

MARCUS VINÍCIUS VON ZUBEN

**DESEMPENHO DA INSPEÇÃO VISUAL COM ÁCIDO
ACÉTICO E DA CITOLOGIA ONCOLÓGICA NO
RASTREAMENTO DO CÂNCER DO COLO UTERINO**

Tese de Doutorado

**ORIENTADOR: Prof. Dr. LUIZ CARLOS ZEFERINO
CO-ORIENTADOR: Prof.^a Dr.^a SOPHIE FRANÇOISE M. DERCHAIN**

**UNICAMP
2005**

MARCUS VINÍCIUS VON ZUBEN

**DESEMPENHO DA INSPEÇÃO VISUAL COM ÁCIDO
ACÉTICO E DA CITOLOGIA ONCOLÓGICA NO
RASTREAMENTO DO CÂNCER DO COLO UTERINO**

Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do Título de Doutor em Tocoginecologia, área de Tocoginecologia

ORIENTADOR: Prof. Dr. LUIZ CARLOS ZEFERINO
CO-ORIENTADOR: Prof.^a Dr.^a SOPHIE FRANÇOISE M. DERCHAIN

UNICAMP
2005

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

Z93d Zuben, Marcus Vinícius Von
Desempenho da inspeção visual com ácido acético e da
citologia oncológica no rastreamento do câncer do colo uterino /
Marcus Vinícius Von Zuben. Campinas, SP : [s.n.], 2005.

Orientadores: Luiz Carlos Zeferino, Sophie Françoise
Mauricette Derchain
Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Neoplasia do colo uterino. 2. Prevalência. 3. Papanicolau.
4. Citopatologia. 5. Inspeção visual com ácido acético. 6. Neoplasias
do colo uterino – prevenção e controle. I. Luiz Carlos Zeferino.
II. Sophie Françoise Mauricette Derchain. III. Universidade
Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

BANCA EXAMINADORA DA TESE DE DOUTORADO

Aluno: MARCUS VINÍCIUS VON ZUBEN

Orientador: Prof. Dr. LUIZ CARLOS ZEFERINO

Co-Orientador: Prof.^a Dr.^a SOPHIE FRANÇOISE M. DERCHAIN

Membros:

1.

2.

3.

4.

5.

**Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade
de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas**

Data: 18/02/2005

“A alegria está na luta, no desafio, no sofrimento envolvido. Não na vitória propriamente dita.”

(Mahatma Gandhi)

“A mente que se abre a uma nova idéia jamais voltará ao seu tamanho original.”

(Albert Einstein)

Dedico este trabalho...

*Dedico esta tese à minha querida esposa Nágela de Souza von Zuben
e ao meu filho Vinícius Gabriel Monteiro von Zuben,
fonte contínua de inspiração e força para alcançar meus anseios.*

*Dedico aos meus pais,
José Clovis von Zuben e Sônia de Araújo von Zuben,
pelo incentivo e por tudo que fizeram pela minha formação
educacional, intelectual e moral.*

*Dedico aos meus sogros,
Raimundo Monteiro de Souza e Zilda Felicia da Costa Monteiro de Souza,
pelo auxílio e estímulo constante para o meu
desenvolvimento profissional e espiritual.*

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Luiz Carlos Zeferino, por seu exemplo e dedicação paternal, por sua orientação e conselhos. São pérolas inestimáveis.

À Prof.^a Dr.^a Sophie Françoise Mauricette Derchain, pelo carinho e incentivo. Por sua visão afetuosa e clara.

À Prof.^a Dr.^a Cristina Westin, pela maestria e apuro no seu trabalho.

Ao Ilustríssimo Sr. Secretário de Saúde de Estado do Acre, Cassiano Marques Oliveira, pelo apoio precioso.

Ao Excelentíssimo Prefeito de Cruzeiro do Sul, César Messias, à Ilustríssima Sr.^a Secretária de Saúde, Lucila Brunetta, e ao ilustríssimo Sr. Vice- Secretário de Saúde, Gedeon Ferreira da Costa, pela autorização para utilizar as unidades básicas de saúde e auxílio logístico.

Ao Excelentíssimo Prefeito de Mancio Lima, Luis Helosman, e ao Ilustríssimo Sr. Secretário de Saúde, Zezito Cordeiro Rodrigues, pela cordialidade e compreensão.

À Ilustríssima Sr.^a Secretária de Saúde de Rodrigues Alves, Ruteleia Maia, por sua atenção e ajuda prestimosa.

Ao Ilmo. Sr. Roberto de Souza Nunes Neto, à Ilma. Sr.^a Maria Socorro Cavalcante e à Ilma. Sr.^{ta} Silvia de Oliveira pela contribuição especial da equipe em toda a parte operacional da pesquisa.

Ao Ilmo. Sr. Adriano Ribeiro Medeiros, por sua disposição altruísta no atendimento das comunidades distantes.

À Prof.^a Dr.^a Silvia Helena Rabelo Santos e à Prof.^a Dr.^a Rita Goreti Amaral pela amizade e auxílio.

Às Ilustríssimas Senhoras Márcia Regina B. Ávila Siqueira, Margarete A. de Souza Donadon e Márcia Iório Pereira pelo trabalho responsável e simpatia.

Ao Ilmo. Sr. José Maria Chagas Zanetti e Ilmo. Sr. Luiz Fassina Neto pela presteza e zelo com que realizaram as citologias oncológicas.

À minha esposa Nágela de Souza von Zuben por sua compreensão, afeto e contribuição especial.

À minha irmã Elizabeth Maria de Araújo von Zuben, pelas fotografias concedidas.

À Prof.^a. Teldes Corrêa Albuquerque, amiga que muito me auxiliou.

Ao Ilmo. Sr. Fernando Ferreira Boin e família por acolher-me em Campinas facilitando minha estadia, e, em especial, à sua esposa Prof.^a Dr.^a Ilka de Fátima Santana Ferreira Boin, conselheira e amiga da mais alta estima e consideração.

Ao Prof. Dr. Luiz Fernando Milanez pela amizade, confiança e estímulo para alçar vôos mais altos.

Ao Prof. Dr. Aarão Mendes Pinto Neto e Prof.^a Dr.^a Arlete Maria dos Santos Fernandes, membros da banca examinadora de qualificação desta tese, pelas sugestões oportunas e importantes.

Ao Prof. Dr. José Focchi, Prof. Dr. Jurandyr Moreira de Andrade, Prof. Dr. Jessé de Paula Neves Jorge e Prof. Dr. Gustavo Antônio de Souza, membros da banca examinadora desta tese, pelos comentários auspiciosos e orientações precisas e virtuosas.

A todos que direta ou indiretamente contribuíram com este trabalho.

Agradecimentos Especiais

Às enfermeiras

Rosa Maria Flores Valdivia,

Pilar Milla Oliveira,

Luz Esther Guevara Cabrera,

Vivian Vitória Vivanco Valensuela,

Doris Elvira Galvino Vivanco

e à técnica em enfermagem e parteira

Francisca Djanira Fernandes de Oliveira

pelo trabalho primoroso desempenhado com amor e dedicação.

Este estudo foi parcialmente financiado por:

- Recursos oriundos do Convênio UNICAMP-OCOG: processo n. 27p-5330/2003
- Recursos do PROAP – Programa de Apoio à Pós-graduação
- Secretaria de Saúde do Estado do Acre
- Secretaria Municipal de Saúde de Cruzeiro do Sul
- Empresa Kolplast LTDA, que forneceu parte dos materiais descartáveis utilizados neste estudo
- MGM que forneceu ponteiras para o aparelho de alta frequência.

Sumário

Símbolos, Siglas e Abreviaturas	xi
Resumo	xiii
Summary	xv
1. Introdução.....	17
2. Objetivos.....	24
2.1. Objetivo geral	24
2.2. Objetivos específicos	24
3. Sujeitos e Métodos	25
3.1. Tipo de Estudo	25
3.2. Seleção dos Sujeitos	25
3.3. Critérios de Inclusão.....	26
3.4. Critérios de Exclusão	26
3.5. Coleta de Dados.....	26
3.6. Procedimentos Realizados.....	27
3.7. Métodos e Conceitos.....	28
3.7.1. Citologia Oncológica	28
3.7.2. Inspeção visual com ácido acético	28
3.7.3. Colposcopia.....	30
3.7.4. Avaliação histopatológica.....	31
3.7.5. Padrão-Ouro – diagnóstico final	32
3.8. Variáveis de estudo	32
3.8.1. Citologia Oncológica	32
3.8.2. Inspeção Visual com Ácido Acético a 5%.....	33
3.8.3. Exame Colposcópico	33
3.8.4. Resultado Histopatológico	33
3.9. Variáveis de controle	34
3.10. Processamento e análise de dados.....	34
3.11. Aspectos Éticos	35
4. Resultados.....	36
5. Discussão	46
6. Conclusões.....	56
7. Referências Bibliográficas.....	57
8. Bibliografia de Normatizações	65
9. Anexos	66
9.1. Anexo 1 – Termo de Consentimento.....	66
9.2. Anexo 2 – Ficha para entrevista e resultados de exames de rastreamento	68
9.3. Anexo 3 – Ficha de resultados de exames diagnósticos complementares	69

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

ACO	Anticoncepcional oral combinado
AIS	Adenocarcinoma <i>in situ</i>
AGC	<i>Atypical glandular cell</i> (Células glandulares atípicas)
AGUS	<i>Atypical glandular cells of undetermined significance</i> (Células glandulares atípicas de significado indeterminado)
ASC-US	<i>Atypical squamous cells of undetermined significance</i> (Células escamosas atípicas de significado indeterminado)
CAF	Cirurgia de alta frequência
CAISM	Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher
CEC	Carcinoma escamoso invasivo
CH II	Captura de híbridos II
CO	Citologia oncológica
et al.	E outro(s), e outra(s)
HPV	<i>Human Papillomavirus</i> (Papilomavírus humano)
IC95%	Intervalo de confiança a 95%
IVA	Inspeção visual com ácido acético

JEC	Junção escamocolumnar
LIE-AG	Lesão intra-epitelial escamosa de alto grau (<i>High grade squamous intraepithelial lesion</i>)
LIE-BG	Lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau (<i>Low grade squamous intraepithelial lesion</i>)
IC	Neoplasia intra-epitelial cervical
RNA	Ácido ribonucleico
OR	<i>Odds ratio</i>
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas

Resumo

Introdução. Em regiões com grande carência de recursos de saúde, é pouco provável que em curto prazo seja possível implementar um programa de controle de câncer do colo uterino que alcance alta cobertura, com qualidade e resolutividade. Nestas condições, impõe-se pesquisar tecnologias alternativas que se ajustem aos recursos existentes. **Objetivos.** Avaliar o desempenho da inspeção visual com ácido acético e da citologia oncológica na detecção de lesões precursoras do carcinoma do colo uterino. **Sujeitos e métodos.** Este foi um estudo de corte transversal e de validação de teste diagnóstico que incluiu 2782 mulheres. Citologia oncológica e inspeção visual com ácido acético a 5% foram realizadas em todas as mulheres, e aquelas com pelo menos um exame positivo foram convocadas para colposcopia e biópsia das áreas anormais. Frequências, prevalências, sensibilidade e especificidade, com seus respectivos intervalos de confiança a 95%, foram calculadas, assim como valores preditivos positivo e negativo para a inspeção visual e citologia oncológica. A associação das variáveis categóricas foi testada pelo Teste de Qui-quadrado. O *software* “Epi-info” versão 3.2.2 foi usado para as análises estatísticas. **Resultados:** A citologia oncológica foi positiva em 6,5%

das mulheres e a inspeção visual em 19,8%. De acordo com o diagnóstico histológico, as prevalências de NIC 1, NIC 2, NIC 3, carcinoma escamoso invasor, adenocarcinoma *in situ* e adenocarcinoma invasor foram respectivamente de 0,5%, 0,6%, 2,2%, 0,5%, 0,1%, 0,1%. A sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo da citologia oncológica foram, respectivamente, 83,7%, 97,0%, 55,8% e 99,2% e da inspeção visual foram de 58,3%, 81,8%, 11,5% e 98,0%. **Conclusão:** O desempenho da citologia oncológica foi melhor do que a inspeção visual. A inspeção visual teve baixa sensibilidade e baixa especificidade, o que lhe conferiu baixo valor preditivo positivo. Contudo, a inspeção visual mostrou que pode detectar lesões precursoras do carcinoma do colo uterino, clinicamente significantes. Esta característica torna a inspeção visual uma alternativa a ser considerada em regiões onde não há condições para o rastreamento do câncer do colo uterino através da citologia oncológica.

