre, Brasil.

5.5 QUESTIONÁRIO

A cada participante foi aplicado um questionário do tipo entrevista por um membro da equipe de pesquisa (Apêndice A), com perguntas fechadas e pré-codificadas.

5.6 PROFISSIONAIS QUE REALIZARAM OS PROCEDIMENTOS

As mulheres foram atendidas por médicos adequadamente treinados em anatomia do aparelho genital feminino, fisiologia, patologia, capazes de avaliar a presença de lesões e ainda, aptos para realizar o exame especular, colposcopia, biópsia dirigida e o tratamento com

termocoagulação. Os médicos que compuseram a equipe de estudo foram oficialmente convidados e treinados para essa pesquisa.

A Colposcopia foi realizada conforme descrito pela Classificação Internacional de Colposcopia adotando a nomenclatura da *International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy* (IFCPC), 2011¹²⁹ (ANEXO D) e o laudo foi realizado conforme o Roteiro para Laudo Colposcópico de Colo e Vagina e Tratamento Excisional do Colo Uterino, padronizado pela Associação Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia¹²⁹.

5.7 DESCRIÇÃO DOS PROCEDIMENTOS

Na primeira etapa foi realizada aplicação do ácido acético a 5% no colo uterino e fôrnices vaginais. Na mesma etapa, realizou-se a inspeção vaginal a “olho nu” (VIA) após um minuto da aplicação. Foi considerado exame negativo quando não encontrado áreas acetobranças e consideradas positivas quando presente áreas acetobranças opacas, bem delimitadas, próximas da JEC ou na ZT. As paredes vaginais também foram avaliadas.

Na segunda etapa aplicou-se solução de Lugol à 2% (VILI) seguindo a mesma técnica anterior. Foram considerados negativos quando o epitélio escamoso apresentava coloração marrom ocre ou preta uniforme e o epitélio colunar cor pálida, descorada ou parcialmente amarronzada na ZT, bem como áreas amarelas finas, mal definidas e não coradas pelo iodo localizadas longe da JEC. Resultados positivos ocorreram quando presente áreas de coloração mostarda ou amarelo açafraão bem definidas, densas, brilhantes e que estavam próximas ou tocassem a JEC. As paredes vaginais foram novamente avaliadas neste tempo do exame.

Na terceira etapa foi realizado a colposcopia com o aparelho da marca Microem[®] com quatro aumentos (6, 10, 25 e 40) e filtro verde, de acordo com as técnicas normatizadas.

A biópsia foi realizada quando observado alguma área anormal maior no exame colposcópico, que incluiu epitélio acetobranco denso, mosaico irregular, pontilhado grosseiro, alterações vasculares atípicas, orifícios glandulares espessados e áreas iodo-negativas.

A análise histológica da peça foi realizada sempre pelo mesmo médico patologista do Serviço de Patologia do HCPA.

O controle de qualidade dos testes foi realizado avaliando as taxas de falsos negativos e positivos tendo a biópsia dirigida como referência (padrão ouro), comparado à colposcopia, colpocitologia e inspeção visual (VIA e VILI) alterados. Para análise desses parâmetros, os

resultados foram dicotomizados em “presença” e “ausência” de LIEAG. Os falso-positivos (FP) foram aqueles que apresentaram um ou mais teste de rastreamento positivo e a biópsia negativa para LIEAG. Os falsos-negativos (FN) foram aqueles que apresentaram um ou mais teste de rastreamento negativo, mas a biópsia apresentou resultado positivo para LIEAG.

5.8 TRATAMENTO

Para o tratamento, o colo do útero foi umedecido com solução salina para permitir uma boa condução térmica. O Termocoagulador de Semm foi calibrado em 100° C e a sonda aquecida foi colocada sobre a zona de transformação com NIC 2 ou NIC 3 por 45-60 segundos. Uma ou mais aplicações (no total de 5 no máximo) foram feitas caso a zona de transformação (ZT) com anormalidade não tivesse sido totalmente coberta por uma única aplicação.

Após a conclusão do tratamento, as participantes foram observadas por 1 hora para observar algum possível evento adverso.

5.9 ACONSELHAMENTOS PÓS-TRATAMENTO

As mulheres receberam instruções sobre os cuidados pós-tratamento e os sintomas que poderiam ocorrer, como cólicas, secreção aquosa clara ou rosada ou com um pouco de sangue por até quatro semanas após o tratamento. As mulheres foram aconselhadas a não realizar duchas vaginais.

Ainda foram orientadas a comunicar imediatamente o SPTGIC se apresentassem qualquer um dos seguintes sintomas nas quatro semanas após o tratamento:

- febre por mais de 2 dias;
- dor abdominal intensa;
- corrimento de aspecto purulento;
- hemorragia com coágulos ou

- sangramento por mais de 2 dias.

As instruções acima foram entregues por escrito para as mulheres e orientadas a telefonar para o ambulatório em caso de necessidade.

5.10 SEGUIMENTOS DE 6, 12 E 24 MESES.

Todas as participantes do estudo foram acompanhadas e avaliadas em 6, 12 e 24 meses após o procedimento. Ao completar 12 e 24 meses pós-tratamento, elas realizaram o exame citopatológico, a inspeção visual (VIA e VILI) e a colposcopia para diagnosticar recidivas ou recorrências da LIEAG ou ainda, a progressão da doença. Foram tratadas novamente nestas visitas, caso existissem alterações nos exames realizados.

As complicações do procedimento, foram vistas nesta etapa inclusive a estenose do canal cervical, definida como a incapacidade de inserir um cotonete de algodão de 5mm através do orifício cervical externo para dentro do canal.

As participantes com colposcopia suspeitas de câncer do colo do útero foram devidamente avaliadas e encaminhadas para tratamento adequado, quando necessário.

5.11 COLETA E PROCESSAMENTO DE DADOS

Após assinar o TCLE, as mulheres responderam a um questionário fechado que foi preenchido por um dos médicos participantes do estudo antes e depois dos exames e do tratamento. Os dados colhidos nesse questionário e os resultados dos testes constituíram o protocolo de pesquisa (APÊNDICE A) e depois foram armazenados num banco de dados criado no programa *Epi data* versão 3.1.

5.12 ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS

5.12.1 Tamanho da amostra

Para o cálculo do tamanho da amostra foi utilizada a calculadora *online* disponível em <http://www.praticaclinica.com.br/anexos/ccolaborativa-calculo-amostal/ccolaborativa-calculo-amostal.php>¹⁴³ que considera para fórmula de cálculo:

Figura 6 - Fórmula para cálculo de amostra *online*

$$n = N \cdot Z^2 \cdot p \cdot (1-p) / Z^2 \cdot p \cdot (1-p) + e^2 \cdot N - 1$$

(Onde n: amostra calculada, N: população, Z: variável normal, p: real probabilidade do evento, e: erro amostral)

Fonte: Santos, GEO. calculoamostral.vai.la Acesso 2017¹⁴⁴.

Notas: *N = 200 mulheres/ano (número de mulheres atendidas neste serviço/ano) número fornecido pelo controle estatístico do HCPA; *Z² = variável normal (95%); *p = real probabilidade do evento (tomou-se por base para o cálculo a acurácia de 95% referida na metanálise de Dolman e cols²³; *e = erro amostral.

Figura 7 - Cálculo amostral

Erro amostral 5 %

Nível de confiança:

90% Utilize este nível para ciências sociais

95% Utilize esta nível para ciências da saúde

99% Utilize este nível para ciências exatas

População 200

Percentual máximo 95 %

Percentual mínimo %

Calcular

Amostra calculada 54

Fonte: Santos, GEO. calculoamostral.vai.la¹⁴⁴ Acesso 2017.

Foi considerado um erro amostral de 5%, um nível de confiança de 95%, a população de pacientes novas (desconsiderando os retornos) atendida pelo Serviço de Patologia do Trato

Genital Inferior e Colposcopia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre constituída de 200 mulheres/ano e a proporção de cura relatada, pela metanálise de Dolman e cols²³ de 95% como o percentual máximo.

Assim, a amostra calculada foi de 54 mulheres. Optou-se por ampliar essa amostra frente à ausência de estudos em nossa população e possibilidade de perdas de seguimento, sendo a amostra inicial para este trabalho de 128 mulheres, das quais 13 (11,1%) foram excluídas por perda no seguimento (seguimento de 24 meses), restando então, uma amostra final de 115 mulheres, sendo 54 casos de NIC 2 e 61 casos de NIC 3.

5.12.2 Metodologia

Para descrever as variáveis qualitativas foram utilizadas frequências absolutas e relativas, enquanto para descrever as variáveis quantitativas foram utilizadas médias e desvio padrão. As análises foram estruturadas separando as variáveis referentes ao grupo NIC 2 e NIC 3.

Para mensurar a acurácia dos diagnósticos da inspeção visual (VIA e VILI), Colposcopia e Citopatologia foram utilizados o resultado da biópsia como padrão ouro. Para descrever a taxa de acerto dos testes foram construídos intervalos de 95% de confiança exato para distribuições binomiais. Ainda, para comparar a acurácia no diagnóstico entre NIC 2 e NIC 3 foi utilizado o teste Exato de Fisher.

Para associar as variáveis de antes do tratamento ao desfecho de 24 meses foi utilizado o teste Exato de Fisher, para as variáveis qualitativas e o teste de Kruskal-Wallis, para as variáveis quantitativas. Nos casos em que o teste Exato de Fisher acusou diferença significativa, utilizou-se a Análise de Correspondência para construção dos mapas percentuais e quando o teste de Kruskal-Wallis evidenciou diferença significativa, foi utilizado o teste de Nemenyi para as comparações múltiplas.

A fim de avaliar os fatores que influenciam a presença de lesão 24 meses após o tratamento foram utilizados modelos de Regressão Logística e o método Stepwise para a seleção de variáveis. O método Stepwise é definido como uma mescla dos métodos Backward e Forward. Dessa forma, primeiramente, usando o método Forward, foi feita uma análise univariada através do ajuste de um Modelo Logístico por variável explicativa.

As variáveis que apresentaram um P-valor inferior a 0,25 foram selecionadas para a análise multivariada, sendo então aplicado o método Backward. O método Backward é o procedimento de retirar, por vez, a variável de maior P-valor, repetindo o procedimento até que restem no modelo somente variáveis significativas. Para o método Backward foi adotado um nível de 5% de significância.

Para verificar se o modelo ajustado estava adequado, foram calculadas algumas medidas de qualidade de ajuste, sendo elas: Pseudo R², teste de Hosmer-Lemeshow e parâmetros de acurácia (AUC, Sensibilidade e Especificidade).

O software utilizado nas análises foi o R (versão 3.5.0).

5.12.3 Glossário estatístico

- p-valor: É uma análise estatística utilizada para sintetizar o resultado de um teste de hipóteses. Formalmente, o p-valor é definido como a probabilidade de se obter uma estatística de teste igual ou mais extrema que aquela observada em uma amostra, assumindo como verdadeira a hipótese nula. Como geralmente define-se o nível de significância em 5%, um p-valor menor que 0,05 gera evidências para rejeição da hipótese nula do teste;
- DP (Desvio Padrão): É uma das principais medidas de dispersão dos dados. Pode ser definida como a raiz quadrada da variância. Sua medida representa o quanto os dados se afastam da média;
- IC 95% (Intervalo de 95% de Confiança): É um intervalo estimado para um parâmetro estatístico. Em vez de estimar o parâmetro por um único valor é dado um intervalo de estimativas prováveis. Um intervalo de 95% de confiança garante que o parâmetro pontual estimado com 95% de confiança estará dentro do intervalo estimado em outras amostras da mesma população.

5.13 VARIÁVEIS ANALISADAS

5.13.1 Variáveis sociodemográficas e comportamentais

- A procedência da paciente na primeira consulta, com seu respectivo endereço e contato telefônico;
- A faixa etária foi registrada em anos;
- A idade de risco foi classificada de acordo com a faixa etária de risco preconizada desde 1988 pelo Ministério da Saúde e pelo INCA para rastreamento com colpocitológico, que são as mulheres entre 25-64 anos, de acordo com as recomendações dos principais programas internacionais;
- O estado civil foi definido pela mulher no momento da primeira consulta como: solteira, casada, em união estável, divorciada ou viúva;
- O grau de escolaridade foi classificado em anos de escolaridade;
- A renda foi definida em salários-mínimos, a saber: menor ou igual a 1; de 1,5 a 3 salários; de 3,5 a 5 salários; maior que 5 salários.

5.13.2 Antecedentes ginecológicos e obstétricos

- A data da última menstruação (DUM) foi definida em: há menos de 1 ano ou em mais de 1 ano;
- O número de gestações e partos foi numericamente categorizado em zero, 1, 2, 3, 4 ou mais.

5.13.3 Classificação citopatológica

- Citologia Negativa
- ASC-US
- LIEBG
- LIEAG

5.13.4 Testes de inspeção visual

- VIA: Considerado negativo ou positivo para LIEAG
- VILI: Considerado negativo ou positivo para LIEAG

5.13.5 Achados colposcópicos

- Achados colposcópicos negativos
- Provável LIEBG
- Provável LIEAG
-

5.13.6 Número de aplicações do termocoagulador

- 1 à 5 vezes, dependendo da extensão da lesão.

5.13.7 Efeitos colaterais durante o procedimento

- Sem sintoma
- Dor / cólica
- Sangramento
- Pânico
- Sensação calor vaginal
- Reação vaso-vagal
- Reação anafilática
- Outro: especificar

5.13.8 Efeitos colaterais após o procedimento

- Fluxo purulento
- Dor / cólica
- Sangramento / coágulos
- Febre
- Doença inflamatória pélvica (DIP)
- Outro: especificar

5.13.9 Acompanhamento de 6, 12 e 24 meses

- Ausência de lesão
- Presença de lesão

Lesão Residual: alteração identificada no primeiro ano após o tratamento

Lesão Recorrente: alteração identificada após o primeiro ano do tratamento

6 RESULTADOS

6.1 ANÁLISE DESCRITIVA

6.1.1 Resultados do Grupo NIC 2

A Tabela 3 apresenta uma análise descritiva das variáveis medidas antes do tratamento.

6.1.1.1 Variáveis sociodemográficas

- A idade média das mulheres foi de 33,1 anos com desvio padrão de 9,8 anos.
- Quanto ao estado civil, a maioria das mulheres eram casadas (35,2%) ou solteiras (31,5%).
- Quanto à escolaridade, a maioria das mulheres estudou de 5 à 10 anos (55,6%).
- A maioria das mulheres (64,8%) tinham renda de 1,5 a 3 salários-mínimos, seguidas pelas com renda menor que 1 salário (27,8%).

6.1.1.2 Antecedentes ginecológicos e obstétricos

- Em médias, as mulheres ficaram grávidas 1,78 vezes.
- A grande maioria das mulheres (96,3%) apresentaram o último período menstrual a menos de 1 ano.

6.1.1.3 Testes de inspeção visual

- O teste de Ácido Acético 5% (VIA) foi positivo em 98,1% dos casos.
- O teste de Schiller (VILI) foi positivo em 94,4% dos casos.

6.1.1.4 Colposcopia, Citopatologia e Biópsia

- Os resultados da colposcopia identificaram “provável LIEAG” em 94,4% dos casos.
- O teste de citologia identificou LIEAG em 42,6% dos casos, seguido por LIEBG (26%), ASC-US (24,1%) e NEGATIVA (7,4%)
- O resultado da biópsia, considerado o padrão ouro, indicou NIC 2 para todas as 54 mulheres.

