



FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE - FPS
PROGRAMA INSTITUCIONAL DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA
PIC - FPS - 2024/2025

ARTHUR HENRIQUE CARVALHO DE ALMEIDA

**DISCORDÂNCIA ENTRE O RESULTADO HISTOPATOLÓGICO DA BIÓPSIA
DIRIGIDA POR COLPOSCOPIA E DA CIRURGIA DE ALTA FREQUÊNCIA NO
TRATAMENTO DAS LESÕES INTRAEPITELIAIS CERVICAIS DE ALTO GRAU:
UM ESTUDO TRANSVERSAL**

Recife

2025

ARTHUR HENRIQUE CARVALHO DE ALMEIDA

**DISCORDÂNCIA ENTRE O RESULTADO HISTOPATOLÓGICO DA BIÓPSIA
DIRIGIDA POR COLPOSCOPIA E DA CIRURGIA DE ALTA FREQUÊNCIA NO
TRATAMENTO DAS LESÕES INTRAEPITELIAIS CERVICAIS DE ALTO GRAU:
UM ESTUDO TRANSVERSAL**

Artigo apresentado enquanto relatório final ao
Programa Institucional de Iniciação Científica da
Faculdade Pernambucana de Saúde – FPS.

Linha de pesquisa: Saúde da mulher

Orientadora: Sandra de Andrade Heráclio

Coorientadoras: Telma Maria Lubambo Costa

Carmina Silva dos Santos

Recife

2025

PARTICIPANTES DA PESQUISA

Arthur Henrique Carvalho de Almeida

Acadêmico de Medicina do 8º período da Faculdade Pernambucana de Saúde - FPS

ORCID: 0009-0004-5813-093X

Carmina Silva dos Santos

Possui graduação em Enfermagem pela Fundação de Ensino Superior de Olinda (1996), mestrado em Saúde da Criança e do Adolescente pela Universidade Federal de Pernambuco (2004) e doutorado em Nutrição pela Universidade Federal de Pernambuco (2011). Na Universidade de Pernambuco (UPE), atua como enfermeira assistencial na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Centro Integrado de Saúde Amaury de Medeiros (CISAM) desde 2005. Na Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS), atua como docente da graduação em Enfermagem (desde 2006) e como docente permanente do Mestrado Profissional em Educação para o Ensino na Área de Saúde, coordenando o módulo Liderança, Organização e Gestão em Ensino. No Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), coordena o Programa de Residência em Enfermagem, coordena a Comissão de Residência Multiprofissional e em Área Profissional (COREMU) e é vice-coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos desta mesma Instituição.

ORCID: 0000-0002-0101-3546

Eugênio Alencar Muniz Filho

Acadêmico de Medicina do 8º período da Faculdade Pernambucana de Saúde - FPS

ORCID: 0009-0009-3341-1395

Júlia Nathaly Cavalcanti Mendes de Sales

Acadêmica de Medicina do 8º período da Faculdade Pernambucana de Saúde - FPS

ORCID: 0009-0001-6709-8407

Letícia Gomes Fonseca

Acadêmica de Medicina do 8º período da Faculdade Pernambucana de Saúde - FPS

ORCID: 0009-0002-7288-6798

Sarah Lapenda Pedrosa de Lucena da Fonseca

Acadêmica de Medicina do 8º período da Faculdade Pernambucana de Saúde - FPS

ORCID: 0009-0002-6094-4815

Sofia Cronemberger Tenório

Acadêmica de Medicina do 8º período da Faculdade Pernambucana de Saúde - FPS

ORCID: 0009-0002-1703-8913

Sandra de Andrade Heráclio

Possui graduação em Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas de Pernambuco UPE (1987), residência médica em Ginecologia e Obstetrícia pela Faculdade de Ciências Médicas de Pernambuco UPE (1991), mestrado (2010) e doutorado (2016) em Saúde Materno Infantil pelo Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira IMIP (2010). Tem Título de Especialista em Citopatologia pela Associação Médica Brasileira - AMB (2000) e Título de qualificação em patologia do trato genital inferior e colposcopia - AMB (2015). Atualmente é médica ginecologista lotada no Ambulatório da Mulher, no setor de Patologia do Trato Genital Inferior do IMIP e médica citopatologista da Secretaria de Saúde do Estado lotada no LACEN-PE. Atua na área de Saúde da Mulher, com ênfase em sua linha de pesquisa: HPV/câncer de colo uterino e canal anal. É preceptora da residência médica do IMIP e dos alunos do internato de medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde/IMIP.

ORCID: 0000-0003-0558-6111

Telma Maria Lubambo Costa

Possui graduação em Medicina pela Universidade Federal de Pernambuco (1989), título de Especialista em colposcopia pela Sociedade Brasileira de Patologia Cervical Uterina e Colposcopia da Bahia (1992). Curso de especialização em citopatologia ginecológica pela Universidade Federal de Pernambuco em 1999 a 2000. Mestre em saúde materno infantil pelo Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (2014). Atualmente é coordenadora do setor de colposcopia e patologia cervical do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira, médica colposcopista e citopatologista do mesmo instituto e médica colposcopista e citopatologista do Hospital Agamenon Magalhães (Secretaria de Saúde do Estado de Pernambuco).

ORCID: 0000-0002-2276-8112

RESUMO

Introdução: O câncer do colo do útero é um grave problema de saúde pública, responsável por elevadas taxas de incidência e mortalidade. A biópsia dirigida por colposcopia (BDC) é amplamente utilizada no diagnóstico das lesões intraepiteliais cervicais, mas apresenta acurácia limitada quando comparada à excisão da zona de transformação (EZT), obtida por cirurgia de alta frequência (CAF) ou conização a frio. A discordância entre esses métodos pode resultar em subdiagnóstico, com risco de omissão de lesões graves, ou sobre diagnóstico, com intervenções desnecessárias. **Objetivo:** Estimar a frequência de discordância diagnóstica entre a BDC e a EZT, bem como identificar fatores associados a essa discrepância. **Métodos:** Estudo transversal retrospectivo realizado no Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), Recife (PE), incluindo 210 mulheres submetidas a BDC seguidas de EZT entre 2019 e 2025. Foram coletadas variáveis sociodemográficas, clínicas, colposcópicas e histopatológicas. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do IMIP. **Resultados:** A discordância global foi de 26,2%, com subdiagnóstico em 8,6% e sobre diagnóstico em 17,6%. Os fatores associados de forma significativa foram: Índice de Reid ($p=0,016$), motivo do procedimento ($p<0,001$), acometimento glandular na EZT ($p=0,001$) e caráter curativo da cirurgia ($p=0,006$). Variáveis sociodemográficas, menopausa, zona de transformação e número de fragmentos biopsiados não se associaram à discordância. **Conclusões:** A BDC, embora essencial no diagnóstico inicial, apresenta limitações relevantes. A identificação dos fatores associados à discrepância reforça a necessidade de maior rigor técnico, padronização diagnóstica e ampliação do acesso a serviços especializados.