Summary

Introduction. In regions with in low-resource settings for health care, it is very low the possibility of implementing in short term a cervical cancer screening reaching high coverage, with quality and resoluteness. In these conditions, alternative technologies adjusted to available resources should be tested. **Objetives.** To evaluate the performance of visual inspection with acetic acid and Pap test in detecting precursor lesions of cervical cancer. **Subject and Methods.** This was a cross-sectional study and validation of diagnostic test that included 2782 women. Pap test and visual inspection with 5% acetic acid were performed for all patients, and those having at least one abnormal test were called for colposcopic examination, and biopsy of abnormal areas. Frequencies, prevalences, sensitivity and specificity were calculated with their 95% confidence interval, as the positive and negative predictive values. The association of categorical variables was tested by Chi-Square Test. The software Epi-info version 3.2.2 was used for statistical analysis. **Results.** Pap test was abnormal in 6.5% of the women, and the visual inspection was abnormal in 19.8% of the women. According to histological diagnosis, the prevalences of CIN 1, CIN 2, CIN 3, invasive squamous cell

carcinoma, adenocarcinoma *in situ*, and invasive adenocarcinoma were, respectively, 0.5%, 0.6%, 2.2%, 0.5%, 0.1%, 0.1%. The sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value of Pap test were, respectively, 83.7%, 97.0%, 55.8%, and 99.2%, and visual inspection were 58.3%, 81.8%, 11.5%, and 98.0%. **Conclusion.** The performance of Pap test was better than the visual inspection with acetic acid. The visual inspection showed low sensitivity and low specificity, and then showed low positive predictive value. Nevertheless, the visual inspection showed that it could detect precursors lesions of cervical cancer, clinically significant. This characteristic becomes the visual inspection an alternative to be considered in regions where there are no conditions for cervical cancer screening based on Pap test.

1. Introdução

O câncer do colo do útero é o segundo mais comum dos cânceres em mulheres no mundo, sendo registrados mais de 400.000 casos novos anualmente. A incidência do câncer cervical está progressivamente diminuindo em países da região norte da Europa, Finlândia, Estados Unidos, porém em outros está aumentado como em Uganda, Zimbábue, Cuba, Costa Rica, México e países da América do Sul. A possibilidade do diagnóstico precoce de lesões pré-malignas ou malignas no seu estágio inicial, associada a uma melhor terapêutica, confere às mulheres que vivem em áreas industrializadas maior chance de serem tratadas com sucesso do que as mulheres que vivem nos países em desenvolvimento (PERCORELLI et al., 2003).

Na Região Norte do Brasil é a principal causa de óbito por neoplasia em mulheres. O estágio atual de organização dos serviços de saúde e as características epidemiológicas da população são as principais razões deste cenário. Reverter este processo exige investimentos, alocação de profissionais e incorporação de

tecnologias não existentes nestas regiões (ZEFERINO et al., 1996; IBGE, 2002; LASCANO PONCE et al., 2003.).

PAPANICOLAOU recebeu esfregaços de mulheres com câncer cervical e reconheceu alterações celulares que serviram de substrato para o artigo “New Câncer Diagnosis” apresentado em janeiro de 1928 em Michigan, na “Third Race Batterment Conference in Battle Creek”, no “Battle Creek Sanitarium”, hoje conhecido como “Battle Creek Federal Center”. A publicação que foi o marco inicial teve como título “The Diagnostic Value of Vaginal Smears in Carcinoma of the Uterus” e foi publicada em agosto de 1941, no American Journal of Obstetrics and Gynecology. Definitivamente foi inaugurada uma nova era para a prevenção do câncer do colo do útero (PAPANICOLAOU e TRAUT, 1941).

A colposcopia progressivamente ganhou espaço e passou a ser um exame extremamente útil para visualização e diagnóstico de imagens indicativas de atipia (epitélio acetobranco, pontilhado, vasos atípicos, leucoplasia e mosaico), servindo também para direcionar a biópsia (RIEPER e FONSECA, 1978; SINGER e MONAGHAN, 1995; MARCOS, 1997; NAYLOR, 1997).

O vírus do papiloma humano (HPV) pode ser considerado como causa do carcinoma do colo uterino porque virtualmente todos os casos estão associados à infecção por HPV (WALBOOMERS et al., 1999). Até o presente momento cerca de 200 tipos ou subtipos de HPV foram identificados, dos quais cerca 40 tipos já foram isolados do epitélio anogenital. Destes, 15 tipos podem ser considerados como de alto risco ou carcinogênico, que são 16, 18, 31, 33, 35, 39,

45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 e 82. Outros três tipos podem ser considerados como provavelmente carcinogênico, que são 26, 53 e 66. Os tipos mais freqüentes em pacientes com carcinoma do colo uterino são 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58 e 35, espectro de HPV muito semelhante ao encontrado na população feminina em geral (FRANCO et al., 2003; MUNOZ et al., 2003).

A captura híbrida II (CH II) para detectar o vírus papiloma humano (HPV) tem sido sugerida como uma alternativa à CO ou exame adjuvante para o rastreamento de lesões precursoras do carcinoma do colo uterino em regiões muito carentes, ainda que não haja estudos conclusivos sobre a efetividade deste teste para tal finalidade (CLAVEL et al., 1998; DENNY et al., 2000; SCHNEIDER et al., 2000; NOBBENHUIS et al., 2001).

O interesse pela inspeção visual do colo uterino com aplicação de ácido acético (IVA) é também crescente. Por ser uma técnica de baixo custo e simples tem sido sugerida para populações de regiões carentes. Trabalhos vêm demonstrando a sua acurácia, sendo que alguns encontraram que a IVA é mais sensível que a CO, mas é menos específica (KITCHENER e SYMONDS, 1999; BRAGANÇA, 2004). BELINSON et al. (2001) mostraram que a sensibilidade da IVA foi semelhante à da CO, porém menos específica. Um estudo na Índia, realizado com a participação de enfermeiras, mostrou que a IVA é um método seguro com resultados satisfatórios na detecção precoce das neoplasias cervicais (SANKARANARAYANAN et al., 2004).

Em uma revisão de 15 publicações científicas, GAFFIKIN et al. (2003a) encontraram para a IVA valores de sensibilidade variando entre 66% a 96% e especificidade entre 64% a 98%. O valor preditivo positivo variou entre 10% e 20% e o valor preditivo negativo variou de 92% a 97%.

BLUMENTHAL et al. (2001), em estudo comparativo entre IVA, CO e teste de HPV, verificaram que a utilização da IVA combinada com o teste de HPV apresentou melhor taxa de detecção com sensibilidade de 93,2%; entretanto a especificidade foi somente de 43%. Nesse estudo, chamado “JHPIEGO-*Cervical Cancer Project*” (1999), foram realizadas IVA e CO em 10.934 mulheres em Zimbabwe, na África, por profissionais não-médicos. Foi sugerido que o tratamento do colo uterino poderia ser feito sem prévia avaliação colposcópica, considerando que a IVA foi capaz de detectar 75% das lesões com sensibilidade de 77%. Esse estudo também mostrou maior sensibilidade e menor especificidade para a IVA do que para a CO (JHPIEGO, 1999).

CRONJÉ et al. (2003) testaram a cervicografia, exame baseado na análise das imagens obtidas por fotografia do colo do útero, junto com a CO e IVA. Os pesquisadores encontraram sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo respectivamente para CO de 53%, 95% e 47%; para cervicografia de 49%, 88% e 26% e para IVA de 79 %, 49% e 12%.

A cervicografia foi introduzida por STAFL e WILBANKS, em 1991. Consiste na aplicação do ácido acético a 5%, seguida de registro fotográfico utilizando uma câmara acoplada a uma lente de macro de 100mm que projeta a imagem

em um filme de 35mm. Apesar do avanço tecnológico envolvido, os estudos ainda não foram capazes de demonstrar sua serventia em áreas onde o programa de rastreamento baseado na CO está bem desenvolvido. Entretanto, pode ser útil na triagem da citologia anormal e no rastreamento de áreas carentes de recursos.

O método mais utilizado para o rastreamento do câncer do colo uterino é a CO, que normalmente envolve citotécnicos e citopatologistas. Países que possuem um programa organizado de rastreamento conseguiram reduzir a mortalidade por câncer do colo do útero, sendo uma evidente demonstração da eficiência desse método (BRAY et al., 2002).

Todavia, implementar um laboratório de citopatologia com qualidade pode significar uma meta difícil de ser alcançada em uma região carente de recursos, a exemplo da Amazônia. Precisa-se de um tempo relativamente longo de treinamento de profissionais e há necessidade de controle de qualidade dos vários procedimentos envolvidos. A colheita do material cervical precisa ser feita com a técnica adequada e o fixador precisa ser de boa qualidade. Ainda, o laboratório precisa dispor de material de boa qualidade para coloração dos esfregaços, microscópios de boa resolução, profissionais bem qualificados e um controle de qualidade eficiente (CDC, 1992).

Assim, em se tratando de regiões menos desenvolvidas, a prevenção do câncer do colo do útero pautada na CO não consegue ser implementada efetivamente. Por isto, é importante testar métodos alternativos, como a IVA, no rastreamento do câncer do colo uterino (ROBLES et al., 1996).

Cruzeiro do Sul é a cidade mais ocidental do Brasil, segunda maior cidade do Estado do Acre, que compõe a Região Norte. Estima-se que tenha cerca de 70.000 habitantes, sendo quase 60% urbana. Cruzeiro do Sul tem acesso contínuo apenas por via fluvial ou aérea. O acesso via terrestre é muito precário, praticamente interrompido no período das chuvas. As taxas brutas de incidência e mortalidade por 100.000 mulheres referente ao câncer de colo do útero no Estado do Acre, no ano de 2001, foram respectivamente de 19,77 e 6,74, enquanto no Brasil são de 18,86 e 4,31 (IBGE, 2002; INCA, 2002). Estas taxas devem estar subestimadas, considerando que os sistemas de informações em saúde disponíveis são precários e é evidente a carência de serviços de saúde de qualidade.