6.1.1.5 Termocoagulação

A maioria das mulheres (74,1%) recebeu apenas 1 aplicação da termocoagulação com aparelho de Semm, enquanto 24,1% receberam 2 aplicações e apenas 1 mulher (1,8%) recebeu 3 aplicações. A maioria das mulheres foram assintomáticas (51,9%). A dor foi o sintoma mais frequente durante o procedimento (27,8%), não tendo sido categorizada sua intensidade.

Tabela 3 - Análise descritiva das variáveis do grupo NIC 2 antes do tratamento

Variáveis		N	%	
	Idade	(Média / DP)	(33,1 anos)	(± 9,8 anos)
Variáveis Sociodemográficas	Estado Civil	Solteira	17	31,5
		Casada	19	35,2
		União Estável	12	22,1
		Divorciada	3	5,6
		Viúva	3	5,6
	Anos de Escolaridade	1 a 5 anos	7	13
		5 a 10 anos	30	55,6
		> que 10 anos	17	31,4
	Renda (em salários-mínimos)	< 1	15	27,8
		1.5 a 3	35	64,8
3.5 a 5		2	3,7	
> 5		2	3,7	
Antecedentes Ginecológicos e Obstétricos	Número de Gestações	(Média / DP)	(1,78)	(±1,51)
	Última menstruação	< 1 ano	52	96,3
		> 1 ano	2	3,7
Testes de Inspeção Visual	VIA	Negativo	1	1,9
		Positivo	53	98,1
	VILI	Negativo	3	5,6
		Positivo	51	94,4
Colposcopia	Achados da Colposcopia	Negativa	1	1,9
		Provável LIEBG	2	3,7
		Provável LIEAG	51	94,4
Citopatologia	Resultado	Negativa	4	7,4
		ASC-US	13	24,1
		LIEBG	14	26,0
		LIEAG	23	42,6
Biópsia	Resultado	NIC 2	54	100
Termocoagulação	Número de Aplicações	1	40	74,1
		2	13	24,1
		3	1	1,8
	Efeitos Colaterais durante Tratamento	Assintomática	28	51,9
		Dor	15	27,8
		Sensação de calor vaginal	6	11,1
		Sangramento	5	9,2

Fonte: Elaborado pela autora (software R versão 3.5.0)

Notas: *D.P.: desvio-padrão; *VIA: inspeção visual com ácido acético;

*VILI: inspeção visual com solução de Lugol

*LIEBG: lesão intraepitelial escamosa de baixo grau; *LIEAG: lesão intraepitelial escamosa de alto grau;

*ASC-US: células escamosas atípicas de significado indeterminado; *NIC: neoplasia intraepitelial cervical.

6.1.1.6 Acompanhamento

A Tabela 4 apresenta uma análise descritiva das variáveis avaliadas após o tratamento.

6.1.1.6.1 Acompanhamento de 6 meses

- A citologia realizada 6 meses após o tratamento indicou resultado negativo para a maioria das mulheres (83,3%), ASC-US em 14,8% e LIEBG (1,9%).
- Seis meses após o tratamento (31,9%) alegaram ter sentido algum tipo de dor no período.

6.1.1.6.2 Acompanhamento de 12 meses

- A citologia realizada 12 meses após o tratamento mostrou resultado negativo para a maioria das mulheres (79,6%), ASC-US (16,6%), LIEBG 91,9%) e LIEAG (1,9%).
- A grande maioria das mulheres (94,4%) não apresentou complicações nos 12 meses de acompanhamento. Foram diagnosticados 3 casos de doença inflamatória pélvica neste período (5,6%).
- VIA foi negativo para lesão em 81,5%.
- VILI foi negativo para lesão em 75,9%.
- A colposcopia mostrou ausência de lesão em 88,9%.
- A biópsia foi realizada nos casos suspeitos em 16,8%. Dessas 5 (9,3%) eram LIEBG e 4 (7,5%) foram resultados negativos.

- Em geral, 12 meses após o tratamento, 90,7% das mulheres foram classificadas como “ausência de lesão” e 9,3% apresentaram "presença de lesão", todas LIEBG que seguiram em conduta expectante.

6.1.1.6.3 Acompanhamento de 24 meses

A citopatologia realizada 24 meses após o tratamento mostrou resultado negativo para a maioria das mulheres (85,1%). Aos 24 meses, após a realização de nova citopatologia e biópsia, 10 pacientes realizaram biópsia, 5 pacientes (9,3%) foram diagnosticadas com lesão presente: 3 (5,6%) com LIEBG e 2 (3,7%) com LIEAG. Duas biópsias (3,7%) foram negativas, totalizando (90,7%) de mulheres sem lesões recorrentes.

Tabela 4 - Análise descritiva das variáveis do grupo NIC 2 após o tratamento

Acompanhamento	Variáveis	Resultado	N	%
6 meses	Citopatologia	Negativa	45	83,3
		ASC-US	8	14,8
		LIEBG	1	1,9
	Complicações	Dor	21	31,9
		Fluxo purulento	5	9,3
	12 Meses	Citopatologia	Negativa	43
ASC-US			9	16,6
LIEBG			1	1,9
LIEAG			1	1,9
VIA		Negativa	44	81,5
		Positiva	10	18,5
VILI		Negativo	41	75,9
		Positivo	13	24,1
Colposcopia		Negativa	48	88,9
		Positiva	6	11,1
Biópsia		Não realizada	45	83,2
		Negativa	4	7,5
		LIEBG	5	9,3
		Status Geral	Sem lesão	49
Complicações em longo prazo		Lesão Residual	5	9,3
	Nenhuma	51	94,4	
	DIP	3	5,6	
	Citologia	Negativa	46	85,1
		ASC-US	3	5,6
		LIEBG	3	5,6
		LIEAG	2	3,7
	Biópsia	Negativa	2	3,7
		LIEBG	3	5,6
		LIEAG	2	3,7
		Não realizada	47	87,0

Fonte: Elaborado pela autora (software R versão 3.5.0)

Notas: *ASC-US: células escamosas atípicas de significado indeterminado; *LIEBG: lesão intraepitelial escamosa de baixo grau; *LIEAG: lesão intraepitelial escamosa de alto grau; *VIA: inspeção visual com ácido acético; *VILI: inspeção visual com solução de Lugol; * DIP: doença inflamatória pélvica.

6.1.2 Resultados do Grupo NIC 3

A Tabela 5 apresenta uma análise descritiva das variáveis avaliadas antes do tratamento.

6.1.2.1 Variáveis sociodemográficas

- A idade média das mulheres foi de 35,2 anos com desvio padrão de 7,9 anos.
- A maioria das mulheres era casada (54,1%), seguida pelas solteiras (23,0%).
- A maioria das mulheres estudou entre 5 a 10 anos (49,2%).
- A maioria das mulheres tinha renda de 1,5 a 3 salários-mínimos (52,5%), seguido pelas com renda menor que 1 salário-mínimo (39,3%).

6.1.2.2 Antecedentes ginecológicos e obstétricos

- Em média, as mulheres ficaram grávidas 2,20 vezes. A grande maioria das mulheres (90,2%) apresentaram o último período menstrual há menos de 1 ano.

6.1.2.3 Testes de inspeção visual

- O teste de Ácido Acético 5% (VIA) foi positivo em 91,8% dos casos. O teste de SCHILLER (VILI) foi positivo em 95,1% dos casos.

6.1.2.4 Colposcopia, Citopatológico e Biópsia

- Os resultados da colposcopia identificaram “provável LIEAG” para 93,5% dos casos. O teste de citologia identificou LIEAG na maioria dos casos (65,6%), seguido por ASC-US (16,4%) e LIEBG (13,1%).
- O resultado da biópsia, considerado o padrão ouro, mostrou NIC 3 para todas as 61 mulheres biopsiadas.

6.1.2.5 Termocoagulação

- A maioria das mulheres (44,3%) recebeu apenas uma aplicação da Termocoagulação com o Aparelho de Semm ou duas (41%). Apenas uma mulher necessitou realizar cinco aplicações (1,6%).
- A dor foi o sintoma mais frequente durante o procedimento (49,1%), não tendo sido categorizada sua intensidade.

Tabela 5 - Análise descritiva das variáveis do grupo NIC 3 antes do tratamento

Variáveis		N	%	
Variáveis Sociodemográficas	Idade	(Média / DP)	(35,2 anos)	(± 7,9 anos)
	Estado Civil	Solteira	14	23,0
		Casada	33	54,1
		União Estável	11	18,0
		Divorciada	2	3,3
		Viúva	1	1,6
	Anos de Escolaridade	1 a 5 anos	12	19,7
		5 a 10 anos	30	49,2
		> que 10 anos	19	31,1
	Renda (salários-mínimos)	< 1	24	39,3
		1.5 a 3	32	52,5
3.5 a 5		4	6,6	
> 5		1	1,6	
Antecedentes Ginecológicos e Obstétricos	Número de Gestações	(Média / DP)	(2,20)	(± 1,48)
	Última menstruação	< 1 ano	55	90,2
		> 1 ano	6	9,8
Testes de Inspeção Visual	VIA	Negativa	5	8,2
		Positiva	56	91,8
Colposcopia	VILI	Negativa	3	4,9
		Positiva	58	95,1
	Achados de colposcopia	Provável LIEBG	4	6,5
	Provável LIEAG	57	93,5	
Citopatologia	Resultado	Negativa	3	4,9
		ASC-US	10	16,4
		LIEBG	8	13,1
		LIEAG	40	65,6
Biópsia	Resultado	NIC 3	61	100
Termocoagulação	Número de Aplicações	1	27	44,3
		2	25	41,0
		3	8	13,1
		5	1	1,6
	Efeitos Colaterais	Assintomática	19	31,1
		Dor	30	49,1
		Sensação de calor vaginal	11	18,1
	Sangramento	1	1,7	

Fonte: Elaborado pela autora (software R versão 3.5.0)

Notas: *VIA: inspeção visual com ácido acético; *VILI: inspeção visual com solução de Lugol; *LIEBG: lesão intraepitelial escamosa de baixo grau; *LIEAG: lesão intraepitelial escamosa de alto grau; *ASC-US: células escamosas atípicas de significado indeterminado; e *NIC: neoplasia intraepitelial cervical.

6.1.2.6 Acompanhamento

A Tabela 6 apresenta uma análise descritiva das variáveis avaliadas após o tratamento.

6.1.2.6.1– Acompanhamento de 6 meses

- A Citopatologia realizada 6 meses após o tratamento mostrou resultado negativo para a maioria das mulheres (73,8%) e LIEBG em 4,9%.
- A dor esteve presente em 19,7% das mulheres.

6.1.2.6.2 – Acompanhamento de 12 meses

- A Citologia realizada 12 meses após o tratamento mostrou resultado negativo para a maioria das mulheres (70,5%), sendo identificado ASC-US em 21,3%, LIEBG em 4,9% e LIEAG em 3,3%.
- VIA foi negativo para detecção de uma lesão cervical em 90,2% e VILI em 95,1%.
- A colposcopia foi negativa para lesão cervical em 91,8%.
- A biópsia não foi realizada na grande maioria das mulheres (88,5%). Entretanto, foram realizadas 7 biópsias, sendo 3 (4,9%) LIEBG, 2 (3,3%) LIEAG e 2 (3,3%) biópsias negativas. As duas mulheres com LIEAG foram submetidas a histerectomia por ter prole constituída e por opção pessoal e foram após os 12 meses, excluídas do estudo, restando uma amostra de 59 pacientes.
- No geral, 12 meses após o tratamento, 56 mulheres (91,8%) estavam sem lesão.
- 85,2% das mulheres não apresentaram complicações aos 12 meses e 3 (5,0%) apresentaram doença inflamatória pélvica.

6.1.2.6.3 – Acompanhamento de 24 meses

A citopatologia realizada 24 meses após o tratamento mostrou resultado negativo para a maioria das mulheres (93,2%), ASC-US 2 (3,4%), LIEBG 1 (1,7%) e LIEAG 1 (1,7%). Aos 24 meses, 4 (6,8%) pacientes realizaram biópsia, Quatro mulheres (6,8%) foram submetidas à biópsia, sendo 2 casos (3,4%) negativas, 1 caso LIEBG (1,7%), e 1 caso LIEAG (1,7%) totalizando (96,6%) de mulheres sem lesões recorrentes.

Tabela 6 - Análise descritiva das variáveis do grupo NIC 3 após o tratamento

Acompanhamento	Variáveis	Resultado	N	%	
6 meses	Citopatologia	Negativa	45	73,8	
		ASC-US	13	21,3	
		LIEBG	3	4,9	
	Complicações	Dor	12	19,7	
		Fluxo purulento	8	13,1	
12 Meses	Citopatologia	Negativa	43	70,5	
		ASC-US	13	21,3	
		LEIBG	3	4,9	
		LIEAG	2	3,3	
	VIA	Negativo	55	90,2	
		Positivo	6	9,8	
	VILI	Negativo	58	95,1	
		Positivo	3	4,9	
	Colposcopia	Negativo	56	91,8	
		Positivo	5	8,2	
	Biópsia	Biópsia	Não realizada	54	88,5
			Negativo	2	3,3
			LIEBG	3	4,9
			LIEAG	2	3,3
			Status Geral	Sem lesão	56
	Lesão Residual	5**	8,2		
Complicações em longo prazo	Complicações em longo prazo	Ausência	52	85,2	
		Dor	6	9,8	
		DIP	3	5,0	
24 Meses	Citologia	Negativa	55	93,2	
		ASC-US	2	3,4	
		LIEBG	1	1,7	
		LIEAG	1	1,7	
	Biópsia	Biópsia	Ausência de Lesão	2	3,4
			LIEBG	1	1,7
			LIEAG	1	1,7
			Não realizada	55	93,2

Fonte: Elaborado pela autora (software R versão 3.5.0)

Notas: *ASC-US: células escamosas atípicas de significado indeterminado; *LIEBG: lesão intraepitelial escamosa de baixo grau; *LIEAG: lesão intraepitelial escamosa de alto grau; *VIA: inspeção visual com ácido acético *VILI: inspeção visual com solução de Lugol; *DIP: doença inflamatória pélvica;

** 2 pacientes foram excluídas após a avaliação de 12 meses por persistência da lesão e o desejo de realizar histerectomia por ter prole constituída.

6.2 ANÁLISES DA ACURÁCIA DIAGNÓSTICA

Antes do tratamento utilizando o eletrocautério de Semm, as mulheres foram avaliadas com diferentes testes e procedimentos para identificação e classificação da lesão, como a VIA, VILI, colposcopia e citopatologia. Os métodos foram comparados com a biópsia (padrão ouro do diagnóstico destas lesões) e tiveram os seguintes resultados quanto à sua acurácia (Tabela 7):

- Para o diagnóstico de NIC 2 a acurácia da citopatologia (42,6%) foi significativamente menor que a dos demais testes, os quais foram superiores a 90%. A VIA foi a que apresentou maior acurácia, com 98,1%, mas sem diferença estatística com os demais métodos.
- Para o diagnóstico de NIC 3 a acurácia da citopatologia (65,6%) também foi significativamente menor que a dos demais testes. Apesar de não haver diferença estatística entre os demais métodos, a VILI foi a que apresentou maior eficácia, com 95,1%.
- Para os testes de VIA, VILI e colposcopia não houve diferença significativa na acurácia para o diagnóstico de NIC 2 e NIC 3 ($p > 0,050$).
- Houve diferença significante ($p = 0,016$) na acurácia de diagnóstico entre NIC 2 e NIC 3 para a citopatologia, com desempenho melhor para o diagnóstico de NIC 3 (65,6% vs 42,6%).

