

RENATA CLEMENTINO GONTIJO

**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**

Dissertação de Mestrado

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

**UNICAMP
2003**

RENATA CLEMENTINO GONTIJO

**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**

Dissertação de Mestrado apresentada à
Pós-Graduação da Faculdade de Ciências
Médicas da Universidade Estadual de
Campinas para obtenção do Título de
Mestre em Tocoginecologia, área de
Tocoginecologia

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

**UNICAMP
2003**

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

G589c Gontijo, Renata Clementino
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 / Renata Clementino Gontijo. Campinas, SP: [s.n.], 2003.

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

1. Neoplasias do colo uterino - Diagnóstico. 2. Colo uterino-câncer. 3. Citologia. 4. Biologia Molecular. I. Sophie Françoise Mauricette Derchain. II. Luiz Carlos Zeferino. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Aluna: RENATA CLEMENTINO GONTIJO

Orientadora: Prof^a. Dr^a. SOPHIE FRANÇOISE MAURICETTE DERCHAIN

Co-Orientador: Prof. Dr. LUIZ CARLOS ZEFERINO

Membros:

1.

2.

3.

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

Data: 06/06/2003

Dedico esta dissertação...

*... aos meus pais,
pelo exemplo e amor insubstituível,
presenças fundamentais e para sempre em minha vida.*

*... ao meu noivo Roberto,
pelo amor, apoio e compreensão
nos momentos que estive ausente.*

*... ao meu irmão Canavarro,
meu maior fã,
por todo apoio e carinho.*

*... às minhas avós Delfina e Helena, tios, tias e primos
família especial que sempre unida,
apóia, anima e incentiva.*

Agradecimentos

À Profª Drª Sophie Françoise Mauricette Derchain, grande amiga e mestra, que com dedicação e competência, guiou meus primeiros passos na pesquisa científica. Por tudo que me ensinou, pelo estímulo e confiança durante este estudo, obrigada!!!

Ao Prof. Dr. Luiz Carlos Zeferino e pelo apoio, exemplo e incentivo a esta linha de pesquisa.

Ao Prof. Dr. Kari Syrjänen pelo apoio pessoal e coordenação deste estudo multicêntrico, que propiciou o desenvolvimento desta dissertação.

Às amigas Renata Guarisi, Roberta Nascimento e Joana Fróes Bragança Bastos pela colaboração na coleta de dados, permitindo um trabalho em equipe.

Ao amigo Luis Otávio Zanatta Sarian, pela organização do banco de dados.

À Rozani Dufloth e Eliane Montemor, pela leitura das lâminas de colpocitologia oncológica.

Às biólogas Denise Pita Lima, Elizabete Campos e Lucia Carvalho, pela realização dos exames de captura de híbridos II.

Ao pessoal da ASTEC, especialmente à Sueli Chaves e Maria do Rosário G. R. Zullo, pela colaboração na formatação do trabalho.

Ao Dr. Gastão Wagner Campos Secretário de Saúde e Dra. Verônica Alencar que viabilizaram e autorizaram o convênio entre a Prefeitura de Campinas e a UNICAMP, permitindo a realização do estudo no CS Santa Bárbara

Às Funcionárias do Centro de Saúde de Santa Bárbara, à coordenadora Suely C Correia Martins, pelo apoio sem o qual este estudo não poderia ter sido realizado.

À Dinalva Cassimiro e Roseméria Vilarino, pela amizade, pela ajuda nos questionários e na busca de mulheres para participarem do estudo.

À Margarete Souza Donadon secretária da pós-graduação, Nilvana Gomes Carmo, secretária da oncologia e Leandro Damião Rodrigues, pelo carinho e disposição de ajudar durante todo o curso.

À Enfermeira Nadir Salete Rosa de Paula, pelo carinho e auxílio no ambulatório de Patologia Cervical do CAISM, onde foram realizadas as cirurgias de alta frequência das mulheres deste estudo.

À Rita Goretti Amaral, Silvia Helena Rabelo e Maria Cristina Westin, amigas sempre presentes, pelo incentivo e carinho.

Às mulheres que confiaram em nós.

Este trabalho foi parcialmente financiado por:

Comitê Europeu de Pesquisa da
Comunidade Econômica Européia
(CEE)– INCO DEV 4-CT-2001-(10013)
Coordenadores: Professor Kari Syrjänen
e Professor Paulo Naud.

Os kits para captura de
híbridos II foram doados
pelo Professor Attila Lörincz.

Fundação de Amparo à Pesquisa
do Estado de São Paulo (FAPESP)
processo número 02/02091-9.

Sumário

| | |
|--|------|
| Símbolos, Siglas e Abreviaturas | ix |
| Resumo | xi |
| Summary | xiii |
| 1. Introdução | 15 |
| 2. Objetivos | 25 |
| 2.1. Objetivo geral | 25 |
| 2.2. Objetivos específicos | 25 |
| 3. Sujeitos e Métodos..... | 27 |
| 3.1. Tipo de estudo..... | 27 |
| 3.2. Seleção dos sujeitos | 27 |
| 3.3. Critérios de inclusão..... | 27 |
| 3.4. Critérios de exclusão..... | 28 |
| 3.5. Coleta de dados | 28 |
| 3.5.1. Procedimentos realizados..... | 29 |
| 3.6. Métodos e conceitos | 30 |
| 3.6.1. Citologia oncológica convencional..... | 30 |
| 3.6.2. Captura de híbridos II..... | 31 |
| 3.6.3. Inspeção visual com ácido acético | 32 |
| 3.6.4. Colposcopia..... | 33 |
| 3.6.5. Avaliação histopatológica..... | 34 |
| 3.7. Variáveis..... | 35 |
| 3.8. Processamento e análise de dados | 37 |
| 3.9. Aspectos Éticos..... | 38 |
| 4. Resultados | 40 |
| 5. Discussão..... | 49 |
| 6. Conclusões | 60 |
| 7. Referências Bibliográficas..... | 62 |
| 8. Bibliografia de Normatizações | 71 |
| 9. Anexos | 72 |
| 9.1. Anexo 1 - Termo de Consentimento | 72 |
| 9.2. Anexo 2 - Check List | 75 |
| 9.3. Anexo 3 - Questionário..... | 76 |
| 9.4. Anexo 4 - Carta de Convocação | 82 |
| 9.5. Anexo 5 - Carta de Alta do Estudo..... | 83 |

