

UNIVERSIDADE DA REGIÃO DE JOINVILLE - UNIVILLE
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM SAÚDE E MEIO AMBIENTE
NATACHA MACHADO DE ARAÚJO

**IMPACTO DA ESTROGENIZAÇÃO VAGINAL NO SEGUIMENTO DE CITOLOGIA
ONCÓTICA TIPO ASC-H NA PÓS-MENOPAUSA**

Joinville

2019

Natacha Machado de Araújo

**IMPACTO DA ESTROGENIZAÇÃO VAGINAL NO SEGUIMENTO DE CITOLOGIA
ONCÓTICA TIPO ASC-H NA PÓS-MENOPAUSA**

Dissertação apresentada ao programa de pós-graduação da Universidade da Região de Joinville – Univille - como requisito parcial para a obtenção do título de mestre em Saúde e Meio Ambiente.

Orientador: Prof. Dr. Jean Carl Silva

Joinville

2019

Universidade da Região de Joinville

Ficha catalográfica

Catalogação na publicação pela Biblioteca Universitária da Univille

Araújo, Natacha Machado de

A663i Impacto da estrogenização vaginal no seguimento de citologia oncológica tipo ASC-H na pós-menopausa/ Natacha Machado de Araújo; orientador Dr. Jean Carl Silva. – Joinville: UNIVILLE, 2019.

52 p.: il. ; 30 cm

Dissertação (Mestrado em Saúde e Meio Ambiente – Universidade da Região de Joinville)

1. Pós-menopausa. 2. Colo uterino - Doenças. 3. Lesões intraepiteliais escamosas cervicais. 4. Estriol. I. Silva, Jean Carl (orient.). II. Título.

CDD 618.175

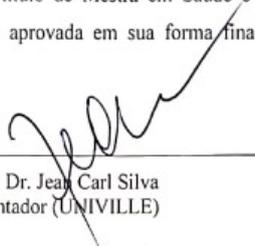
Termo de Aprovação

“Impacto da Estrogenização Vaginal no Seguimento de Citologia Oncótica Tipo ASC-H na Pós-Menopausa”

por

Natacha Machado de Araújo

Dissertação julgada para a obtenção do título de Mestra em Saúde e Meio Ambiente, área de concentração Saúde e Meio Ambiente e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde e Meio Ambiente.

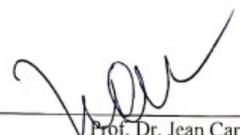


Prof. Dr. Jean Carl Silva
Orientador (UNIVILLE)

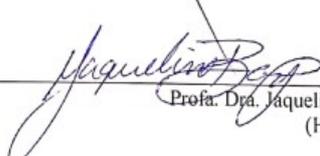


Prof. Dr. Paulo Henrique Condeixa de França
Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Meio Ambiente

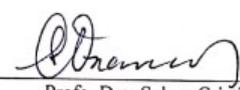
Banca Examinadora:



Prof. Dr. Jean Carl Silva
Orientador (UNIVILLE)



Profa. Dra. Jaqueline Barp
(HRHDS)



Profa. Dra. Selma Cristina Franco
(UNIVILLE)

Joinville, 26 de abril de 2019

A cada paciente que me permitiu, e ainda permite, aprender a cada dia com suas histórias.

Às alunas de graduação Larissa, Nayme e Tainá, que acreditaram no projeto e se esforçaram na busca pelos dados.

Aos médicos residentes que me acompanharam nesses 2 anos à frente do Ambulatório de Patologia do Trato Genital. Aos colegas de mestrado, que se tornaram grandes amigos.

E à querida Dra. Sônia Regina Cabral Madi, que me apresentou a paixão pela ética ainda nos bancos da faculdade.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Jean Carl Silva, que me abriu as portas da sua clínica, da sua família, compartilhou pacientes, plantou em mim a semente do academicismo e me oportunizou a realização de mais esta conquista.

Aos meus pais e sogros, incentivadores a distância, mas presentes a qualquer momento que se fizesse necessário.

Ao meu esposo, companheiro em cada etapa do caminho, alicerce indispensável para que eu completasse o percurso.

E aos meus filhos tão amados, Pedro e Maria Antônia, que com certeza entenderão que a dedicação e o trabalho duro são fundamentais na construção do ser social e profissional.

*“Feliz aquele que transfere o que
sabe e aprende o que ensina.”*

Cora Coralina

RESUMO

A menopausa marca o início de uma etapa do ciclo de vida da mulher. Esta importante transição entre a vida reprodutiva ativa e sua interrupção é comumente marcada por sintomas sistêmicos que acarretam alterações no trofismo vaginal. À luz do tema, está o câncer de colo uterino, que acomete cerca de um milhão de mulheres em todo o mundo. Os achados de ASC-H são lesões atípicas de colo, as quais têm significado indeterminado, não podendo descartar lesão de alto grau. Muitas vezes esse achado citológico pode estar relacionado à atrofia vaginal derivada da queda dos níveis estrogênicos nesse período. Face a isso, o objetivo principal deste estudo é avaliar a correção do trofismo genital no seguimento citológico do colo uterino em pacientes na pós-menopausa. O estudo foi realizado no formato caso-controle. Foram avaliadas pacientes menopáusicas divididas em 2 grupos, com uso e sem uso de estrogênio. Para avaliar os diferentes desfechos de tratamento, foi calculada a razão de chance. Para todos os testes, foi considerado o nível de significância de $p < 0,05$. Os prontuários de 128 pacientes foram analisados, sendo 36 controles e 92 casos. Os dados obtidos permitiram observar que houve aumento do número de diagnósticos de ASC-H no grupo sem o uso do estriol tópico vaginal (77,8%) em oposição a 12% do grupo com uso do estriol tópico vaginal ($p=0,001$), provável consequência do hipoestrogenismo. Não houve melhora apenas para os diagnósticos de ASC-H, mas também para a diminuição do número de procedimentos invasivos como Cirurgia de Alta Frequência (CAF) com aproximadamente 12,5 vezes menos chances (IC 95% 4,661 – 33,740) no grupo com uso de estriol tópico vaginal, e colposcopias, com aproximadamente 21 vezes menos chances (IC 95% 3,305 – 128,932). Além disso, a adequação da colposcopia foi de grande relevância. Houve aproximadamente 68 vezes menos chances de colposcopia inadequada no grupo que fez uso do estriol tópico vaginal (IC 95% 15,607 – 296,482), demonstrando o fator protetor para procedimentos invasivos e resultados falsos positivos nos exames citológicos proporcionados pelo método de reposição hormonal do estudo.

Palavras-chave: Estriol; Menopausa; Lesões Intraepiteliais Escamosas Cervicais; Células Escamosas Atípicas do Colo do Útero

ABSTRACT

Menopause marks the beginning of a stage in the woman's life cycle. This important transition between the active reproductive life and its interruption is usually marked by systemic symptoms that lead to changes in vaginal trophism. In light of the theme, there is cancer of the cervix, which affects about one million women world wide. The findings of ASC-H are atypical lesions of the cervix which have indeterminate meaning and can not rule out high-grade lesions. Often this cytologic finding may be related to vaginal atrophy derived from the drop in estrogen levels in this period. The main objective of this study is to evaluate the correction of genital trophism in the cytologic follow-up of the uterine cervix in post-menopausal patients. The study was performed in a retrospective case-control format. We evaluated menopausal patients divided into 2 groups, with and without estrogen use. In order to evaluate the different treatment out comes, the relative risks (RR). For all tests, the significance level of $p < 0.05$ was considered. The medical records of 128 patients were analyzed, being 36 controls and 92 cases. The data obtained allowed us to observe the increase in the number of ASC-H diagnoses in the group without the use of the vaginal topical estriol (77.8%) versus 12% of the group with the use of topical vaginal estriol ($p = 0.001$), a probable consequence of hypoestrogenism. There was no improvement only for the ASC-H diagnoses, but also for the reduction in the number of invasive procedures such as CAF (approximately 12.5 times less chance) (CI 95% 4,661 - 33,740) in the group with use vaginal topical estriol, and colposcopy, with approximately 21 times less chance (95% CI 3.305-128.932). In addition, the adequacy of colposcopy was of great relevance. There were approximately 68 times lower odds of inadequate colposcopy in the group that used topical vaginal estriol (95% CI 15,607-296,482), demonstrating the protective factor for invasive procedures and false-positive results in the cytological exams provided by the study's hormone replacement method.

Keywords: Estriol; Menopause; Squamous Intraepithelial Lesions of the Cervix; Atypical Squamous Cells of the Cervix.

LISTA DE ANEXOS

ANEXO A – Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Universidade da Região de Joinville (Univille)

ANEXO B – Carta de anuência de instituição coparticipante - Hospital Regional Hans Dieter Schmidt/SES/SC.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Diferentes classificações para as Lesões Intraepiteliais no decorrer da história da citopatologia uterina.....	23
Tabela 2: Perfil epidemiológico das pacientes estudadas.....	38
Tabela 3: Seguimento ambulatorial semestral pós-diagnóstico de ASC-H com o uso de estriol tópico vaginal e sem o uso de estriol tópico vaginal	39
Tabela 4: Necessidade de colposcopia no grupo de pacientes que utilizaram estriol tópico vaginal e no grupo de pacientes que não utilizaram estriol tópico vaginal.....	40
Tabela 5: Necessidade de biópsia e CAF em pacientes que utilizaram estriol tópico vaginal e em pacientes que não utilizaram estriol tópico vaginal	40

LISTA DE ABREVIATURAS

- ABPTGIC** – Associação Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia
- ASCH**- *Atypical Squamous Cells can not exclude High Grade Squamous Intraepithelial Lesion* ou Células escamosas atípicas de significado indeterminado não podendo excluir lesão intra-epitelial de alto grau
- ASCUS**–*Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance* ou células escamosas atípicas de significado indeterminado, provável não neoplásico
- CAF** – Cirurgia de Alta Frequência
- CEP**- Comitê de Ética em Pesquisa
- DNA-HPV** – DNA do Papiloma Vírus Humano
- GE** – Grupo com uso do estriol tópico vaginal
- GNE** – Grupo sem uso do estriol tópico vaginal
- HPV** – Papiloma Vírus Humano
- HRHDS**– Hospital Regional Hans Dieter Schimidt
- HSIL**- *High-grade intraepithelial lesion* ou lesão intra-epitelial escamosa de alto grau
- IC** – Intervalo de Confiança
- INCA**– Instituto Nacional do Câncer
- JEC** – Junção escamo-colunar
- LIEAG** – Lesão Intra-epitelial Escamosa de Alto Grau
- LIEBG** – Lesão Intra-epitelial Escamosa de Baixo Grau
- MS**– Ministério da Saúde do Brasil
- OMS** – Organização Mundial da Saúde
- PTGI** – Patologia do Trato Genital Inferior
- RR** – Riscos Relativos
- SUS** – Sistema Único de Saúde
- TCLE** – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
- UNIVILLE** – Universidade da Região de Joinville

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	14
1 REVISÃO DA LITERATURA	16
1.1 CICLO REPRODUTIVO E CLIMATÉRIO	16
1.2 MENOPAUSA E SEU IMPACTO FÍSICO-PSICOSSOCIAL.....	17
1.2 ATROFIA UROGENITAL.....	18
1.3 COLO UTERINO E CÂNCER CERVICAL.....	19
1.4 EXAMES DIAGNÓSTICOS.....	20
1.5 DIFERENTES SISTEMAS DE CLASSIFICAÇÃO CITO-HISTOLÓGICAS PARA O COLO UTERINO	22
1.6 CLASSIFICAÇÃO BETHESDA – LESÕES CERVICAIS	23
1.7 PERIODICIDADE DO EXAME CITOLÓGICO	25
1.8 ASC-H E SUA RELEVÂNCIA CIENTÍFICA.....	25
1.9 ESTROGENIZAÇÃO TÓPICA VAGINAL	26
2 HIPÓTESE	28
3 OBJETIVOS	28
3.1 OBJETIVO GERAL.....	28
3.1.1 <i>Objetivos Específicos</i>	28
4 MATERIAL E MÉTODOS.....	29
4.1 DELINEAMENTO.....	29
4.2 PERÍODO E LOCAL.....	29
4.3 SUJEITO DE ESTUDO E CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	29
4.4 COLETA DE DADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	30
4.5 ASPECTOS ÉTICOS	31
5 RESULTADOS	32
5.1 ARTIGO.....	32
REFERÊNCIAS.....	46

INTRODUÇÃO

Estima-se que o câncer do colo do útero, atualmente, acomete cerca de um milhão de mulheres em todo o mundo. Na maioria dos casos, a doença não foi sequer diagnosticada. Em 2012, foram diagnosticados 528.000 novos casos de câncer do colo do útero e 266.000 mulheres morreram por causa dessa doença, sendo a sua maioria de países de baixa e média renda (Organização Mundial da Saúde, 2016).