Tabela 7 - Análise da acurácia no diagnóstico de NIC 2 e NIC 3

Diagnóstico	NIC 2 (N=54)			NIC 3 (N=61)			p- valor ¹
	N	%	I.C. – 95% ²	N	%	I.C. – 95% ²	
VIA	53	98,1	[90,1%; 100,0%]	56	91,8	[81,9%; 97,3%]	0,212
VILI	51	94,4	[84,6%; 98,8%]	58	95,1	[86,3%; 99,0%]	1,000
Colposcopia	51	94,4	[84,6%; 98,8%]	57	93,5	[84,1%; 98,2%]	1,000
Citopatologia	23	42,6	[29,2%; 56,8%]	40	65,6	[52,3%; 77,3%]	0,016

Fonte: Elaborado pela autora – software R (versão 3.5.0)

Notas: ¹ Teste Exato de Fischer

² Intervalo de 95% de confiança exatos para distribuições binomiais.

*NIC: neoplasia intraepitelial cervical; *VIA: inspeção visual com ácido acético; *VILI: inspeção visual com solução de Lugol.

6.3 ANÁLISE DO DESFECHO EM 24 MESES

6.3.1 Resultados do Grupo NIC 2

A Tabela 8 apresenta uma análise de associação entre as variáveis antes do tratamento e o desfecho 24 meses após o tratamento das NIC 2, através do exame citopatológico. Os principais resultados observados foram:

- Associação significativa ($p=0,009$) entre o estado civil e o desfecho em 24 meses, onde foi observado maior resultado negativo na citologia após 24 meses do tratamento em mulheres solteiras.
- Outra variável que mostrou significância estatística foi em relação ao número de gestações e presença de lesões ($p=0,008$). As mulheres com um número maior de gestações tiveram maior chance de ter uma lesão comparada às mulheres com menos filhos.
- Não houve associação significativa nas demais variáveis analisadas em relação ao desfecho em 24 meses após o tratamento com avaliação pela citopatologia.

Tabela 8 - Análise de associação entre as variáveis de antes do tratamento e o desfecho em 24 meses após a termocoagulação no grupo NIC 2, avaliado pela citopatologia.

Variáveis/Citopatologia em 24 meses ²			Negativo		12 meses		24 meses		p. valor ¹
			N	%	N	%	N	%	
Variáveis sociodemográficas	Idade	(Média/D. P)	33,1	(9,8)	40,3	(8,7)	34,5	(10,6)	0,125
	Estado Civil	Solteira	17	100,0	0	0,0	0	0,0	0,009
		Casada	17	89,5	2	10,5	0	0,0	
		União Estável	9	75,0	1	8,3	2	16,7	
		Divorciada	2	66,7	1	33,3	0	0,0	
		Viúva	1	33,3	2	66,7	0	0,0	
	Anos de Escolaridade	1 a 5 anos	5	71,4	2	28,6	0	0,0	0,477
		5 a 10 anos	27	90	2	6,7	1	3,3	
		> 10 anos	14	82,4	2	11,8	1	5,8	
	Renda (em salários-mínimos)	< 1 salário	14	93,3	1	6,7	0	0,0	0,603
1.5 a 3 salários		29	82,9	4	11,4	2	5,7		
3.5 a 5 salários		1	50,0	1	50,0	0	0,0		
> 5 salários		2	100,0	0	0,0	0	0,0		
Antecedentes Ginecológicos e Obstétricos	Número de Gestações	(Média/D.P.)	1,7	(1,5)	3	(0,9)	0	(0)	0,008
	Última Menstruação	<1ano	44	84,6	6	11,6	2	3,8	1,000
Teste de Inspeção Visual	VIA	Negativo	1	100	0	0,0	0	0,0	1,000
		Positivo	45	84,9	6	11,3	2	3,8	
	VILI	Negativo	2	66,7	1	33,3	0	0,0	0,388
		Positivo	44	86,3	5	9,8	2	3,9	
Colposcopia	Achados da Colposcopia	Negativo	1	100,0	0	0,0	0	0,0	1,000
		Provável LIEBG	2	100,0	0	0,0	0	0,0	
		Provável LIEAG	43	84,3	6	11,8	2	3,9	
Citopatologia	Resultado	ASC-US	11	84,6	2	15,4	0	0,0	1,000
		LIEBG	19	82,7	3	13,0	1	4,3	
		LIEAG	12	85,8	1	7,1	1	7,1	
		Negativa	4	100,0	0	0,0	0	0,0	
Termocoagulação	Número de Aplicações	1	33	82,5	5	12,5	2	5,0	1,000
		2	12	92,3	1	7,7	0	0,0	
		3	1	100,0	0	0,0	0	0,0	
	Efeitos Colaterais durante o Tratamento	Assintomática	25	89,3	3	10,7	0	0,0	0,382
		Dor	12	80,0	2	13,3	1	6,7	
		Sangramento + sensação de calor vaginal	3	100,0	0	0,0	0	0,0	
	Sangramento	4	80,0	1	20,0	0	0,0		
	Sensação de Calor Vaginal	2	66,7	0	0,0	1	33,3		

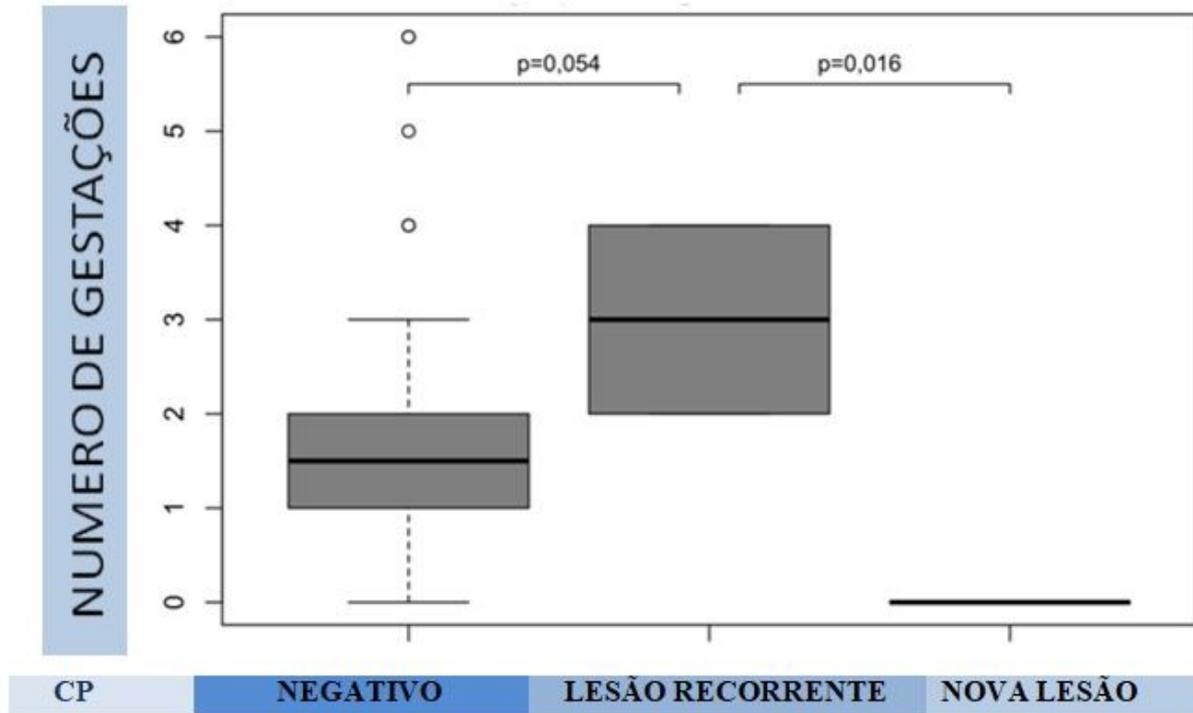
Fonte: Elaborado pela autora (software R versão 3.5.0)

Notas: ¹Modelo de regressão logística/Método de Stepwise para seleção de variáveis;

²Pelo método Forward foi feita uma análise univariada através do ajuste de um Modelo Logístico por variável explicativa.

Variáveis com um p-valor <0,25 foram selecionadas para análise multivariada, sendo então aplicado o método Backward (5% confiança). * VIA: Inspeção visual com ácido acético; *VILI: Inspeção visual com solução de Lugol; *LIEBG: lesão intraepitelial cervical de baixo grau; *LIEAG: lesão intraepitelial cervical de alto grau; *ASC-US: células escamosas atípicas de significado indeterminado.

Gráfico 1 - Número de gestações por exames citopatológico em 24 meses



Fonte: Elaborado pela Autora (software R versão 3.5.0)

6.3.2 Resultados do Grupo NIC 3

A Tabela 9 apresenta uma análise de associação entre as variáveis antes do tratamento e o desfecho 24 meses após o tratamento de termocoagulação das NIC 3, através do exame citopatológico. Não houve associação significativa em nenhuma variável analisada em relação ao desfecho em 24 meses após o tratamento com avaliação pela citopatologia.

Tabela 9 - Análise da associação entre as variáveis antes do tratamento e o desfecho em 24 meses após a termocoagulação no grupo NIC 3 avaliado pela citologia.

Variáveis/Citopatologia em 24 meses ²			Negativo		12 meses		24 meses		p-valor ¹
			N	%	N	%	N	%	
Variáveis Sociodemo-Gráficas	Idade	(Média/D.P.)	34,8	(7,5)	40,3	(11,3)	33,1	(6,2)	0,437
	Estado Civil	Solteira	11	78,6	1	7,1	2	14,3	0,178
		Casada	28	84,8	3	9,1	2	6,1	
		União Estável	8	72,7	1	9,1	2	18,2	
		Divorciada	1	50,0	1	50,0	0	0,0	
		Viúva	0	0,0	1	100,0	0	0,0	
	Anos de Escolaridade	1 a 5 anos	10	81,8	2	18,2	0	0	0,342
		5 a 10 anos	25	83,4	1	3,3	4	13,3	
		> 10 anos	13	68,4	4	21,1	2	10,5	
	Renda (em salários-mínimos)	< 1	17	70,8	5	20,8	2	8,4	0,466
1.5 a 3		27	84,4	2	6,3	3	9,3		
3.5 a 5		3	75,0	0	0,0	1	25,0		
> 5		1	100,0	0	0,0	0	0,0		
Antecedentes Ginecológicos e Obstétricos	Número de Gestações	(Média/D. P)	2,2	(1,5)	2	(1,8)	1,7	(1,2)	0,515
	Última Menstruação	< 1 ano	43	78,2	6	10,9	6	10,9	0,779
		> 1 ano	5	83,3	1	16,7	0	0,0	
Testes de Inspeção Visual	VIA	Negativo	4	80,0	1	20,0	0	0,0	0,712
		Positivo	44	78,6	6	10,7	6	10,7	
	VILI	Negativo	3	100,0	0	0,0	0	0	1,000
		Positivo	45	77,6	7	12,1	6	10,3	
Colposcopia	Provável LIEBG	4	100,0	0	0,0	0	0,0	0,350	
	Provável LIEAG	44	77,2	7	12,6	6	10,2		
Citopatologia	Resultado	ASC-US	7	70,0	2	20,0	1	10,0	0,930
		LIBG	7	87,5	0	0,0	1	12,5	
		LIEAG	31	77,5	5	12,5	4	10,0	
		Negativa	3	100,0	0	0,0	0	0,0	
Termocoagulação	Número de Aplicações	1	25	88,9	2	7,4	1	3,7	0,496
		2	17	68,0	4	16,0	4	16,0	
		3	6	75,0	1	12,5	1	12,5	
	Efeitos Colaterais durante o tratamento	Assintomática	16	83,3	2	11,1	1	5,6	0,689
		Dor	23	76,7	3	10,0	4	13,3	
		Sangramento + sensação de calor vaginal	1	100	0	0,0	0	0,0	
		Sangramento	6	85,7	1	14,3	0	0,0	
	Sensação de calor vaginal	2	50,0	1	25,0	1	25,0		

Fonte: Elaborado pela autora (software R versão 3.5.0)

Notas: ¹Modelo de regressão logística/Método de Stepwise para seleção de variáveis.

²Pelo método Forward foi feita uma análise univariada através do ajuste de um Modelo Logístico por variável explicativa. Variáveis com um p-valor<0,25 foram selecionadas para análise multivariada, sendo então aplicado o método Backward (5%confiança). * VIA: Inspeção visual com ácido acético *VILI: Inspeção visual com solução de Lugol *LIEBG: lesão intraepitelial cervical de baixo grau *LIEAG: lesão intraepitelial cervical de alto grau *ASC-US: células escamosas atípicas de significado indeterminado *D.P.: desvio-padrão.

6.4 FATORES ASSOCIADOS À PRESENÇA DE LESÃO 24 MESES APÓS O TRATAMENTO

Para analisar os fatores associados à presença de lesão 24 meses após o tratamento foram ajustados modelos de Regressão Logística, sendo que a seleção de variáveis foi realizada através do Método *Stepwise*. Para isso, o desfecho aos 24 meses foi classificado em ‘Negativo’ e ‘Recorrente’. Além disso, as variáveis medidas até o tratamento foram recategorizadas para um melhor desempenho do modelo.

6.4.1 Análise do Grupo NIC 2

Podemos observar na Tabela 10, uma análise multivariada dos fatores associados a presença de lesão 24 meses após o tratamento das NIC 2. As principais informações foram:

- Somente a variável idade ($p=0,082$) foi selecionada para o modelo multivariado.
- O modelo univariado indica que, quanto maior a idade, maior a chance de lesão 24 meses após o tratamento, entretanto esse resultado não é significativo ao nível de 5% de significância.
- As demais variáveis não apresentaram influência significativa ($p>0,05$) e nem foram selecionadas para a análise multivariada ($p>0,25$).
- Logo, não há análise multivariada para o desfecho em 24 meses para NIC 2, mas na tabela 11 são apresentadas algumas estatísticas de qualidade do modelo para a idade.

Tabela 10 - Análise univariada dos fatores associados à presença de lesão após 24 meses após o tratamento – NIC 2.

Variáveis/Citopatologia em 24 meses			Negativa		Lesão Recorrente		O.R.	I.C.95%	p. Valor ¹
			N	%	N	%			
Variáveis Sociodemográficas	Idade	(Média/D. P.)	32,1	(9,7)	38,9	(8,8)	1,07	[0,99;1,16]	0,082
	Estado Civil	Com parceiro	26	83,9	5	16,1	1,00		
		Sem parceiro	20	87,0	3	13,0	0,78	[0,17;3,66]	0,753
	Anos de Escolaridade	Até 10 anos	32	86,5	5	13,5	1,00		
		> 10 anos	14	82,4	3	17,6	1,37	[0,29;6,55]	0,692
Renda (em salários-mínimos)	Até 1	14	93,3	1	6,7	1,00			
	Mais de 1	32	82,1	7	17,9	3,06	(0,34;27,29)	0,316	
Antecedentes Ginecológicos e Obstétricos	Número de Gestações	(Média/D. P.)	1,7	(1,5)	2,3	(1,6)	1,25	[0,79;2,00]	0,341
	Última Menstruação	< 1 ano	44	84,6	8	15,4			
>1ano		2	100	0	0,0			0,993	
Testes de Inspeção visual	VIA	Negativo	1	100	0	0,0			
		Positivo	45	84,9	8	15,1			0,995
	VILI	Negativo	2	66,7	1	33,3	1,00		
		Positivo	44	86,3	7	13,7	0,32	[0,03;3,99]	0,375
Colposcopia	Achados de Colposcopia	Negativo	1	100,0	0	0,0			
		Provável LIEBG/ LIEAG	45	84,9	8	15,1			0,995
Citopatologia	Resultado	ASC-US	27	87,1	4	12,9	1,00		
		LIEBG	19	82,6	4	17,4	1,42	[0,32;6,40]	0,647
Termocoagulação	Número de aplicações	1	33	82,5	7	17,5	1,00		
		>1	13	92,9	1	7,1	0,36	[0,04;3,24]	0,364
	Efeitos Colaterais durante o Tratamento	Ausência de sintomas	25	89,3	3	10,7	1,00		
Presença de sintomas		21	80,8	5	19,2	1,98	[0,42;9,30]	0,385	

Fonte: Elaborado pela autora (software R versão 3.5.0)

Notas: ¹Teste Exato de Fischer * VIA: Inspeção visual com ácido acético; *VILI: Inspeção visual com solução de Lugol ;*LIEBG: lesão intraepitelial cervical de baixo grau; *LIEAG: lesão intraepitelial cervical de alto grau; *ASC-US: células escamosas atípicas de significado indeterminado.