Os indicadores sociais, demográficos e de saúde no Acre caracterizam uma região com muitos problemas sociais concorrentes. O desenvolvimento econômico é limitado pela sua própria localização geográfica, quase no centro da Floresta Amazônica. Portanto, é muito pouco provável que em curto prazo seja possível implementar no Acre um programa de controle de câncer do colo uterino que atinja alta cobertura populacional, com qualidade e resolutividade. Nestas condições, impõe-se pesquisar alternativas mais simplificadas que a CO, que se ajustem aos recursos humanos existentes naquele Estado e em outras regiões com características semelhantes.

Com o propósito de buscar uma resposta a este problema, foi desenhado este estudo para saber se o uso de IVA seria capaz de detectar lesões precursoras do carcinoma do colo uterino, e comparar o desempenho da IVA com

o da CO. Os procedimentos de rastreamento foram realizados por profissionais de enfermagem que atuam nos serviços de saúde de Cruzeiro do Sul.

Espera-se que os resultados deste estudo verifiquem se a IVA apresenta desempenho satisfatório, quando realizada por profissionais que integram as equipes de saúde de regiões muito carentes, como é Cruzeiro do Sul. Nestas condições seria possível oferecer, para mulheres que não teriam acesso ao exame citológico, a possibilidade de ter uma lesão precursora do câncer do colo uterino detectada.

2. Objetivos

2.1. Objetivo geral

Comparar o desempenho da citologia oncológica e da inspeção visual com ácido acético a 5% como método primário de rastreamento do câncer de colo uterino.

2.2. Objetivos específicos

- Calcular a prevalência das neoplasias intra-epiteliais e do carcinoma invasor do colo uterino na população de estudo
- Determinar a sensibilidade, especificidade e valores preditivos da citologia oncológica e inspeção visual com ácido acético a 5% no diagnóstico das lesões precursoras e do carcinoma do colo uterino.

3. Sujeitos e Métodos

3.1. Tipo de Estudo

Este foi em estudo de corte transversal e de validação de teste diagnóstico.

3.2. Seleção dos Sujeitos

Após preencherem os critérios de inclusão e assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido, participaram do estudo mulheres atendidas nas Unidades Básicas de Saúde de Cruzeiro do Sul e municípios vizinhos, durante o período de abril de 2003 a julho de 2004. As mulheres foram estimuladas e convidadas a participar do estudo por divulgação oral e pela rádio local.

Na primeira etapa foram incluídas 1660 mulheres com 30 anos ou mais de idade, pois desejava-se garantir uma participação proporcional significativa deste grupo etário. Na etapa subsequente foram incluídas 1122 mulheres com 20 anos ou mais de idade. O tamanho amostral foi determinado pela capacidade operacional da pesquisa, procurando garantir poder estatístico para responder aos objetivos do estudo.

3.3. Critérios de Inclusão

- concordar e assinar o Termo de Consentimento;
- completar a propedêutica proposta;
- ter colo do útero;
- não estar no período menstrual;
- não ter tido relação sexual ou usado creme vaginal nos últimos três dias.

3.4. Critérios de Exclusão

- Ter realizado exame de Papanicolaou há menos de um ano;
- ter antecedentes de cauterização, biópsia ou LLETZ há menos de um ano;
- apresentar antecedente de neoplasia maligna prévia no útero;
- estar grávida.

3.5. Coleta de Dados

A coleta de material para CO e a realização da IVA foram realizadas por cinco enfermeiras e uma técnica em enfermagem, treinadas para esta finalidade. Todas as profissionais já atuavam na coleta para exame de Papanicolaou e receberam o mesmo treinamento teórico. O treinamento prático foi realizado de acordo com a necessidade individual de cada profissional, tendo como objetivo que todos tivessem habilidades semelhantes. As colposcopias, biópsias e intervenções com cirurgia de alta frequência foram realizadas pelo pesquisador. Todos os dados foram anotados na ficha pré-codificada especialmente desenhada

para o estudo, que contém as informações clínicas e os resultados dos exames realizados (Anexos 2 e 3).

3.6. Procedimentos Realizados

As mulheres que preencheram os critérios de inclusão, após assinarem o Termo de Consentimento (Anexo 1), tiveram seus dados anotados em um questionário pré-estruturado (Anexo 2). Em seguida foram submetidas a exame ginecológico com a visualização da cérvix uterina, utilizando-se espéculo vaginal descartável. Foi colhido material para CO com espátula de Ayre e escova endocervical. Em seguida foi realizada IVA direta do colo do útero.

As mulheres com CO ou IVA positivas foram encaminhadas para o exame colposcópico. Todas as mulheres que tiveram exame colposcópico anormal foram submetidas à biópsia excisional ou excisão alargada da zona de transformação ou conização, procurando incluir toda a lesão quando presente, utilizando-se equipamento de cirurgia de alta frequência (CAF). A opção para cada procedimento dependeu da extensão da lesão. Nos casos em que a CO foi positiva e a colposcopia foi negativa, porém insatisfatória, foi realizada biópsia do canal cervical. Quando a colposcopia foi normal, com a junção escamocolumnar visualizada, mesmo com a CO apresentando células glandulares atípicas (AGC), células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US) ou neoplasia intra-epitelial cervical (NIC) 1 ou NIC 2, não se realizou biópsia, pois foi considerada como regressão e cura espontânea.

As CO e os exames histopatológicos foram realizados pelo Laboratório de Citopatologia do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), em Campinas – SP.

3.7. Métodos e Conceitos

3.7.1. Citologia Oncológica

Os esfregaços cervical e endocervical foram obtidos respectivamente utilizando-se espátulas de Ayre e escova endocervical. As duas amostras foram estendidas em uma única lâmina de vidro previamente identificada e fixadas com quatro a seis gotas de polietilenoglicol, que deveria ter uma distribuição uniforme em toda a superfície do esfregaço. Procurou-se não ultrapassar 30 segundos de intervalo entre a coleta e a fixação do material para não ocasionar ressecamento do mesmo. As lâminas foram catalogadas e acondicionadas em uma caixa de madeira com capacidade de 100 lâminas, sendo encaminhadas via sedex para a Unicamp, Campinas - SP. A coloração das lâminas foi realizada pelo método de Papanicolaou e foram avaliadas pelo Laboratório de Citologia do CAISM, com base no Sistema de Bethesda de 2001 (SOLOMON et al., 2002).

3.7.2. Inspeção visual com ácido acético

Logo após a coleta da CO foi aplicado ácido acético a 5% na cérvix uterina. Depois de um minuto, o colo foi observado a olho nu à procura de áreas acetobranças, com o auxílio de uma fonte de luz. A iluminação variou entre os

locais onde as mulheres foram atendidas, pois foram utilizados focos com lâmpada incandescente de 60 watts ou então lâmpada halógena de 100 watts. Nos locais onde não havia instalações elétricas também foi utilizada uma lanterna portátil com lâmpada incandescente de 2,4 volts e 5 ampères. A aparência visual do colo uterino e as variações referentes à localização das imagens suspeitas foram analisadas tendo como base o Atlas de Inspeção Visual da Cérvix de BLUMENTHAL, 1997. Foram considerados resultados positivos a presença de área branca tênue, que pode ou não alcançar a JEC (indicativo de LIE-BG); área branca densa, com bordas bem definidas e situada junto à JEC (indicativo de LIE-AG) (Figura 1).

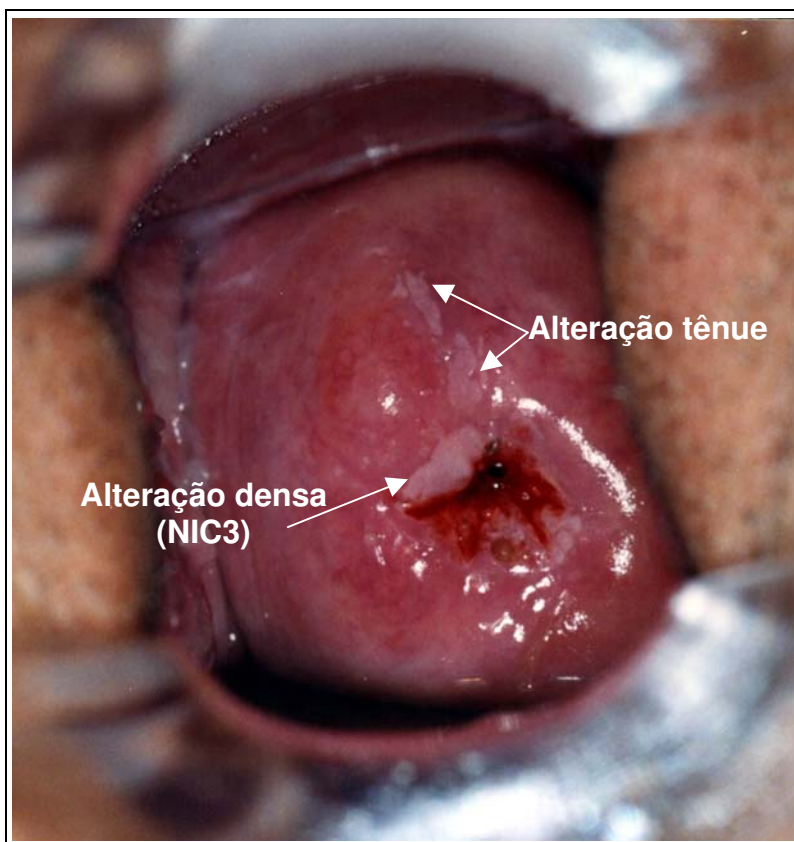


Figura 1. Imagem acetobranca tênue totalmente ectocervical e acetobranca densa junto ao orifício externo do colo uterino (Carcinoma in situ).

3.7.3. Colposcopia

Foram submetidas à colposcopia todas as mulheres que apresentaram exame citológico ou IVA alterada. O exame colposcópico foi realizado com aparelho da marca Leisegang, com aumento fixo de 13 vezes. O colo do útero foi observado após ser limpo com soro fisiológico. Com a utilização de um filtro verde foi visualizada a vascularização. Em seguida foi aplicada a solução de ácido acético a 5%, avaliando-se as modificações provocadas (Figura 2). Ao final do exame colposcópico foi aplicada a solução de iodo-ioduretada (teste de Schiller). Nos casos duvidosos foi repetido o exame, valendo-se previamente do hipossulfito de sódio a 2 % para descoloração.

Os achados colposcópicos foram classificados com base na Classificação Internacional de Roma, de 1990 (STAFIL e WILBANKS, 1991), em:

- **Normal:** epitélio escamoso original, epitélio colunar e zona de transformação normal.
- **Anormal:**
 - alterações menores (epitélio acetobranco, mosaico fino, pontilhado fino, leucoplasia tênue);
 - alterações maiores (epitélio acetobranco acentuado, mosaico áspero, pontilhado áspero, leucoplasia densa, vasos atípicos e erosão);
 - sugestivo de câncer invasor.
- **Insatisfatória:** JEC não visualizada, atrofia ou inflamação intensa e cérvix não visível.

- **Outros achados:** úlcera, atrofia, inflamação, condiloma exofítico, superfície micropapilar não-acetobranca, pólipos etc.