Segundo Parkin, Bray e Devesa (2001), nos anos 2000, foram diagnosticados cerca de 470.000 novos casos de câncer cervical e ocorreram, aproximadamente, 230.000 mortes, sendo cerca de 80% delas em países em desenvolvimento.

Segundo o Ministério da Saúde (2009), o Programa de Controle do Câncer do Colo do útero resulta de propostas que começaram a ser organizadas em 1977, pelo Programa de Saúde Materno-Infantil. Atualmente, 12 milhões de exames citopatológicos são realizados anualmente por meio do Sistema Único de Saúde (SUS), no Brasil.

O teste de esfregaço de Papanicolau consiste em uma técnica simples e barata, comumente utilizada para a triagem de câncer cervical e lesões pré-invasivas do colo uterino, utilizando a técnica de citologia para diagnóstico. Esse teste, associado aos programas regulares de rastreamento de lesões de colo uterino, reduziu significativamente a taxa de mortalidade por câncer cervical, permitindo detecção e tratamento de lesões quando ainda na fase pré-invasiva, conforme Siegel et al (2012).

O Sistema Bethesda, criado em 1988, previa as lesões de alto grau e baixo grau para o teste de citologia, mas não subdividia as lesões atípicas intraepiteliais cervicais de significado indeterminado. Em 2001, o Sistema sofreu uma alteração de classificação passando a considerar também a lesão de ASC-H (Células escamosas Atípicas de Significado Indeterminado, não podendo excluir Lesão Intra-epitelial de Alto Grau). Tal lesão ocorre quando há uma divisão celular atípica de células do tipo escamosa. Esse tipo de achado é de significado indeterminado. Sendo assim, a lesão de alto grau não pode ser descartada (ALLI; ALI, 2003). Os achados contêm células metaplásicas atípicas (maduras e imaturas), fragmentos de tecidos desorganizados de células hipercromáticas, elevado número de células anormais com alta razão nuclear – citoplasmática e membrana nuclear irregular (M. DA SAÚDE, 2009).

No Brasil, essa divisão classificatória ganhou repercussão no ano de 2002, quando o Ministério da Saúde passou a promover encontros de especialistas para

definir a utilização e preconização de condutas para as classificações e nomenclaturas relacionadas às lesões cervicais intraepiteliais (RUSSOMANO; MONTEIRO; MOUSINHO, 2008).

O encaminhamento de pacientes para a colposcopia e biópsia de colo uterino pode sobrecarregar o sistema de saúde se não for criterioso. No Brasil, o Ministério da Saúde e o Instituto Nacional do Câncer (INCA) recomendam que sejam realizadas colposcopias a todas as pacientes com citologia de ASC-H, independentemente da idade da paciente (OLIVEIRA et al, 2018).

Considerando a recomendação do Ministério da Saúde e a possibilidade de realização excessiva de exames citológicos, a identificação de lesões que realmente necessitam de serem tratadas evitaria a utilização de tratamentos agressivos desnecessários, assim como as lesões com maior chance de progressão seriam passíveis de tratamento antes do desenvolvimento do câncer invasivo (LIMA et al, 2012).

1 REVISÃO DA LITERATURA

1.1 CICLO REPRODUTIVO E CLIMATÉRIO

O climatério consiste no período de transição entre os anos reprodutivos e não reprodutivos da mulher. Esse período ocorre normalmente na meia-idade e é caracterizado por alterações metabólicas e hormonais. De maneira equivocada, o período de climatério é reportado como menopausa, mas, na realidade, é o período que precede a menopausa (VALENÇA; NASCIMENTO FILHO; GERMANO, 2010).

Copeland(1996) define o climatério como o processo de envelhecimento e transição das fases reprodutoras e não reprodutoras do sistema reprodutor feminino. Vaisman (2001) cita que nesse período ocorrem mudanças hormonais acompanhadas de sintomas, que variam de intensidade, podem ser muito desconfortáveis e irão se prolongar até os tempos depois do término do ciclo menstrual feminino.

Na literatura, o termo climatério refere-se ao ciclo da mulher caracterizado pelas mudanças hormonais (diminuição de estrogênio e progesterona), alterações vaginais e cessação da menstruação (menopausa). Relaciona-se a síndrome do climatério ao conjunto de sinais e sintomas que provocam mal-estar físico e emocional, resultante da insuficiência estrogênica, destacando-se, a curto prazo, ondas de calor, insônia, irritabilidade e depressão; a médio prazo, atrofia dos epitélios, mucosas e colágeno; a longo prazo, alterações cardiovasculares e perda de massa óssea(LUCA, 1994).

Bronstein (1994) considera que as modificações somáticas e psíquicas apresentadas pelas mulheres são muito variáveis entre si, assim como as alterações endócrinas, as quais merecem avaliações individualizadas conforme a fase em que se encontrem: período da maturidade feminina, perimenopausa ou início do envelhecimento.

Segundo Baracat et al(2004), o limite etário para o climatério é entre 40 e 65 anos de idade, dividido em: pré-menopausa, perimenopausa e pós-menopausa. O período pré-menopausa, geralmente, inicia-se aos 40 anos, com diminuição da fertilidade em mulheres com ciclos menstruais regulares ou padrão menstrual similar ao ocorrido durante a vida reprodutiva. Já o período perimenopausa inicia-se dois anos antes da última menstruação e vai até um ano após, consistindo em ciclos menstruais irregulares e alterações endócrinas. Por fim, o ciclo pós-menopausa começa um ano após o último período menstrual.

Sendo assim, o período de climatério é uma etapa de suma importância na vida de uma mulher, com diminuição gradual da produção dos hormônios sexuais femininos pelos ovários, predispondo a patologias decorrentes desta fase como osteoporose e doenças cardiovasculares. A intensidade das modificações nessa fase depende do ambiente sociocultural e do grau de privação estrogênica. A maioria dos sintomas típicos provêm da diminuição do nível de estrogênio circulante, percebendo-se maior frequência de instabilidade vasomotora, distúrbios menstruais, sintomas psicológicos, atrofia geniturinária, além da osteoporose e alterações cardiocirculatórias (VALENÇA; GERMANO, 2010).

1.2 MENOPAUSA E SEU IMPACTO FÍSICO-PSICOSSOCIAL

A identificação de menopausa como doença é um mito, afirmou o médico. L. A. Luca (1994), assim como considerá-la marco do envelhecimento e da degradação física e mental. No entanto, o médico ressalta que poucas mulheres estão isentas de sintomas e que, para a maioria, menopausa significa o "inferno" do início do envelhecimento.

Segundo Freitas, Vasconcelos Silva e Silva (2004), é necessário observar que a menopausa marca o início de uma etapa do ciclo de vida da mulher e não o término da "vida útil". A menopausa ocorre, em média, entre os 45 e 55 anos de idade, e atualmente a expectativa de vida da mulher situa-se ao redor dos 79 anos de idade, o que indica que ainda há muito tempo de vida a ser usufruído após a menopausa, correspondendo a cerca de 1/3 de vida.

Durante esse período de climatério e menopausa, é fundamental preservar o bem-estar e a qualidade de vida das mulheres, haja vista o relevante impacto sociocultural e da saúde pública acerca do assunto (VALENÇA; GERMANO, 2010).

As mulheres costumam procurar auxílio médico não apenas pelos sintomas físicos vivenciados nessa fase, mas também pelas alterações psicológicas e de humor (SHORT, 2003).

A experiência médica evidencia que, além da manifestação de sintomas depressivos, não é raro verificar a sintomatologia ansiosa durante diversas fases do ciclo climatérico e menopáusico feminino (BECKER et al, 2007).

Alguns autores explicam essas alterações físicas e emocionais por meio do modelo fisiológico feminino, justificando a emergência de sintomas depressivos, fadiga, dificuldades de concentração e de memória com a redução de estrogênios (COLLINS; LANDGREN, 2002).

Segundo Simões e Baracat (1999), os sintomas neuropsíquicos causados pelo hipoestrogenismo, são os primeiros a surgirem e estão representados sobretudo pelos distúrbios vasomotores, caracterizando o aspecto vasodilatador, que se manifesta com o sintoma de calor e sinal de rubor, seguido pela vasoconstrição referida como um calafrio e notada como sudorese.

1.2 ATROFIA UROGENITAL

A atrofia urogenital surge após alguns anos do início das principais manifestações clínicas do climatério. Acredita-se que essa manifestação ocorra pela diminuição dos níveis de estrogênio circulantes nas mulheres durante o período. A terapia com estriol em mulheres pós-menopausa se mostrou eficiente na atenuação dos sintomas vasomotores, reversão da atrofia genital, inibição da perda da massa óssea e diminuição do risco de fraturas (MEDEIROS; MAITELLI; NINCE, 2007).

Tal quadro pode acarretar outras manifestações ginecológicas. Devido à atrofia urogenital podem ocorrer sintomas como perda de urina aos esforços, disúria, noctúria, urgência miccional, polaciúria, sensação de esvaziamento vesical incompleto e quadros de infecções urinárias de repetição (GIRÃO; SARTORI, 1995).

Verifica-se, durante o período de climatério e menopausa, uma diminuição do comprimento da vagina, conseqüente ao desaparecimento das suas pregas, mostrando-se a mucosa fina, pálida e friável. Há estreitamento do introito, diminuição da mobilidade vaginal e retração do meato uretral para o introito. O fluxo sanguíneo para toda esta zona está diminuído, assim como a sensibilidade vulvar à pressão e ao toque (CAVADAS et al, 2010).

A primeira queixa é geralmente de redução da lubrificação durante a estimulação sexual, sendo a prevalência de secura vaginal de cerca de 27%. A dispareunia atinge 32 a 41% das mulheres, podendo surgir também sangramento pós-coital. As fumantes apresentam maior risco de apresentarem estas alterações (CAVADAS et al, 2010).

Na prática, percebe-se que os estrogênios tópicos são a opção mais eficaz para a reversão da atrofia vaginal, aumento do fluxo sanguíneo, lubrificação e diminuição da sintomatologia associada. Os hidratantes vaginais aumentam a hidratação e secreção vaginais, mas não revertem a atrofia vulvovaginal. Os lubrificantes diminuem a irritação imediata durante a atividade coital, mas não têm efeito terapêutico a longo prazo (CAVADAS et al, 2010).

1.3 COLO UTERINO E CÂNCER CERVICAL

O colo uterino é a porção mais caudal do útero. Possui a junção escamo-colunar (JEC) ou zona de transformação, que varia de acordo com a anatomia cervical e com a distribuição das células basais e das subcolunares locais. Essa distribuição celular é determinada pela ação dos hormônios sexuais femininos que promovem a proliferação e maturação de tais epitélios. A JEC varia de acordo com a faixa etária, devido às diferentes produções hormonais nos distintos estágios de vida de uma mulher (NAI et al , 2011).