- O modelo indica que, quanto maior a idade maior a chance de lesão 24 meses após o tratamento, entretanto este resultado não é significativo ao nível de 5% de significância.
- Pelo teste de Hosmer-Lameshow o modelo apresentou bom ajuste (valor-p=0,569).
- A variável idade foi capaz de explicar 10,1% da presença de lesão 24 meses após o tratamento.

- A área sob a curva ROC foi de 0,719, o que significa 71,9% de acurácia.
- A sensibilidade do modelo foi de 1,00 o que significa que o modelo foi capaz de prever corretamente todos os casos em que há presença de lesão 24 meses após o tratamento.
- A especificidade do modelo foi de 0,413, o que significa que o modelo foi capaz de prever corretamente 41,3% dos casos em que não há presença de lesão 24 meses após o tratamento.

Tabela 11 - Análise multivariada dos fatores associados à presença de lesão 24 meses após o tratamento – NIC 2.

Variáveis	O.R.	I.C. 95%	P-Valor
Idade	1,07	(0,99;1,16)	0,082
Teste Hosmer-Lemeshow (p-valor)		0,569	
Pseudo R ² (Nagelkerke)		10,1	
Acurácia		0,719	
Sensibilidade		1,000	
Especificidade		0,413	

Fonte:Elaborado pela autora (software R versão 3.5.0)

Notas: *O.R.:*Odds ratio* *I.C: intervalo de confiança.

6.4.2 Análise do Grupo NIC 3

Quando avaliamos o Grupo NIC 3, em relação aos fatores associados a presença de lesão 24 meses após o tratamento, observamos os seguintes resultados:

As variáveis: anos de escolaridade, renda familiar e número de aplicações do cautério de Semm foram selecionadas pela análise multivariada ($p < 0,25$).

Na análise univariada foi observado que a chance de lesão 24 meses após o tratamento é menor para as mulheres com mais de um salário-mínimo de renda e que a chance é maior para as mulheres com mais de 10 anos de estudo e que fizeram mais de uma aplicação do cautério de Semm, entretanto estes resultados não foram significantes.

Tabela 12 - Análise univariada dos fatores associados à presença de lesão 24 meses após o tratamento – NIC 3.

Variáveis/Citopatologia em 24 meses			Negativa		Lesão recorrente		O.R.	I.C.95	p. valor ¹
			N	%	N	%			
Variáveis sociodemográficas	Idade	(Média/D.P.)	34,8	(7,5)	37,1	(9,7)	1,03	[0,96;1,11]	0,361
	Estado Civil	Com companheiro	36	81,8	8	18,2	1,00		
		Sem companheiro	12	70,6	5	29,4	1,88	[0,51;6,84]	0,341
	Anos de Escolaridade	Até 10 anos	35	83,3	7	16,7	1,00		
		>10anos	13	68,4	6	31,6	2,31	[0,65;8,16]	0,194
Renda (em salários-mínimos)	Até 1	17	70,8	7	29,2	1,00			
	>1	31	83,8	6	16,2	0,47	[0,14;1,53]	0,233	
Antecedentes Ginecológicos e Obstétricos	Número de Gestações	(Média/D.P.)	2,3	(1,5)	1,8	(1,5)	0,79	[0,48;1,25]	0,339
	Última Menstruação	<1 ano	43	78,2	12	21,8	1,00		
		> 1 ano	5	83,3	1	16,7	0,72	[0,08;6,73]	0,771
Testes de Inspeção Visual	VIA	Negativo	4	80,0	1	20,0	1,00		
		Positivo	44	78,6	12	21,4	1,09	[0,11;10,69]	0,940
	VILI	Negativo	3	100,0	0	0,0			
		Positivo	45	77,6	13	22,4			0,994
Colposcopia	Achados	Negativa	4	100,0	0	0,0			
		Provável LIEBG/LIEAG	44	77,2	13	22,8			0,993
Citopatologia	Resultados	ASC-US	17	81,0	4	19,0	1,00		
		LIEBG	31	77,5	9	22,5	1,23	[0,33;4,61]	0,755
Termocoagulação	Número de Aplicações	1	24	88,9	3	11,1	1,00		
		>1	24	70,6	10	29,4	3,33	[0,81;13,64]	0,094
	Efeitos Colaterais durante o Tratamento	Ausente	16	83,3	3	16,7	1,00		
		Presente	32	76,2	10	23,8	1,56	[0,37;6,52]	0,540

Fonte: Elaborado pela autora (software R versão 3.5.0)

Notas: ¹Teste Exato de Fischer * VIA: Inspeção visual com ácido acético; *VILI: Inspeção visual com solução de Lugol; *LIEBG: lesão intraepitelial cervical de baixo grau *LIEAG: lesão intraepitelial cervical de alto grau; *ASC-US: células escamosas atípicas de significado indeterminado.

A tabela 12 apresenta a análise univariada dos fatores associados a presença de lesão 24 meses após o tratamento (NIC 3). Logo, podemos destacar que: As variáveis “escolaridade”, “renda” e “número de aplicações” do termocoagulador foram selecionados para a análise multivariada, uma vez que apresentavam $p\text{-valor} < 0,25$. O modelo univariado indica que a chance de lesão 24 meses após o tratamento é menor para pacientes com renda acima de 1 salário-mínimo e que a chance é maior para pacientes que fizeram mais de uma aplicação do termocoagulador, entretanto esses resultados não são significativos.

A tabela 13 apresenta a análise multivariada dos fatores associados a presença de lesão 24 meses após o tratamento antes e depois da aplicação do Método Backward. Logo, de acordo com o modelo final, pode se destacar que:

- O modelo indica que a chance de lesão 24 meses após o tratamento é maior para as pacientes que realizaram mais de 1 aplicação do termocoagulador, entretanto esse resultado não é significativo (valor- $p=0,094$).
- Pelo Teste de Hosmer-Lemeshow o modelo apresentou bom ajuste (valor- $p=1,000$).
- A variável “número de aplicações do termocoagulador” foi capaz de explicar 7,9% da presença de lesão 24 meses após o tratamento.
- A área sob a curva ROC foi de 0,635, o que significa 63,5% de acurácia.
- A sensibilidade do modelo foi de 0,769, o que significa que o modelo foi capaz de prever corretamente 76,9% dos casos em que há presença de lesão 24 meses após do tratamento.
- A especificidade do modelo foi de 0,500, o que significa que o modelo foi capaz de prever corretamente 50% dos casos em que não há presença de lesão 24 meses após o tratamento.

Tabela 13 - Análise multivariada dos fatores associados à presença de lesão 24 meses após o tratamento – NIC 3.

Variáveis	Modelo Inicial			Modelo Final		
	O.R.	I.C. 95%	P-Valor	O.R.	I.C. 95%	P-Valor
Anos de escolaridade ≤ 10 anos	1,00	-	-			
Anos de escolaridade > 10 anos	2,08	(0,56;7,71)	0,273			
Renda ≤ 1salário-mínimo	1,00	-	-			
Renda > 1salário-mínimo	0,57	(0,16;2,08)	0,394			
Número de Aplicações =1	1,00	-	-	1,00	-	
Número de Aplicações ≥1	2,84	(0,67;12,08)	0,157	3,33	(0,81;13,64)	0,0940
Teste Hosmer-Lemeshow (p-valor)		0,949			1,000	
Pseudo R ² (Nagelkerke)		12,7%			7,9%	
Acurácia		0,704			0,635	
Sensibilidade		0,846			0,769	
Especificidade		0,500			0,500	

Fonte: Elaborado pela Autora (software R versão 3.5.0.)

Notas: *O.R. Odds Ratio *I.C. intervalo de confiança

7 DISCUSSÃO

A despeito do câncer do colo do útero estar quase erradicado dos lugares desenvolvidos, ainda é a principal causa de óbito em 38 países, todos de baixa e média renda onde existe a dificuldade do acesso ao tratamento e isso não pode persistir³.

Como fatores que dificultam os estudos em longo prazo estão as perdas de seguimento das pacientes, falhas atribuídas a fatores socioeconômico e culturais, pela remissão dos sintomas as fazendo acreditar na cura, outras por morar longe e não conseguirem retornar para o controle. Por esses motivos defendem a vantagem da termocoagulação sobretudo na abordagem “Ver e Tratar” nos locais de baixa e média renda onde o retorno do paciente nem sempre é assegurado²⁴.

Em nosso estudo tivemos uma perda de seguimento de 13 pacientes (11,1%) de uma amostra inicial de 128 mulheres dados esses semelhantes ao estudo de Nessa e cols²⁴ com uma taxa de perda um pouco superior, estimada em 20%.

Na análise do perfil epidemiológico das mulheres com LIEAG, divididas nos grupos NIC 2 e NIC 3, foram encontrados no Grupo NIC 2 a prevalência de mulheres solteiras e casadas, com idade média de 33,1 anos. Já no grupo NIC 3, prevalecem as mulheres casadas, muito provavelmente por terem uma faixa etária um pouco superior (média de 35,2 anos), quando comparadas às primeiras, no entanto sem diferença estatística entre os 2 grupos, mas de acordo com o curso natural da doença⁵⁵.

Em ambos os grupos, prevaleceu a baixa/média escolaridade, entre 5 a 10 anos e a baixa renda, entre 1,5 a 3 salários-mínimos. O acesso desigual a prevenção, diagnóstico e tratamento tem sido um grande desafio já que o CCU afeta mais mulheres com baixos níveis socioeconômicos, educacionais e de renda⁴⁸.

Esses dados encontrados estão de acordo com vários estudos publicados^{1,4,7,11,43,144,145} onde prevalece uma idade mais jovem (média de 32-35 anos), com altas taxas de morbimortalidade nos países menos desenvolvidos¹¹. Vários outros estudos mostram este mesmo perfil epidemiológico por nós encontrado^{141,142}.

A história natural da infecção HPV inicia com a infecção das células basais ou metaplásicas do colo do útero, que ocorre nas mulheres mais jovens, por volta dos 20 anos, se torna persistente, evoluindo para uma lesão pré-cancerosa por volta dos 30-35 anos e finalmente o câncer por volta dos 45-55 anos^{20,21,23}. A idade média das mulheres tratadas em nosso estudo reflete esta história natural da infecção HPV, por volta dos 33 anos para NIC 2 e

35 para NIC 3. Outros autores mostram idades muito semelhantes para mulheres que realizaram tratamento para NIC 2-3, variando de 31-33 anos^{146,147}. Contudo, outros estudos tiveram uma média de idade das mulheres bastante jovem (média de 24,5 anos no Reino Unido)¹⁴⁶ ou mais velhas (média de 41 anos no Quênia)¹⁴⁸.

Outro fator que confirma que a idade também interfere nesse processo é a de que a maioria das infecções por HPV em mulheres com menos de 30 anos regride espontaneamente ao passo que acima dessa idade a persistência é mais frequente⁶⁹.

A variável idade indicou que quanto maior a mesma, maior a chance de lesão 24 meses após o tratamento, entretanto esse resultado não é significativo ao nível de 5% de significância ($p=0,082$). A variável idade foi capaz de explicar 10,1% da presença da lesão 24 meses após o tratamento.

Carvalho e cols¹³⁵ em seu estudo em pacientes com LIEAG e câncer no Norte do Brasil, observou relatos de um perfil com pouca escolaridade e limitado poder aquisitivo. Observou ainda barreiras culturais que se somam a falta de informação, uma cultura de comportamento machista da sociedade, de julgamento da mulher por ter uma lesão associada considerada uma Infecção Sexualmente Transmissível, trazendo uma carga emocional e constrangedora evitando dessa forma a busca de tratamento. Por isso a informação sobre as ferramentas de controle, como vacina, exame citopatológico e avanços no tratamento precisam ser globalmente difundidos sobretudo nestas populações¹³⁵.

Na análise dos fatores de associação entre as variáveis antes do tratamento e o desfecho 24 meses após o tratamento nas NIC 2, (análise univariada), uma associação significativa ($p=0,009$) foi encontrada, com maior resultado negativo na citologia negativa das mulheres solteiras muito provavelmente por serem mais jovens e nulíparas tendo a lesão apresentado regressão conforme o esperado para essa faixa etária.

Outra variável que mostrou significância estatística foi a relação entre o número de gestações e presença de lesões residuais ($p=0,008$), ou seja, as mulheres com um maior número de gestações tiveram mais chance de ter uma lesão residual comparada àquelas com menor número de filhos.

Em um estudo conduzido com 559 mulheres tratadas com termocoagulação, foi observado que a multiparidade (≥ 2) é um fator que dobra o risco em relação ao achado de citologia anormal. São múltiplos os fatores que poderiam associar a persistência de uma citologia alterada após o tratamento. Tem sido reportado que o volume cervical das mulheres múltiparas é maior que das nulíparas, levando a hipótese de que o número de aplicações do termocoagulador para tratar toda a área atingida teria que ser maior. Existe ainda a hipótese

que os hormônios sexuais aumentados na gestação e nascimento estariam envolvidos na carcinogênese do colo, com o estrogênio sendo um cofator para a estimulação da expressão gênica do HPV, influenciando na resposta e estimulando a proliferação na zona de transformação. Associado a isso a Zona de Transformação permanece na ectocervice por tempo mais prolongado nas mulheres multíparas, facilitando assim a exposição direta ao HPV^{11,20,62,94,148}.

Outro mecanismo que atuaria como facilitador do efeito da multiparidade seria a lesão tecidual durante o parto via vaginal e o stress celular que aumentariam a probabilidade da associação do dano do DNA e a integração com o HPV¹⁴⁹.

Na análise dos fatores de associação entre as variáveis antes do tratamento e o desfecho 24 meses após o tratamento nas NIC 3, (análise univariada), houve uma associação significativa ($p=0,094$) na variável número de aplicações do termocoagulador.

A variável “número de aplicações” explicou a capacidade da persistência da lesão aos 24 meses em 7,9%.

O número de aplicações do termocoagulador se relaciona ao tamanho da lesão. Geralmente as lesões mais graves tendem a ser mais extensas e mais profundas motivo pelo qual a grande maioria das NIC 2 foram tratadas com apenas uma aplicação (74%), enquanto as NIC 3 necessitaram mais aplicações, com duas em 41% das mulheres e cinco em uma mulher (1,6%).

Quando avaliamos os métodos diagnósticos para NIC 2-3 utilizados no estudo, observamos que a inspeção visual foi o que apresentou maior acurácia diagnóstica. Tanto a VIA quanto a VILI teve uma acurácia diagnóstica, comparadas com a biópsia, em mais de 90%. No entanto, é importante salientar que todas essas mulheres apresentavam lesão de alto grau, já diagnosticadas previamente e em função da idade, praticamente todas as lesões podiam ser evidenciadas na ectocérvice¹²⁰.