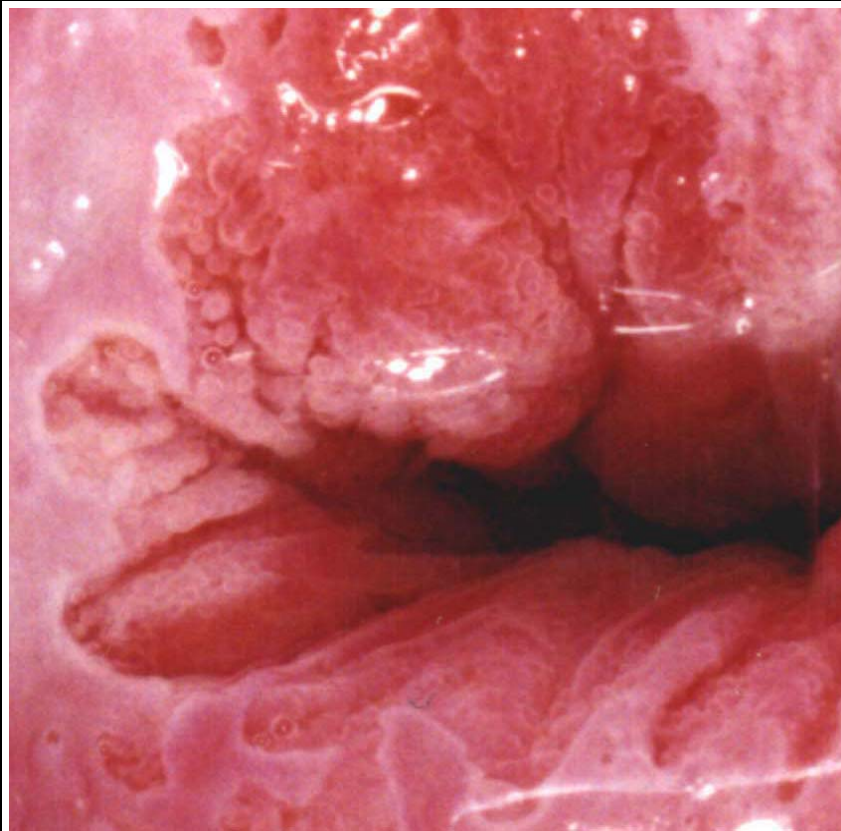


Figura 2. *Junção escamocolumnar normal observada após aplicação de ácido acético a 5% (Aumento digitalizado de 13 x).*

3.7.4. Avaliação histopatológica

Com o auxílio de um aparelho de alta frequência foi realizada a biópsia dirigida, excisão da zona de transformação ou conização, procurando sempre que possível remover toda a lesão com margem de segurança. A biópsia do canal cervical foi realizada nos casos em que a citologia foi positiva e o exame

colposcópico não mostrou imagens suspeitas no colo de útero, porém com a junção escamocolumnar (JEC) não visualizada. O material obtido foi acondicionado em um frasco contendo formol a 10% e encaminhado para o Laboratório de Citopatologia do CAISM da Unicamp, Campinas – SP. Os resultados histopatológicos foram avaliados segundo os critérios de SCULLY et al., (1994).

3.7.5. Padrão-Ouro – diagnóstico final

O padrão-ouro foi considerado como o diagnóstico final para cada mulher. Os diagnósticos positivos foram estabelecidos pelo diagnóstico histológico e foi considerado resultado final positivo aquele mais grave dentre os exames histológicos da mulher. O diagnóstico final negativo foi determinado pelo exame histológico negativo, quando a mulher foi submetida à biópsia; pela colposcopia negativa em um colo uterino em que a JEC foi totalmente visualizada; em todas as mulheres que apresentaram resultados da CO e da IVA negativos.

3.8. Variáveis de estudo

3.8.1. Citologia Oncológica

Os exames categorizados em normal e inflamatório foram considerados negativos. Os diagnósticos de células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US), lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau (LIE-BG), lesão intra-epitelial escamosa de alto grau (LIE-AG), células glandulares atípicas, adenocarcinoma *in situ*, carcinoma escamoso invasivo e adenocarcinoma

invasivo foram considerados positivos. Quando o esfregaço foi considerado de qualidade insatisfatória foi repetida a colheita, porém o resultado da segunda citologia não foi incluído na análise.

3.8.2. Inspeção Visual com Ácido Acético a 5%.

O resultado da IVA foi expresso como negativo quando não apresentou alterações suspeitas, e como positivo quando apresentou alterações consideradas tênues ou densas. A lesão visualizada foi desenhada em um colo do útero esquemático já disponível no formulário (Anexos 2 e 3).

3.8.3. Exame Colposcópico

O resultado do exame colposcópico foi categorizado em negativo e positivo. Foram considerados resultados positivos a presença de imagens compatíveis de epitélio acetobranco tênue ou denso, pontilhado fino ou grosseiro, mosaico sem ou com relevo, leucoplasia, área iodo negativa, vasos atípicos ou área tumoral friável.

3.8.4. Resultado Histopatológico

Categorizado como positivo quando mostrou NIC 1, NIC 2, NIC 3, carcinoma escamoso invasor, adenocarcinoma *in situ* e adenocarcinoma invasor. Também o resultado histológico foi analisado como “NIC 2 ou mais grave” ou “NIC 3 ou mais grave”, tendo sido incluídos em ambas categorizações os diagnósticos de

adenocarcinoma *in situ* e adenocarcinoma invasor. Os demais diagnósticos referentes ao epitélio do colo uterino foram categorizados como resultado negativo.

3.9. Variáveis de controle

- **Idade** – Referida pela mulher em anos completos no dia de sua inclusão no estudo.
- **Escolaridade** – Tempo de estudo em número de anos.
- **Início da atividade sexual** – Idade em anos completos ao início da atividade sexual, referida pela mulher.
- **Número de Gestações** – Número de gestações referido pela mulher.
- **Número de partos vaginais** – Número total de partos vaginais referido pela mulher.

3.10. Processamento e análise de dados

O banco de dados foi construído em *software* Excel. A digitação foi realizada a partir das informações das fichas desenhadas para o estudo, após revisão manual. A análise de consistência dos dados foi realizada com base em tabelas descritivas. Freqüências e prevalências foram calculadas com respectivos intervalos de confiança a 95%. A sensibilidade, especificidade, com respectivos intervalos de confiança a 95%, e valores preditivos positivo e negativo para a IVA e CO foram calculados. A associação das variáveis categóricas foi avaliada pelo teste qui-quadrado, utilizando-se o *software* “Epi-info” versão 3.2.2.

3.11. Aspectos Éticos

O Ministério de Saúde preconiza a CO como rotina adotada para rastreamento do câncer de colo uterino. A biópsia ou excisão alargada da zona de transformação com aparelho de cirurgia de alta frequência, conforme orientação do exame colposcópico, é método propedêutico seguro e eficiente adotado em muitos serviços especializados e também preconizado pelo Ministério de Saúde. Este estudo comparou a IVA com a CO. A aplicação cuidadosa do ácido acético a 5% na cérvix uterina não apresenta efeitos indesejáveis ou risco, exceto uma pequena ardência vaginal momentânea referida por algumas mulheres.

A aceitação em participar do estudo implicou a manutenção do anonimato da mulher e não vedou o direito de procurar o atendimento e tratamento por outro profissional e serviço. A não-aceitação não levou à perda de direitos rotineiramente oferecidos pelos ambulatórios. A inclusão da mulher nesta pesquisa foi mediante a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Foram cumpridas as recomendações do *Guiding Medical Doctors in Biomedical Research Involving Human Subjects*, da Declaração de Helsinque (1990) com as diversas modificações já ocorridas, sendo a última a de Edimburgo, 2000 – Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da Unicamp.

4. Resultados

Foram avaliadas prospectivamente 2782 mulheres. A Tabela 1 descreve a distribuição da idade das mulheres, da idade no início da atividade sexual, da quantidade de anos de estudo, do número de gestações e número de partos.

TABELA 1
Algumas características das mulheres incluídas neste estudo

Características	Média	Mínimo	Percentil 25%	Mediana	Percentil 75%	Máximo
Idade	39,1	20	31	37	46	83
Idade de início da atividade sexual	17,3	10	15	17	19	35
Escolaridade (anos)	5,8	0	2	4	11	26
Número de gestações	5,1	0	3	4	7	21
Número de partos vaginais	4,3	0	2	3	6	21

O percentual de IVA negativa foi de 80,2 %. A maioria das mulheres com IVA positiva apresentou imagens consideradas tênues (Tabela 2).

TABELA 2
Frequência dos diagnósticos de IVA

IVA	N	%	IC 95 %
Negativa	2.232	80,2	(78,7-81,7)
Positiva-tênue	393	14,1	(12,9-15,5)
Positiva-densa	157	5,6	(4,8-6,6)
Total	2782	100,0	

Excluindo-se os exames citológicos considerados insatisfatórios, a frequência de mulheres com algum diagnóstico positivo foi de 6,5%. Os diagnósticos positivos mais frequentes foram ASC-US e LIE-AG, respectivamente, 2,6% e 1,9%. Observaram-se nove esfregaços com diagnóstico de carcinoma escamoso invasivo, o que correspondeu a 0,4% (Tabela 3).

TABELA 3
Frequência dos diagnósticos citológicos do colo uterino

Diagnóstico citológico	n	%	IC 95 %
ASC-US	62	2,6	2,0-3,3
AGC	17	0,7	0,4-1,2
LIE-BG	19	0,8	0,5-1,3
LIE-AG	46	1,9	1,4-2,6
CEC	9	0,4	0,2-0,7
Adeno <i>in situ</i>	3	0,1	0,0-0,4
Subtotal CO positiva	156	6,5	4,5-9,5
Negativo	2238	93,5	92,5-94,5
Total	2413	100,0	

Foram excluídas 369 mulheres que apresentaram CO insatisfatória, o que correspondeu a 13,3% do total

No total, 647 mulheres foram submetidas ao exame colposcópico, grupo que incluiu as 550 mulheres com IVA positivo e as 156 com CO positiva. Apresentaram exame colposcópico positivo 27,3% das mulheres com IVA positiva e 89,1 das mulheres com CO positiva, tendo sido realizadas 234 biópsias (Tabela 4).

TABELA 4
Frequência dos diagnósticos do exame colposcópico

Exame colposcópico		n	%
IVA positiva			
	Positivo	150	27,3
	Negativo	400	72,7
	Total	550	100,0
CO positiva			
	Positivo	139	89,1
	Negativo	17	10,9
	Total	156	100,0
Total			
	Positivo	234	36,2
	Negativo	413	63,8
	Total	647	100,0

Observou-se que 46,2% das mulheres submetidas à biópsia apresentaram carcinoma ou lesão precursora, com significativo predomínio de NIC 3, detectadas em 60 mulheres. Foram também diagnosticadas 15 carcinomas invasores (Tabela 5).

TABELA 5
Freqüência das lesões neoplásicas do colo
uterino em mulheres submetidas à biópsia

Diagnóstico histológico	n	%	IC 95 %
Negativo	126	53,8	47,2 -60,4
NIC 1	14	6,0	3,3 -9,8
NIC 2	17	7,3	4,3 -11,4
NIC 3	60	25,6	20,2-31,7
CEC	13	5,6	3,0 -9,3
Adeno <i>in situ</i>	2	0,9	0,1 -3,1
Adeno invasivo	2	0,9	0,1- 3,1
Total	234	100,0	

CEC: carcinoma escamoso invasivo do colo uterino; adeno invasivo: adenocarcinoma invasivo do colo uterino; adeno *in situ*: adenocarcinoma *in situ* do colo uterino

Analizando a prevalência de lesões neoplásicas do colo uterino de acordo com o grupo etário, verificou-se que a NIC 1 foi mais prevalente nas mulheres entre 20 e 29 anos, NIC 2 entre 20 e 44 anos e NIC 3 a partir dos 30 anos. A prevalência de CEC nas mulheres com 60 anos ou mais foi de 2,1%. No total 3,9% das mulheres apresentaram alguma lesão diagnosticada pelo exame histológico (Tabela 6).