A incidência de câncer de colo uterino torna-se evidente na faixa etária de 20 a 29 anos de idade, mas o risco aumenta, progressivamente, e atinge seu pico máximo na faixa de 29 aos 45 anos de idade (M. DA SAÚDE, 2009).

O câncer do colo do útero, também chamado de carcinoma uterino cervical, é considerado uma patologia de evolução lenta. Na sua fase invasiva, apresenta o crescimento de uma lesão no cérvix, atingindo tecidos da parte exterior do colo e glândulas linfáticas anteriores ao sacro (SANTOS; MACÊDO; LEITE, 2010).

Entre os tipos de câncer conhecidos, o câncer de colo uterino apresenta um dos mais altos potenciais de cura e prevenção quando diagnosticado na fase inicial da doença. O emprego de tecnologia simplificada e tratamento de fácil acesso têm sido amplamente utilizados no diagnóstico (AMARAL; GONÇALVES; SILVEIRA, 2017).

Nos últimos 30 anos, a taxa de incidência de câncer do colo do útero e a taxa de mortalidade por esse tipo de câncer caíram nos países em que houve melhora da situação social e econômica. Essa mudança se deve em grande parte, à implementação de esforços de prevenção secundária como rastreamento organizado, diagnóstico precoce e tratamento das lesões precursoras e do câncer em estágio inicial(O. M. DA SAÚDE, 2016).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (2016), as alterações cervicais sofridas pelo epitélio escamoso, observadas nos exames citológicos, mostram que um epitélio, antes normal, começa a adquirir camadas progressivamente mais espessas de células pequenas e anormais, ocupando a grande porção intermediária do epitélio. À medida que essa porção começa a se espalhar por toda a espessura do epitélio normal, considera-se que há uma lesão pré-cancerosa leve, depois moderada e, por fim, grave.

De modo geral, a prevenção primária é executada a partir do momento em que ocorre a identificação dos fatores de risco para o surgimento da doença e a prevenção secundária do câncer de colo uterino é realizada por meio do exame citopatológico para a detecção da doença (NARCHI; FERNANDES, 2007).

1.4 EXAMES DIAGNÓSTICOS

A Associação Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia (ABPTGIC), fundada em 1958, foi a associação profissional que reuniu, pela primeira vez, um grande grupo de médicos colposcopistas no mundo. A assembleia visava à prevenção e controle do câncer, além de estabelecer normas técnicas em sua área de abrangência. Foi então a Associação precursora da prevenção e controle do câncer de colo do útero, deixando um legado histórico para a atualidade (M. DA SAÚDE, 2009).

O rastreamento para o câncer cervical é baseado no exame citológico do esfregaço cervical (Papanicolaou) e é utilizado há mais de 50 anos. Nos países onde há eficientes programas de rastreamento, é possível comparar as taxas de cobertura às curvas de sobrevivência para o câncer cervical, o que faz que lesões pré-neoplásicas sejam identificadas e tratadas, prevenindo o câncer em estágios mais agressivos (FORBES; JEPSON; HIRSCH, 2002).

Em 1928, George Papanicolaou identificou células malignas em esfregaços citológicos vaginais. Mas apenas no final dos anos de 1940 esse teste passou a ser aceito e teve a sua coleta aperfeiçoada. O exame foi adotado mundialmente. É um exame citológico em que a coleta do material no colo uterino é realizada por esfregaço de células em uma lâmina. Recebia então a coloração de Papanicolaou, em seguida era analisada em um microscópio óptico, atentando-se para as alterações citológicas.

Hoje em dia, o teste foi melhorado e utiliza também uma escova para a coleta e recebe um fixador na lâmina (MELLO; AGUIAR, 2012).

Para a citologia convencional ou citologia em meio líquido, são necessárias ao menos dez células endocervicais ou células metaplásicas escamosas, isoladas ou em agrupamentos, para que se considere presentes células da JEC na amostra (NAI et al, 2011).

A colposcopia é um método utilizado para o acompanhamento da lesão, consegue revelar sua extensão e localização, além de orientar para procedimentos como a biópsia, por exemplo. O colposcópico surgiu em meados de 1920, foi uma invenção do ginecologista Hans Hinselmann, quando este trabalhava na clínica de ginecologia da Universidade de Bonn, na Alemanha (LANA, 2012).

O colposcópico foi introduzido no Brasil por Arnaldo de Moraes nos anos de 1930 e afirmou-se como técnica de detecção nos anos de 1940, por meio do trabalho do médico João Paulo Rieper, discípulo de Hinselmann, com o qual fizera um curso na cidade alemã de Hamburgo. O exame consiste na visualização por um colposcópico do colo uterino, em especial da JEC, com objetivos de detecção de anormalidades no local (LANA; TEIXEIRA, 2015).

Por questões diplomáticas, este método demorou a ser difundido para o resto do mundo, pois sua invenção foi concomitante à ascensão de Adolf Hitler ao poder. Contudo, na atualidade, alguns autores afirmam que a colposcopia é concorrente da citologia como teste diagnóstico de neoplasia cervical (LANA, 2012).

A histologia é considerada o padrão-ouro para o diagnóstico do câncer cervical, sendo realizada por biópsia direta da lesão. Esta é realizada sob a visão colposcópica, associada à curetagem endocervical. Em casos nos quais a invasão de células cancerosas não é diagnosticada pela associação colposcopia e biópsia dirigida e, ainda, há suspeita de lesão maligna, indica-se a conização, podendo esta ser terapêutica em alguns casos. Em casos avançados com lesão bem estabelecida, visível a olho nu e com provável caráter invasor, não está indicada a conização, bastando a biópsia da lesão para o diagnóstico (SCHIFFMAN et al, 2007).

A Cirurgia de Alta Frequência (CAF), técnica alternativa à conização, é um procedimento ambulatorial e de anestesia local; entretanto, sem a realização de biópsia prévia, pode ser um método de tratamento excessivo, pois algumas lesões de colo podem ser completamente removidas com a biópsia. Mulheres mais jovens com diagnóstico de Lesão Intra-epitelial Escamosa de Alto Grau (LIEAG) têm indicação de

tratamento conservador, com monitoramento da citologia e colposcopia semestrais (USHIMURA et al, 2012).

1.5 DIFERENTES SISTEMAS DE CLASSIFICAÇÃO CITO-HISTOLÓGICAS PARA O COLO UTERINO

No decorrer da história do exame citopatológico do colo uterino, diferentes nomenclaturas foram adotadas para as lesões cervicais. Segundo o Ministério da Saúde (2016), nas Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento de Câncer do Colo do Útero, em 1941, o exame citopatológico era conhecido como Papanicolaou, e era dividido em Classe I, II, III, IV e V.

Em 1952, surgiu a nomenclatura da OMS, subdividindo a Classe III em: displasia leve, displasia moderada e displasia acentuada; a Classe IV em: Carcinoma *in situ* e a Classe V em: Carcinoma invasor (M. DA SAÚDE, 2016).

Richart (1967) renomeou os tipos das neoplasias em: Neoplasia Intra-epitelial Cervical I (NIC-I) correspondente às displasias leves; NIC-2 para as displasias moderadas; NIC-3 para as displasias acentuadas e carcinomas *in situ*; e manteve carcinoma invasor para a classe de mesmo nome (M. DA SAÚDE, 2016).

Em 1988, surgiu a classificação de Bethesda, que foi revisada em 1991 e 2001 e é a mais aceita atualmente. Tal classificação nomeia a Classe I com alterações benignas; a Classe II como Atipias de Significado Indeterminado, possivelmente não neoplásicas (ASCUS) ou Atipias de Significado Indeterminado não podendo afastar a Lesão Intra-epitelial de Alto Grau (ASC-H); a Classe III foi subdividida (displasia leve, NIC-1) e passou a ser chamada de Lesão Intra-epitelial Escamosa de Baixo Grau; (displasia moderada e acentuada, NIC-2 e NIC-3) Lesão Intra-epitelial Escamosa de Alto Grau e a Classe IV (carcinoma *in situ*, NIC-3) passou a ser denominada de Lesão Intra-epitelial Escamosa de Alto Grau (M. DA SAÚDE, 2016).

Tabela 1: Diferentes classificações para as Lesões Intraepiteliais no decorrer da história da citopatologia uterina

PAPANICOLAOU(1941)	OMS (1952)	RICHARDT (1967)	BETHESDA (1988, 1991 E 2001)
Classe I	-	-	Alterações benignas
Classe II	-	-	
-	-	-	Atipias de significado indeterminado, possivelmente não neoplásicas (ASCUS) ou atipias de significado indeterminado que não se pode afastar alto grau (ASC-H)
Classe III	-	NIC-1	Lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau (LIBG)
		NIC-2	Lesão intra-epitelial escamosa de alto grau (LIAG)
		NIC-3	Lesão intra-epitelial escamosa de alto grau (LIAG)
Classe IV	-	NIC-3	Lesão intra-epitelial escamosa de alto grau (LIAG)
Classe V	Carcinoma invasor	Carcinoma invasor	Carcinoma invasor

Fonte: MELLO e AGUIAR (2012) atualizada pela autora segundo ABPTGIC– 2016

1.6 CLASSIFICAÇÃO BETHESDA – LESÕES CERVICAIS

A classificação Bethesda foi adotada pela Sociedade Brasileira de Citopatologia a partir do ano de 2002 (LIMA et al, 2012).

O carcinoma de células escamosas é o tipo mais comum de câncer cervical e é precedido de lesões pré-cancerosas, conhecidas como Lesão Intra-epitelial Escamosa de Baixo Grau (LIEBG) e Lesão Intra-epitelial Escamosa de Alto Grau (LIEAG). As LIEAG são as que podem progredir para câncer mais rapidamente (RAMOS, 2013).

Os possíveis resultados de laudos cervicais abrangem também dois outros formatos: Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado, possível não neoplásico (*Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance – ASCUS*) e

Células Escamosas Atípicas que não se pode Excluir Lesão de Alto Grau (*Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance Can Not Exclude High Grade – ASCH*) (CAIXETA, 2014).

Os achados de ASC-H são caracterizados por pequenos grupos de células individuais com altas proporções nucleares, está associado a risco de neoplasia maior que ASCUS e menor que LIEAG. De acordo com o Ministério da Saúde (MS), todas as lesões atípicas, não podendo afastar lesão de alto grau, devem ser encaminhadas à colposcopia (M. DA SAÚDE, 2016).

O termo ASCUS foi introduzido em 2001 pelo sistema de nomenclatura de Bethesda e a conduta clínica nestes casos é controversa. A interpretação do diagnóstico é subjetiva e, por conseguinte, há divergência na abordagem terapêutica dessas pacientes. O diagnóstico de ASCUS produz ansiedade nas pacientes, sendo que muitas vezes este diagnóstico é mal compreendido, visto que, para muitas delas, significa uma lesão pré-neoplásica, quando, na verdade, é um achado indeterminado e subjetivo (LIMA et al, 2002).

Infecções por *Candida Albicans* ou *Trichomonas Vaginalis* podem simular uma lesão ASCUS; por isso, não é recomendado que o diagnóstico seja emitido se a paciente apresentar estes patógenos fazendo quadro inflamatório. Condições como: hiper Cromasia focal e alterações citoplasmáticas como orangiofilia e halos perinucleares marcados estão relacionados à infecção por cândida e podem mimetizar um ASCUS (LIMA et al,2002).

Pode-se sugerir a repetição do exame após resolução do tratamento para os patógenos citados, com isso, há redução de chances de diagnósticos falsos positivos da lesão indeterminada. De acordo com as diretrizes de 2016, pacientes com diagnóstico de ASCUS, cuja idade seja maior ou igual a 30 anos, devem repetir a citologia em 6 meses, entre 25 e 29 anos, em 12 meses, já as menores de 25 anos devem realizar em 3 anos.