Quando extrapolamos a inspeção visual para a população geral teremos muitos casos falsos positivos em função, principalmente, dos processos reparativos do colo do útero, como a metaplasia escamosa imatura, caindo muito a especificidade do método. É o que foi observado em um estudo na África, que envolveu 2.203 mulheres no rastreamento de uma lesão pré-cancerosa de colo de útero comparando a VIA com a citologia e observaram que a VIA foi mais sensível que a citologia (76,7% vs 44,3%), mas com uma menor especificidade (64,1% vs 90,6%)⁹⁰. O mesmo foi observado por Nessa e cols, envolvendo 104.098 mulheres em Bangladesh, submetidas a um *screening* para o câncer do colo de útero, utilizando a VIA. A sensibilidade para detectar NIC 2-3 foi de 93,6% e a especificidade de 58,3%¹¹⁹. Esta alta

sensibilidade detecta mais lesão, no entanto, a baixa especificidade pelo número elevado de falsos positivos irá levar a um excesso de tratamento desnecessário¹²⁰. Apesar disso, este é um método diagnóstico que deve ser pensado nos países ou regiões muito pobres que não têm acesso aos métodos tradicionais e mais específicos de rastreamento para evitar que muitas mulheres desenvolvam o câncer ou que tal moléstia só seja diagnosticada em fases avançadas⁹⁰.

A reprodutibilidade da citopatologia é baixa, tanto inter-observador como intra-observador, principalmente nas lesões menores do colo do útero. Isso tende a melhorar com o agravamento das lesões. Estudos transversais realizados no Brasil mostram uma prevalência de NIC 2 ou lesões mais graves após um exame citopatológico de LIEBG entre 7,2 e 21,6%⁵². Nossos resultados foram muito semelhantes, em que as lesões NIC 2 tiveram diagnóstico citológico de LIEBG em (26%) e as NIC 3 em (13%). As alterações citológicas maiores são mais evidentes e de maior consenso entre os observadores. As lesões NIC 2 são intermediárias entre as lesões de baixo e alto grau, e muitas vezes confunde o citopatologista, como observamos em nosso estudo, onde o diagnóstico citológico de LIEAG para os casos de NIC 2 (diagnosticados na histopatologia) foi muito baixo (42,6%). Quando as alterações citológicas foram maiores, como nos casos de NIC 3, elevamos este percentual para 65,6%, estatisticamente significativa ($p=0,016$). Sem dúvida, esta é uma situação preocupante e que reafirma a necessidade de repetição periódica do exame da citopatologia para diminuir estes falsos negativos⁵². Quando extrapolamos para a população geral, a sensibilidade da citologia para diagnóstico de uma lesão cervical é de 47-62% na maioria dos estudos, mas a especificidade é maior entre todos os métodos de rastreamento do câncer do colo de útero⁸².

A colposcopia sempre foi considerada um excelente método para identificar uma lesão diagnosticada na citologia, como observamos para o diagnóstico das NIC 2 com mais de 94% e nas NIC 3, com mais de 93% de confirmação à biópsia. Mitchell e cols. em sua meta-análise, demonstraram que a sensibilidade e especificidade da colposcopia para diferenciar um colo normal de um anormal (LIEBG, LIEAG e câncer) é de 96% (sensibilidade) (variando entre 87-99%) e 48% (especificidade), (variando entre 23-87%). Já a sensibilidade para um diagnóstico entre LIEAG e câncer, é 85% (variando entre 64-99%) e a especificidade é 69% (variando entre 30-93%)¹⁵³. Esta variabilidade está associada à grande subjetividade do exame, que em mãos habilidosas e com grande experiência, ultrapassa os 90% de acurácia diagnóstica¹⁵⁰, como observado nessa pesquisa.

O uso ainda não rotineiro da Termocoagulação tem sido atribuído à não existência de *guidelines* publicados com protocolos de tratamento bem fundamentados, a necessidade de

estudos em diversos países para o estabelecimento desses protocolos e a resistência em aceitar novos métodos de tratamento, entre elas a dificuldade em fazer que os colposcopistas abandonem as técnicas excisionais tradicionais¹⁹. Refere que em parte o sucesso do uso rotineiro da crioterapia foi o treinamento do uso do equipamento por pessoal da área da saúde, seja médicos generalistas ou enfermeiros, o que não tem sido observado com a termocoagulação. Outro fator apontado é o escasso número de fabricantes que produzem o aparelho talvez por falta de estímulo econômico¹⁹.

Mais recentemente a termocoagulação atraiu interesse entre a comunidade médica em vista de usarem equipamentos leves e portáteis, requerendo menor tempo de tratamento, maior rotatividade de pacientes, menor desconforto, quantidades mínimas de eletricidade consumida, também apresentada com baterias, com menor morbidade associada, sem barulho, odor, fumaça e necessidade de anestesia local. Apresentam uma eficácia semelhante aos demais métodos de tratamento, sejam ablativos ou excisionais²⁴.

A termocoagulação tem se mostrado uma boa opção para o tratamento das lesões pré-cancerosas do colo do útero, inclusive as de alto grau, em vários estudos^{23,24,29-32,38,39,74,116,117}. Observamos uma alta eficácia no tratamento das lesões NIC 2-3 com a termocoagulação, com normalização da citologia em 6 meses de 83% para NIC 2 e 74% para NIC 3. Quando avaliamos o período de 24 meses, este percentual se eleva para 90,7% para NIC 2 e 96,6% para NIC 3. Em uma meta-análise realizada por Dolman e cols, com 4.569 mulheres tratadas com a termocoagulação a eficácia foi de 95% para as NIC 2-3 nos estudos com seguimento de 12 meses e 89,4%, nos estudos com seguimento superior a 24 meses, baseado também na citologia, colposcopia e biópsia, quando necessário²³. Nesta metanálise foram avaliados 388 artigos, sendo 13 deles elegíveis nos critérios de inclusão de seu estudo. Fato interessante foram os locais nos quais os estudos foram conduzidos, 77% na Europa, desses, a metade no Reino Unido (54%), apenas 2 (15%) na Ásia e 1 (7%) nos Estados Unidos. Nenhum estudo da América do Sul ou da África foram encontrados²³.

Apesar da termocoagulação com aparelho de Semm ser declaradamente um método simples e eficaz no tratamento ambulatorial de mulheres com LIEAG, a literatura publicada para a credibilidade de sua eficácia, aceitação e segurança vem quase que exclusivamente dos países desenvolvidos. Existem poucas informações sobre a eficácia dessa forma de tratamento nos países de baixa ou média renda, justamente os que dele mais necessitam¹⁹.

Na meta-análise de Randall e cols, que incluiu países menos desenvolvidos, este percentual de eficácia para cura de NIC 2-3 foi muito semelhante ao nosso, estimado em 93,8%¹¹⁰. Estes resultados são semelhantes aos observados com os tratamentos excisionais

(conização a frio, com 90-94% de cura, cirurgia de alta frequência, em 91-98% e conização à laser com 93-96%)¹¹⁸, considerados como tratamento de primeira escolha para estes casos de lesões de alto grau, mas que requerem treinamento especializado^{21,118}. Para locais com menor infraestrutura, os tratamentos ablativos são opções que devem ser avaliadas^{21,145}. Temos ainda os fatores que trazem as vantagens quando comparada à criocauterização que exige cilindro pesado (10-15Kg) e reposição do gás geralmente de má-qualidade, nem sempre disponível nestas localidades. A eletrocauterização geralmente necessita anestesia por ser bastante desconfortável¹⁴⁶. A Organização Mundial de Saúde traz a cirurgia de alta frequência, crioterapia e a termocoagulação como recomendação 1.A para o tratamento das lesões NIC 2-3, desde que preencham os critérios de elegibilidade para tratamento ablativo¹³⁹.

Não tivemos nenhuma recorrência de citologia com lesão de alto grau após 6 meses do tratamento de NIC 2-3. Papoutsis e Cols⁷⁴ observaram recorrência já em 6 meses em 2,8% das mulheres com NIC2-3 tratadas com a termocoagulação. No acompanhamento de 12 meses, nossa recidiva foi de 3,3% e para este mesmo autor um pouco menos, 1,2%⁷⁴. De qualquer forma, esta recorrência é muito menor do que as relatadas para os tratamentos excisionais, que variam de 3,5-25%^{146,147}. Entretanto, esta diferença pode ser consequência da variabilidade da metodologia dos estudos, com diferentes definições de recidiva ou recorrência, critérios de inclusão e exclusão do estudo, extensão da lesão e avaliação com citologia ou histopatologia ou ambas^{151,152}.

Nos modelos “Ver e Tratar” que adotavam os métodos de inspeção visual ou testes rápidos de DNA-HPV e tratamento com termocoagulação na mesma visita, as taxas de cura foram de 92-97% para NIC 1-3 sendo assim apontado como a método de primeira escolha sobretudo nos locais de baixa e média renda²³

O tratamento em uma única sessão, é fortemente sugerido, não só pela segurança de poder executá-lo sem a perda da paciente, bem como pela diminuição da ansiedade observada nas mulheres que recebem a citopatologia com resultado alterado. Foi observado que as pacientes tendem a associar a presença do NIC ao câncer. Além disso, são referidos a questão do preconceito, do constrangimento em procurar atendimento médico e a desconfiança com a vacina HPV, que seria nosso principal meio de combate ao HPV¹⁴⁴.

A termocoagulação tem sido referida como um método de grande eficácia e tolerabilidade pelas pacientes seja pela rapidez, seja pelos efeitos colaterais pouco encontrados e quando encontrados são considerados leves ou moderados¹⁴⁵. Quando comparado aos demais métodos é o que menos requer analgesia²⁴. O relato de dor pós-tratamento neste estudo foi de 30%²⁴. Um outro estudo comparando a termocoagulação ao

placebo, observou-se que 44,7% das mulheres que receberam termocoagulação eram assintomáticas ou referiram dor classificada como leve, não necessitando de anestesia local¹¹⁷. Em nosso estudo, o sintoma mais frequentemente associado à termocoagulação foi a dor. Foi observado maior queixa de dor quando necessário maior número de aplicações do termocoagulador, como observado nas mulheres com NIC 3, em que (49%) referiram este desconforto, enquanto, nas mulheres com NIC 2, onde a maioria fez apenas uma sessão, a dor foi referida em apenas (28%). Estudos referem a dor como o principal sintoma associado ao método, variando de 3,5% (dor forte) a 25% (dor leve)¹⁴⁴. Por outro lado, Nessa e cols²⁴, avaliando mulheres tratadas no Brasil, Bangladesh e Índia, tiveram um percentual maior de dor durante o procedimento, de 52%.

A estenose do colo do útero ou sua incompetência são os efeitos a longo prazo mais frequentes com os métodos tradicionais de tratamento das lesões de alto grau do colo do útero, principalmente com os métodos excisionais¹⁵². Com a termocoagulação, não observamos nenhum caso de estenose, importante para a manutenção da fertilidade nestas mulheres, vez que maioria se encontram no menacme. A incompetência istmo-cervical ocorre nos métodos excisionais, dependendo da extensão da retirada da lesão. A Revisão Cochrane de 2017 mostrou um aumento do risco de parto prematuro associado aos tratamentos excisionais (RR=1,87; 95% IC:1,64-2,12) quando comparado aos métodos ablativos (RR=1,35; 95% IC:1,20-1,52)¹⁴⁸.

A doença inflamatória pélvica, outra complicação a longo prazo, foi encontrada em 5,6% no grupo NIC 2 e 5,0% no NIC 3, achados esses muito semelhantes àqueles citados na literatura⁴⁰.

Estudos recentes têm demonstrado que 67% das infecções por HPV serão eliminadas, sem nenhuma intervenção num período de 12 meses e mais de 90% no intervalo de 24 meses⁵⁷. Portanto, o tempo de seguimento pós-tratamento ideal, nos casos em que não é possível realizar o DNA HPV, é de pelo menos 24 meses.

Nosso estudo teve algumas limitações. Apesar do tamanho amostral ser pequeno, o acompanhamento de 24 meses foi suficiente para avaliar de forma robusta a eficácia da termocoagulação no tratamento das NIC 2-3.

Outra limitação foi a não inclusão dos testes DNA HPV como critério de cura das lesões tratadas, por fatores financeiros. Atualmente, esse exame tem sido considerado essencial para o acompanhamento pós-tratamento das lesões de alto grau do colo do útero.

O rastreamento e tratamento das lesões pré-cancerosas do colo do útero, associado atualmente à vacinação contra o HPV, são as formas mais eficazes de prevenção do câncer

cervical. Dentre os tratamentos, a termocoagulação se mostra altamente eficaz na eliminação das lesões de alto grau e oferece muitas vantagens sobre os outros métodos, como a praticidade do procedimento, equipamento leve e de fácil transporte, funcionamento com fonte de eletricidade ou bateria e mínimos efeitos colaterais. Desta forma, pode ser utilizado em regiões de baixas condições socioeconômicas com o método “*screen-see-and-treat*”, utilizando citologia ou teste DNA HPV (existem testes com resultados em menos de uma hora), inspeção visual (VIA ou VILI) e tratamento em uma única visita, prevenindo a maioria dos casos de câncer cervical^{140,145}.

8 CONCLUSÃO

A termocoagulação com aparelho de Semm apresenta uma excelente eficácia no tratamento das NIC 2-3, com a maioria das mulheres referindo pouco ou nenhum desconforto com o procedimento tampouco efeitos colaterais em longo prazo. O método apresenta boa tolerabilidade, com alta adesão ao acompanhamento do tratamento num período de observação de até 24 meses, tempo considerado de risco para o aparecimento das recorrências das lesões.

Por todas as suas vantagens, sobretudo por não requerer mão-de-obra superespecializada nem instalações hospitalares, facilitando essa modalidade de tratamento nos locais onde observamos os maiores índices de morbimortalidade por CCU, ficamos encorajados com a ideia de sua implementação como tratamento de primeira escolha das LIEAG inicialmente no HCPA/UFRGS e posteriormente em outras localidades brasileiras.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional do Câncer- INCA. Atlas da mortalidade por câncer no Brasil. Disponível em <https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/>. Acesso em 08 novembro 2020.
2. Organização Pan-Americana da Saúde. Controle integral do câncer do colo do útero. Guia de práticas essenciais. Capítulo 2: Elementos essenciais dos programas de prevenção e controle do câncer do colo do útero. Organização Mundial da Saúde - OMS. Washington, DC: OPAS, 2016. ISBN 978-92-75-71879-7.
3. Instituto Nacional do Câncer - INCA. Estatísticas de câncer. Disponível em <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer> . Acesso em 08 novembro 2020.
4. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. GLOBOCAN 2012 – Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012: IARC CancerBase/GLOBOCAN 2012 no. 11, 2013. Disponível em <http://globocan.iarc.fr> Acesso em 10 fevereiro 2019.
5. Sellors JW, Sankaranarayanan R. Colposcopia e tratamento da neoplasia intra-epitelial cervical: Manual para principiantes Cap 2. WHO/IARC. Disponível em <https://screening.iarc.fr/colpochap.php?lang=4&chap=11.php>. Acesso em 20 novembro 2020.
6. Instituto Nacional do Câncer - INCA. Controle do câncer do colo do útero - Conceito e magnitude. Disponível em <https://www.inca.gov.br/controle-do-cancer-do-colo-do-uterio/conceito-e-magnitude> . Acesso em 08 novembro 2020.
7. World Health Organization - WHO. Comprehensive cervical cancer control: A guide to essential practice, 2nd ed. Geneva, Switzerland: WHO; 2014.
8. Oliveira ACA, Dominguez MF, Neufeld PM, Fleury M, Nogueira Neto JF: Comparison between Conventional Cytology and Liquid-Based Cytology in the Tertiary Brazilian Navy Hospital in Rio de Janeiro. Acta Cytologica 2020; 64(6):539-46.
9. Soost HJ, Lange HJ, Lehmacher W, Ruffing-Kulmann B. The validations of cervical cytology. Sensitivity, specificity and predictive values. Acta Cytologica 1991; 35:8-14.