Palavras-chave: neoplasias do colo do útero; colposcopia; biópsia; eletrocirurgia; conização.

ABSTRACT

Introduction: Cervical cancer is a major public health problem, responsible for high incidence and mortality rates. Colposcopy-directed biopsy (CDB) is widely used in the diagnosis of cervical intraepithelial lesions, but it has limited accuracy when compared with transformation zone excision (TZE), obtained by loop electrosurgical excision procedure (LEEP) or cold knife conization. Discrepancy between these methods may result in underdiagnosis, with the risk of missing severe lesions, or overdiagnosis, leading to unnecessary interventions. **Objective:** To estimate the frequency of diagnostic discrepancy between CDB and TZE, as well as to identify factors associated with this discrepancy. **Methods:** A retrospective cross-sectional study was conducted at Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), Recife (PE), including 210 women who underwent CDB followed by TZE between 2019 and 2025. Sociodemographic, clinical, colposcopic, and histopathological variables were collected. The study was approved by the Research Ethics Committee of IMIP. **Results:** The overall discrepancy was 26.2%, with underdiagnosis in 8.6% and overdiagnosis in 17.6% of cases. Factors significantly associated with discrepancy were: Reid Colposcopic Index ($p=0.016$), reason for the procedure ($p<0.001$), glandular involvement in TZE ($p=0.001$), and curative intent of the surgery ($p=0.006$). Sociodemographic variables, menopausal status, type of transformation zone, and number of biopsy fragments were not associated with discrepancy. **Conclusions:** Although essential in initial diagnosis, CDB shows relevant limitations. The identification of factors associated with diagnostic discrepancy reinforces the need for greater technical rigor, diagnostic standardization, and expanded access to specialized services.

Keywords: uterine cervical neoplasms; colposcopy; biopsy; electrosurgery; conization.

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	9
LISTA DE TABELAS.....	10
INTRODUÇÃO	10
OBJETIVO	12
METODOLOGIA.....	12
RESULTADOS.....	14
DISCUSSÃO.....	18
CONCLUSÕES.....	22
REFERÊNCIAS.....	23

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

BDC - Biópsia Dirigida por Colposcopia

CAF - Cirurgia de Alta Frequência

EZT - Exérese da Zona de Transformação

CAM - Centro de Atenção à Mulher

CEP - Comitê de Ética em Pesquisa

ECC - Amostragem Endocervical (do inglês Endocervical Curettage ou Endocervical Canal)

FPS - Faculdade Pernambucana de Saúde

HPV - Papilomavírus Humano

HSIL - Lesão Escamosa Intraepitelial de Alto Grau (do inglês High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion)

IMIP - Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira

JEC - Junção Escamocolumnar

LAST - Terminologia Escamosa Anogenital Inferior (do inglês Lower Anogenital Squamous Terminology)

LIEAG - Lesão Intraepitelial Escamosa de Alto Grau

LIEBG - Lesão Intraepitelial Escamosa de Baixo Grau

LEEP - Procedimento de Excisão Eletrocirúrgica por Alça (do inglês Loop Electrosurgical Excision Procedure) - Sinônimo de CAF

NIC - Neoplasia Intraepitelial Cervical

PTGI - Patologia do Trato Genital Inferior

RCI - Índice de Colposcopia de Reid (do inglês Reid Colposcopic Index)

RMR - Região Metropolitana do Recife

SISCAN - Sistema de Informação do Câncer

ZT - Zona de Transformação

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Variáveis socioepidemiológicas

Tabela 2 – Variáveis colposcópicas

Tabela 3 – Achados da biópsia guiada por colposcopia

Tabela 4 – Achados do estudo histopatológico da peça de EZT

Tabela 5 – Análise dos fatores que influenciam na concordância

INTRODUÇÃO

O câncer do colo do útero constitui um grave problema de saúde pública em escala global, especialmente nos países de baixa e média renda, onde se concentram mais de 85% das mortes decorrentes da doença. Segundo dados da Agência Internacional para Pesquisa em Câncer, estima-se que, em 2022, ocorreram cerca de 662.044 novos casos e 348.709 óbitos de câncer cervical no mundo. Sua relevância epidemiológica decorre não apenas da alta incidência, mas também da possibilidade concreta de prevenção e cura, quando identificada precocemente (1).

No Brasil, excluindo-se os tumores de pele não melanoma, o câncer do colo do útero ocupa a terceira posição entre os mais incidentes em mulheres, com uma taxa de incidência ajustada de 13,25 por 100 mil habitantes (2). Contudo, essa média nacional oculta profundas disparidades regionais. As regiões Norte e Nordeste registram os piores indicadores, com taxas de mortalidade ajustadas superiores à média nacional (4,79/100 mil), alcançando 9,92/100 mil no Norte e 6,59/100 mil no Nordeste (3). Pernambuco, especificamente, apresenta uma taxa de mortalidade ajustada de 6,23/100 mil mulheres, a despeito de uma taxa de incidência bruta relativamente moderada (15,18/100 mil), o que sugere falhas relevantes na detecção precoce e na efetividade do tratamento (4).

A história natural do câncer cervical é bem estabelecida: trata-se de uma neoplasia de progressão lenta, precedida por lesões precursoras intraepiteliais persistentes, classificadas segundo a terminologia LAST (Lower Anogenital Squamous Terminology) em lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LIEBG) e lesão intraepitelial escamosa de alto grau (LIEAG), causadas principalmente pela infecção crônica por subtipos oncogênicos do Papilomavírus Humano (HPV) (5). Essa característica torna possível o rastreamento e o tratamento oportuno dessas lesões antes da progressão para doença invasiva. O rastreamento populacional brasileiro baseia-se na citologia cérvico-vaginal, ofertado de forma oportunista a mulheres de 25 a 64 anos. Apesar de sua ampla cobertura formal, o sistema apresenta importantes limitações operacionais, principalmente relacionadas à qualidade do exame e ao seguimento dos casos alterados (4).