Em casos de LIEBG é incomum que ocorra evolução para câncer cervical, porém, é necessário acompanhamento com o exame de citopatologia em 6 meses, em pacientes maiores de 25 anos. Em casos de pacientes com idade menor do que a referida, a citologia deve ser repetida em 3 anos (M. DA SAÚDE, 2016).

A LIEAG é uma condição cujo tratamento depende da idade, condição clínica e vontade de manter a fertilidade da paciente. Todas as pacientes com uma lesão de alto grau devem ser encaminhadas para a colposcopia, independentemente da idade

(M. DA SAÚDE, 2016). Em algumas situações, será necessária a realização de biópsia e até mesmo de cirurgia de alta frequência (CAF), a depender dos achados da colposcopia.

1.7 PERIODICIDADE DO EXAME CITOLÓGICO

Segundo Mello e Aguiar (2012), recomenda-se que o exame deva ser realizado, seguindo as condições descritas abaixo:

Um Intervalo de três anos após dois exames negativos com intervalo anual.

Início da coleta: mulheres com 25 anos e que já tiveram atividade sexual.

Interromper após os 64 anos, quando a mulher tiver dois exames negativos nos últimos cinco anos.

Mulheres com mais de 64 anos que nunca realizaram o exame devem realizar dois exames com intervalo de três anos; casos negativos estão dispensados de exames adicionais, exceto em mulheres com história prévia de câncer de colo, lesões precursoras ou em outras situações especiais.

Gestantes: seguir as recomendações de acordo com a faixa etária. Aproveitar a procura do serviço de saúde no período pré-natal para iniciar o seguimento.

Mulheres menopausadas: seguir as recomendações de acordo com a faixa etária.

Mulheres hysterectomizadas: pacientes sem história prévia de lesão cervical de alto grau e submetidas à hysterectomia por lesões benignas podem ser excluídas do rastreamento desde que apresentem exames anteriores normais.

Mulheres sem história de atividade sexual: não há indicação de rastreamento.

Mulheres imunossuprimidas: o rastreamento deve ser realizado após o início da atividade sexual, com intervalos semestrais no primeiro ano e seguimento anual, se normais, enquanto houver a imunossupressão.

1.8 ASC-H E SUA RELEVÂNCIA CIENTÍFICA

A conduta recomendada para pacientes com Células Escamosas Atípicas, das quais não pode ser possível excluir Lesão Intra-epitelial de Alto Grau (ASC-H), segundo a Sociedade Americana de Colposcopia e Patologia Cervical, é a realização de colposcopia. Caso a colposcopia seja normal, realiza-se o teste de DNA-HPV em

um ano ou citologia oncótica semestral. Caso tenha teste positivo ou citologia alterada, refazer a colposcopia; caso tenha teste negativo ou citologia normal, realiza-se o seguimento habitual. No caso de colposcopia alterada, realiza-se a biópsia de acordo com o grau de lesão (LIMA et al, 2012).

Na prática clínica, percebe-se a relação entre a atrofia urogenital e a dificuldade para a coleta de material citológico, o que pode acarretar alterações no exame, no seguimento e no possível diagnóstico. Segundo o Ministério da Saúde (2016), mulheres na pós-menopausa devem ser rastreadas de acordo com as orientações; para as demais mulheres e caso necessário, pode-se proceder com estrogenização previamente à realização da coleta.

1.9 ESTROGENIZAÇÃO TÓPICA VAGINAL

O estrogênio é um hormônio esteroide que está diretamente envolvido em funções orgânicas como regulação do crescimento, diferenciação sexual e metabolismo nos mamíferos. Na mulher na pré-menopausa, a principal fonte de estrogênio é a produção pelas células da teca e granulosa ovarianas. Na teca ocorre a produção de androgênio, o qual é convertido nas células da granulosa pela enzima aromatase a estrogênio (Berne et al., 2004). Na mulher na pós-menopausa, a principal fonte de estrogênio é extragonadal, sendo o tecido adiposo, o qual expressa as enzimas aromatase e 17 beta-hidroxiesteroide, o principal responsável pela sua produção. A ação do estrogênio se dá em muitos órgãos, tais como: cérebro, coração, ossos, mama, útero e próstata. Nas mulheres, o estrogênio é requerido para o desenvolvimento da vagina, do útero e das trompas uterinas, bem como as características sexuais secundárias e o comportamento

Os estrióis tópicos são uma opção eficaz, produzindo a reversão da atrofia vaginal, aumento do fluxo sanguíneo, lubrificação e diminuição da sintomatologia associada ao climatério (CAVADAS et al, 2010).

A utilização do estriol pode ser realizada via oral, transdérmica ou vaginal. A via oral e transdérmica possui efeitos clínicos semelhantes, sendo referidos como tratamentos sistêmicos, sendo a primeira opção para pacientes hysterectomizadas. Já a via vaginal está indicada para a atrofia urogenital com ou sem sintomatologia geniturinária. O autor ainda ressalta que existem as formulações de estriol e estradiol

com boa atividade metabólica local, fraca absorção e fraca atividade sistêmica (CAVADAS et al, 2010).

A estrogenização tópica vaginal, nestes casos, pode proceder por um período de sete dias consecutivos, respeitando o intervalo de 3 a 7 dias após seu término para realizar a nova coleta de colpocitológico (INCA, 2006). Recomenda-se o uso do estriol, por apresentar menor ocorrência de efeitos colaterais, na dose de 1g, ou ainda estrogênios conjugados, na dose de 0,625g/grama de creme (Suckling, Lethbay e Kennedy, 2003).

Um estudo foi realizado com um anel estrogênico vaginal, verificou-se que foi significativamente mais eficaz do que o placebo na redução dos sintomas da atrofia vaginal como dispareunia, palidez, friabilidade, prurido e secura. O estriol via comprimido vaginal comparado ao anel estrogênico e placebo mostrou-se mais eficaz para reduzir os sintomas de dispareunia, polaciúria, secura, ardor e prurido (SUCKLING et al, 2016).

O estriol vaginal em creme foi significativamente eficaz para reduzir a secura vaginal, umidade vaginal, volume de fluido vaginal e elasticidade quando comparados ao gel hidratante. Quando comparado ao anel vaginal estrogênico, não mostrou diferenças significativas (SUCKLING et al, 2016).

2 HIPÓTESE

A hipótese que norteou esta pesquisa é a de que a correção do trofismo vaginal, por meio do uso de estriol vaginal tópico, em mulheres na pós-menopausa com diagnóstico citológico de ASC-H, permite melhorar a adequabilidade da colposcopia, diminuir a frequência de procedimentos invasivos como biópsia e Cirurgia de Alta Frequência de colo uterino.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo geral deste estudo foi avaliar o impacto da estrogenização vaginal no seguimento de citologia oncótica tipo ASC-H (Atipia de Células Escamosas de Significado Indeterminado não podendo excluir Lesão de Alto Grau) em pacientes menopausadas, atendidas por um serviço especializado em Patologia do Trato Genital.

3.1.1 Objetivos Específicos

Além do objetivo geral, foram delimitados outros mais específicos, a saber: comparar a evolução numérica da colposcopia em pacientes que utilizaram ou não o estriol tópico vaginal; comparar a adequação da colposcopia em pacientes que utilizaram ou não o estriol tópico vaginal; comparar a evolução doponto de vista quantitativo, de biópsias do colo uterino em pacientes que utilizaram ou não o estriol tópico vaginal; comparar a diminuição do número de Cirurgias de Alta Frequência do colo uterino em pacientes que utilizaram ou não o estriol tópico vaginal.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 DELINEAMENTO

O presente estudo foi delimitado em forma de caso-controle, a partir da avaliação de prontuários do serviço de Patologia do Trato Genital Inferior (PTGI) do Hospital Regional Hans Dieter Schmidt de Joinville (HRHDS) – Santa Catarina, Brasil.

4.2 PERÍODO E LOCAL

O estudo foi realizado com pacientes atendidas no período de fevereiro de 2013 a julho de 2017, encaminhadas pela rede básica de saúde por alteração citológica, ao serviço de PTGI do hospital.

O HRHDS é uma instituição pertencente à rede pública de saúde e possui o serviço especializado em PTGI, oferecendo atendimento ambulatorial e cirúrgico. O presente local aceitou a pesquisa e sua Carta de Anuência referente à Instituição coparticipante do estudo encontra-se no Anexo B.

4.3 SUJEITO DE ESTUDO E CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

O estudo utilizou o prontuário de pacientes atendidas entre fevereiro de 2013 e julho de 2017 pelo serviço de PTGI do hospital.

Foram incluídas no estudo todas as pacientes pós-menopáusicas encaminhadas pela rede pública de saúde ao serviço de PTGI do HRHDS com diagnóstico citológico de ASC-H, que apresentavam características de atrofia urogenital e estavam cadastradas no banco de dados. Também foram incluídas as pacientes sem histórico de lesões de alto grau de colo uterino e com seguimento do tratamento.

Não foram incluídas as pacientes com histórico prévio de alterações citológicas de alto grau e as pacientes consideradas como perda de seguimento (última consulta há mais de 1 ano).

Foram excluídas as pacientes que possuíam dados incompletos no prontuário.

A amostra foi dividida em dois grupos: pacientes que utilizaram estriol tópico vaginal e pacientes que não utilizaram estriol tópico vaginal.

Foi considerado o grupo com uso de estriol: as pacientes que utilizaram estriol creme 1mg/g, pelo menos 1 vez por semana durante 30 dias, mesmo de maneira irregular.

Já o segundo grupo foi composto pelas pacientes que não fizeram uso do estriol tópico em nenhum momento anterior ao seguimento. A opção de não realizar o tratamento recomendado se deu por motivos pessoais, o que não interferiu no estudo ou na configuração do grupo.

A apresentação do estriol creme utilizada na pesquisa, é disponibilizada na rede pública de saúde, sendo acessível a todas pacientes de maneira gratuita.

O tratamento da atrofia por meio do estriol creme é comumente utilizado em pacientes com sintomas relacionados à atrofia urogenital, sendo de primeira linha e recomendado a todas as pacientes.

4.4 COLETA DE DADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foram analisadas as variáveis: idade, tempo de menopausa, número de gestações, paridade, menarca, sexarca, escolaridade, tabagismo, método contraceptivo, uso de terapia hormonal sistêmica, resultados de exames citológicos, colposcópicos e histopatológicos de seguimento semestral. Os dados foram coletados de forma manual, transcritos e armazenados em um banco de dados no programa Microsoft Excel (2016).

A análise de dados foi realizada por meio do software IBM-SPSS versão 21.0. As variáveis quantitativas foram apresentadas por médias e desvio-padrão e as qualitativas pelas frequências absolutas e relativas. Uma vez confirmada a normalidade da distribuição das características clínicas estudadas por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov nas variáveis contínuas, foi aplicado o teste T, para as variáveis quantitativas, e o teste Qui-quadrado, para as qualitativas, exceto quando a frequência foi menor do que 5. Nesse caso, aplicou-se o teste de Fisher. Nos casos em que a normalidade foi recusada, foi utilizado o teste de Mann-Whitney. Foram construídos modelos de regressão logística multivariada para avaliar os diferentes

desfechos de tratamento e foram calculadas as razões de chance a partir de tabelas para ajustar os vieses de confundimento. Para todos os testes, foi considerado o nível de significância de $p < 0,05$.

Foram considerados os fatores de ajuste: idade, tempo de menopausa, TRH sistêmico e tabagismo.

4.5 ASPECTOS ÉTICOS

O presente estudo teve início após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa, seguiu em seu desenvolvimento os requisitos da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde (BRASIL, 2012) que regulamenta a pesquisa envolvendo seres humanos.

Foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade da Região de Joinville – Univille, cujo CAAE é 7433.1317.6.0000.5366, parecer 2.290.005, datado de 21 de setembro de 2017 (conforme se vê no Anexo A).