TABELA 6

Prevalência das lesões neoplásicas do colo uterino com base no padrão-ouro de acordo com o grupo etário da população de estudo

Padrão-ouro -Diagnóstico final	Grupo etário								Total	
	20-29		30-44		45-59		≥ 60			
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Sem neoplasia	428	(96,0)	1502	(96,0)	611	(96,7)	133	(95,0)	2674	(96,1)
NIC 1	8	(1,8)	6	(0,4)	-	-	-	-	14	(0,5)
NIC 2	3	(0,7)	13	(0,8)	1	(0,2)	-	-	17	(0,6)
NIC 3	6	(1,3)	37	(2,4)	13	(2,1)	4	(2,9)	60	(2,2)
CEC	-	-	3	(0,2)	7	(1,1)	3	(2,1)	13	(0,5)
Adeno <i>in situ</i>	1	(0,2)	1	(0,1)	-	-	-	-	2	(0,1)
Adeno invasivo	-	-	2	(0,1)	-	-	-	-	2	(0,1)
Total	446	(100)	1564	(100)	632	(100)	140	(100)	2782	(100)

CEC: carcinoma escamoso invasivo do colo uterino; adeno invasivo: adenocarcinoma invasivo do colo uterino; adeno *in situ*: adenocarcinoma *in situ* do colo uterino

Qui-quadrado: p=0,0002

A análise da associação entre os diagnósticos citológico e histológico mostrou que 42,9% das mulheres com diagnóstico histológico de NIC 1 apresentaram diagnóstico citológico negativo e 28,6% apresentaram LIE-BG. Quando o diagnóstico foi NIC 2, 35,3%, 23,5% e 23,5% apresentaram, respectivamente, ASC-US, LIE-BG e LIE-AG no diagnóstico citológico. Nas mulheres que tiveram um carcinoma escamoso invasivo diagnosticado, o

exame citológico mostrou ASC-US ou LIE-AG ou carcinoma escamoso invasivo (Tabela 7).

TABELA 7
Associação entre diagnóstico citológico e padrão-ouro

Diagnóstico citológico	Padrão-ouro -Diagnóstico final							Total
	Sem neoplasia	NIC 1	NIC 2	NIC 3	CEC	Adeno <i>in situ</i>	Adeno invasivo	
Negativo	83,8	42,9	17,6	11,7	-	-	-	81,1
ASC-US	1,3	21,4	35,3	23,3	23,1	-	-	2,2
AGC	0,5	-	-	5,0	-	-	-	0,6
LIE-BG	0,3	28,6	23,5	3,3	-	-	-	0,7
LIE-AG	0,3	-	23,5	48,3	23,1	50,0	-	1,7
CEC	-	-	-	6,7	38,5	-	-	0,3
Adeno <i>in situ</i>	-	-	-	-	-	50,0	100,0	0,1
Insatisfatório	13,6	7,1	-	1,7	15,4	-	-	13,3
Total de casos	2674	14	17	60	13	2	2	2782

CEC: carcinoma escamoso invasivo do colo uterino; adeno invasivo: adenocarcinoma invasivo do colo uterino; adeno *in situ*: adenocarcinoma *in situ* do colo uterino.

Qui-quadrado: $P < 0,0001$

A sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo da CO foram de 83,7 %, 97,0 %, 55,8 % e 99,2 %, respectivamente, tomando como padrão-ouro qualquer diagnóstico histológico positivo. Não houve variação significativa destes parâmetros de desempenho quando se considerou

como padrão-ouro apenas o diagnóstico histológico de NIC 2 ou mais grave e de NIC 3 ou mais grave (Tabela 8).

TABELA 8
Desempenho do exame citológico de acordo com o padrão-ouro

Diagnóstico citológico	Diagnóstico positivo no Padrão-ouro	Sensibilidade % (IC95%)	Especificidade % (IC95%)	VPP %	VPN %
Qualquer diagnóstico positivo	Qualquer diagnóstico positivo	83,7 (76,5-90,8)	97,0 (96,4-97,7)	55,8	99,2
Qualquer diagnóstico positivo	NIC 2 ou mais grave	87,9 (80,1-94,6)	96,7 (96,2-97,6)	51,3	99,5
Qualquer diagnóstico positivo	NIC 3 ou mais grave	89,2 (80,5-96,3)	96,2 (95,4-97,0)	42,3	99,6

VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo; IC95%: intervalo de confiança a 95%

A IVA positiva, para qualquer critério adotado, não apresentou variação significativa da sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo quando variou o padrão-ouro. A sensibilidade da IVA positiva “densa” foi menor do que a sensibilidade da IVA “densa ou tênue”, enquanto a especificidade e o VPP foram maiores (Tabela 9).

TABELA 9**Desempenho da IVA de acordo com o referencial de positividade e o padrão-ouro**

IVA positiva	Diagnóstico positivo no Padrão-ouro	Sensibilidade % (IC95%)	Especificidade % (IC95%)	VPP %	VPN %
Tênue ou densa	Qualquer diagnóstico positivo	58,3 (52,5-67,6)	81,8 (80,0-82,9)	11,5	98,0
Tênue ou densa	NIC 2 ou mais grave	55,3 (49,2-65,4)	81,5 (80,0-82,9)	9,5	98,1
Tênue ou densa	NIC 3 ou mais grave	58,4 (51,5-69,4)	81,3 (79,9-82,8)	8,2	98,6
Densa	Qualquer diagnóstico positivo	28,7 (24,6-37,2)	95,3 (94,5-96,1)	19,7	97,1
Densa	NIC 2 ou mais grave	29,8 (25,3-39,0)	95,2 (94,4-96,0)	17,8	97,5
Densa	NIC 3 ou mais grave	32,5 (27,3-42,9)	95,1 (94,3-95,9)	15,9	98,0

VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo; IC95%: intervalo de confiança a 95%

Analisando as 550 mulheres com IVA positiva, 88,5% não revelaram neoplasia na avaliação subsequente, o que corresponderia aos resultados falsos positivos. A IVA detectou 34 casos de NIC 3, 8 CEC, 1 adenocarcinoma *in situ* e 2 adenocarcinomas invasivos. Por outro lado, 2% das 2232 mulheres com exame de

IVA negativo apresentaram algum diagnóstico histológico positivo detectado pela CO, o que correspondeu aos resultados falsos negativos da IVA. A IVA não detectou 26 casos de NIC 3, 5 de CEC e 1 de adenocarcinoma *in situ* (Tabela 10).

TABELA 10
Padrão-ouro de acordo com o resultado da IVA

Padrão-ouro - Diagnóstico final	IVA positiva		IVA negativa	
	n	(%)	n	(%)
Sem neoplasia	487	(88,5)	2187	(98,0)
NIC 1	11	(2,0)	3	(0,1)
NIC 2	7	(1,3)	10	(0,4)
NIC 3	34	(6,2)	26	(1,2)
CEC	8	(1,5)	5	(0,2)
Adeno <i>in situ</i>	1	(0,2)	1	-
Adeno invasivo	2	(0,4)	-	-
Total	550	(100,0)	2232	(100,0)

CEC: carcinoma escamoso invasivo do colo uterino; adeno invasivo: adenocarcinoma invasivo do colo uterino; adeno *in situ*: adenocarcinoma *in situ* do colo uterino

Quando a IVA e a CO foram positivas, o que ocorreu em 2,1% das mulheres, 72,9% tiveram resultado histológico positivo. Dois terços das mulheres apresentaram IVA e CO negativas e todas não tiveram avaliação histológica e foram consideradas negativas para neoplasia. Quando apenas a IVA foi positiva, 4% das mulheres apresentaram diagnóstico histológico positivo para alguma neoplasia e quando apenas a CO foi positiva, 45,9% das mulheres apresentaram

diagnóstico histológico positivo. As mulheres que apresentaram CO insatisfatória apresentaram características semelhantes às daquelas que apresentaram CO negativa, apesar do número de casos ser pequeno para uma análise mais conclusiva (Tabela 11).

TABELA 11

Diagnóstico final de acordo com os diagnósticos da IVA e do exame citológico

Rastreamento		Diagnóstico final –Padrão-ouro				Total n
Diagnóstico da IVA	Diagnóstico citológico	Positivo		Negativo		
		n	(%)	n	(%)	
Positivo	Positivo	43	(72,9)	16	(27,1)	59
Positivo	Negativo	16	(4,0)	384	(96,0)	400
Negativo	Positivo	45	(46,4)	52	(53,6)	97
Negativo	Negativo	-	-	1857	(100,0)	1857
Positivo	Insatisfatório	4	(4,4)	87	(95,6)	91
Negativo	Insatisfatório	-	-	278	(100,0)	278
Total		108	(3,85)	2674	(96,15)	2782

5. Discussão

De acordo com os resultados deste estudo, a CO tem melhor desempenho no rastreamento do carcinoma do colo uterino do que a IVA. A sensibilidade e especificidade da CO foram maiores e, conseqüentemente, os valores preditivos positivo e negativo da CO também foram maiores do que os da IVA.

As características, vantagens e deficiências da CO são bem conhecidas porque é um procedimento que tem sido utilizado há mais de 50 anos (PAPANICOLAOU e TRAUT, 1941). Sabe-se que a subjetividade está presente na interpretação do esfregaço, o que prejudica a concordância diagnóstica interobservador e intra-observador (WILBUR, 1997; SHERMAN et al., 1999). A qualidade do esfregaço também é um fator que influencia muito o desempenho. Uma revisão sistemática incluiu 94 estudos sobre desempenho da citologia convencional e mostrou que a sensibilidade e especificidade variaram amplamente, como também a freqüência de anormalidades histológicas. Após selecionar 12 estudos com menos viéses possíveis, observou-se que a sensibilidade variou de 30% a 87% e a especificidade de 86% a 100% (NANDA et al., 2000). De

forma paralela, as taxas de resultados falsos negativos variam de 2% a 62% (MITCHELL e MEDLEY, 1995). De qualquer forma, a redução da mortalidade por câncer do colo uterino, observada principalmente nos países que têm um programa organizado de rastreamento, é uma demonstração concreta da eficiência deste método (BRAY et al., 2002).

Evidentemente que a sensibilidade medida depende também do critério adotado para se obter o padrão-ouro. A pesquisa de HPV por CH II tem mostrado sensibilidade melhor do que a CO para detectar lesões de alto grau do colo uterino (NIEMINEN et al., 2004). Portanto, a sensibilidade da CO avaliada em estudos que incluíram a pesquisa de HPV não pode ser comparada com a sensibilidade obtida neste estudo, porque a CH II poderia incluir casos com diagnósticos histológicos positivos que não teriam sido detectados pela CO e nem pela IVA.

Neste estudo, a especificidade da CO foi significativamente maior do que a da IVA, quando se considerou qualquer alteração suspeita na IVA. Quando se consideraram apenas as alterações mais significativas, as taxas de especificidade da CO e da IVA foram semelhantes, porém nestas condições a sensibilidade da IVA foi reduzida para aproximadamente 30%.