Em Pernambuco, por exemplo, o relatório oficial de 2025 do Instituto Nacional de Câncer (INCA) aponta que, embora 440.409 exames citopatológicos tenham sido realizados em 2023, apenas 44,3% apresentaram representatividade adequada do epitélio, e o índice de positividade oscilou entre 1,9% e 2,2%, abaixo do valor ideal esperado (3 a 10%). Esses dados sugerem falhas técnicas tanto na coleta quanto na interpretação do exame, com possível subdiagnóstico de lesões precursoras (4).

Diante de um resultado citológico alterado, a conduta recomendada é a realização de colposcopia com biópsia dirigida. Essa técnica permite a visualização ampliada do colo uterino após aplicação de reagentes, possibilitando a identificação e amostragem de áreas suspeitas. O diagnóstico definitivo das lesões intraepiteliais é histopatológico, com base no material coletado durante a biópsia (7). No entanto, a acurácia diagnóstica da biópsia dirigida pode ser influenciada por diversos fatores técnicos e clínicos, incluindo a experiência do colposcopista, a visibilidade da junção escamocolumnar, o tamanho e a profundidade da amostra obtida, bem como a presença de alterações benignas que mimetizam anormalidades, como metaplasia imatura, cervicite e atrofia (8). Em mulheres pós-menopáusicas, por exemplo, a hipoestrogenemia compromete a acurácia colposcópica e dificulta a interpretação das alterações epiteliais (4). Além disso, há significativa variabilidade interobservador na leitura anatomopatológica, sobretudo nas lesões intraepiteliais escamosas de alto grau borderline, que exibem alterações em até dois terços da espessura epitelial (9). Nesses casos, a conduta padrão é a excisão da zona de transformação por meio da cirurgia de alta frequência (CAF/LEEP), procedimento que além de terapêutico, possui valor diagnóstico ao permitir a análise histológica integral da lesão, sendo, por isso, considerado o padrão-ouro na confirmação de lesões precursoras de alto grau (10).

A literatura científica, no entanto, demonstra que a biópsia dirigida por colposcopia apresenta acurácia limitada, com taxas de concordância com a peça excisional variando entre 41,5% e 62,5% (9, 11). Essa discrepância diagnóstica manifesta-se predominantemente sob duas formas clínicas relevantes: a subestimação, na qual a biópsia falha em identificar a gravidade real da lesão, incluindo casos de carcinoma microinvasor, e a superestimação, que pode levar a intervenções excisionais desnecessárias em lesões que regrediram espontaneamente, foram completamente removidas durante a biópsia ou foram mal interpretadas. Fatores determinantes para essa limitação incluem a qualidade da colposcopia, a experiência do profissional, características anatômicas cervicais da paciente e, sobretudo, a presença de alterações benignas que podem simular displasias, como inflamações crônicas, áreas de metaplasia imatura ou epitélio atrófico (7-8,12). Essas condições dificultam a delimitação precisa das lesões durante o exame e comprometem a representatividade da amostra obtida. Estudos adicionais reforçam que a menopausa, a visibilidade da junção escamocolumnar e o tipo de zona de transformação influenciam significativamente a acurácia da colposcopia e da biópsia dirigida (13).

No contexto brasileiro, essa problemática é potencializada por fragilidades estruturais no sistema de saúde, como a formação heterogênea dos colposcopistas, ausência de

protocolos de controle de qualidade para os laudos histopatológicos e desigualdade regional no acesso a serviços especializados (4). Em Pernambuco, especificamente, observa-se uma taxa de mortalidade por câncer do colo uterino ainda elevada, mesmo diante de programas de rastreamento em curso, o que pode refletir falhas na acurácia diagnóstica colposcópica e biópsia na detecção de lesões de alto grau (3).

Apesar do reconhecimento da discordância diagnóstica como um fenômeno frequente na prática ginecológica, ainda são escassos os estudos brasileiros, sobretudo com enfoque regional, que quantifiquem esse descompasso sob condições reais de assistência (9). Essa lacuna se torna ainda mais crítica em regiões como o Nordeste, que concentram elevada carga de doença, cobertura deficiente de procedimentos diagnósticos e limitações no acesso à colposcopia de qualidade. Ademais, a ausência de padronização entre as etapas do processo diagnóstico-terapêutico (colposcopia, biópsia e excisão), somada à escassez de laboratórios com volume técnico adequado, compromete a efetividade da linha de cuidado (4).

Nessa perspectiva, ao estimar a frequência de discordância entre a biópsia dirigida e a peça excisional, e ao descrever os padrões clínico-patológicos dessas discrepâncias, o presente estudo busca contribuir de forma prática para o aprimoramento dos protocolos assistenciais, a qualificação do diagnóstico e a segurança das mulheres atendidas no sistema público de saúde.

OBJETIVO

O objetivo deste estudo foi estimar a frequência de discordância diagnóstica entre a biópsia dirigida por colposcopia (BDC) e a excisão da zona de transformação por cirurgia de alta frequência (EZT/CAF), bem como identificar e analisar os fatores associados a essa discordância.

METODOLOGIA

Foi realizado estudo de corte transversal retrospectivo entre os meses de abril a setembro de 2025 no ambulatório de Patologia do Trato Genital Inferior (PTGI) do Centro de Atenção à Mulher (CAM) do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), localizado em Recife, Pernambuco. A população do estudo foi constituída por mulheres entre 22 e 64 anos que realizaram biópsia guiada por colposcopia e exérese de zona de transformação por meio do CAF entre os anos de 2019 e 2025 no ambulatório de PTGI do IMIP. Os critérios de exclusão foram mulheres gestantes, com história de EZT prévia ou com

registros incompletos nas fontes de dados utilizadas que não permitisse a análise das principais variáveis.

O cálculo do tamanho da amostra foi realizado no programa de domínio público Open Epi versão 3, prevendo-se uma frequência de discordância diagnóstica de 20% entre os resultados da biópsia dirigida por colposcopia e CAF, para um nível de confiança de 95% e precisão absoluta de 8%. O número total necessário foi de 210 participantes, considerando 20% de perdas.