O HRHDS aceitou a pesquisa e sua Carta de Anuência referente à Instituição coparticipante do estudo encontra-se no Anexo B. Enquadrou-se dispensa do TCLE (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido).

Todas as informações coletadas ficaram sob a responsabilidade do pesquisador para serem utilizadas na elaboração de produção científica.

A pesquisadora não apresenta conflito de interesses.

5 RESULTADOS

5.1 ARTIGO

IMPACTO DA ESTROGENIZAÇÃO VAGINAL NO SEGUIMENTO DE CITOLOGIA ONCÓTICA TIPO ASC-H NA PÓS-MENOPAUSA

(IMPACT ON VAGINAL ESTROGENIZATION IN THE FOLLOW-UP OF ONCOTIC
CYTOLOGY ASC-H TYPE IN POST-MENOPAUSE)

Natacha Machado de Araújo¹, Jean Carl Silva², Larissa Maria Moreira³, Nayme Hechem Monfredini³

¹ Mestranda em Saúde e Meio Ambiente da Universidade da Região de Joinville (Univille), Joinville, Santa Catarina, Brasil

² Departamento de Medicina da Universidade da Região de Joinville (Univille), Joinville, Santa Catarina, Brasil

³ Estudante de Medicina da Universidade da Região de Joinville (Univille), Joinville, Santa Catarina, Brasil

Trabalho desenvolvido no Hospital Regional Hans Dieter Schmidt, no Ambulatório de Patologia do Trato Genital Inferior, Joinville, Santa Catarina, Brasil.

Endereço: Rua Xavier Arp, s/n. Boa Vista, Joinville/SC. CEP: 89227-680

Dados para correspondência:

Natacha Machado de Araújo

Rua Marechal Deodoro, n. 84.

Bairro América, Joinville/SC, CEP: 89204-030

Telefone: (47) 3028-0402 / (47) 99109-0459

E-mail: natachamachado08@hotmail.com

RESUMO

Objetivos: avaliar o impacto da estrogenização tópica vaginal no seguimento de citologia oncótica tipo ASC-H na pós-menopausa.

Métodos: O estudo foi do tipo caso-controle e foram sujeitos do estudo mulheres em menopausa com diagnóstico de ASC-H, divididas em 2 grupos, com e sem uso de estrogênio tópico vaginal (GE e GNE, respectivamente). Para avaliar os diferentes desfechos de tratamento, foi calculada a razão de chance a partir de tabelas de contingência e construídas com variação robusta para ajustar os vieses de confundimento. Para todos os testes foi considerado o nível de significância de $p < 0,05$.

Resultados: Os prontuários de 128 pacientes foram analisados, sendo 36 casos (27%) de pacientes do GNE e 92 casos (72%), do GE. Observou-se que houve aumento do número de diagnósticos de ASC-H no GNE (77,8% vs 12%, com $p = 0,001$) em relação ao GE. A adequação da colposcopia foi de grande relevância, havendo aproximadamente 68 vezes menos colposcopias inadequadas (IC 95% 15,607 – 296,482) no GE. A diminuição do número de colposcopias e de procedimentos de Cirurgia de Alta Frequência (CAF) foi relevante no GE, evidenciando redução em 21 vezes (IC 95% 3,305 – 128,932), e 12,5 vezes (IC 95% 4,661 – 33,740), respectivamente.

Conclusão: Houve diminuição do número de colposcopias, em virtude da melhora da adequação ao exame, não houve alteração do número de biópsias e houve diminuição do número de CAFs, no grupo que utilizou o estriol tópico vaginal durante o seguimento de ASC-H na população estudada.

Palavras-chave: Estriol; Menopausa; Lesões Intraepiteliais Escamosas Cervicais; Células Escamosas Atípicas do Colo do Útero

ABSTRACT

Objective: To evaluate the impact of topical vaginal estrogenization on the follow-up of ASC-H oncocytic cytology and the correction of genital trophism in postmenopausal patients.

Study design: The study was a case-control type and the study subjects were menopausal women, divided into 2 groups, with and without vaginal topical estrogen (GE and GNE, respectively). To evaluate the different treatment outcomes, the odds ratio was calculated from contingency tables and constructed with robust variation to adjust the confounding bias. For all tests, the significance level of $p < 0.05$ was considered.

Results: The medical records of 128 patients were analyzed, being 36 cases (27%) of GNE patients and 92 cases (72%) of GE. It was observed that there was an increase in the number of ASC-H diagnoses in GNE (77.8% vs 12%, $p = 0.001$) in relation to GE. The adequacy of colposcopy was of great relevance, with approximately 68 times fewer inadequate colposcopies (IC 95% 15,607 - 296,482) in GE. The decrease in the number of procedures of High Frequency Surgery (CAF) and of colposcopies was relevant in GE, evidencing reduction in 12.5 times (IC 95% 4,661 - 33,740) and in 21 times (IC 95% 3,305 - 128,932), respectively.

Conclusion: There was a decrease in the number of colposcopies, based on the improvement in the adequacy of colposcopy, there was no change in the number of biopsies and there was a decrease in the number of CAFs in the group that used topical vaginal estriol during the follow-up of ASC-H in the population studied.

Key-words: Estriol; Menopause; Squamous Intraepithelial Lesions of the Cervix; Atypical Squamous Cells of the Cervix.

INTRODUÇÃO

Estima-se que o câncer do colo do útero, atualmente, acomete cerca de um milhão de mulheres em todo o mundo. Em 2012, foram diagnosticados 528.000 novos casos de câncer do colo do útero e 266.000 mulheres morreram por causa dessa doença, sendo a sua maioria de países de baixa e média renda¹.

O teste de esfregaço de Papanicolau consiste em uma técnica simples e barata, comumente utilizada para a triagem de câncer cervical e lesões pré-invasivas do colo uterino, utilizando a técnica de citologia para diagnóstico. Associando-se a

citologia a outras técnicas para o rastreio de lesões de colo uterino, houve grande diminuição das mortes por câncer cervical, pois há a detecção de lesões na fase pré-invasiva².

Atualmente, o Sistema Bethesda de classificação considera, além de lesões de alto e baixo graus pela citologia, a denominação ASC-H (Células escamosas Atípicas de Significado Indeterminado, não podendo excluir Lesão Intra-epitelial de Alto Grau), a qual ocorre quando há uma divisão celular atípica de células do tipo escamosa, denotando significado indeterminado para a lesão³.

Uma vez que o encaminhamento de pacientes para a colposcopia e biópsia de colo uterino pode sobrecarregar o sistema de saúde se não for criterioso, o Ministério da Saúde e o Instituto Nacional do Câncer (INCA) recomendam que sejam realizadas colposcopias a todas as pacientes com citologia de ASC-H, independentemente de sua idade⁴. Assim, de acordo com a recomendação, a identificação de lesões que realmente necessitam serem abordadas evita a utilização de tratamentos agressivos desnecessários e tratamento de lesões em estágio inicial de evolução⁵.

Sabe-se que o estrogênio é um hormônio esteroide, que está diretamente ligado a diversas funções orgânicas como diferenciação sexual, crescimento, metabolismo e atividade sexual. Na mulher na pré-menopausa, a principal fonte de estrogênio é a produção ovariana, onde há conversão de androgênios, provenientes das células da teca, em estrogênios, nas células da granulosa, pela enzima aromatase. Na mulher pós-menopausa, a principal fonte de estrogênio é extra-gonadal, sendo o tecido adiposo o principal responsável por sua produção. No entanto, esta produção se dá em quantidade e qualidade inferiores às experimentadas na pré-menopausa²².

Fazem parte do ciclo reprodutivo da mulher as fases do climatério e da menopausa. O climatério antecede a menopausa e marca a transição das fases reprodutora e não-reprodutora⁶ em que há alterações hormonais, alterações vaginais e cessação da menstruação⁷. Já a menopausa caracteriza-se por interrupção dos ciclos menstruais por período superior a um ano⁸ e ocorre por volta dos 45 e 55 anos de vida⁹. Nestes períodos, pela queda dos níveis hormonais do estriol endógeno, sintomas como atrofia vaginal, perda de urina aos esforços, disúria, noctúria, urgência miccional, sensação de esvaziamento vesical incompleto e quadros de infecções urinárias de repetição¹⁰ podem ocorrer, causando grande desconforto para a mulher.

Além disso, a atrofia vaginal pode confundir o diagnóstico de lesões de colo uterino no exame citológico pela dificuldade da coleta, contribuindo para o aumento de resultados falso-positivos¹¹.

Dessa forma, a terapia com estriol tópico vaginal em mulheres pós-menopausa se mostrou eficiente na atenuação dos sintomas ligados à atrofia vaginal¹², a correção deste trofismo alterado pode melhorar a qualidade dos exames citológicos de mulheres na menopausa.

Assim, o presente trabalho buscou avaliar o impacto da estrogenização vaginal no seguimento de citologia oncótica tipo ASC-H (Atipia de Células Escamosas de Significado Indeterminado não podendo excluir Lesão de Alto Grau) em pacientes menopausadas atendidas pelo serviço especializado em Patologia do Trato Genital.

MÉTODOS

O presente estudo foi delimitado em forma de caso-controle a partir da avaliação de prontuários do serviço de Patologia do Trato Genital Inferior (PTGI) do Hospital Regional Hans Dieter Schmidt de Joinville (HRHDS) – Santa Catarina, Brasil.

O estudo foi realizado com pacientes atendidas no período de fevereiro de 2013 a julho de 2017, encaminhadas pela rede básica de saúde, por alteração citológica, ao serviço de PTGI do hospital. O HRHDS é uma instituição pertencente à rede pública de saúde e possui o serviço especializado em PTGI, oferecendo atendimento ambulatorial e cirúrgico.

Foram incluídas no estudo todas as pacientes pós-menopáusicas encaminhadas pela rede pública de saúde ao serviço de PTGI do HRHDS com diagnóstico citológico de ASC-H que apresentavam características de atrofia urogenital e estavam cadastradas em seu banco de dados. Não foram incluídas as pacientes com histórico prévio de alterações citológicas de alto grau e as pacientes consideradas como perda de seguimento (última consulta há mais de 1 ano).

Foram excluídas as pacientes que possuíam dados incompletos no prontuário.

A amostra foi dividida em dois grupos: pacientes que utilizaram estriol tópico vaginal e pacientes que não utilizaram estriol tópico vaginal.

Foi considerado o grupo com uso de estriol: as pacientes que utilizaram estriol creme 1mg/g, pelo menos 1 vez por semana durante 30 dias, mesmo de maneira irregular.

Já o segundo grupo foi composto pelas pacientes que não fizeram uso do estriol tópico vaginal em nenhum momento anterior ao seguimento, sendo que a opção de não realizar o tratamento recomendado foi feita por motivos pessoais que não interferiram no estudo. A apresentação do estriol creme utilizada na pesquisa está disponível na rede pública de saúde, sendo acessível a todas as pacientes de maneira gratuita.

Foram analisadas as variáveis: idade, tempo de menopausa, número de gestações, paridade, menarca, sexarca, escolaridade, tabagismo, método contraceptivo, uso de terapia hormonal sistêmica, resultados de exames citológicos, colposcópicos e histopatológicos de seguimento semestral. Os dados foram coletados de forma manual, transcritos e armazenados em um banco de dados no programa Microsoft Excel (2016).

A análise de dados foi realizada pelo software IBM-SPSS versão 21.0. As variáveis quantitativas foram apresentadas pelas médias e desvio-padrão e as qualitativas pelas frequências absolutas e relativas. Uma vez confirmada a normalidade da distribuição das características clínicas estudadas por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov nas variáveis contínuas, foi aplicado o teste T, para as variáveis quantitativas e o teste Qui-quadrado, para as qualitativas, exceto quando a frequência foi menor do que 5. Nesse caso, aplicou-se o teste de Fisher. Nos casos em que a normalidade foi recusada, foi utilizado o teste de Mann-Whitney. Foram construídos modelos de regressão logística multivariada para avaliar os diferentes desfechos de tratamento e foram calculadas as razões de chance a partir de tabelas para ajustar os vieses de confundimento. Para todos os testes, foi considerado o nível de significância de $p < 0,05$.