Um método de rastreamento de doença que apresente baixa especificidade tem restrições operacionais, pois seleciona muitas mulheres sem doença para serem submetidas a avaliações complementares. Neste estudo, a taxa de especificidade para qualquer alteração na IVA foi de 81,8% para qualquer

diagnóstico histológico, o que significou que para cada 100 mulheres sem doença 19 foram encaminhadas para exame colposcópico, o que é um número muito alto. Em um programa de rastreamento a maioria das mulheres não tem doença (baixa prevalência) e, portanto, baixa especificidade significa muito baixo valor preditivo positivo. A consequência óbvia foi de que 75,3%, ou seja, a maioria das mulheres com IVA positiva não apresentou alterações colposcópicas e o valor preditivo positivo foi de apenas 11,5%. Nestas mesmas condições a especificidade da CO foi 97%, ou seja, de cada 100 mulheres sem doença apenas três foram submetidas ao exame colposcópico, o que é um número muito menor.

A frequência de IVA positiva varia muito entre diferentes estudos. Alguns estudos relatam percentuais próximos ou pouco menores aos observados para CO. GHAEMMAGHAMI et al. (2004) encontraram 16,1% e 19,0%, respectivamente, para IVA e CO. GONTIJO (2003) encontrou 8% e 10,4%, respectivamente, para IVA e CO. MEGEVAND et al. (1996), avaliaram 2426 mulheres e encontraram 3,1% IVA e 12,9% CO positivas. SANKARANARAYANAN et al. (1998), avaliaram 3000 mulheres e encontraram 9,9% IVA e 10,2% citologias positivas.

Por outro lado, estudos conduzidos na África, Índia e China apresentaram sensibilidade da IVA semelhante à da CO, porém com especificidade consistentemente menor que a da citologia, o que significa alta positividade da IVA em mulheres sem doença (MEGEVAND et al., 1996; SANKARANARAYANAN et al., 1998, JHPIEGO, 1999). BELINSON et al. (2001) avaliaram 1997 mulheres e encontraram 28% de mulheres com IVA positiva, 71% de sensibilidade e 74% de especificidade.

O Projeto Zimbabwe, na fase I, obteve 20,2% de IVA positiva, enquanto que na fase II obteve 39,8%, sendo que estes exames foram realizados por profissionais de enfermagem. Na fase II obtiveram sensibilidade para IVA de 76,7% e para CO de 44,3%. Entretanto, as especificidades da IVA e da CO foram de 64,1% e 90,6%. A baixa especificidade para a IVA, à semelhança do presente estudo, significa que muitas mulheres com IVA positiva não apresentaram doença (University of Zimbabwe/JHPIEGO Cervical Cancer Project, 1999).

Uma revisão sobre o desempenho da IVA mostrou que a sensibilidade variou de 66% a 96%, enquanto que a especificidade variou de 64% a 98% (GAFFIKIN et al., 2003b). Com base nos dados e estudos apresentados, o ganho da sensibilidade está associado com a perda de especificidade. Pode-se deduzir que quanto menos rigorosos são os critérios para identificar imagens suspeitas no colo uterino pela IVA, mais casos positivos serão detectados, porém mais mulheres sem doença serão selecionadas.

A IVA tem sido avaliada como uma técnica para rastreamento do câncer do colo uterino aplicável em lugares onde programas de rastreamento baseados em citologia não são viáveis e, neste sentido, a lógica indica que a IVA deveria ser realizada por profissionais não médicos (WESLEY et al., 1997; JHPIEGO, 1999; CRONJÉ et al., 2001). Poder-se-ia supor que o desempenho da IVA realizada por médicos seria melhor do que aquele obtido por outros profissionais, porém não há evidências de esta suposição seja real (BHARGAVA et al., 1993; NENE et al., 1996). Um estudo recentemente realizado na Índia mostrou que a sensibilidade da IVA, quando realizada por enfermeiros, foi de 100% e quando

realizada por médicos foi de 87,5%; porém à custa de uma especificidade muito baixa para ambos, respectivamente, 53% *versus* 63%. Entretanto, a diferença não foi estatisticamente diferente e concluíram que o desempenho de ambos os profissionais foi semelhante (BHATLA et al., 2004).

A IVA também é um exame que envolve a subjetividade e, mesmo existindo critérios definidos para achados anormais, a possibilidade de uma decisão objetiva por parte do examinador pode ser difícil (WESLEY et al., 1997). Além disto, muitas variáveis afetam o desempenho do exame, como a existência de lesões pequenas limitadas a um quadrante ou endocervicais, as presenças de inflamação, infecção e metaplasia. Entretanto, dois fatores podem melhorar o desempenho do teste: a fonte de luz deve ser branca, para prover melhor definição; e o profissional que realiza o exame deve ser experiente (BELINSON et al., 2001).

Mesmo assim, para algumas regiões, os programas de rastreamento baseados nas alterações visuais do colo têm vantagens significativas sobre aqueles baseados em citologia e/ou nos testes para detecção de HPV: são de baixo custo, o material usado é de fácil reposição, o exame é de simples realização, de logística acessível (não envolve postagem dos espécimes) e, por apresentarem resultados imediatos, minimizam as perdas de seguimento e eventualmente permitem avaliação e tratamento em uma só consulta (SOLER e BLUMENTHAL, 2000; SANKARANARAYANAN et al., 2001; SINGH et al., 2001; DENNY et al., 2002; GAFFIKIN et al., 2003a).

Neste estudo, a frequência de diagnósticos histológicos positivos em mulheres IVA positiva foi de 11,6%, enquanto para IVA negativa foi de 1,9%. Se fosse utilizada a IVA como único método de rastreamento para câncer do colo uterino teriam sido diagnosticadas 63 neoplasias escamosas ou glandulares e se fosse utilizada a CO como único método teriam sido diagnosticadas 88 neoplasias. Vinte neoplasias foram detectadas somente pela IVA e 44 foram detectadas somente pela CO. Portanto, os dois exames apresentaram resultados falsos negativos, o que era esperado.

A dificuldade em implantar um programa de rastreamento baseado na citologia é exatamente garantir a qualidade do procedimento. Além do cuidado com a técnica de colheita, o laboratório precisa de profissionais adequadamente qualificados. Em regiões com muita carência de recursos é necessário um razoável investimento na formação de pessoal, cujo retorno será em médio e longo prazo. Um componente fundamental é a existência de serviço de colposcopia para dar a assistência necessária às mulheres que vierem a ter um exame citológico alterado, o que a princípio seria viável nas regiões urbanas. Em regiões como a do município de Cruzeiro do Sul há um contingente significativo da população que reside em áreas rurais ou em projetos de assentamento e reservas florestais. Nestas condições, qualquer abordagem diagnóstica e terapêutica que depender do mecanismo de referência e contra-referência de pacientes tende a fracassar. Para que se tenha resolutividade pode ser necessário organizar equipes móveis que realizem o diagnóstico e o tratamento simultaneamente.

Neste contexto, a IVA apresenta vantagem significativa em relação à CO e mesmo em relação à pesquisa de HPV. Um estudo na África do Sul comparou mulheres submetidas à crioterapia imediatamente após o resultado de IVA positivo com mulheres não rastreadas e verificou uma redução na incidência do câncer cervical de 26% a 32%. Os autores consideraram que os efeitos adversos da crioterapia foram mínimos comparados com o risco de aquelas mulheres desenvolverem câncer (GOLDIE et al., 2001). Contudo esta estratégia pode ter implicações, visto que o teste apresenta uma especificidade relativamente baixa e um número substancial de mulheres sem evidência histopatológica de doença são submetidas a um tratamento desnecessário. A crioterapia é o método terapêutico de escolha porque não depende de energia elétrica e o equipamento é facilmente transportável.

SANKARANARAYANAN et al. (1998), defenderam o tratamento com crioterapia ou a cauterização, quando possível, na primeira visita, logo após o resultado da IVA positivo. Os autores destacaram que nestas condições os custos diminuiriam com uma única consulta e o tratamento em excesso em mulheres com resultados falsos positivos poderia ser considerado como “um preço aceitável a pagar pelo efetivo controle do carcinoma cervical”.

Em estudo realizado no município de Campinas, Brasil, observou-se que 48 de 198 mulheres com pelo menos um exame alterado não voltaram para realizar exame colposcópico previamente agendado. Se em um município como Campinas este fato ocorre, muito possivelmente este fato deve ser mais intenso

na região de Cruzeiro do Sul ou em qualquer região socioeconomicamente carente (GONTIJO, 2003).

Neste estudo 91 mulheres apresentaram NIC e estes casos poderiam beneficiar-se do tratamento imediato com crioterapia. As 17 mulheres com carcinoma escamoso invasivo ou adenocarcinoma não se beneficiariam. Se todas as mulheres com IVA positiva fossem submetidas à crioterapia, este total corresponderia a 550 mulheres, das quais 39 poderiam beneficiar-se com este tratamento. Estes números mostram que para tornar este procedimento mais aceitável seria fundamental adotar ajustes que melhorem o valor preditivo positivo, que neste estudo foi de 11,5%.

Um aspecto observado na população de estudo é a alta prevalência de lesões clinicamente significantes no colo uterino. Dentre as 2782 mulheres, 3,9% apresentaram alguma neoplasia confirmada pelo exame histológico, o que correspondeu a 3900 casos por 100.000 mulheres. A lesão mais prevalente foi NIC 3, que ocorreu em 2,2% das mulheres (2200 casos por 100.000). Também foram diagnosticados 15 carcinomas invasivos, sendo 13 escamosos e 2 glandulares, que correspondeu a 539 casos por 100.000 mulheres. Nas mulheres com 45 anos ou mais de idade predominou o diagnóstico de NIC 3 ou de carcinoma escamoso invasivo. Considerando o diagnóstico citológico, observou-se que 6,5% das mulheres apresentaram algum resultado positivo, sendo 2,6% de ASC-US e 1,9% de lesão intra-epitelial escamosa de alto grau.

Um estudo com 120.635 mulheres de Campinas e região, referente ao ano de 1998-1999, mostrou 0,35%, 0,26%, 0,14% e 0,024%, respectivamente para NIC 1, NIC 2, NIC 3 e carcinoma escamoso invasivo (D'OTTAVIANO et al., 2004). Um estudo americano com 628.085 mulheres, a maioria composta por grupos étnicos minoritários, apresentou taxas globais de exames citológicos anormais de 3,2%, 3,0% e 2,7%, respectivamente, entre negros, brancos e hispânicos (BENARD et al., 2001). Outro estudo, com 9.175 mulheres da zona rural de Costa Rica, mostrou 2,2%, 1,5% e 0,14%, respectivamente, de lesão de baixo grau, lesão de alto grau e carcinoma invasivo, com base no diagnóstico histológico (HERRERO et al., 2000). Assim, as freqüências dos diagnósticos positivos de todos esses trabalhos foram menores do que aquelas apresentadas no presente estudo.

Um estudo realizado na Índia, com base no diagnóstico histológico, mostrou 7,4%, 3,6%, 2,3% e 1,4%, respectivamente para NIC 1, NIC 2, NIC 3 e carcinoma invasivo (GHAEMMAGHAMI et al., 2004). Essas taxas de prevalência são maiores do que as observadas no presente estudo, porém deve-se considerar que o estudo indiano incluiu 1190 mulheres e foi realizado no ambiente hospitalar, de tal forma que a população incluída pode não representar a população geral.