A captação foi realizada em duas etapas complementares. Primeiramente, a partir dos livros de registro do ambulatório de PTGI do IMIP, foi feita a seleção das pacientes pelos critérios de elegibilidade e seus respectivos prontuários foram consultados para a extração das variáveis clínicas, sociodemográficas, reprodutivas, de hábitos de vida e colposcópicas. Em seguida, os resultados dos exames histopatológicos (biópsia e peça de EZT) foram obtidos e confirmados a partir da pesquisa nos prontuários e na base de dados do Sistema de Informação do Câncer (SISCAN) através da busca pelo número do Cartão SUS de cada paciente.

O grupo de estudantes da Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS), pesquisadores deste projeto, foi treinado previamente para padronizar a abordagem e a coleta dos dados. O treinamento incluiu instruções detalhadas sobre como inserir os dados dos prontuários e como buscar o resultado histopatológico no SISCAN.

As informações obtidas através da coleta de dados foram digitadas e armazenadas através da planilha do programa Google Planilhas, com posterior exportação dos dados para serem analisados estatisticamente. As análises estatísticas foram realizadas no software estatístico STATA/SE 12.0. Todos os testes foram aplicados com nível de significância de 5% ($p\text{-valor} \leq 0,05$).

A presente pesquisa teve início após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) IMIP com Certificado de Apresentação para Apreciação Ética: 86863825.8.0000.5201. O trabalho atende e respeita os ditames das resoluções 466/2012 do Conselho Nacional da Saúde e da Lei Geral de Proteção de Dados. As pacientes foram contactadas via telefone para obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, e foi autorizado via CEP a dispensa do termo quando o contato não foi possível após múltiplas tentativas sem sucesso.

RESULTADOS

Foram analisadas informações de 210 mulheres atendidas no IMIP entre 2019 e 2025 a partir dos registros em prontuários de procedimentos de biópsia incisional do serviço.

Tabela 1 – Variáveis socioepidemiológicas

Variáveis	n	%	
Idade (anos)			
< 40	108	51,4	
40 ou +	102	48,6	
Raça/cor autodeclarada			
Branca	39	18,6	
Parda	143	68,1	
Preta	24	11,4	
Amarela	3	1,4	
Indígena	1	0,5	
Reside na Região Metropolitana do Recife			
Sim	118	56,2	
Não	92	43,8	
Status menopausal			
Sim	30	14,3	
Não	180	85,7	
	Média ± DP	Mediana (P ₂₅ ; P ₇₅)	Mínimo – Máximo
Nº de parceiros sexuais ao longo da vida	5,1 ± 4,3	4,0 (2,3; 6,0)	1,0 – 21,0

Na Tabela 1, a distribuição por faixa etária mostrou-se equilibrada, com ligeira predominância de mulheres com menos de 40 anos (51,4%) em relação às com 40 anos ou mais (48,6%). Quanto à raça/cor autodeclarada, a maioria se identificou como parda (68,1%), seguida por brancas (18,6%) e pretas (11,4%), enquanto as categorias amarela (1,4%) e indígena (0,5%) representaram a menor porção da amostra. Em relação ao local de residência, 56,2% das participantes moravam na Região Metropolitana do Recife e 43,8% residiam em outros municípios. No que se refere ao status menopausal, a maior parte das mulheres estava na menacme (85,7%), com apenas 14,3% já em pós-menopausa. Quanto ao comportamento sexual, o número de parceiros sexuais ao longo da vida apresentou média de 5,1 ($\pm 4,3$), com mediana de 4,0 parceiros (intervalo interquartil: 2,3 a 6,0), variando entre 1 e 21 parceiros.

Tabela 2 – Variáveis colposcópicas

Variáveis	n	%
Classificação da ZT		
Tipo 3	91	43,3

Tipo 1/2	119	56,7
Índice de Reid		
Sem achados	18	8,6
Grau I	78	37,1
Grau II	114	54,3

Observa-se, na Tabela 2, que na classificação da ZT houve predomínio dos tipos 1/2 (56,7%), enquanto o tipo 3 correspondeu a 43,3% dos casos. Em relação ao índice de Reid, a maioria das mulheres apresentou alterações classificadas como grau II (54,3%), seguidas por grau I (37,1%) e, em menor proporção, por casos sem achados (8,6%).

Tabela 3 – Achados da biópsia guiada por colposcopia

Variáveis	n	%
Acometimento glandular nos fragmentos biopsiados		
Sim	21	10,0
Não	189	90,0
Classificação geral da lesão da biópsia		
LIEBG ou menor	86	41,0
LIEAG ou maior	124	59,0
Número de fragmentos da biópsia		
Até 4 fragmentos	113	53,8
5 ou mais fragmentos	97	46,2

Na Tabela 3, o acometimento glandular à biópsia foi identificado em uma minoria dos casos (10,0%), enquanto a grande maioria das pacientes não apresentou tal comprometimento (90,0%). Quanto à classificação geral das lesões observadas na biópsia, verificou-se que 59,0% das amostras foram compatíveis com LIEAG ou lesão de maior, enquanto 41,0% corresponderam a LIEBG ou menor. No que se refere ao número de fragmentos analisados, pouco mais da metade das biópsias foi composta por até quatro fragmentos (53,8%), e em 46,2% dos casos foram obtidos cinco ou mais fragmentos.

Tabela 4 – Achados do estudo histopatológico da peça de EZT

Variáveis	n	%
Acometimento glandular na EZT		
Sim	73	34,8
Não	137	65,2

Classificação geral da lesão da EZT		
LIEBG ou menor	86	41,0
LIEAG ou maior	124	59,0
Cirurgia considerada curativa		
Sim	164	78,1
Não	46	21,9

Na Tabela 4, o acometimento glandular na EZT foi identificado em 34,8% dos casos, enquanto 65,2% não apresentaram tal comprometimento. Em relação à classificação geral, constatou-se predomínio de alterações de maior gravidade: 59,0% das amostras foram compatíveis com LIEAG ou lesão de alto grau, enquanto 41,0% corresponderam a LIEBG ou lesões de menor gravidade. Quanto à avaliação cirúrgica, verificou-se que em 78,1% dos casos a intervenção foi considerada curativa, restando 21,9% de situações em que o procedimento não alcançou esse caráter.