Foram considerados os fatores de ajuste: idade, tempo de menopausa, TRH sistêmico e tabagismo.

RESULTADOS

Do total de 128 pacientes, 92 (72%) utilizaram e 36 (28%) das pacientes não utilizaram o estriol tópico vaginal.

A comparação destes dois grupos mostrou não haver diferença estatisticamente significativa em relação à idade, número de gestações, tempo de menopausa, idade da menarca, idade da sexarca, tabagismo e nível de escolaridade.

O grupo de mulheres que utilizou estriol tópico vaginal fez mais uso de terapia de reposição hormonal sistêmica previamente do que as mulheres que não utilizaram estriol tópico vaginal ($p=0,005$) conforme a Tabela 1.

Tabela 1: Perfil epidemiológico das pacientes estudadas

	COM ESTRIOL n=92	SEM ESTRIOL n=36	Valor de P
Idade (em anos) (DP)	61,4 ± 8,2	58,6 ± 6,7	0,081*
Número de Gestações (DP)	3,5 ± 2,1	3,25 ± 1,4	0,852**
Tempo de Menopausa (em meses) (DP)	128,2 ± 93,6	96,5 ± 75,1	0,075**
Menarca (média de idade) (DP)	12,9 ± 1,6	12,9 ± 1,7	0,878**
Sexarca (média de idade) (DP)	16,4 ± 2,4	16,6 ± 2,2	0,282**
TRH sistêmico (N; %)	45 (49,5)	8 (22,2)	0,005***
Tabagismo (N; %)	24 (26,1)	12 (33,3)	0,412***
Escolaridade (N; %)			0,562***
Alfabetizada	6 (6,5)	1 (2,7)	
Não-alfabetizada	9 (9,8)	3 (8,3)	
1º grau incompleto	45 (48,9)	13 (36,1)	
1º grau completo	21 (22,8)	12 (33,3)	
2º grau incompleto	5 (5,4)	1 (2,7)	
2º grau completo	0	3 (8,3)	
Superior incompleto	5 (5,4)	3 (8,3)	
Superior completo	1 (1,1)	0 (0)	

*Teste T ** Mann-Whitney ***Teste Qui-Quadrado

O GE apresentou menor quantidade de casos de ASC-H e mostrou não haver diferença estatística em relação à citologia (LIEBG e LIEAG), biópsia (normal, alterações inespecíficas/reacionais, LIEBG e LIEAG) conforme a Tabela 2.

Tabela 2: Seguimento ambulatorial semestral pós-diagnóstico de ASC-H com o uso de estriol tópico vaginal e sem o uso de estriol tópico vaginal

	Estriol vaginal (Sim) N=92 (%)	Estriol vaginal (Não) N=36 (%)	Valor de <i>P</i>
Citologia			
Normal	37 (40,2)	3 (8,3)	0,000*
ASCUS	29 (31,5)	1 (2,8)	0,000*
ASC-H	11 (12,0)	28 (77,8)	0,001**
LIEBG	0 (0)	1 (2,8)	0,283*
LIEAG	15 (16,3)	3 (8,3)	0,396*
Colposcopia			
Não necessitou	12 (13,0)	2 (5,6)	0,347*
Adequada	66 (71,1)	3 (8,3)	0,000*
Inadequada	14 (15,2)	31 (86,1)	0,000**
Biópsia			
Não realizou	68 (73,9)	30 (83,3)	0,258**
Normal	0 (0)	2 (5,6)	0,078*
Alterações inespecíficas/reacionais	7 (7,6)	1 (2,8)	0,440*
LIEBG	1 (1,1)	1 (2,8)	0,485*
LIEAG	16 (17,4)	2 (5,6)	0,097*
CAF			
Não realizou	73 (79,3)	8 (22,9)	0,000**
Normal	0 (0)	17 (48,6)	0,000*
Baixo Grau	0 (0)	4 (11,4)	0,006*
Alto Grau	16 (17,4)	5 (14,3)	0,793*
Carcinoma	3 (3,3)	2 (2,9)	1,000*

*Teste Exato de Fisher ** Teste Qui-quadrado.

Em relação à colposcopia, o uso do estriol tópico vaginal diminuiu o número de colposcopias em 13 vezes e, com fatores de ajuste, em 21 vezes. Também houve maior adequação à colposcopia no grupo que utilizou o estriol tópico vaginal em relação ao grupo que não utilizou, como mostra a Tabela 3.

Tabela 3: Necessidade de colposcopia no grupo de pacientes que utilizaram estriol vaginal e no grupo de pacientes que não utilizaram estriol vaginal

	N		Bruto			Ajustado		
	Sem Estriol	Com Estriol	P	RC	IC95%	Valor de P	RC	IC95%
Não necessitou	2	12	0,014	13,286	2,617-67,440	0,001	20,644	3,305-128,932
Adequada	3	66	0,000	48,714	13,040-181,985	0,000	68,024	15,607-296,482
Não adequada	31	14	0,000	0,029	0,010-0,087	0,000	0,020	0,006-0,072

Notas: Fatores de ajuste: idade, tempo de menopausa, TRH sistêmico e tabagismo. RC = Razão de Chance.

Em relação à biópsia, não houve diferença significativa em número de procedimentos para valores brutos e ajustados na comparação dos dois grupos do estudo.

Já para o número de Cirurgias de Alta Frequência (CAF), houve menores chances de realização do procedimento invasivo nas pacientes do grupo que utilizou o estriol tópico vaginal, conforme Tabela 4.

Tabela 4: Necessidade de biópsia e CAF em pacientes que utilizaram estriol vaginal e em pacientes que não utilizaram estriol vaginal

	N		Bruto			Ajustado		
	Sem Estriol	Com Estriol	Valor de P	RC	IC95%	Valor de P	RC	IC95%
Não fez Biopsia	30	68	0,006	0,002	0,567-1,529	0,097	0,401	0,136-1,181
Não fez CAF	8	73	0,000	11,526	4,650-28,569	0,000	12,540	4,661-33,740

Notas: Fatores de ajuste: idade, tempo de menopausa, TRH sistêmico e tabagismo. RC = Razão de Chance

DISCUSSÃO

Na prática clínica, ginecologistas observam que a atrofia pode prejudicar na coleta de material citológico, tendo em vista a dificuldade para inserir o espécule e

adequada visualização da JEC e colo uterino. No entanto, não existem estudos que comprovem a relação entre tais achados, sendo fundamental compreender que há uma lacuna na literatura acerca do assunto.

O presente estudo permitiu avaliar a correção do trofismo vaginal por meio do uso de estriol tópico vaginal em mulheres menopausadas. Os dados permitiram observar que não houve melhora apenas para os diagnósticos de ASC-H, mas também para a diminuição do número de procedimentos invasivos como Cirurgia de Alta Frequência (CAF) e colposcopias. Além disso, a maior adequação da colposcopia foi de grande relevância, mostrando que há menor chance de não adequação quando as pacientes fazem uso do estriol tópico vaginal pelo menos uma vez antes do exame.

Mello e Aguiar¹³ ressaltaram as mudanças de classificação relacionadas à citologia de colo uterino no decorrer da história da patologia ginecológica. Essa constatação é fundamental para que se conclua que, de fato, a inserção dos termos ASC-H e ASCUS referentes a atipias escamosas de significado indeterminado fazem parte de uma recente ciência patológica ginecológica.

O estudo de Sherman, Solomon e Schiffman¹⁴ mostrou que 12% das mulheres que apresentavam ASCUS possuíam Lesão Intra-epitelial Escamosa de Alto Grau (LIEAG), o que também ficou evidente no presente estudo com dados semelhantes, apresentando a importância de LIEAG no desenvolvimento de câncer de colo uterino.

Siddiqui, Cohen e Nassar¹⁵, em estudo com amostra de 100 pacientes com o diagnóstico de ASC-H, concluíram que é necessária a atualização do teste diagnóstico, haja vista a quantidade de falsos positivos, o que não reflete a verdadeira presença da doença. O presente estudo mostrou resultados semelhantes em relação a falsos-positivos. A correção do trofismo vaginal reduz a quantidade de diagnósticos ASC-H, sendo que estes seriam considerados resultados positivos sem o uso da terapia tópica vaginal.

O estudo da razão de chance identificou como fator protetivo o uso do estriol tópico vaginal para evitar exames invasivos desnecessários e, ainda, exames citológicos e colposcópicos com diagnóstico falso positivo. Quanto à colposcopia, com os fatores de ajuste de razão de chance, foi possível perceber que havia aproximadamente 21 vezes menor chance de realização de colposcopia em pacientes que utilizaram estriol tópico vaginal em comparação com as pacientes que não utilizaram.

Assim, confirma-se a influência que o hipoestrogenismo tem sobre a atrofia vaginal. Nilsson et al.¹⁶ afirmam que a queda dos níveis de estriol altera a análise citológica do epitélio, a qual demonstra menor número de células superficiais e aumento das camadas basal e parabasal. Em revisão sistemática, Lethaby et al.¹⁷ afirmaram que a modalidade de terapia em questão é muito eficaz no tratamento dos sintomas da atrofia vaginal, demonstrando pouca diferença dentre as preparações com creme, anel vaginal e comprimidos vaginais, superando métodos de terapia de reposição hormonal por via oral.

Quanto à adequação da colposcopia, os resultados mostraram que as pacientes que utilizaram o estriol tópico vaginal tiveram aproximadamente 68 vezes menos chance de não apresentar a adequação no exame do que as pacientes que não utilizaram. Uma vez que a atrofia vaginal é causa de colposcopia insatisfatória ou inadequada, segundo o Manual de Orientação do Trato Genital Inferior da FEBRASGO¹⁸, a reconstituição da arquitetura celular e do epitélio cervical se faz fundamental, possibilitando um exame fidedigno e um rastreamento adequado de possíveis lesões cervicais.

Quanto ao fator biópsia, os dados demonstraram que não houve maior chance em valores brutos e ajustados de realização de biópsia entre as pacientes que utilizaram o estriol tópico vaginal em comparação com as pacientes que não o utilizaram. O estriol, embora não interfira na presença da lesão, ajuda a elucidar os casos de falsos positivos de ASC-H. A partir do momento em que há lesão de colo uterino evidente, a atrofia do epitélio vaginal não interfere na realização da biópsia, pois a causa da lesão deve ser esclarecida por este método para a continuidade do tratamento. Segundo Winer et al.¹⁹ e Schiffman et al.²⁰, o exame padrão-ouro para diagnóstico e diferenciação de lesões cervicais é a biópsia direta da área afetada, que pode ser acompanhada da visualização na colposcopia.

Em relação aos números de Cirurgia de Alta Frequência (CAF), foi possível perceber que houve decréscimo nas chances de realização do procedimento invasivo para as pacientes que utilizaram o estriol tópico vaginal em comparação com as pacientes que não o utilizaram. Houve ajuste do valor bruto para os fatores: idade, tempo de menopausa, TRH sistêmico e tabagismo e se evidenciou que houve aproximadamente 12,5 vezes (valor ajustado) menos chance de realização de CAF nas pacientes que utilizaram o estriol tópico em relação as que não o utilizaram.

O que se pode observar atualmente é um aumento na indicação de CAF por discrepância citocolposcópica, ou seja, o exame citológico mostra um resultado e a colposcopia mostra outro e, portanto, o procedimento invasivo é adotado com fins elucidativos.