As mulheres que participaram deste estudo retratam uma realidade populacional com características associadas à condição social precária e com maior risco para apresentar NIC 3 ou lesão mais grave. A iniciação sexual precoce foi constatada, visto que 50% delas tiveram a sua primeira relação sexual até os 17 anos de idade. A baixa escolaridade, média de 5,8 anos de estudo, somada ao elevado número de gestações e paridade, revelaram um baixo nível socioeconômico.

Os resultados deste estudo demonstraram que a IVA pode detectar lesões neoplásicas do colo uterino, mesmo com desempenho menor que a CO. É um procedimento que pode ser implantado em curto prazo e com poucos recursos. Nas regiões em que o exame citológico não está disponível para o rastreamento de toda a população, pode-se optar pela realização da CO quando a IVA for positiva. O ideal é realizar colposcopia nas mulheres com IVA positiva, e que este serviço atenda de forma ágil e rápida. Caso estas condições não estejam presentes, existe a possibilidade de instituir tratamento apenas com a informação da IVA.

Considerando que a qualidade da CO tem falhas, mormente quando não há um programa de controle de qualidade implementado, e considerando que poucas mulheres têm acesso ao exame citológico, é sensato compreender que fazer apenas a IVA é recomendável quando há importante carência de recursos. É como se fosse um alento ao bem da vida.

Este estudo demonstrou que a IVA tem seu valor como método alternativo para prevenção do câncer cervical nas regiões carentes de recursos, como, por exemplo, a Amazônia, ou em países em desenvolvimento com realidade semelhante. Em síntese, oferecer a IVA é melhor do que fazer nada. Enquanto não for disponibilizado exame citológico em larga escala e com qualidade, a IVA é uma alternativa tecnicamente correta e eticamente consistente.

6. Conclusões

- A prevalência de NIC 1, NIC 2, NIC 3, CEC, adenocarcinoma *in situ* e adenocarcinoma invasivo na população de estudo foi respectivamente de 0,5%, 0,6%, 2,2%, 0,5%, 0,1% e 0,1%.
- A sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo e negativo no diagnóstico das lesões precursoras e do carcinoma do colo uterino foram respectivamente para a CO de 83,7 %, 97,0 %, 55,8 e 99,2 % e para IVA de 58,3 %, 81,8 %, 11,5 % e 98,0 %.
- A IVA pode ser útil no rastreamento do câncer do colo do útero em regiões carentes de recursos.

7. Referências Bibliográficas

BELINSON, J.L.; PRETORIUS, R.G.; ZHANG, W.H.; WU, L.Y.; QIAO, Y.L.
Cervical cancer screening by simple visual inspection after acetic acid. ***Obstet Gynecol***, 98:441-4, 2001.

BENARD, V.B.; LEE, N.C.; PIPER, M.; RICHARDSON, L. Race-specific results of Papanicolaou testing and rate of cervical neoplasia in the National Breast and Cervical Cancer Early Detection Program, 1991-1998 (United States). ***Cancer Causes Control***, 12:61-8, 2001.

BHARGAVA, V.L.; VERMA, K.; SHARMA, R.; BATRA S, ANANDALAKSHMI
PN. A hospital based study on the use of paramedical personnel for clinical
down staging of cancer cervix. ***Indian J Med Res***, 98:65-8, 1993.

BHATLA, N.; MUKHOPADHYAY, A.; JOSHI, S.; KUMAR, A.; KRIPLANI, A.;
PANDEY, R.M. et al. Visual inspection for cervical cancer Screening; Evaluation
by doctor versus paramedical worker. ***Indian J Cancer***, 41:32-6, 2004.

BLUMENTHAL, P. Atlas for unaided visual inspection of cervix, JHPIEGO,
Baltimore, 1997.

BLUMENTHAL, P.D.; GAFFIKIN, Z.M.; MCGRATH, J.; WOMACK, S.; SHAH, J. Adjunctive testing for cervical cancer in low resource settings with visual inspection, HPV, and the Pap smear. *Int. J. Gynecol. Obstet.*, **72**:47-53, 2001.

BRAGANÇA, J.F. **Contribuição da inspeção visual com ácido acético e da captura híbrida II como métodos adjuntos à colpocitologia oncológica na detecção das lesões precursoras e/ou do câncer cervical**. Campinas, 2004. [Dissertação – Mestrado-Faculdade de Ciências Médicas-UNICAMP].

BRAY, F.; SANKILA, R.; FERLAY, J.; PARKIN, D.M.; Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. *Eur J Cancer*, 38:99-166, 2002.

CDC. Center For Disease Control. Regulations for Implementing the Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988: A Summary. *MMWR*, 1992, 17p.

CLAVEL, C.; BORY, J.P.; RIHET, S.; MASURE, M.; DUVAL-BINNINGER, I.; PUTAUD, I. et al. Comparative Analysis of human Papillomavirus Detection by Hybrid Capture Assay and Routine Cytologic Screening to Detect High-grade Cervical Lesions. *Int J Cancer*, 75:525-8, 1998.

CRONJÉ, H.S.; PARHAM, G.P.; COOREMAN, B.F.; DE BEER, A.; DIVALL, P.; BAM, R.H. A comparison of four screening methods for cervical neoplasia in a developing country. *Am J Obstet Gynecol*, 188:395-400, 2003.

DENNY, L.; KUHN, L.; POLLACK, A.; WAINWRIGHT, H.; WRIGHT, T.C.J. Evaluation of alternative methods of cervical cancer screening for resource-poor setting. *Cancer*, 89:826-33, 2000.

DENNY, L.; KUHN, L.; POLLACK, A.; WRIGHT JR., T.C. Direct visual inspection for cervical cancer screening: an analysis of factors influencing test performance. *Câncer*, 94:1699-707, 2002.

D'OTTAVIANO-MORELLI, M.G.; ZEFERINO, L.; CECATTI, J.G.; TERRABUIO, D.R.; MARTINEZ, E.Z. Prevalence of cervical intraepithelial neoplasia and invasive carcinoma based on cytological screening in the region of Campinas, Sao Paulo, Brazil. **Cad. Saude Publica**, 20:153-9, 2004.

FRANCO, E.L.; SCHLECHT, N.F.; SASLOW, D. The epidemiology of cervical cancer. **Cancer J** 9:348-59, 2003.

GAFFIKIN, L.; LAUTERBACH, M.; BLUMENTHAL, P.D. Performance of visual inspection with acetic acid for cervical cancer screening: a qualitative summary of evidence to date. **Obstet Gynecol Surv**, 58:543-50, 2003a.

GAFFIKIN, L.; BLUMENTHAL, P.D.; EMERSON, M.; LIMPAPHAYOM, K. Safety, acceptability, and feasibility of a single-visit approach to cervical-cancer prevention in rural Thailand: a demonstration project. **Lancet**, 361:814-20, 2003b.

GHAEMMAGHAMI, F.; BEHTASH, N.; MODARES GILANI, M.; MOUSAVI, A.; MARJANI, M.; MOGHIMI, R. Visual inspection with acetic acid as a feasible screening test for cervical neoplasia in Iran. **Int J Gynecol Cancer**, 14:465-9, 2004.

GOLDIE, S.J.; KUHN, L.; DENNY, L.; POLLACK, A.; WRIGHT, T.C. Policy analysis of cervical cancer screening strategies in low-resource settings: clinical benefits and cost-effectiveness. **JAMA**, 285:3107-15, 2001.

GONTIJO, R. **Citologia oncológica, captura de híbridos II e inspeção visual no rastreamento de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas cervicais em uma Unidade Básica de Saúde de Campinas**. Campinas, 2003. [Dissertação – Mestrado—Faculdade de Ciências Médicas-UNICAMP].

HERRERO, R.; HILDESSHEIM, A.; BRATTI, C.; SHERMAN, M. E.; HUTCHINSON, M.; MORALES, J. et al. Population-Based Study of Human Papillomavirus infection and cervical neoplasia in rural Costa Rica. **J Natl Cancer Inst**, 92:464-75, 2000.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. [Acessado – 19 de março de 2002]. Disponível: [http:// www.ibge.gov.br](http://www.ibge.gov.br).

INCA. Instituto Nacional do Câncer. [Acessado – 19 de março de 2002]. Disponível: [http:// www.inca.org.br](http://www.inca.org.br).

JHPIEGO. Visual inspection with acetic acid for cervical-cancer screening: test qualities in a primary-care setting. University of Zimbabwe/JHPIEGO Cervical Cancer Project. **Lancet**, 353:869-73, 1999.

KITCHENER, H.C.; SYMONDS, P. Detection of cervical intraepithelial neoplasia in developing countries. **Lancet**, 353:856-7, 1999.

LASCANO PONCE, E.; ALONSO, P.; RUIZ MORENO, J.A.; HERNÁNDEZ AVILA, M. Recommendations for Cervical Screening Programs in Developing Countries. The Need for Equity and Technological Development. **Salud Pública Méx**, 45(Supl 3):449-62, 2003.

MARCOS, J.B. **Colposcopia e patologia cervical**. 1 ed. São Paulo, Fundação Editorial Byk, 1997. 158p.

MEGEVAND, E.; DENNY, L.; DEHAECK, K.; SOETERS, R.; BLOCH, B. Acetic acid visualization of the cervix: an alternative to cytologic screening. **Obstet Gynecol**, 88:383-6, 1996.

MITCHELL, H.; MEDLEY, G. Differences between Papanicolaou smears with correct and incorrect diagnoses. **Cytopathology**, 6:368-75, 1995.

MUNOZ, N.; BOSCH, F.X.; DE SANJOSE, S.; HERRERO, R.; CASTELLSAGUE, X.; SHAH, K.V. et al. International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. **N Engl J Med**, 6;348:518-27, 2003.

NANDA, K.; MCCRORY, D.C.; MYERS, E.R.; BASTIAN, L.A.; HASSELBLAD, V.; HICKEY, J.D. et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. **Ann Int Med**, 132:810-92, 2000.

NAYLOR, B. Cytopathology of the uterus: Historical Perspectives. In: MEISELS, A.; MORIN, C. **Cytopathology of the uterus**. Chicago, American Society of Clinical Pathologists, 1997. 1- 28P. (The ASCP Theory and Practice of Cytopathology Series. 1).

NENE, B.M.; DESHPANDE, S.; JAYANT, K.O.; BUDUKH AM DALE, P.; DESHPANDE, D.A. et al. Early detection of cervical cancer by visual inspection: a population-based study in rural India. **Int J Cancer**, 68:770-3, 1996.

NIEMINEN, P.; VUORMA, S.; VIKKI, M.; HAKAMA, M.; ANTTILA, A.; Comparison of HPV test versus conventional and automation-assisted Pap screening as potential screening tools for preventing cervical cancer. **BJOG**, 111:842-8, 2004.

NOBBENHUIS, M.A.E.; MEIJER, C.J.L.M.; van den BRULE, A.J.C.; ROZENDAAL, L.; VOORHORST, F.J.; RISSE, E.K.J.; Addition of High-risk HPV testing improves the current guidelines on follow-up after treatment for Cervical Intraepithelial Neoplasia. **Br J Cancer**, 84:796-801, 2001.

PAPANICOLAOU, G.N.; TRAUT, H.F. The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus. **Am J Obstet Gynecol**, 42:193-206, 1941.

PERCORELLI, S.; FAVALLI, G.; ZIGLIANI, L.; ODICINO, F. Cancer in women. **Int J Gynecol Obstet**, 82:369-79, 2003.

RIEPER, J.P.; FONSECA, N.M. – **Patologia Cervical**. 1 ed. São Paulo, Editora Manole Limitada, 1978, 128p.