Tabela 5 – Análise dos fatores que influenciam na concordância

Variável	Tipo de discordância entre a biópsia e a EZT			p-valor
	Subdiagnóstico	Concordância	Sobrediagnóstico	
	n (%)	n (%)	n (%)	
Idade				
< 40	8 (7,4%)	78 (72,2%)	22 (20,4%)	0,501 *
≥ 40	10 (9,8%)	77 (75,5%)	15 (14,7%)	
Raça/cor autodeclarada				
Branca	4 (10,3%)	30 (76,9%)	5 (12,8%)	0,494 **
Parda	12 (8,4%)	108 (75,5%)	23 (16,1%)	
Preta	2 (8,3%)	14 (58,3%)	8 (33,3%)	
Amarela	0 (0,0%)	2 (66,7%)	1 (33,3%)	
Indígena	0 (0,0%)	1 (100,0%)	0 (0,0%)	
Reside na RMR				
Sim	11 (9,3%)	86 (72,9%)	21 (17,8%)	0,899 *
Não	7 (7,6%)	69 (75,0%)	16 (17,4%)	
Status menopausal				
Sim	4 (13,3%)	19 (63,3%)	7 (23,3%)	0,351 *
Não	14 (7,8%)	136 (75,6%)	30 (16,7%)	
Classificação da ZT				
Tipo 3	9 (9,9%)	72 (79,1%)	10 (11,0%)	0,084 *
Tipo 1/2	9 (7,6%)	83 (69,7%)	27 (22,7%)	
Índice de Reid				

Sem achados	1 (5,6%)	11 (61,1%)	6 (33,3%)	0,016 **
Grau I	6 (7,7%)	52 (66,7%)	20 (25,6%)	
Grau II	11 (9,6%)	92 (80,7%)	11 (9,6%)	
Número de fragmentos da biópsia				
Até 4 fragmentos	12 (10,6%)	86 (76,1%)	15 (13,3%)	0,136 *
5 ou mais fragmentos	6 (6,2%)	69 (71,1%)	22 (22,7%)	
Acometimento glandular				
Sim	0 (0,0%)	19 (95,0%)	1 (5,0%)	0,088 **
Não	18 (9,5%)	136 (71,6%)	36 (18,9%)	
Motivo do procedimento				
Discordância cito-histo	12 (24,5%)	37 (75,5%)	0 (0,0%)	<0,001 **
NIC na biópsia	2 (1,4%)	106 (73,1%)	37 (25,5%)	
Persistência NIC 1	3 (37,5%)	5 (62,5%)	0 (0,0%)	
Estudo de canal	1 (16,7%)	5 (83,3%)	0 (0,0%)	
Resultado imunohistoquímico	0 (0,0%)	1 (100,0%)	0 (0,0%)	
Adenocarcinoma na biópsia	0 (0,0%)	1 (100,0%)	0 (0,0%)	
Acometimento glandular na EZT				
Sim	7 (9,6%)	66 (90,4%)	0 (0,0%)	0,001 *
Não	11 (8,0%)	89 (65,0%)	37 (27,0%)	
Cirurgia considerada curativa				
Sim	12 (7,3%)	116 (70,7%)	36 (22,0%)	0,006 *
Não	6 (13,0%)	39 (84,8%)	1 (2,2%)	

(*) Qui-Quadrado (**) Exato de Fisher

Na Tabela 5, observa-se que não foram identificadas associações estatisticamente significativas em relação à idade, raça/cor autodeclarada, local de residência, status menopausal, classificação da zona de transformação, número de fragmentos da biópsia ou acometimento glandular isoladamente, o que indica que tais fatores não exerceram influência decisiva sobre a acurácia diagnóstica entre os métodos. Por outro lado, alguns resultados merecem destaque. O Índice de Reid apresentou associação significativa ($p=0,016$), evidenciando que graus mais elevados tenderam a se correlacionar com maior concordância diagnóstica, ao passo que casos sem achados ou com alterações discretas mostraram maior frequência de sobrediagnóstico. O motivo do procedimento também mostrou associação com a ocorrência de discordância ($p<0,001$). Pacientes submetidas à EZT por discordância

cito-histo apresentaram maior proporção de subdiagnósticos, enquanto aquelas encaminhadas por achados de NIC na biópsia tiveram taxas elevadas de sobrediagnóstico. Outro achado relevante refere-se ao acometimento glandular identificado na EZT, que se associou significativamente ($p=0,001$). Casos com comprometimento glandular apresentaram quase total concordância entre biópsia e EZT, enquanto a ausência desse acometimento esteve relacionada a maior frequência de sobrediagnóstico. Por fim, a avaliação da cirurgia como curativa também revelou significância estatística ($p=0,006$).

DISCUSSÃO

O câncer do colo do útero permanece como uma das principais causas de mortalidade feminina no Brasil e o segundo tipo de câncer mais incidente na região Nordeste. Apesar de ser uma neoplasia prevenível e tratável quando diagnosticada precocemente, ainda representa um desafio para os sistemas de saúde, sobretudo em países em desenvolvimento. Nesse contexto, a acurácia diagnóstica dos métodos utilizados para detecção e estratificação das lesões precursoras torna-se fundamental para assegurar condutas terapêuticas adequadas (1-3). O presente estudo teve como objetivo identificar a frequência e descrever os fatores associados à discordância entre a biópsia dirigida por colposcopia (BDC) e a peça excisional obtida por cirurgia de alta frequência (EZT/CAF).

O perfil epidemiológico encontrado na amostra, marcado pela predominância de mulheres não menopausadas e com maior proporção de pardas, reflete a realidade regional de atendimento terciário, no qual há influxo de pacientes de diferentes contextos socioeconômicos. É possível que fatores como barreiras de acesso ao rastreamento e maior tempo até a realização da biópsia influenciem esse perfil (14). No entanto, no presente estudo, variáveis demográficas como idade, cor da pele, local de residência e status menopausal não apresentaram associação estatisticamente significativa com a discordância diagnóstica, indicando que a discordância diagnóstica não esteve condicionada a essas características. Ainda assim, essa ausência de associação deve ser interpretada com cautela diante de poder estatístico limitado para detectar efeitos modestos, possíveis erros de classificação em variáveis autorreferidas e vieses de encaminhamentos próprios de centros terciários.

Quanto às variáveis colposcópicas, a Zona de Transformação tipo 3 (ZT3) esteve presente em 43,3% dos casos. Essa distribuição é compatível com serviços terciários e populações maior de 40 anos nas quais a junção escamocolumnar tende a ascender para o canal endocervical, fenômeno que reduz a visibilidade colposcópica e cuja frequência cresce

marcadamente com o aumento da idade (15,16). Do ponto de vista prático, a presença de ZT3 tem implicações: dificulta a detecção de lesão intraepitelial escamosa/adenocarcinoma in situ ocultos no canal e, por isso, diretrizes recomendam amostragem endocervical (ECC) quando a JEC não é totalmente visualizada e/ou em cenários de alto risco (17,18).