No presente trabalho, a diminuição de CAFs ocorreu pela diminuição dos casos de discrepância citocolposcópica, uma vez que a estrogenização tópica melhorou a identificação correta na citologia de lesões em seus estágios reais. Segundo a OMS²¹, há indicação para a realização da CAF nas pacientes em que a JEC não é visível, e se houver suspeita de lesão endocervical como nos casos de discrepância citocolposcópica, curetagem do canal endocervical positiva e colposcopia insatisfatória. Uma vez que se observou melhora na adequação da colpocitologia após a terapia tópica vaginal e diminuição da discrepância citocolposcópica, a diminuição na indicação de CAFs adotada corrobora com a conduta de indicação do procedimento invasivo supracitada.

Oliveira et al(2018)⁴ afirmaram que o encaminhamento excessivo de pacientes para a colposcopia e biópsia pode sobrecarregar o sistema de saúde. Levando em consideração que os subsídios no Brasil, um país em desenvolvimento, são escassos, vale considerar a possibilidade de novo protocolo no seguimento de pacientes pós-menopausa com citologia ASC-H. Esse protocolo visaria diminuir gastos desnecessários, comorbidades cirúrgicas e aumentar a agilidade no serviço secundário. Para tanto, há necessidade de um estudo prospectivo, no formato de ensaio clínico randomizado, a fim de respaldar tal afirmação. Assim, nota-se a relevância científica deste estudo e como ele pode ser precursor para demais trabalhos e possíveis modificações de conduta clínica no futuro.

LIMITES DO ESTUDO

Dentre os fatores que interferiram como limites do estudo, pode-se observar o baixo número de mulheres com critérios de inclusão coerentes e que participaram da pesquisa, a não uniformização da terapêutica e o fato de ter sido um estudo retrospectivo. No entanto, a escassez de referencial teórico acerca do tema sinaliza para as dificuldades encontradas pela pesquisadora na elaboração das etapas do trabalho, reafirmando assim uma área pouco explorada da ginecologia e que merece atenção da comunidade médico-científica.

CONCLUSÃO

Observou-se neste estudo que houve diminuição do número de colposcopias e melhora na adequação desta, não houve alteração do número de biópsias e houve diminuição do número de CAFs, no grupo que utilizou o estriol tópico vaginal durante o seguimento de ASC-H na população estudada.

REFERÊNCIAS

1. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Controle integral do câncer do colo do útero: guia de práticas essenciais. **Guia de práticas essenciais**, 2ª edição. EUA, 2016.
2. SIEGEL, R.; NAISHADHAM, D.; JEMAL, A.; et al. Cancer statistics, 2012. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 62, n. 1, p. 10–29, 2012. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.3322/caac.20138>. Acesso em 10 mar. 2019.
3. ALLI, P. M.; ALI, S. Z. Atypical squamous cells of undetermined significance - Rule out high-grade squamous intraepithelial lesion: Cytopathologic characteristics and clinical correlates. **Diagnostic Cytopathology**, v. 28, n. 6, p. 308–312, 2003.
4. OLIVEIRA, G. G. DE; et al. Management of Atypical Squamous Cell Cases : A Prospective Study of Women seen at a Private Health Service in Northeastern Brazil. **Revista Brasileira Ginecologia e Obstetrícia**, 2018, v. 40, n.3, p.121-126.
5. LIMA, M. I. D. M.; LODI, C. T. DA C.; MEIRA, H. R. DE C.; et al. Cervical atypical squamous cells : clinical management Resumo Abstract. **FEMINA**, v. 40, n. 1, p. 37–42, 2012.
6. COPELAND, L. J. **Tratado de Ginecologia**. 1ª edição, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1996.
7. LUCA, L. A. Climatério: mitos e verdades. **Ars curandi, A Revista da Clínica Médica**, v.8, n.27, p. 80–84, 1994.
8. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual de Atenção a Mulher no Climatério e Menopausa**. Brasil, 2008.
9. FREITAS, K. M. DE; VASCONCELOS SILVA, Â. R. DE; SILVA, R. M. DA. Mulheres vivenciando o climatério. **Acta Scientiarum - Health Sciences**, v. 26, n. 1, p. 121–128, 2004.
10. GIRÃO, M. J. B. C.; SARTORI, M. G. F. Alterações do trato urinário inferior. **Ginecologia endócrina**. 1ª edição ed. São Paulo: Editora Atheneu, 1995.

11. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Diretrizes Brasileiras para o rastreamento do câncer de colo do útero**. Brasil, 2016.
12. CAVADAS, L. F. et al. Abordagem da menopausa nos Cuidados de Saúde Primários. **Acta Med Port**, 2010, v.23, n.2, p.227-236.
13. MELLO, E. S.; AGUIAR, F. N. Rastreamento do câncer de colo uterino: desafios e recomendações. **Revista Onco&**, ano 2, n. 10, p. 30–35, 2012.
14. SHERMAN, M. E.; SOLOMON, D.; SCHIFFMAN, M. Qualification of ASCUS: A comparison of equivocal LSIL and equivocal HSIL cervical cytology in the ASCUS LSIL Triage study. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 116, n. 3, p. 386–394, 2001.
15. SIDDIQUI, M. T.; COHEN, C.; NASSAR, A. Detecting High-Grade Cervical Disease on ASC-H Cytology. **American Journal of Clinical Pathology**, 2008, v. 130, p.765-770.
16. NILSSON. K, et al. The vaginal epithelium in the postmenopause- cytology, histology and pH as methods of assesment. *Maturitas*, v. 21, n. 1, Jan, p. 51-6, 1995.
17. LETHABY A, AYELEKE RO, ROBERTS H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 2016.
18. FEBRASGO - Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. **Manual de Orientação do Trato Genital Inferior: Colposcopia normal e alterada**. 2010. Disponível em: https://www.febrasgo.org.br/images/arquivos/manuais/Manual_de_Patologia_do_Trato_Genital_Inferior/Manual-PTGI-Cap-01-Colposcopia.pdf Acesso em 10 mar. 2019.
19. WINER, R. L., KIVIAT, N. B., HUGHES, J. P., ADAM, D. E., LEE, S. KUYPERS, J. M., KOUTSKY, L. A. Development and Duration of HPV Lesions. **Journal of Infectious Diseases**. 2005; 191: 731-738.
20. SCHIFFMAN M, CASTLE PE, JERONIMO J, RODRIGUEZ AC, WACHOLDER S. Human papillomavirus and cervical cancer. **Lancet**. 2007;370(9590):890-907
21. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Colposcopia e tratamento da neoplasia intra-epitelial cervical: Manual para principiantes**. Washington, D.C. 2004.
22. BERNE, R. M.; Levy, M.; Koeppen, B. M.; Stanton, B. A. **Fisiologia**. Tradução de Physiology, 5th ed. Tradutores Nephthali Segal et. Al. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004, p. 105-121.

REFERÊNCIAS

- ALLI, P. M.; ALI, S. Z. Atypical squamous cells of undetermined significance - Rule out high-grade squamous intraepithelial lesion: Cytopathologic characteristics and clinical correlates. **Diagnostic Cytopathology**, v. 28, n. 6, p. 308–312, 2003.
- AMARAL, M. S.; GONÇALVES, A. G.; SILVEIRA, L. C. G. Prevention of Cervical Cancer: the Performance of the Nurse. **Revista Científica Facmais**, v. 8, n. 1, p. 2238–8427, 2017.
- BARACAT, E. C. et al. **Climatério: Manual de Orientação**. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia(FEBRASGO), p. 1–101, 2004.
- BECKER, D. et al. Depressed mood through women's reproductive cycle: correlation to mood at menopause. **Climateric**, v. 10, p. 46–50, 2007.
- BERNE, R. M.; Levy, M.; Koeppen, B. M.; Stanton, B. A. **Fisiologia**. Tradução de Physiology, 5th ed. Tradutores Nephthali Segal et. Al. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004, p. 105-121.
- BRONSTEIN, M. D. Climatério: o papel do endocrinologista. **Ars curandi, A Revista da Clínica Médica**, v.8, n.27, p. 85–90, 1994.
- CAIXETA, R. C. A. **Associação entre papilomavírus humano, vaginose bacteriana e inflamação cervical e a detecção de anormalidades no exame citológico de adolescentes e mulheres jovens**. 2014. Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical e Saúde Pública com área de concentração em Microbiologia), Universidade Federal de Goiás, Goiânia.
- CAVADAS, L. F. et al. Abordagem da menopausa nos Cuidados de Saúde Primários. **Acta Med Port**, 2010, v.23, n.2, p.227-236.
- COLLINS, A.; LANDGREN, B. M. Longitudinal research on the menopause-methodological challenges. **Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica**, v. 81, p. 579–580, 2002.
- COPELAND, L. J. **Tratado de Ginecologia**. 1ª edição, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1996.
- FORBES, C.; JEPSON, R.; HIRSCH, P. Interventions target at women to encourage the uptake of cervical screening. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 3, 2002.
- FREITAS, K. M. DE; VASCONCELOS SILVA, Â. R. DE; SILVA, R. M. DA. Mulheres vivenciando o climatério. **Acta Scientiarum - Health Sciences**, v. 26, n. 1, p. 121–128, 2004.
- GIRÃO, M. J. B. C.; SARTORI, M. G. F. Alterações do trato urinário inferior **Ginecologia endócrina**. 1ª edição ed. São Paulo: Editora Atheneu, 1995.

LANA, V. **Ferramentas, práticas e saberes: a formação de uma rede institucional para a prevenção do câncer do colo do útero no Brasil, 1936-1970**. Tese (Doutorado em História das Ciências e da Saúde) - Casa de Oswaldo Cruz/Fiocruz, Rio de Janeiro, 2012.

LANA, V.; TEIXEIRA, L. A. A colposcopia no diagnóstico precoce do câncer The North American experience. **Revista Brasileira de História da Ciência**, v. 8, n. 1, p. 39–50, 2015.

LIMA, D. N. O, et al. Diagnóstico citológico de ASCUS: sua importância na conduta clínica. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 38, n. 1, p.45-49, 2002.

LIMA, M. I. D. M., et al. Cervical atypical squamous cells: clinical management Resumo Abstract. **FEMINA**, v. 40, n. 1, p. 37–42, 2012.

LUCA, L. A. Climatério: mitos e verdades. **Ars curandi, A Revista da Clínica Médica**, v.8, n.27, p. 80–84, 1994.

MEDEIROS, S. F. DE; MAITELLI, A.; NINCE, A. P. B. Efeitos da terapia hormonal na menopausa sobre o sistema imune. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 29, n. 11, p. 2016–2019, 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032007001100008&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt>. Acesso 10 fev. 2019.

MELLO, E. S.; AGUIAR, F. N. Rastreamento do câncer de colo uterino: desafios e recomendações. **Revista Onco&**, ano 2, n. 10, p. 30–35, 2012.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Diretrizes Brasileiras para o rastreamento do câncer de colo do útero**. Brasil, 2016.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de ações Programáticas Estratégicas. **Manual de Atenção à Mulher no Climatério / Menopausa. Brasília, 2009**. (Série A. Normas e Manuais Técnicos Série Direitos Sexuais e Direitos Reprodutivos – Caderno, No. 9). Disponível em http://bvms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_atencao_mulher_climaterio.pdf. Acesso em: 03 de maio de 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Nomenclatura brasileira para laudos cervicais e condutas preconizadas: recomendações para profissionais de saúde** - Rio de Janeiro: INCA, 2006. 65 p.

NAI, G. A. et al. Presença de células da junção escamo-colunar em esfregaços cérvico-vaginais de mulheres acima de 40 anos. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 33, p. 2–6, 2011. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032011000300005&lang=pt> Acesso 10 fev. 2019.

NARCHI, N. Z.; FERNANDES, R. A. **Enfermagem e saúde da mulher**. Barueri (SP): Editora Manole, 2007.