10. Instituto Nacional do Câncer – INCA, Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero. 1 ed. Rio de Janeiro: INCA, 2011
11. Slovinski B, Slovinski J, Oliveira HR. Exame preventivo de colo do útero: Análise do perfil das usuárias e dos dados de incidência de câncer. *FAG Journal Health* 2020;2(2): 273-83.
12. Goldstein A, Goldstein L, Lipson R, et al. A rapid, high-volume cervical screening project using HPV self-sampling, fast DNA hybrid and digital colposcopy. *J Low Genit Tract Dis* 2020;10(3); S11-S28.
13. Liu AH, Gold MA, Schiffman M, et al. Comparison of scopic colpo-printing based on live colposcopy and evaluation of static digital images. *J Low Genit Tract Dis* 2016; 20:154-61.
14. Adorno FA, Lousada DCF, Coelho KMPA, França PHC. A utilidade da captura híbrida para o HPV de alto risco em pacientes com atipia de células escamosas na colpocitologia. *J Bras Patol Med Lab* 2020;56:1-6.
15. Poli UR, Bidinger PD, Gowrishankar S. Visual inspection with acetic acid (VIA) screening program: 7 years' experience in early detection of cervical cancer and pre-cancers in Rural South India. *Indian J Community Med* 2015;40(3):203-7.
16. Domgue JF, Valea FA. Is it relevant to keep advocating visual inspection of the cervix with acetic acid for primary cervical cancer screening in limited-resource settings? *J Glob Oncol* 2018; 4:1-5.
17. Nakash A, Al-Assadi AF, Al-Safi ZA, Hussein ZAH, Al-Diab JM. Naked eye visual inspection with acetic acid versus cervical smear as a screening test for cervical intraepithelial neoplasia. *Res Rep Gynaecol Obstet* 2017;1(2):1-7.
18. Qiao L, Li B, Long M, Wang X, Wang A, Zhang G. Accuracy of visual inspection with acetic acid and with Lugol's iodine for cervical cancer screening: Meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res* 2015;41(9):1313-25.

19. Cremer ML, Conzuelo-Rodriguez G, Cherniak W, Randall T. Ablative therapies for cervical intraepithelial neoplasia in low-resource settings: findings and key questions. *J Glob Oncol* 2018; 4:1-10.
20. Lopes VAS, Ribeiro J M. Fatores limitadores e facilitadores para o controle do câncer de colo de útero: uma revisão de literatura. *Ciência e Saúde Coletiva* 2019;24(9):3431-42.
21. Castle PE, Murokora D, Perez C, Alvarez M, Quek SC, Campbell C. Treatment of cervical intraepithelial lesions. *Int J Gynaecol Obstet* 2017;138 (Suppl 1):20-5.
22. Allam M, Paterson A, Thomson A, Ray B, Rajagopalan C, Sarkar G. [Large loop excision and cold coagulation for management of cervical intraepithelial neoplasia.](#) *Int J Gynaecol Obstet* 2005;88(1):38-43.
23. Dolman L, Sauvaget C, Muwonge R, Sankaranarayanan R. Meta-analysis of the efficacy of cold coagulation as a treatment method for cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review. *Br J Obstet Gynecol* 2014;121(8):929-42.
24. Nessa A, Naud P, Esmey PO, Joshi S, Rema P, Wesley R, Kamal M, Sauvaget C, Muwonge R, Sankaranarayanan R. Efficacy, safety, and acceptability of thermal coagulation to treat cervical intraepithelial neoplasia: Pooled data from Bangladesh, Brazil and India. *J Clin Gynecol Obstet* 2017;6(3-4):58-64.
25. Santesso N, Mustafa RA, Wiercioch W, et al. Systematic reviews and meta-analyses of benefits and harms of cryotherapy, LEEP, and cold knife conization to treat cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Obstet* 2016; 132(3):266–71.
26. Castle PE, Schiffmann M, Wheeler CM, Solomon D. Evidence for frequent regression of cervical intraepithelial neoplasia grade 2. *Obstet Gynecol* 2009;113(1):18-25.
27. De Fouw M, Oosting RM, Rutgrink A, Dekkers OM, Peters AAW, Beltman JJ. A systematic review and meta-analysis of thermal coagulation compared with cryotherapy to treat precancerous cervical lesions in low- and middle-income countries. *Int J Gynaecol Obstet* 2019;147(1):4-18.
28. Semm K. New apparatus for the "cold-coagulation" of benign cervical lesions. *Am J Obstet Gynecol* 1966;95(7):963-6.

29. Gordon HK, Duncan ID. Effective destruction of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 3 at 100°C using the Semm cold coagulator: 14 years' experience. *Int J Obstet Gynaecol* 1991; 98(1):14-20.
30. World Health Organization-WHO. WHO guidelines for treatment of cervical intraepithelial neoplasia 2–3 and adenocarcinoma In Situ. Disponível em http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/104174/9789241506779_eng.pdf. Acesso em 5 dezembro 2020.
31. Tadesse WG, Oni AAA, Hickey KPW. [Effectiveness of cold coagulation in treating high-grade cervical intraepithelial neoplasia: the human papillomavirus evidence of cure.](#) *J Obstet Gynaecol* 2019;39(7):965-8.
32. Parry-Smith W, Underwood M, De Bellis-Ayres S, Bangs L, Redman CW, Panikkar J. Success rate of cold coagulation for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a retrospective analysis of a series of cases. *J Low Genit Tract Dis* 2015; 19:17–21.
33. World Health Organization – WHO. WHO guidelines for the use of thermal ablation for cervical pre-cancer lesions. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549182/>. Acesso em 5 dezembro 2020.
34. Duncan ID. The Semm cold coagulator in the management of cervical intraepithelial neoplasia. *Clin Obstet Gynecol* 1983; 26(4):996–1006.
35. Duncan ID. Cold coagulation. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1995; 9(1):145–55.
36. Instituto Nacional do Câncer - INCA. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero, 2016. Disponível em <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/diretrizes-brasileiras-para-o-rastreamento-do-cancer-do-colo-do-utero>. Acesso em 15 outubro 2020.
37. Joshi S, Sankaranarayanan R, Muwonge R, Kulkarni V, Somanathan T, Divate U. Screening of cervical neoplasia in HIV-infected women in India. *AIDS* 2013;27(4):607–15.
38. Haddad NG, Hussein IY, Blessing K, Kerr-Wilson R, Smart GE. Tissue destruction following cold coagulation of the cervix. *Colposcopy Gynecol Laser Surg* 1988; 4:23–7.

39. Viviano M, Kenfack B, Catarino R, et al. Feasibility of thermocoagulation in a screen-and-treat approach for the treatment of cervical precancerous lesions in sub-Saharan Africa. *BMC Women Health* 2017;17(2):1-8.
40. McCarthy CM, Ramphul M, Madden M, Hickey K. The use and success of cold coagulation for the treatment of high grade squamous cervical intra-epithelial neoplasia: a retrospective review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 203:225-8.
41. Loobuyck HA, Duncan ID. Destruction of CIN 1 and 2 with the Semm cold coagulator: 13 years' experience with a see-and-treat policy. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100(5): 465–8.
42. Helm CW. There is still some heat in the cold coagulator. Mini commentary on “Meta-Analysis of the efficacy of cold coagulation as a treatment method for cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review”. *Br J Obstet Gynaecol* 2014;121(8):929-42.
43. Instituto Nacional do Câncer - INCA. Estimativa 2020. Incidência de câncer no Brasil. Disponível em <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>. Acesso em 08 novembro 2020.
44. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Diário Oficial da União, Art. 102 da Lei n. 8.443, de 16.07.1992, para os fins previstos no Inciso VI do Art. 1o da referida lei. Em 2013, publicada a Lei Complementar n. 143, de 17.07.2013, a relação das populações dos Estados e do Distrito Federal. Disponível em <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9103-estimativas-de-populacao.html?=&t=o-que-e>. Acesso em 08 novembro 2020.
45. Instituto Brasileiro de Estatística e Geografia – IBGE. Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua – PNAD. Disponível em <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/trabalho/9171-pesquisa-nacional-por-amostra-de-domicilios-continua-mensal.html?=&t=o-que-e>. Acesso em 01 novembro 2020.
46. Fedrizzi EN, Ponce NM. Coverage of Pap smear and mortality from cervical cancer in Brazil from 2006 to 2014. *J Bras Doenças Sex Transm* 2017; 29(4): 117-24.

47. American Cancer Society. Key Statistics for Cervical Cancer. Disponível em <https://www.cancer.org.br/cancer/cervical-cancer/about/key-statistics.html>. Acesso em 15 novembro 2020.
48. Basu P, Meheus F, Chami Y, Hariprasad R, Zhao F, Sankaranarayanan R. Management algorithms for cervical cancer screening and pre-cancer treatment for resource-limited settings. *Int J Gynaecol Obstet* 2017;138 (Suppl 1):26-32.
49. Ponti A, Anttila A, Ronco G, Senore C. Cancer Screening in the European Union (2017). Report on the implementation of the Council Recommendation on cancer screening. Disponível em https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/major_chronic_diseases/docs/2017_cancer_screening_2ndreportimplementation_en.pdf. Acesso em 11 fevereiro 2020.
50. Markowitz Le, Gee J, Chesson H, STOKLEY S. Ten years of human papillomavirus vaccination in the United States. *Acad Pediatr* 2018;18(25):S3–S10.
51. Organização Pan Americana da Saúde – OPAS. Representação da OPAS no Brasil: Dra. Carissa Etienne é nomeada como Diretora. Disponível em https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=3135:dra-carissa-etienne-e-nomeada-como-diretora&Itemid=875. Acesso em: 15 novembro. 2020.
52. Campos NG, Castle PE, Wright TC Jr, Kim JJ. Cervical cancer screening in low-resource settings: A cost-effectiveness framework for valuing tradeoffs between test performance and program coverage. *Int J Cancer* 2015; 137(9):2208–19.
53. Gelband H, Sankaranarayanan R, Gauvreau CL, et al. Costs, affordability, and feasibility of an essential package of cancer control interventions in low-income and middle-income countries: Key messages from Disease Control Priorities. *Lancet* 2016; 387:2133–44.
54. El-Zein M, Ramanakumar AV, Naud P, et al. Determinants of acquisition and clearance of Human papillomavirus infection in previously unexposed young women. *Sex Transm Dis* 2019;46(10):663-9.
55. De Sanjosé S, Brotons M, Pavón MA. The natural history of Human papillomavirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018; 47:2–13.

56. Ramanakumar AV, Naud P, Roteli-Martins CM, et al. Incidence and duration of type-specific human papillomavirus infection in high-risk HPV-naïve women: Results from the control arm of a phase II HPV-16/18 vaccine trial. *BMJ Open* 2016;6(8):e011371.
57. Muñoz N, Méndez F, Posso H, et al. Incidence, duration, and determinants of cervical human papillomavirus infection in a cohort of Colombian women with normal cytological results. *J Infect Dis* 2004; 190(12):2077–87.
58. Brandt T, Wubneh SB, Handebo S, et al. Genital self-sampling for HPV-based cervical cancer screening: a qualitative study of preferences and barriers in rural Ethiopia. *BMC Public Health* 2019; 19:1026.
59. Boardman CH. Cervical Cancer. Medscape. 2019. Disponível em <http://emedice.medscape.com/article/253513-print>. Acesso em 24 junho 2020.
60. Geni N, Camara NL, Cruz MR, Veras VS, Martins CRF. Os papilomavírus humanos – HPV: Carcinogênese e imunogênese. *Ciências da Saúde* 1976;01(01):159-68.
61. Winer RL, Feng Q, Hughes JP, et al. Risk of female Human papillomavirus acquisition associated with first male sex partner. *J Infect Dis* 2008; 197(12):279–82.
62. Bennett R, Cerigo H, Coutl EF, Roger M, Franco EL, Brassard P. Incidence, persistence, and determinants of human papillomavirus infection in a population of Inuit women in northern Quebec. *Sex Transm Dis* 2015;42(5):272-8.
63. National Cancer Institute. HPV and cancer 2019. Disponível em: https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/agentes_infecciosos/HPV-fact-sheet. Acesso em 14 novembro 2020.
64. Committee of Practical Bulletins and Gynecology. N° Practice Bulletin 168: Cervical Cancer Screening and Prevention. *Obstet Gynecol* 2016;128(4): e111-e130.
65. Bruni L, Albero G, Serrano B, et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human papillomavirus and related diseases in the World. Summary Report 17 June 2019. Disponível em <https://hpvcentre.net/index.php> . Acesso em 03 novembro 2020.

66. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189(1):12-9.
67. Rerucha C, Caro R, Wheeler V. Cervical cancer screening. *Am Fam Physician* 2018; 97(7):441-7.
68. Centers for Disease Control and Prevention. 2015 Sexually transmitted diseases treatment guidelines: Human papillomavirus (HPV) infection. Disponível em: <https://www.cdc.gov/std/tg2015/default.htm> . Acesso em 03 novembro 2020.
69. Gravitt PE, Winer RL. Natural history of HPV infection across the Lifespan: Role of Viral Latency. *Viruses* 2017;21(9): 267.
70. De Sanjosé S, Quint WG, Alemany L, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 2010; 11:1048-56.
71. McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2008; 9(5):425–34.
72. Santesso N, Mustafa R, Schünemann H, et al. World Health Organization Guidelines for Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia 2 - 3 and screen-and-treat strategies to prevent cervical cancer. *Int J Gynecol Obstet* 2016; 132(3):252-8.
73. Mayeaux Jr EJ, Cox JT. *Modern Colposcopy Textbook and Atlas*, 3 ed. 2012.
74. Papoutsis D, Underwood M, Parry-Smith W, Panikkar J. Comparison of cure rates in women treated with cold-coagulation versus LLETZ cervical treatment for CIN2-3 on pretreatment cervical punch biopsies: a retrospective cohort study. *Arch Gynecol Obstet* 2017; 295:979–86.
75. Citopatologia do colo uterino - Atlas digital - Sistema Bethesda 2001. Disponível em: <https://screening.iarc.fr/atlascyto.php?lang=4>. Acesso em 09 novembro 2020.
76. Nayar R, Wilbur DC. *The Bethesda System for reporting cervical cytology definitions, criteria and explanatory notes*. 2015. 3ª ed. Springer, New York. ISBN 978-3-319-11074-5.

77. Aguiar L, Moura TPS, Etlinger D, *et al.* Avaliação crítica das nomenclaturas diagnósticas dos exames citopatológicos cervicais utilizadas no Sistema Único de Saúde (SUS). *Rev Bras Ginecol Obstet* 2011;33(3):144-9.
78. CITO CAMP. O que mudou em relação à classificação de Papanicolaou e Richart? Disponível em <https://www.citocamp.com.br/citologia/bethesda.html> Acesso em 20 de novembro de 2020.
79. Instituto Nacional do câncer – INCA. Nomenclatura Brasileira para laudos cervicais e condutas preconizadas: recomendações para profissionais de saúde: Disponível em http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/Nomenclaturas_2_1705.pdf. Acesso em 20 de novembro 2020.
80. Instituto Nacional de Câncer - INCA. Atualização da nomenclatura do exame citopatológico do colo do útero, 2020. Disponível em <https://www.inca.gov.br/noticias/atualizacao-da-nomenclatura-do-exame-citopatologico-do-colo-do-uterio> .Acesso em 20 novembro 2020.
81. Papanicolaou GN, Traut HF. The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus. *Am J Obstet Gynecol* 1941;42(2):699-703.
82. Instituto Nacional de Câncer - INCA. Detecção precoce do câncer do colo de útero. Disponível em <https://www.inca.gov.br/en/node/1194>. Acesso 13 novembro 2020.
83. Instituto Nacional do Câncer – INCA. Periodicidade da realização do exame preventivo do câncer do colo do útero. Normas e recomendações do INCA. *Rev Bras Cancer* 2002;48(1): 13-5.
84. Instituto Nacional de Câncer - INCA. A situação do câncer no Brasil – 2006. Disponível em http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/situacao_cancer_brasil.pdf . Acesso 13 novembro 2020.
85. Bedell SL, Goldstein LS, Goldstein AR, Goldstein AT. Cervical Cancer Screening: Past, Present, and future. *Sex Med Rev* 2020;8(1):28-37.