ROBLES, S.C.; WHITE, F.; PERUGA, A. Trends in cervical cancer mortality in the Americas. **Bull Pan Am Health Organ**, 30:290-301, 1996.

SANKARANARAYANAN, R.; WESLEY, R.; SOMANATHAN, T.; DHAKAD, N.; SHYAMALAKUMARY, B.; AMMA, N.S. et al. Visual inspection of the uterine cervix after the application of acetic acid in the detection of cervical carcinoma and its precursors. **Cancer**, 83:2150-6, 1998.

SANKARANARAYANAN, R.; BUDUKH, A.M.; RAJKUMAR, R. Effective screening programmes for cervical cancer in low- and middle-income developing countries. **Bull World Health Organ**, 79:954-62, 2001.

SANKARANARAYANAN, R.; RAJKUMAR, R.; THERESA, R.; ESMY, P.O.; MAHE, C.; BAGYALAKSHMI, K.R. et al. Initial results from a randomized trial of cervical visual screening in rural south India. **Int J Cancer**, 109:461-7, 2004.

SCHNEIDER, A.; HOYER, H.; LOIZ, B.; LEISIRIIZA, S.; KÜIINE-HEID, R.; NINDI, I. Screening for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia and cancer by testing for high-risk hpv, routine cytology or colposcopy. **Int J Cancer**, 89:529-34, 2000.

SCULLY, R.E.; BONFIGLIO, T.A.; KURMAN, R.J. et al. **Histological typing of female genital tract tumors**. World Health Organization – International histological classification of tumors. 2nd ed., Berlin: Springer-Verlag, 1994.

SHERMAN, M.E.; TABBARA, S.O.; SCOTT, D.R.; KURMAN, R.J.; GLASS, A.G.; MANOS, M.M. ASCUS, rule out HSIL": cytologic features, histologic correlates, and human papillomavirus detection. **Mod Pathol**, 12:335-42, 1999.

SINGER, A.; MONAGHAN J.M. **Colposcopia, patologia & tratamento do trato genital inferior**. Porto Alegre, 1995. 254p.

SINGH, V.; SEHGAL, A.; PARASHARI, A.; SODHANI, P.; SATYANARAYANA, L. Early detection of cervical cancer through acetic acid application--an aided visual inspection. **Singapore Med J**, 42:351-4, 2001.

SOLER, M.E.; BLUMENTHAL, P.D. New technologies in cervical cancer precursor detection. **Curr Opin Oncol**, 12:460-5, 2000.

SOLOMON, D.; DAVEY, D.; KURMAN, R.; MORIARTY, A.; O'CONNOR, D.; PREY, M. et al. The 2001 Bethesda System. **JAMA**, 287:2114-9, 2002.

STAFL, A.; WILBANKS, G.D. An international terminology of colposcopy: report of the nomenclature committee of The International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy. **Obstet Gynecol**, 77:313-4, 1991.

UNIVERSITY OF ZIMBABWE/JHPIEGO Cervical Cancer Project. Visual inspection with acetic acid for cervical-cancer screening: test qualities in a primary-care setting. **Lancet**, 353:869-73, 1999.

WALBOOMERS, J.M.; JACOBS, M.V.; MANOS M.M.; BOSCH, F.X.; KUMMER, J.A.; SHAH, K.V. et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cancer worldwide. **J Pathol**, 189:12-9, 1999.

WESLEY, R.; SANKARANARAYANAN, R.; MATHEW, B.; CHANDRALEKHA, B.; AYSHA BEEGUM, A. AMMA, N.S. et al. Evaluation of visual inspection as a screening test for cervical cancer. **Br J Cancer**, 75:436-40, 1997.

WILBUR, D.C. False negative in focused rescreening of Papanicolaou smears: how frequently are 'abnormal' cells detected in retrospective review of smears preceding cancer or high-grade intraepithelial neoplasia? **Arch Pathol Lab Med**, 121:273-6, 1997.

ZEFERINO, L.C.; COSTA, A.M.; PANETTA, K.; NEVES JORGE, J.P. Screening da neoplasia cervical. **J Bras Ginec**, 106:415-9, 1996.

8. Bibliografia de Normatizações

FRANÇA, J.L.; BORGES, S.M.; VASCONCELLOS, A.C.; MAGALHÃES, M.H.A.
– **Manual para normatização de publicações técnico-científicas**. 4^a ed.,
Editora UFMG, Belo Horizonte, 1998. 213p.

Normas e procedimentos para publicação de dissertações e teses. Faculdade
de Ciências Médicas, UNICAMP. Ed. SAD – Deliberação CCPG-001/98
(alterada 2002).

9. Anexos

9.1. Anexo 1 – Termo de Consentimento

Nº ____/____/____/____/____/____/____/ FICHA Nº ____/____/____/____/____/____/____/ PRONTUÁRIO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título da pesquisa: Desempenho da Inspeção Visual com Ácido Acético e do Teste de Papanicolaou no Rastreamento do Câncer do Colo Uterino.

Fui convidada a participar de uma pesquisa que vai comparar três exames para prevenir o câncer de colo do útero, com a finalidade de saber se há uma alternativa eficiente ao exame de Papanicolaou. Sei que serei submetida a um exame com espéculo vaginal (“Bico de Pato”), de onde será coletado material para exame de laboratório (Papanicolaou e Captura Híbrida). Em seguida será aplicado ácido acético para melhor examinar o colo do útero.

9.2. Anexo 2 – Ficha para entrevista e resultados de exames de rastreamento

Nº ____/____/____/____/____ FICHA

Nº ____/____/____/____/____ PRONTUÁRIO

/____/____/ Total de gestações

Já fez teste de Papanicolaou /____/ **Sim** /____/ **Não**

/____/____/ Total de partos vaginais

Se sim, há quanto tempo (anos) /____/____/

/____/____/ Total de cesarianas

Já teve exame de Papanicolaou alterado? /____/ **Sim** /____/ **Não**

/____/____/ Total de abortos

Já fez colposcopia? /____/ **Sim** /____/ **Não**

/____/____/ Idade da 1ª. gestação

Já usou algum método anticoncepcional? /____/ **Sim** /____/ **Não**

Se sim, qual? _____

/____/____/ Anos (aprovados) de escola

Orientações para o preenchimento: Quando a resposta for zero, anotar o número zero (Por exemplo, quando a mulher nunca engravidou, marcar dois zeros no espaços correspondentes). Quando a mulher não souber a resposta, riscar o espaço correspondente. Quando precisar de explicações adicionais, usar as linhas destinadas a observações; se não couber usar o verso da folha. Qualquer informação que não souber resolver na hora, anotar e discutir com o Dr. Marcus Vinícius von Zuben depois.

Inspeção Visual do Colo Uterino -

____/____/2003: **Data do teste**

____/____/____: **Data da última menstruação**

() Normal - colo epitelizado

() Anormalidade benigna (pólipo, mácula rubra, cervicite, etc.)

() **Área branca:**

() Tênu

() Densa

() Com bordas bem definidas,

() Totalmente ectocervical

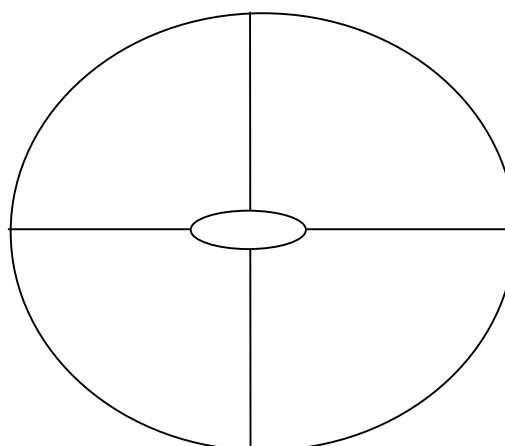
() Alcança a JEC

() Ultrapassa a JEC

() Área tumoral friável, superfície irregular (indicativo de carcinoma)

() Outros

Desenhe e escreva o que for necessário para explicar o que está sendo visto



RESULTADO

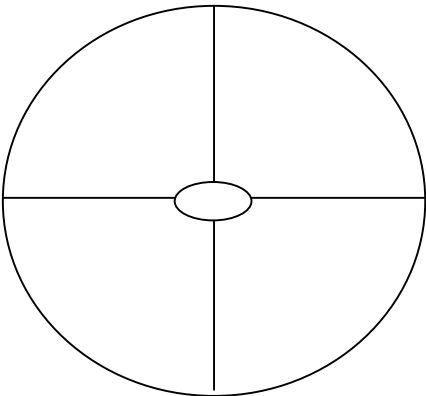
|____| - **NEGATIVO**

|____| - **POSITIVO**

/____/____/ **Código do profissional que realizou o exame**

(Usar o verso da folha para qualquer anotação)

9.3. Anexo 3 – Ficha de resultados de exames diagnósticos complementares

	☐ Ausência de imagens suspeitas ☐ Alterações Menores ☐ Alterações Maiores ☐ Satisfatória ☐ Insatisfatória
	Procedimentos realizados ☐ Não realizado procedimentos adicionais ☐ Biópsia ectocervical (CAF ou outro instrumento) ☐ LLETZ ☐ Biópsia de canal cervical (CAF) ☐ Conização (CAF) ☐ Outro ☐ Toda lesão foi retirada ☐ Indicado conização a frio (bisturi)
Exame histológico (Biópsia-CAF ou outro) ☐ (1) Sem neoplasia ☐ (2) HPV ☐ (3) NIC 1 ☐ (4) NIC 2 ☐ (5) NIC 3 ☐ (6) Carcinoma epidermóide ☐ (7) Adenocarcinoma ☐ (8) Outros ____/____/ 2003 : Data do exame	Exame histológico (LLETZ) ☐ (1) Sem neoplasia ☐ (2) HPV ☐ (3) NIC 1 ☐ (4) NIC 2 ☐ (5) NIC 3 ☐ (6) Carcinoma epidermóide ☐ (7) Adenocarcinoma ☐ (8) Outros ____/____/ 2003 : Data do exame
Exame histológico (Canal - CAF) ☐ (1) Sem neoplasia ☐ (2) HPV ☐ (3) NIC 1 ☐ (4) NIC 2 ☐ (5) NIC 3 ☐ (6) Carcinoma epidermóide ☐ (7) Adenocarcinoma ☐ (8) Outros ____/____/ 2003 : Data do exame	Exame histológico (Conização – CAF) ☐ (1) Sem neoplasia ☐ (2) HPV ☐ (3) NIC 1 ☐ (4) NIC 2 ☐ (5) NIC 3 ☐ (6) Carcinoma epidermóide ☐ (7) Adenocarcinoma ☐ (8) Outros ____/____/ 2003 : Data do exame
Exame histológico (Conização a frio) ☐ (1) Sem neoplasia ☐ (2) HPV ☐ (3) NIC 1 ☐ (4) NIC 2 ☐ (5) NIC 3 ☐ (6) Carcinoma epidermóide ☐ (7) Adenocarcinoma ☐ (8) Outros ____/____/ 2003 : Data do exame	Diagnóstico Final ☐ (1) Sem neoplasia ☐ (2) HPV ☐ (3) NIC 1 ☐ (4) NIC 2 ☐ (5) NIC 3 ☐ (6) Carcinoma epidermóide ☐ (7) Adenocarcinoma ☐ (8) Outros ____/____/ 2003 : Data do exame