Quanto ao Índice de Reid, o predomínio de grau II (54,3%), seguido por grau I (37,1%) e 8,6% sem achados, traduz um perfil de sinais intermediários: pela validação clássica do RCI, escores 0–2 (grau I) associam-se a HPV/LSIL; 3–5 (grau II) a lesões sobrepostas (NIC1–2) e 6–8 (grau III) a HSIL (19,20). Ainda que útil para estratificar risco, o RCI tem sobreposição entre categorias; por isso, recomenda-se biópsia dirigida (idealmente múltiplos fragmentos quando indicado) e, quando aplicável, ECC — estratégia que melhora o rendimento diagnóstico, sobretudo em ZT3 (17,21,22).

O acometimento glandular ocorreu em 10,0%. Embora pouco frequente, a extensão/comprometimento glandular associa-se a piores desfechos: maior chance de margem endocervical positiva, persistência e recorrência após conização, devendo, portanto, acender alerta para vigilância mais estreita (23-25). A distribuição histológica com 59,0% LIEAG+ versus 41,0% LIEBG é coerente com o perfil de serviço terciário e seleção por achados de maior risco; em amostras mais amplas de triagem/encaminhamento a taxa de LIEAG+ tende a ser bem menor (15%), o que ressalta o viés de encaminhamento do nosso serviço (26). Por fim, o número de fragmentos (53,8% até 4; 46,2% ≥ 5) sugere intensidade de amostragem que, quando corresponde a múltiplas biópsias direcionadas, eleva a sensibilidade para detectar LIEAG+ com ganhos consistentes ao passar de 1 para 2–3 biópsias (27-29).

O acometimento glandular na peça de EZT foi de 34,8%, proporção compatível com séries que mostram extensão glandular por LIEAG entre 28% e 50% mesmo quando as margens estão negativas, refletindo a extensão subepitelial das cristas endocervicais e a maior complexidade amostral do canal (30). Esse achado tem relevância prognóstica: o envolvimento glandular e, sobretudo, a margem endocervical positiva associam-se a maior risco de doença residual/recorrente, razão pela qual se recomenda seguimento mais estreito nesses cenários (31-33). Quanto à classificação global da EZT, o predomínio de LIEAG+ (59,0%) sobre LIEBG é esperado em serviço terciário e também reflete o maior rendimento diagnóstico da excisão em relação à biópsia dirigida, com aumento significativo na detecção de LIEAG+ quando se analisa a peça excisional (16,32).

Do ponto de vista terapêutico, a taxa de intervenções consideradas curativas (78,1%) está alinhada às faixas reportadas de margens negativas/controle pós-tratamento (60–85%), lembrando que, embora margem positiva eleve o risco de falha terapêutica, a persistência de

HPV de alto risco é o preditor mais importante de recidiva; quando margens são negativas e o HPV torna-se negativo, o risco de recorrência cai para valores muito baixos ($\leq 1\%$) (33,35-37).

Na análise histológica, verificou-se uma discordância global de 26,2% entre a BDC e a EZT. Apesar de a maioria dos casos ter apresentado concordância (cerca de três quartos da amostra), a proporção de discordância não é desprezível. Quando comparada à literatura, a taxa encontrada foi relativamente inferior à relatada por Kim et al. (2020), que observaram 32,3%, e por Mádic et al. (2021), que reportaram 37,5%. Diferenças metodológicas, perfil da população estudada e experiência do colposcopista podem justificar a variação entre os estudos. A discordância observada teve impacto pelo subdiagnóstico (cerca de 8–9% dos casos), que representa risco de não detecção de lesões invasoras (8,12,32,38).

Quanto ao sobrediagnóstico (18%) observado é plausível, multifatorial e também é descrito em outros trabalhos internacionais, como no estudo de Stuebs et al. (2019), que identificou uma taxa de sobrediagnóstico de 16,5% , valor próximo ao encontrado na nossa amostra. Em primeiro lugar, a variabilidade interpretativa e a natureza limítrofe de parte das lesões de alto grau (LIEAG, notadamente NIC2) favorecem classificações mais altas em amostras pequenas, sobretudo quando o Índice de Reid é baixo ou “sem achados”; nesse contexto, metaplasia imatura, inflamação e atrofia podem mimetizar LIEAG, sendo a imuno-histoquímica (p16/Ki-67) útil para dirimir inconsistências. Além disso, há viés de indicação: casos encaminhados à excisão da zona de transformação (EZT) por “lesão intraepitelial” na biópsia tendem a concentrar maior probabilidade de superestimação prévia. Soma-se a isso a dinâmica temporal entre biópsia e excisão: por vezes ocorre remoção parcial terapêutica do foco durante a biópsia, ativação imunológica local com regressão espontânea (especialmente em lesões pequenas) e resolução do processo inflamatório, resultando em downgrade na peça excisional (EZT/CAF) (18,27,33).

Do ponto de vista da amostragem, a biópsia captura apenas o foco mais suspeito, ao passo que a EZT amostra amplamente a zona de transformação (ZT) e tende a reduzir falsos-positivos localizados. Na presente série, a ausência de acometimento glandular na peça associou-se à maior sobrediagnóstico, enquanto a presença de componente glandular na EZT tornou o espectro histológico mais inequívoco, reduzindo a superestimação prévia. Em conjunto, tais elementos explicam por que a biópsia pode superestimar a gravidade em parte dos casos, ao passo que a EZT, por abranger toda a ZT, reclassifica algumas lesões como LIEBG/ $\leq$ NIC1, sem que isso signifique falha terapêutica.

Para reduzir o sobrediagnóstico entre a biópsia dirigida e a excisão da zona de transformação por cirurgia de alta frequência (EZT/CAF), recomenda-se institucionalizar: revisão cega por pares e/ou consenso das lâminas, com uso criterioso de p16 (e Ki-67 quando pertinente) em morfologia limítrofe (LIEBG/NIC1 vs. LIEAG/NIC2), uma vez que o p16 aumenta a reprodutibilidade e a concordância nas decisões “tratar vs. observar” (39-41).