86. Soares AMS, Medeiros RC, Medeiros HRL, Leite KNS, Douza TA, Lacerda KM, Lacerda LEFM. Fatores de risco para o câncer de colo uterino em mulheres com HPV: uma Revisão bibliográfica. *Temas de Saúde* 2018; 76-89. (ISSN 2447-3131).
87. Hu SY, Rezhake R, Chen F, Zhang X, Pan QJ, Ma JF, Qiao Y, Zhao FH.. Outcomes in women with biopsy-confirmed cervical intraepithelial neoplasia grade 1 or normal cervix and related cofactors: A 15-year population-based cohort study from China. *Gynecol Oncol* 2020;156(3):616-23.
88. Tan SY, Tatsumura Y. George Papanicolaou (1883-1962): Discoverer of Pap smear. *Singapore Med J* 2015;56(10):586-7.
89. Rosa MI, Seibert P, Silva BR. Acurácia do teste de Papanicolaou no diagnóstico de lesões precursoras do câncer cervical. *Rev Inova Saúde* 2016;5(2):63-75.
90. Instituto Oncoguia. Paranicolaou é a principal forma de rastreamento de câncer do colo do útero. Disponível em <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/Paranicolaou-e-a-principal-forma-de-rastreamento-de-cancer-do-colo-do-utero/13772/7/>. Acesso em 15 outubro 2020.
91. Mustafa RA, Santesso N, Khatib R, Mustafa AA. Systematic reviews and meta-analyses of the accuracy of HPV tests, visual inspection with acetic acid, cytology, and colposcopy. *Int J Gynaecol Obstet* 2016;132(3):259-65.
92. Munõz N, Bosch FX, de Sanjosé S et al. Epidemiologic classification of Human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348(6):518-27.
93. Cuzick J, Arbyn M, Sankaranarayanan R, et al. Overview of Human papillomavirus-based and other novel options for cervical cancer screening in developed and developing countries. *Vaccine* 2008;26(Suppl 10): K 29-41.
94. Sankaranarayanan R, Gaffikin L, Jacob M, Sellors J, Robles S. A critical assessment of screening methods for cervical neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet* 2005;89 (suppl 2): S4-12.
95. Castle PE, Rodríguez AC, Burk RD et al. Proyecto Epidemiológico Guanacaste (PEG) Group: Short term persistence of Human papillomavirus and risk of cervical precancer and cancer: population-based cohort study. *Br Med J* 2009;28(339):2569-75.

96. Carvalho MO, Almeida RW, Leite FM, Fellows JB, Teixeira MH, Oliveira LHS. Detection of Human papillomavirus DNA by the hybrid capture assay. *Braz J Infect Dis* 2003;7(2):121-5.
97. Franco EL. Primary screening of cervical cancer with Human papillomavirus tests. *J Natl Cancer Inst* 2003;92(31): 89-96.
98. Levi JE, Martins TR, Longatto-Filho A, et al. High-risk HPV testing in primary screening for cervical cancer in the public health system, São Paulo, Brazil. *Cancer Prev Res* 2019;12(8):539-46.
99. Food and Drug Administration - FDA. FDA approved HPV tests. Disponível em www.labce.com/spg761630_fda_approved_hpv_tests.aspx. Acesso em 8 outubro 2020.
100. Jeronimo J, Bansil P, Lim J, et al. A multinational HPV care test assessment, visual inspection with acetic acid and Papanicolaou test for cervical cancer detection. *Int J Gynecol Cancer* 2014; 24(3):576-85.
101. Marina OC, Sanders CK, Mourant Jr. Effects of acetic acid on light scattering of cells. *J Biomed Opt* 2012;17(08):1-9.
102. Thay S, Goldstein A, Goldstein LS, Govind V, Lim K, Slang C. Prospective cohort study examining cervical cancer screening methods in HIV positive Cambodian women and HIV negative: a comparison of human papilloma virus testing, acetic acid visualization, and digital colposcopy. *BMJ Open* 2019;9(2):e026887.
103. Metz SA. Colposcopy. Medscape. Disponível em <https://emedicine.medscape.com/article/265097-overview>. Acesso em 09 novembro 2020.
104. International Agency Research on Cancer - IARC. Atlas of Colposcopy: Principles and Practice 2020. Disponível em <https://screening.iarc.fr/atlascolpo.php>. Acesso em 5 dezembro 2020.
105. Nessa A, Hussain MA, Rahman JN, Rashid MHU, Muwonge R, Sankaranarayanan R. Screening for cervical neoplasia in Bangladesh using visual inspection with acetic acid. *Int J Gynecol Obstet* 2010; 111(2):115-8.

106. Ahmed T, Rahman J. Development of a visual inspection programme for cervical cancer prevention in Bangladesh. *Reprod Health Matters* 2008;16(32):78–85.
107. JHPIEGO - Cervical Cancer Project. Visual inspection with acetic acid for cervical-cancer screening: test qualities in a primary-care setting. *Lancet* 1999; 353:869–73.
108. Rashid MHU, Ahmed M, Chowdhury S, Ahmed S. Effectiveness of visual inspection with acetic acid as a test for cervical cancer screening. *Int J Noncommunicable Dis* 2017;2(1):3-7.
109. Abdul-Karim FW, Fu YS, Reagan JW, Wentz WB. Morphometric study of intraepithelial neoplasia of the uterine cervix. *Obstet Gynecol* 1982;60(2): 210-4.
110. Anderson MC, Hartley RB. Cervical crypt involvement by intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 1980; 55(5):546-50.
111. Randall TC, Sauvaget C, Muwonge R, Trimble EL, Jeronimo J. Worthy of further consideration: An updated meta-analysis to address the feasibility, acceptability, safety and efficacy of thermal ablation in the treatment of cervical cancer precursor lesions. *Prev Med* 2019; 118:81-91.
112. Luciani S, Gonzales M, Munoz S, Jeronimo J, Robles S. Effectiveness of cryotherapy treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet* 2008;01(2):172-7.
113. De Fouw M, Oosting RM, Eijkel BIM, et al. Comparison of the tissue interaction between thermal ablation and cryotherapy as treatment for cervical precancerous lesions in an ex-vivo model. *Health Technol* 2020; 10(5):1275–81.
114. Paul P, Winkler JL, Bartolini RM, et al. Screen-and-treat approach to cervical cancer prevention using visual inspection with acetic acid and cryotherapy: experiences, perceptions, and beliefs from demonstration projects in Peru, Uganda, and Vietnam. *Oncologist* 2013;18(12):1278 - 84.
115. Hatch KD. Cryotherapy. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1995(9); 1:133-43.
116. Msyamboza KP, Phiri T, Sichali W, Kwenda W, Kachale F. Cervical cancer screening uptake and challenges in Malawi from 2011 to 2015: retrospective cohort study. *BMC Public Health* 2016;16(1):806.

117. Wyse A, Seah WA, O'Neill J, Byrne P. The use of cold coagulation for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Ir Med J* 2017;110(5):565.
118. O'Dwyer V, Madden M, Hickey K. Cold coagulation to treat cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Obstet Gynaecol* 2013;120(4):510-7.
119. Martin-Hirsch PP, Paraskevaidis E, Bryant A, Dickinson HO, Keep SL. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;6:CD001318.
120. Nessa A, Rashid MH, Jahan M, Ferdous NE, Nahar PA, Chowdhury A. Role of the HPV DNA test in follow-up of treated cervical intraepithelial neoplasia in Bangladesh. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15:8063–7.
121. Campbell C, Kafwafwa S, Brown H, et al. Use of thermo-coagulation as an alternative treatment modality in a 'screen-and-treat' programme of cervical screening in rural Malawi. *Int J Cancer* 2016; 139(4):908–15.
122. Oga EA, Brown JP, Brown C, et al. Recurrence of cervical intraepithelial lesions after thermo-coagulation in HIV-positive and HIV-negative Nigerian women. *BMC Women Health* 2016; 16:25.
123. Langell A, Pickett T, Mangnum C, Chen J, Langell J. Thermal Coagulation Device for Treating Cervical Dysplasia. *Surgical Innovation* 2019;26(2) 149-52.
124. MedicalExpo.com. Disponível em <https://www.wisap.de/Gynecology.html> . Acesso em 15 dezembro 2020.
125. Hurtado-Roca Y, Becerra-Chauc N, Malca M. Efficacy and safety of therapies for CIN: A Systematic Review. *Rev Saúde Publica* 2020; 54:27.
126. Nyirjesy I, MD. Conization of Cervix. Medscape 2019. Disponível em <https://emedicine.medscape.com/article/270156-overview>. Acesso em 15 dezembro 2020.
127. Lili E, Chatzistamatiou K, Kalpaktsidou-Vakiani A, Moysiadis T, Agorastos T. Low recurrence rate of high-grade cervical intraepithelial neoplasia after successful excision and routine colposcopy during follow-up. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(4): e9719.

128. Gunasekera PC, Phipps JH, Lewis BV. Large loop excision of the transformation zone (LLETZ) compared to carbon dioxide laser in the treatment of CIN: a superior mode of treatment. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97(11):995-8.
129. Baloglu A, Uysal D, Bezircioglu I, Bicer M, Inci A. Residual and recurrent disease rates following LEEP treatment in high-grade cervical intraepithelial lesions. *Arch Gynecol Obstet* 2010;282(1):69-73.
130. Associação Brasileira de PTGI e Colposcopia. Roteiro para laudo colposcópico do colo, vagina e tratamento excisional do colo uterino. Disponível em <https://colposcopia.org.br/wp-content/uploads/2018/05/roteiro-para-laudo-colposcopicodo-colo-editado-974592004.pdf>. Acesso em 03 outubro 2020.
131. Giraldo PC, Silva MJPMA, Fedrizzi EM, Gonçalves AKS, Amaral RLG, Eleutério jr J, Figueiredo IV. Prevenção da infecção por HPV e lesões associadas com o uso de vacinas. *J Bras Doenças Sex Transm* 2008;20(2):132-40.
132. Muñoz N, Castellsagué X, Berrington GA, Gissmann L. HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 2006;24(S3):1-10.
133. Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of Human papillomavirus infections. *J Clin Virol* 2005; 32S:S16-S24.
134. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127:2893–917.
135. Dobson SR, McNeil S, Dionne M et al. Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger adolescents versus 3 doses in young women: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 309(17):1793–802.
136. CARVALHO P. Região Norte tem maior incidência de mulheres com câncer do colo do útero. Disponível em <https://folhabv.com.br/noticia/CIDADES/Capital/Regiao-Norte-tem-maior-incidencia-de-mulheres-com-cancer-do-colo-do-utero/32078>. Acesso em 6 novembro 2020.
137. Organização Pan-Americana de Saúde Brasil. OPAS/OMS. Diretrizes da OMS para triagem e tratamento de lesões pré-cancerosas para prevenção do câncer cervical, 2016.

138. Barbosa IR, Souza DLB, Bernal MM, Costa ICC. Desigualdades regionais na mortalidade por câncer de colo de útero no Brasil: tendências e projeções até o ano 2030. *Rev Ciência & Saúde Coletiva* 2016;21(1):253-62.
139. Vargas VM. Screening and Prevention of Cervical Cancer in the World. *J Gynecol Res Obstet* 2017;3(3): 86-92.
140. Instituto Nacional do Câncer - INCA. 2020 - Controle do Câncer de Colo de útero. Tratamento. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/controle-do-cancer-do-colo-do-uterio/acoes-de-controle/tratamento> . Acesso 4 outubro 2020.
141. Duncan I. Cold coagulation in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Obstet Gynecol* 2014;121(8):942.
142. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). Atenção às novas recomendações para tratamento de pacientes jovens com diagnóstico de neoplasia intraepitelial cervical (NIC), 2018. Disponível em <https://www.febrasgo.org.br/pt/noticias/item/435-atencao-as-novas-recomendacoes-para-tratamento-de-pacientes-jovens-com-diagnostico-de-neoplasia-intraepitelial-cervical-nic>. Acesso em 2 outubro 2020.
143. Ruprecht T. Saiba onde o câncer de colo de útero é mais comum no Brasil. Falta de vacinação adequada contra o HPV e de cuidados com a saúde sexual torna certas regiões mais propensas a esse tumor. Disponível em <https://saude.abril.com.br/medicina/saiba-onde-o-cancer-de-colo-de-uterio-e-mais-comum-no-brasil/>. Acesso em 2 outubro 2020.
144. Santos GEO. Cálculo Amostral Online— Prática Clínica, 2011. Disponível em <http://w.w.w..praticaclinica.com.br/anexos/ccolaborativa-calculo-amostal/ccolaborativa-calculo-amostal.php>. Acesso em 29 de outubro 2017.
145. Balasubramani L, Orbell S, Hagger M, Brown V, Tidy J. Do women with high-grade cervical intraepithelial neoplasia prefer a see and treat option in colposcopy. *BJGO* 2007;114(1):39-45.
146. Naud PS, Muwonge R, Passos EP, Magno V, Matos J, Sankaranarayanan R. Efficacy, safety and acceptability of thermocoagulation for treatment of cervical intraepithelial neoplasia in a hospital setting in Brazil. *Int J Gynecol Obstet* 2016; 133:351–4.

147. Grubisić G, Vukosavić-Cimić B, Kraljević Z, Pirkić A, Grbavac I, Bolanca I. Cytologic follow-up in patients with CIN treated by LLETZ, Cold knife Conization and Semm's cold coagulation. *Coll Antropol* 2010;34(1):13-7.
148. Kocken M, Helmerhorst TJ, Berkhof J, Louwers JA, Nobbenhuis MA, Bais AG, et al. Risk of recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia after successful treatment: a long-term multi-cohort study. *Lancet Oncol* 2011; 12(5):441–50.
149. Kitchener HC, Walker PG, Nelson L, Hadwin R, Patnick J, Anthony GB, et al. HPV testing as an adjunct to cytology in the follow up of women treated for cervical intraepithelial neoplasia. *BJGO* 2008; 115(8):1001–7.
150. Ang C, Mukhopadhyay A, Burnley C, Faulkner K, Cross P, Martin-Hirsch P, Naik R. Histological recurrence and depth of loop treatment of the cervix in women of reproductive age: incomplete excision versus adverse pregnancy outcome. *BJOG* 2011; 118(6):685–92.
151. Mitchell MF, Schottenfeld D, Tortelo-Luna G et al. Development of a cervical cancer screening program in a slum setting using visual inspection with acetic acid: Analysis of feasibility and cost. *Open J Obstet Gynecol* 2012; 2:140-6.
152. Papoutsis D, Underwood M, Parry-Smith W, Panikkar J. Risk factors for treatment failure following cold coagulation cervical treatment for CIN pathology: a cohort-based study. *Arch Gynecol Obstet* 2015; 292(6):1329-1337.
153. Kyrgiou M, Athanasiou A, Kalliala IEJ, et al. Obstetric outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial lesions and early invasive disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11(11):CD012847.