OLIVEIRA, G. G. DE; et al. Management of Atypical Squamous Cell Cases : A Prospective Study of Women seen at a Private Health Service in Northeastern Brazil. **Revista Brasileira Ginecologia e Obstetrícia**, 2018, v. 40, n.3, p.121-126.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Controle integral do câncer do colo do útero: guia de práticas essenciais. **Guia de práticas essenciais**, 2ª edição. EUA, 2016.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Colposcopia e tratamento da neoplasia intra-epitelial cervical: Manual para principiantes**. Washington, D.C. 2004.

PARKIN, D. M.; BRAY, F. I.; DEVESA, S. S. Cancer burden in the year 2000. The global picture. **European Journal of Cancer**, v. 37, p. 4–66, 2001. Elsevier. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(01\)00267-2](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(01)00267-2)>. Acesso 10 fev. 2019.

RAMOS, E. **A importância do teste de captura híbrida 2 no acompanhamento de pacientes tratadas por lesão intra-epitelial cervical de alto grau**. Dissertação (Mestrado em Patologia Humana) - Fundação Oswaldo Cruz/Fiocruz, Salvador (BA), 2013.

RUSSOMANO, F.; MONTEIRO, A. C. S.; MOUSINHO, R. O. O diagnóstico citológico de células escamosas atípicas – uma avaliação crítica das recomendações diagnósticas. **Rev Bras Ginecol Obstet.**, 2008; v.30, n.11, p.573-82.

SANTOS, M. S.; MACÊDO, A. P. N.; LEITE, M. A. G. Percepção de usuárias de uma unidade de saúde da família acerca da prevenção do câncer do colo do útero. **Revista APS**, v. 13, n. 3, p. 310–319, 2010.

SCHIFFMAN M, et al. Human papillomavirus and cervical cancer. **Lancet**. 2007;370(9590), p. 890-907.

SHORT, M. Menopause, mood and management. **Climateric**, v. 6, n. 2, p. 33–36, 2003.

SIDDIQUI, M. T.; COHEN, C.; NASSAR, A. Detecting High-Grade Cervical Disease on ASC-H Cytology. **American Journal of Clinical Pathology**, 2008, v. 130, p.765-770.

SIEGEL, R., et al. Cancer statistics, 2012. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 62, n. 1, p. 10–29, 2012. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.3322/caac.20138>> Acesso 10 fev. 2019.

SIMÕES, R. D.; BARACAT, E. C. Climatério: Mitos e realidades in: **Saúde Sexual e Reprodutiva no Brasil: Dilemas e Desafios**, São Paulo: Hucitec, p. 366–384, 1999.

SUCKLING J, Lethaby A, Kennedy R. Local estrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 2003. Issue 4. Art. No.: CD001500. DOI: 10.1002/14651858.CD001500. Acesso em 03 de maio de 2019.

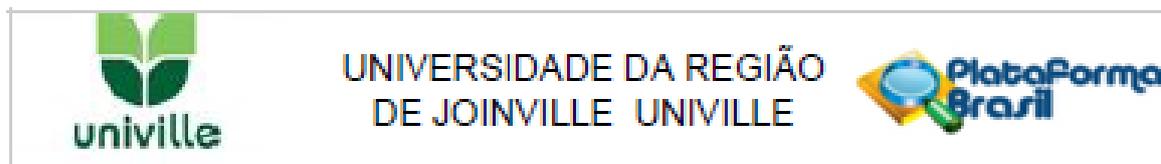
USHIMURA, N. S., et al. Avaliação da conduta conservadora na lesão intra-epitelial cervical de alto grau. **Revista de Saúde Pública**, v. 46, n. 3, p.466-471, 2012.

VAISMAN, S. **Mulheres e seus hormônios: Uma forma de retardar o envelhecimento**. Editora Mandacaru, 2001.

VALENÇA, C. N.; GERMANO, R. M. Women ' S Conceptions About Menopause and Climateric. **Revista da Rede de Enfermagem do Nordeste**, v. 11, n. 1, p. 161–171, 2010.

VALENÇA, C. N.; NASCIMENTO FILHO, J. M. DO; GERMANO, R. M. Mulher no Climatério: Reflexões sobre desejo sexual, beleza e feminilidade. **Saúde e Sociedade**, v. 19, n. 2, p. 273–285, 2010.

Anexo A



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo do perfil clínico e epidemiológico das pacientes do ambulatório de patologia do trato genital inferior do Hospital Regional Hans Dieter Schmidt de Joinville (SC)

Pesquisador: NATACHA MACHADO DE ARAUJO

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 74331317.6.0000.5366

Instituição Proponente: FUNDAÇÃO EDUCACIONAL DA REGIÃO DE JOINVILLE - UNIVILLE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.290.005

Apresentação do Projeto:

Conforme exposto no parecer consubstanciado nº 2.282.142.

Objetivo da Pesquisa:

Conforme exposto no parecer consubstanciado nº 2.282.142.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Conforme exposto no parecer consubstanciado nº 2.282.142.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Conforme exposto no parecer consubstanciado nº 2.282.142, no entanto, a pesquisadora inseriu a informação sobre os critérios de exclusão dos participantes, respondendo assim, o questionamento do CEP.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Conforme exposto no parecer consubstanciado nº 2.282.142, contudo, a folha de rosto da CONEP está de acordo com a Resolução 466/12 e complementares.

Recomendações:

Ao finalizar a pesquisa, o (a) pesquisador (a) responsável deve enviar ao Comitê de Ética, por meio do sistema Plataforma Brasil, o Relatório Final (modelo de documento na página do CEP no site da

Endereço: Rua Paulo Malchitzki, nº 10, Bloco B, Sala 117, campus Bom Retiro

Bairro: Zona Industrial

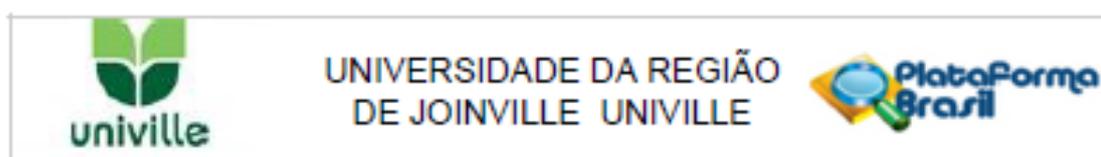
CEP: 89.219-710

UF: SC

Município: JOINVILLE

Telefone: (47)3461-9235

E-mail: comiteca@univille.br



Continuação do Parecer: 2.290.005

Univille Universidade).

Segundo a Resolução 466/12, no Item

XI- DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL

XI.2 - Cabe ao pesquisador:

d) Elaborar e apresentar o relatório final;

Modelo de relatório para download na página do CEP no site da Univille Universidade.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto "Estudo do perfil clínico e epidemiológico das pacientes do ambulatório de patologia do trato genital inferior do Hospital Regional Hans Dieter Schmidt de Joinville (SC)", de CAAE 74331317.6.0000.5366 teve sua(s) pendência(s) esclarecida(s) pelo(a) pesquisador(a) NATACHA MACHADO DE ARAUJO, de acordo com a Resolução CNS 466/12 e complementares, portanto, encontra-se APROVADO.

Informamos que após leitura do parecer, é imprescindível a leitura do item "O Parecer do CEP" na página do Comitê no site da Univille, pois os procedimentos seguintes, no que se refere ao enquadramento do protocolo, estão disponíveis na página. Segue o link de acesso <http://www.univille.edu.br/pt-BR/a-univille/proreitorias/prppg/setores/area-pesquisa/comite-etica-pesquisa/status-parecer/645062>

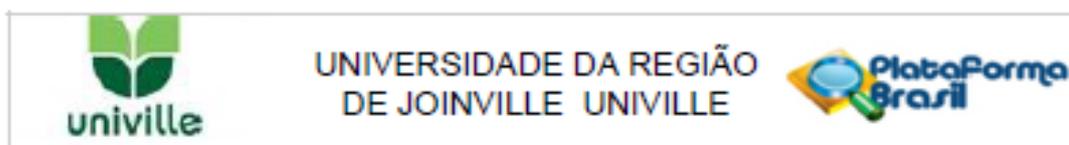
Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade da Região de Joinville - Univille, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 466/12, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_978167.pdf	18/09/2017 16:17:17		Aceito
Outros	carta_resposta_ok2.pdf	18/09/2017 16:15:54	NAYME HEICHEM MONFREDINI	Aceito

Endereço: Rua Paulo Matschitzki, nº 10, Bloco B, Sala 117, campus Bom Retiro
 Bairro: Zona Industrial CEP: 89.219-710
 UF: SC Município: JOINVILLE
 Telefone: (47)3461-9235 E-mail: comiteca@univille.br



Continuação do Parecer: 2.290.005

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	natacha_cep_2.pdf	18/09/2017 16:13:42	NAYME HECHEM MONFREDINI	Acelto
Folha de Rosto	folhaderosto2.pdf	18/09/2017 15:42:10	NATACHA MACHADO DE ARAÚJO	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	carta_pdf.pdf	18/08/2017 00:23:02	NAYME HECHEM MONFREDINI	Acelto

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

JOINVILLE, 21 de Setembro de 2017

Assinado por:

Marcia Luclane Lange Silveira
(Coordenador)

Anexo B

DECLARAÇÃO DE INSTITUIÇÃO CO-PARTICIPANTE

JOINVILLE, 14 DE AGOSTO DE 2017

Declaramos para os devidos fins que autorizamos a Dra. Natacha Machado de Araujo, docente e mestrande da Universidade da Região de Joinville – UNIVILLE, a realizar a pesquisa com o título “ Estudo do Perfil Clínico e Epidemiológico das Pacientes do Ambulatório de Patologia do Trato Genital Inferior do Hospital Regional Hans Dieter Schmidt .”

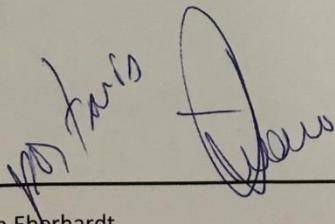
Cumpriremos o que determina a Resolução CNS 466/2012 e contribuiremos com a pesquisa mencionada sempre que necessário, fornecendo informações.

Sabemos que nossa instituição poderá a qualquer fase da pesquisa retirar esse consentimento. Também foi, pela pesquisadora acima mencionada, garantido o sigilo e assegurada a privacidade quanto aos dados confidenciais envolvidos na pesquisa.

Concordamos que os resultados desse estudo poderão ser apresentados por escrito ou oralmente em congressos e /ou revistas científicas, de maneira totalmente anônima.

Colocamo-nos à disposição para qualquer dúvida que se faça necessária.

Atenciosamente,



Diretora Tânia Maria Eberhardt

Instituição Hospital Regional Hans Dieter Schmidt

Dr. Edilson Álvaro Roma
Diretor Clínico HRHDS
Matr. 327 400-4-02
CRM 8085

HOSPITAL REGIONAL HANS DIETER SCHMIDT
RUA XAVIER ARF S/Nº - BOA VISTA
CEP 89227-680 - JOINVILLE - SC
CNPJ: 82.951.245/0024-55
FONE: (47) 3461-5500

AUTORIZAÇÃO

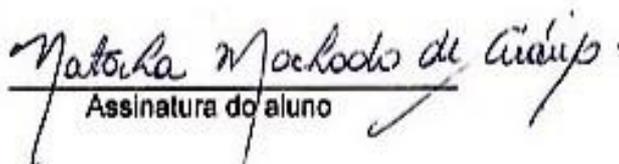
Nome do autor: **Natacha Machado de Araújo**

RG: 3497767-7897812 SSPGO

Título da Dissertação: **IMPACTO NA ESTROGENIZAÇÃO VAGINAL NO SEGUIMENTO DE CITOLOGIA ONCÓTICA TIPO ASC-H NA PÓS-MENOPAUSA**

Autorizo a Universidade da Região de Joinville – UNIVILLE, através da Biblioteca Universitária, disponibilizar cópias da dissertação de minha autoria.

Joinville, 14 de Junho de 2019.


Assinatura do aluno