Na colposcopia, realizar biópsias múltiplas dirigidas aos pontos mais suspeitos (em vez de amostras aleatórias indiscriminadas), para mitigar erro de amostragem e aproximar o grau histológico “real” da lesão (42); realizar curetagem endocervical (ECC) quando a junção escamocolumnar (JEC) não estiver totalmente visível (ZT3) ou nos cenários previstos nas diretrizes vigentes, a fim de capturar doença endocervical não amostrada (43); documentar sistematicamente o tipo de ZT (44) e a pontuação do Índice de Reid no laudo colposcópico, reduzindo subjetividade e facilitando auditoria e seguimento (45,46) e considerar vigilância ativa em LIEAG/NIC2 de áreas pequenas, junção escamo columnar totalmente visível e em mulheres jovens, quando clinicamente seguro, reconhecendo a alta taxa de regressão espontânea e evitando excisões desnecessárias (47).

A indicação do procedimento mostrou-se determinante para o padrão de discrepância entre BDC e EZT/CAF: quando a excisão foi indicada por discordância cito-histológica, observou-se maior proporção de subdiagnósticos na biópsia, compatível com a captação de doença mais extensa pela peça excisional; já nos casos encaminhados por LIE prévia na biópsia, predominou o sobrediagnóstico, sugerindo classificação mais alta em amostras pequenas e/ou mudanças biológicas no intervalo até a excisão. O acometimento glandular na EZT associou-se a maior concordância diagnóstica, ao passo que sua ausência vinculou-se a sobrediagnóstico, possivelmente porque o componente criptoglandular torna o espectro morfológico mais inequívoco. Ademais, margens comprometidas na peça excisional apresentaram maior associação com subdiagnóstico, reforçando a limitação da biópsia dirigida para estimar a extensão real da lesão, sobretudo em ZT3 (junção escamocolumnar não totalmente visível). Por outro lado, o número de fragmentos biopsiados não alcançou significância estatística neste estudo; ainda assim, não se pode excluir um efeito modesto (erro tipo II) nem descartar interações com variáveis como estado menopausal e ZT3, cuja influência sobre a acurácia diagnóstica é biologicamente plausível, embora não tenha sido confirmada na presente amostra.

Este estudo apresenta limitações inerentes ao desenho retrospectivo, centro único e de referência, com potencial viés de seleção. A extração a partir de prontuários pode ter gerado perdas de informação e heterogeneidade de registros. Não houve revisão cega e padronizada

da colposcopia e da histopatologia, o que abre espaço para variabilidade interobservador. Protocolo de amostragem não totalmente uniformizado (número de biópsias/ECC, técnica, experiência do operador) e intervalo variável entre biópsia e EZT podem ter permitido regressão ou progressão de lesões.

Os resultados deste estudo têm importantes implicações para a prática clínica. A constatação de que cerca de um quarto das pacientes apresenta discordância diagnóstica entre biópsia e peça excisional reforça a necessidade de estratégias de qualidade ao longo da linha de cuidado: como a aplicação sistemática do Índice de Reid, fotodocumentação colposcópica, amostragem dirigida e conciliação clínico-patológica. Além disso, diante de achados inconclusivos ou de alta suspeição clínica com biópsias pouco representativas, deve-se considerar a re-biópsia ou mesmo a excisão diagnóstica precoce. Do ponto de vista da saúde pública, a centralização dos serviços terciários em capitais, como Recife, reforça as desigualdades regionais e sugere a necessidade de ampliação da rede de acesso a diagnóstico e tratamento. Por fim, a realização de estudos multicêntricos e prospectivos, com maior diversidade de populações, é fundamental para confirmar e expandir esses achados.

CONCLUSÕES

Em síntese, este estudo demonstrou que a biópsia dirigida por colposcopia, embora essencial no diagnóstico inicial das lesões cervicais, apresenta limitações significativas, com discordância de 26,2% em relação à peça excisional. Os fatores que se mostraram associados a essa discrepância foram o Índice de Reid, o motivo do procedimento, o acometimento glandular e o caráter curativo da cirurgia. Esses resultados reforçam a necessidade de maior rigor técnico na colposcopia e na interpretação histopatológica, de forma a minimizar erros diagnósticos que possam comprometer a conduta clínica e o prognóstico das pacientes.

REFERÊNCIAS

1. WU J, Wang S, Sun K, Ma B, He M, Wang Y, et al. Global burden of cervical cancer: current estimates of incidence and mortality worldwide for 2022. *Lancet Glob Health*. 2025;
2. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (BR). Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2022. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2023-incidencia-de-cancer-no-brasil>. Acesso em: 19 set. 2025.
3. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (BR). Atlas da mortalidade por câncer: dados de 2022. Rio de Janeiro: INCA; 2024. Disponível em: <https://mortalidade.inca.gov.br>. Acesso em: 19 set. 2025.
4. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (BR). Controle do câncer do colo do útero no Brasil: dados e números em 2025. Rio de Janeiro: INCA; 2025. Disponível em: <https://www.inca.gov.br>. Acesso em: 19 set. 2025.
5. Stoler MH, Pierreyre LAA. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: Background and Consensus Recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2012;136(10):1266–97.
6. Giuliano AR, Koutsky LA, Massad LS. Natural History of HPV and Cervical Cancer Precursors. *Qual Life Res*. 2021;30:1049–59. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7513766/>. Acesso em: 19 set. 2025.
7. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki WK, Kinney WK, Schiffman M, et al. Cervical Colposcopy: Indications and Risk Assessment. *J Low Genit Tract Dis*. 2017;21(4):235–41.
8. Martins MCR, da Cunha TAF, Bessa ME, Maia FAF, Gurgel MS, Teixeira KKS. Concordance of HPV, conventional smear, colposcopy, and conization results in cervical dysplasia. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2017;39(6):285–91.
9. Özçelik B, Gündüz E, Yılmaz N, Güven S. Pathologic discrepancies between colposcopy-directed biopsy and loop electrosurgical excision procedure of the uterine cervix in women with cytologic high-grade squamous intraepithelial lesion. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2020;41(5):769–73.