APÊNDICE A - Questionário aplicado “Eficácia e Tolerabilidade do Tratamento com Termocoagulação da Neoplasia Intraepitelial de Alto Grau: seguimento de 24 meses Serviço de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia do Hospital das Clínicas de Porto Alegre /Pesquisa OMS/IARC/HCPA(UFRGS)



Gerenciamento de NIC através da Técnica de Destruição de Lesões da Cervix a Baixas Temperaturas na Prevenção da Neoplasia Cervical no Hospital de Clínicas de Porto Alegre

DADOS PESSOAIS

Nº Serial: _____

Data: _____ Médico responsável pela consulta: _____

Nº Prontuário: _____

Nome: _____

Idade (anos): _____

Endereço: _____

Bairro: _____

Cidade – CEP: _____

Telefones:

1. _____ 2. _____

3. _____ 4. _____

Estado Civil:

(1) solteira (2) casada (3) união estável (4) divorciada (5) viúva

Escolaridade:

(1) analfabeto (2) 1 à 5 anos (3) 5 à 10 anos (4) mais de 10 anos de escolaridade

Renda em salários-mínimos:

(1) menor ou igual a 1 (2) de 1,5 a 3 (3) de 3,5 a 5 (4) maior que 5

HISTÓRICO GINECOLÓGICO E OBSTÉTRICO

DUM : (1) menos de 1 ano (2) mais de 1 ano

Idade da primeira gestação (anos):

Nº gestações e partos : _____

INSPEÇÃO VISUAL

JEC: (1) Completamente visível (2) pouco visível (3) não visualizada

Achados após aplicação de Ácido Acético:

(1) negativo (2) positivo (3) positivo para câncer invasor

Número de quadrantes do colo do útero com coloração acetobranca:

(0) Nenhum (1) 1 ou 2 (2) 3 (3) 4 quadrantes

Achados após aplicação de solução de Lugol:

(1) negativo (2) positivo (3) positivo para câncer invasor

Número de quadrantes do colo do útero com coloração amarelo mostarda ou não corou:

(0) Nenhum (1) 1 ou 2 (2) 3 (3) 4 quadrantes

COLPOSCOPIA

DATA: _____

Achados: (0) não realizada (1) negativa para malignidade

(2) provável LIEBG (3) provável LIEAG (4) provável lesão micro-invasora

Foto anexa – se quiser fazer algum comentário, utilize este espaço:

Área do colo do útero afetada por lesões:

(1) até 25% (2) 25 a 50% (3) 50 a 75% (4) maior que 75%

Extensão dentro do canal: (1) sim (2) não

Extensão dentro da vagina: (1) sim (2) não

RELATÓRIO DA BIÓPSIA

Foi realizada: (1) sim (2) não

Data: _____

No de fragmentos: _____

Resultado: (0) não realizada (1) negativa para malignidade

(2) NIC 1 (3) NIC 2 (4) NIC 3

(5) adenocarcinoma in situ/atipia glandular (6) Carcinoma invasivo de células escamosas

(7) adenocarcinoma invasivo

(8) Outro - especificar _____

TERMOCOAGULAÇÃO

Realizada: (1) sim (2) não

Data: _____

Nº de Aplicações: (1) uma (2) duas (3) três (4) quatro (5) cinco

Efeitos colaterais durante o procedimento:

(0) sem sintomas (1) dor/cólica (2) sangramento (3) pânico

(4) sensação de calor na vagina (5) reação vaso-vagal

(6) reação anafilática (7) outro – especificar: _____

Gerenciamento dos efeitos – descrever:

SEGUIMENTO 6 MESES – COMPLICAÇÕES DENTRO DOS 6 MESES

Complicações durante 6 semanas pós procedimento:(1) sim (2) não

Data do aparecimento: _____

Complicações:

(1) Fluxo purulento (2) dor/cólica (3) sangramento/coágulos

(4) febre (5) DIP (6) outro – descrever _____

Gerenciamento dos efeitos – descrever:

SEGUIMENTO 12 MESES

Data: _____

Complicações durante 12 meses (segurança):

(0) nenhuma (1) dor severa (2) estenose cervical (3) DIP

(4) outro – descrever: _____

JEC: (1) completamente visível (2) pouco visível (3) não visualizada

Achados após aplicação de Ácido Acético:

(1) negativo (2) positivo (3) positivo para câncer invasor

Número de quadrantes do colo do útero com coloração acetobranca :

(0) nenhum (1) 1 ou 2 (2) 3 (3) 4 quadrantes

Achados após aplicação de Solução de Lugol:

(1) negativo (2) positivo (3) positivo para câncer invasor

Número de quadrantes do colo do útero com coloração amarelo mostarda ou não corou:

(0) nenhum (1) 1 ou 2 (2) 3 (3) 4 quadrantes

COLPOSCOPIA

Data:

Achados: (0) não realizada (1) negativa para malignidade

(2) provável LIEBG (3) Provável LIEAG (4) provável lesão micro invasora

Foto anexa: se quiser fazer algum comentário, utilize este espaço:

Área do colo do útero afetada por lesões:

(1) até 25% (2) 25-50%. (3) 50 a 75%. (4) maior que 75%

Extensão dentro do canal endocervical: (1) sim (2) não

Extensão dentro da vagina: (1) Sim. (2) Não

BIÓPSIA:

Foi realizada: (1) Sim (2) Não

Data: _____

No de fragmentos: _____

Resultado: (0) não realizada (1) negativa para malignidade

(2) NIC 1 (3) NIC 2 (4) NIC 3

(5) adenocarcinoma in situ/atipia glandular (6) carcinoma invasivo de células escamosas

(7) adenocarcinoma invasivo (8) outro: especificar: _____

STATUS EM 12 MESES

(0) desconhecido (1) normal (2) lesão residual

TRATAMENTO DA LESÃO

Data: _____

Tratamento: (0) não realizado (1) termocoagulação (2) crioterapia (3) LEEP (4) histerectomia

(5) conização com bisturi

(6) tratamento dirigido para câncer – especificar: _____

(7) outros – especificar: _____

(8) recusa da paciente em tratar-se

(9) desconhecido

Observações:

SEGUIMENTO 24 MESES

Data : _____

JEC (1) completamente visível (2) pouco visível (3) não visualizada

Achados após aplicação de Ácido Acético:

(1) negativo (2) positivo (3) positivo para câncer invasor

Número de quadrantes do colo do útero com coloração acetobranca:

(0) nenhum (1) 1 ou 2 (2) 3 (3) 4 quadrantes

Achados após aplicação de solução de Lugol:

(1) negativo (2) positivo (3) positivo para câncer invasor

Número de quadrantes do colo do útero com coloração amarelo mostarda ou não cora:

(0) nenhum (1) 1 ou 2 (2) 3 (3) 4 quadrantes

COLPOSCOPIA

Data:

Achados: (0) não realizada (1) negativa para malignidade

(2) provável LIEBG (3) Provável LIEAG (4) provável lesão micro-invasora

Foto anexa: se quiser fazer algum comentário, utilize este espaço:

Área do colo do útero afetada por lesões:

(1) até 25% (2) 25-50%. (3) 50 a 75%. (4) maior que 75%

Extensão dentro do canal endocervical: (1) sim (2) não

Extensão dentro da vagina: (1) Sim (2) Não

BIÓPSIA:

Foi realizada: (1) Sim (2) Não

Data: _____

No de fragmentos: _____

Resultado:: (0) não realizada (1) negativa para malignidade

(2) NIC 1 (3) NIC 2 (4) NIC 3

(5) adenocarcinoma in situ/atipia glandular (6) carcinoma invasivo de células escamosas

(7) adenocarcinoma invasivo (8) outro: especificar: _____

STATUS EM 24 MESES

(0) desconhecido (1) normal (2) lesão recorrente

TRATAMENTO DA LESÃO

Data: _____

Tratamento: (0) não realizado (1) termocoagulação (2) crioterapia (3) LEEP (4) histerectomia

(5) conização com bisturi

(6) tratamento dirigido para câncer – especificar; _____

(7) outros – especificar:

(8) recusa da paciente em tratar-se

(9) desconhecido

Observações:

ANEXO A - Parecer consubstanciado do CEP da UFRGS**HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
GRUPO DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO****COMISSÃO CIENTÍFICA E COMISSÃO DE PESQUISA E ÉTICA EM SAÚDE**

A Comissão Científica e a Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde, que é reconhecida pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)/MS como Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA e pelo Office For Human Research Protections (OHRP)/USDHHS, como Institutional Review Board (IRB00000921) analisaram o projeto:

Projeto: 100126**Versão do Projeto:** 24/11/2010**Pesquisadores:**

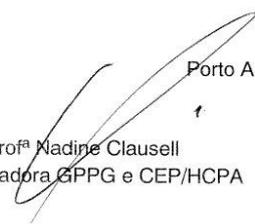
BEATRIZ MAYKOT KUERTEN

PAULO SERGIO VEIRO NAUD

Título: Implementação da técnica de destruição de lesões da cervix a baixas temperaturas na prevenção da neoplasia cervical no Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Este projeto foi Aprovado em seus aspectos éticos e metodológicos de acordo com as Diretrizes e Normas Internacionais e Nacionais, especialmente as Resoluções 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde. Os membros do CEP/HCPA não participaram do processo de avaliação dos projetos onde constam como pesquisadores. Toda e qualquer alteração do Projeto deverá ser comunicada imediatamente ao CEP/HCPA.

Porto Alegre, 25 de novembro de 2010.


Profª Nadine Clausell
Coordenadora GPPG e CEP/HCPA

ANEXO B – Convite como pesquisadora do Projeto 10-0126

De: wgppg.hcpa@gmail.com <wgppg.hcpa@gmail.com>

Enviado:

Para: beakuerten@hotmail.com <beakuerten@hotmail.com>

Assunto: WebGPPG - Convite Projeto 10-0126

WebGPPG

Beatriz Kuerten,

Você foi convidado a participar de um projeto que está sendo submetido ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Para aceitar o convite clique no link abaixo e utilize seu usuário e senha habitual.

Título do Projeto: Implementação da técnica de destruição de lesões da cervix a baixas temperaturas na prevenção da neoplasia cervical no Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Pesquisador Responsável: PAULO SERGIO VIERO NAUD

ANEXO C – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE



Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE

O Médico Dr. (Nome completo) _____ me explicou detalhadamente sobre os detalhes da eficácia, efeitos colaterais e complicações do tratamento da minha doença (lesão do colo do útero) usando a termocoagulação que destrói a porção doente do colo do útero com uma sonda de metal eletricamente aquecida a 100^oC por 45 segundos, para curar a lesão (pré-câncer) que foi detectada no meu colo do útero. Eu entendo que o tratamento é eficaz para tratar a condição de que eu estou sofrendo e está associado com efeitos colaterais mínimos e que, portanto, as lesões podem ser tratadas e o problema resolvido.

Venho por este meio manifestar a minha vontade de participar no estudo descrito acima e me submeter ao tratamento proposto. Eu também entendo que eu estou livre para retirar-me do programa.

Posso recusar em participar deste estudo, não assinando este termo de consentimento e isso não afetará de qualquer forma a disponibilidade dos cuidados médicos de rotina que devo receber.

Nome: _____

Assinatura do Paciente: _____

Data: _____

Endereço: _____

Nome da Testemunha (se paciente for analfabeta): _____

Assinatura de testemunha: _____

Data: _____

Endereço: _____

Nome do responsável pela aplicação do Consentimento Informado: _____

Assinatura: _____

Data da assinatura: _____

ANEXO D - Nomenclatura Coloscópica da *International Federation for Cancer Pathology and Colposcopy*



International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy
 Internationale Federation für Zervixpathologie und Kolposkopie
 Federación Internacional de Patología Cervical y Colposcopia
 Fédération Internationale de Pathologie Cervicale et Colposcopie

Nomenclatura IFCPC 2011¹

Aceita no Congresso Mundial do Rio em 5 de Julho de 2011

Presidente do Comitê de Nomenclatura: Dr. Jacob Bornstein

Terminologia coloscópica do colo uterino IFCPC 2011 ¹			
Avaliação Geral	<ul style="list-style-type: none"> • Colposcopia adequada ou inadequada (especificar o motivo sangramento, inflamação, cicatriz, etc) • Visibilidade da junção escamocolunar: completamente visível, parcialmente visível e não visível • Zona de transformação Tipo 1, 2 ou 3 		
Achados coloscópicos normais	Epitélio escamoso original <ul style="list-style-type: none"> • Maduro • Atrófico Epitélio colunar <ul style="list-style-type: none"> • Ectopia Epitélio escamoso metaplásico <ul style="list-style-type: none"> • Cistos de Naboth • Orifícios (glândulas) abertos Decidua na gravidez		
	Princípios gerais	Localização da lesão : Dentro ou fora da ZT e de acordo com a posição do relógio Tamanho da lesão : Número de quadrantes do colo uterino envolvidos pela lesão e tamanho da lesão em porcentagem do colo uterino	
Achados coloscópicos anormais	Grau 1 (Menor)	Epitélio acetobranco tênue, de borda irregular ou geográfica	Mosaico fino, Pontilhado fino
	Grau 2 (Maior)	Epitélio acetobranco denso, Acetobranqueamento de aparecimento rápido, orifícios glandulares espessados	Mosaico grosseiro, Pontilhado grosseiro Margem demarcada, Sinal da margem interna Sinal da crista (sobrelevado)
	Não específico	Leucoplasia (queratose, hiperqueratose), erosão, captação da solução de lugol: positiva (corado) ou negativa (não corado) (teste de Schiller negativo ou positivo)	
Suspeita de invasão	Vasos atípicos	Sinais adicionais: vasos frágeis, superfície irregular, lesão exofítica, necrose, ulceração (necrótica), neoplasia tumoral/grosseira.	
Miscelânea	Zona de transformação congênita, condiloma, pólipos (ectocervical/endocervical), inflamação, estenose, anomalia congênita, seqüela pós-tratamento, endometriose.		



International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy
 Internationale Federation für Zervixpathologie und Kolposkopie
 Federación Internacional de Patología Cervical y Colposcopia
 Fédération Internationale de Pathologie Cervicale et Colposcopie

Terminologia colposcópica do colo uterino IFPC 2011 ¹ - Apêndice	
Tipos de tratamento excisional do colo uterino	TIPO DE EXCISÃO 1,2,3
	Dimensões do espécime da excisão



International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy
 Internationale Federation für Zervixpathologie und Kolposkopie
 Federación Internacional de Patología Cervical y Colposcopia
 Fédération Internationale de Pathologie Cervicale et Colposcopie

Terminologia colposcópica da vagina IFCPC 2011 ¹		
Avaliação geral	Colposcopia adequada ou inadequada (especificar o motivo sangramento, inflamação, cicatriz, etc)	
Achados colposcópicos normais	Epitélio escamoso original <ul style="list-style-type: none"> • Maduro • Atrófico 	
Achados colposcópicos anormais	Princípios gerais	Terço superior/ 2 terços inferiores Anterior/posterior/lateral (direito ou esquerdo)
	Grau 1 (menor)	Epitélio acetobranco tênue Mosaico fino Pontilhado fino
	Grau 2 (maior)	Epitélio acetobranco denso Mosaico grosseiro Pontilhado grosseiro.
	Suspeita de invasão	Vasos atípicos Sinais adicionais: vasos frágeis, superfície irregular, lesão exofítica, necrose, ulceração (necrótica), neoplasia tumoral/grosseira
	Não específico	Epitélio colunar (adenose) Captação da solução de lugol: positiva (corado) ou negativa (não corado) (teste de Schiller negativo ou positivo)
Miscelânea	Erosão (traumática), condiloma, pólipo, cisto, endometriose, inflamação, estenose vaginal, Zona de transformação congênita	