10. Rodrigues RDS, da Silva CS, Reis P. Histopathological discrepancies between colposcopy-directed biopsy and LEEP-conization observed during SARS-CoV-2 pandemic. *J Obstet Gynaecol Res.* 2021;47(12):4271–8.
11. Origoni M, Stefani L, Colato C, Preti M, Sideri M, Moncini S, et al. Accuracy of colposcopy in the diagnosis of squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019;146(1):1–7. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10252434/>. Acesso em: 19 set. 2025.
12. Bonow CA, Carvalho RCV, dos Santos LC, Lima KCA, Medeiros FC. When is There no Benefit in Performing a Biopsy in the Suspicion of Intraepithelial Lesions of the Cervix? *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2022;44(3):175–81.
13. Chu C, He Z, Wang D, Liu Q, Zhang X, Li G, et al. Analysis of factors affecting the accuracy of colposcopic diagnosis of cervical lesions: a retrospective cohort study. *Front Med.* 2024;11:1462079. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2024.1462079/full>. Acesso em: 19 set. 2025.
14. Brasil. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero – Parte I. Brasília: Ministério da Saúde; 2023.
15. Luyten A, De Sutter P, Van Ham M, Verhelst R, Tjalma WA. Colposcopic management of CIN2 after LEEP. Fact sheet for patients; 2015.
16. Gustafsson L, Pontén J, Zack M, Adami HO. International incidence rates of invasive cervical cancer after introduction of cytologic screening. *Cancer Causes Control.* 2022;8:755-763.
17. Massad LS, Huh WK. Updated ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis.* 2022;26(2):83-93.
18. ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines Committee. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis*¹. 2020;24(2):85-117.
19. Ferris DG, Litaker M. The Reid Colposcopic Index in a community hospital setting. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;170(4):947-51.
20. IARC/WHO. Apêndice da terminologia do Índice Colposcópico de Reid. (Não localiza um documento específico com este título, presumivelmente um apêndice de um manual IARC/WHO sobre triagem).

21. Kushwah A, Shrivastava V, Kothari S, Kushwah B. Correlation of Colposcopic Findings with Histopathology in Cervical Dysplasia. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(10):EC01-EC05.
22. Baasland I, Lunde M, Sand E, Haldorsen T, Forsmo S. Colposcopic accuracy in women referred with high-grade squamous intraepithelial lesion cytology: A population-based study. *J Low Genit Tract Dis.* 2016;20(4):301–5.
23. Livasy C, et al. Glandular involvement by cervical intraepithelial neoplasia (CIN) in cervical conization and hysterectomy specimens. *Mod Pathol.* 1999;12(1):47A.
24. Demopoulos RI, et al. Glandular extension of cervical intraepithelial neoplasia and its impact on management. *Obstet Gynecol.* 1991;77(6):953-6.
25. Jones E, et al. Glandular involvement in cervical intraepithelial neoplasia (CIN) in loop electrosurgical excision procedure (LEEP) specimens. *J Obstet Gynaecol Res.* 2020;46(8):1257-63.
26. Li Y, et al. Characteristics and outcomes of women undergoing loop electrosurgical excision procedure (LEEP) for cervical intraepithelial neoplasia. *BMC Womens Health.* 2023;23(1):1-8.
27. Wentzensen N, et al. Accuracy of cervical cancer screening with colposcopy and biopsy: a nested case-control study. *J Clin Oncol.* 2014;32(10):1038-44.
28. Downs LS, Chou B. Evaluation of the diagnostic accuracy of cervical biopsy and determination of associated risk factors for positive margin status in recurrent cervical dysplasia after LEEP or conization. *ASCO.* 2018.
29. American Academy of Family Physicians (AAFP). Colposcopy and Cervical Intraepithelial Neoplasia: An Update for the Family Physician. *Am Fam Physician.* 2020;101(9):532-41.
30. Papoutsis D, et al. Glandular involvement by cervical intraepithelial neoplasia: prevalence, risk factors and outcome after LEEP. *J Clin Med.* 2023;12(3):1-10.
31. Feng H, et al. Positive margins on LEEP/cervical conization and risk of recurrence: A systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2022;48(12):3159-67.
32. Kim MJ, et al. Diagnostic Accuracy of Cervical Biopsy in Comparison to Excisional Procedure: A Study of Discordance Rates and Associated Factors. *J Korean Med Sci.* 2022;37(45):e338.
33. Arbyn M, et al. Colposcopic biopsy and excision margin status of LEEP/conization specimens for CIN: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol.* 2017;28(6):1219-30.

34. Khunnarong J, et al. Margin status and HPV persistence after LEEP for cervical intraepithelial neoplasia: a long-term follow-up study. *Arch Gynecol Obstet.* 2021;304(5):1377-85.
35. Zhu S, et al. Persistent high-risk human papillomavirus infection as a predictor of recurrence after LEEP for cervical intraepithelial neoplasia 2/3. *J Med Virol.* 2015;87(11):1982-8.
36. Ding Y, et al. The residual rate of HPV and the recurrence rate of CIN after LEEP with negative margins: A meta-analysis. *PLoS One.* 2022;17(11):e0278082.
37. Lin Z, et al. Meta-Analysis of the Association Between Human Papillomavirus Persistence and Recurrence Risk After Cervical Conization. *Int J Gynecol Cancer.* 2024;34(5):828-35.
38. Mádic J, et al. Histopathological Discrepancies between Colposcopic-Directed Biopsy and Conization in Women with High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(5):454.
39. Darragh TM, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: Consensus Recommendations for p16 Use in Cervical Biopsies. *Arch Pathol Lab Med.* 2012;136(10):1266-97. (Referência 5 já citada, aqui focada no p16).
40. Stoler MH, et al. p16/Ki-67 dual-stain cytology for the triage of ASC-US and LSIL Papanicolaou test results: results from the Kaiser Permanente Northern California (KPNC) cohort. *Am J Clin Pathol.* 2018;150(1):15-22.
41. Tao W, et al. The application value of p16 and Ki-67 in improving the diagnostic accuracy of colposcopy. *Front Oncol.* 2024;14:1367049.
42. Wentzensen N, et al. CIN2+ as a clinical endpoint in cervical cancer screening: addressing the problem of overdiagnosis. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(3):djv022.
43. Massad LS, et al. 2023 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Colposcopy and Cervical Intraepithelial Neoplasia. *J Low Genit Tract Dis.* 2023;27(4):255-75.
44. Bornstein J, et al. 2011 Colposcopic Terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol.* 2012;120(1):166-72.
45. Bornstein J, et al. p16 Immunohistochemistry in Colposcope-Directed and Random Cervical Biopsies of CIN2 and CIN3. *J Low Genit Tract Dis.* 2016;20(2):107-10.

46. International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 83: Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. Lyon: IARC; 2003.
47. Tainio K, et al. Implementation of p16/Ki-67 immunostaining to reduce the inconsistency in diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia grade 2. *Int J Cancer*. 2018;142(7):1364-70.