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

| | |
|---------------|--|
| ACO | Anticoncepcional oral |
| AIS | Adenocarcinoma <i>in situ</i> |
| AGUS | <i>Atypical glandular cells of undetermined significance</i> (Atipia de células glandulares de significado indeterminado) |
| ASCUS | <i>Atypical squamous cells of undetermined significance</i> (Atipia de células escamosas de significado indeterminado) |
| CAISM | Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher |
| CH II | Captura de híbridos II |
| CO | Colpocitologia oncológica |
| DNA | Ácido desoxirribonucléico |
| DIU | Dispositivo intra-uterino |
| et al. | E outro(s), e outra(s) |
| HPV | <i>Human Papillomavirus</i> (Papilomavírus humano) |
| HSIL | <i>High grade squamous intraepithelial lesion</i> (lesão escamosa intra-epitelial de alto grau) |
| IC | Intervalo de confiança |
| IVA | Inspeção visual com ácido acético |
| LSIL | <i>Low grade squamous intraepithelial lesion</i> (lesão escamosa intra-epitelial de baixo grau) |
| NIC | Neoplasia intra-epitelial cervical |

| | |
|----------------|--|
| OMS | Organização Mundial da Saúde |
| RNA | Ácido ribonucléico |
| RLU | <i>Relative light unit</i> (Unidade relativa de luz) |
| OR | <i>Odds ratio</i> |
| UNICAMP | Universidade Estadual de Campinas |

Resumo

Objetivo: avaliar o desempenho da citologia oncológica (CO) convencional, captura de híbridos II (CH II) e inspeção visual com ácido acético (IVA) na detecção de lesões cervicais neoplásicas e pré-neoplásicas numa população de uma Unidade Básica de Saúde da região de Campinas. **Sujeitos e métodos:** para este estudo descritivo de corte transversal foram incluídas 684 mulheres. Após responderem a um questionário pré-estruturado, foram submetidas a coleta de material para CO, CH II e IVA. As mulheres com pelo menos um exame positivo eram convocadas para colposcopia com biópsia dirigida das áreas anormais. Foram comparadas as mulheres com pelo menos um exame positivo com aquelas com todos os exames normais segundo as características sociodemográficas e reprodutivas, utilizando-se o cálculo do *odds ratio* com intervalo de confiança a 95%, o cálculo do p valor e a análise de regressão logística em *stepwise*. O desempenho da CO, CH II e IVA foi calculado através da sensibilidade, especificidade, e valores preditivos positivo e negativo e seus respectivos intervalos de confiança a 95%. Para esta avaliação, tomou-se como padrão ouro a colposcopia. As mulheres cujo diagnóstico histológico final foi compatível com NIC 1 ou mais foram consideradas como

diagnóstico final positivo. Quando a colposcopia foi normal ou quando a biópsia apresentou cervicite ou metaplasia foram consideradas como diagnóstico final negativo. **Resultados:** setenta e uma (10,4%) mulheres apresentaram atipias celulares na CO, a CH II foi positiva em 131 (19,2%), e foram encontradas à IVA alterações em 55 (8%) mulheres. Embora 198 mulheres apresentassem pelo menos um teste de rastreamento alterado, apenas sete apresentaram os três exames positivos. Entre as 150 mulheres que fizeram colposcopia, 91 não apresentaram imagem suspeita. Das mulheres com resultado histológico, 38 apresentaram cervicite/metaplasia escamosa, 10 NIC 1, oito NIC 2, dois NIC 3 e um carcinoma invasor. Comparando as mulheres com exames de rastreamento positivos e negativos na análise multivariada observamos que iniciar a atividade sexual com menos de 18 anos e ter tido mais que um parceiro no último ano foram fatores com associação positiva e significativa com a presença de pelo menos um exame alterado. Entretanto, apenas o fato de nunca ter sido submetida à citologia anteriormente esteve significativamente associado com a presença de doença histológica. A sensibilidade dos três testes foi semelhante, a especificidade da IVA e da CO foi maior que a da CH II. Nos casos que apresentaram resultado de CO negativo, a IVA apresentou melhor desempenho quando comparado com a CH II. **Conclusão:** apesar da alta prevalência de resultados alterados dos exames de rastreamento, a detecção de lesão histológica foi baixa. Embora algumas características sociodemográficas e reprodutivas se mostrassem associadas com a positividade dos exames, apenas a realização de CO prévia associou-se com ausência de doença. O desempenho da CO em associação com a IVA foi melhor que o da CO com a CH II e que a CO isolada neste estudo.

Summary

Objective: to evaluate the performance of Pap smear, hybrid capture II (HC II) and visual inspection with acetic acid (VIA) in detecting neoplastic and pre-neoplastic cervical lesions in one Basic Public Health Unit from Campinas. **Subjects and methods:** in this descriptive cross-sectional study, 684 women were evaluated. They answered a questionnaire and were submitted to a clinical exam, including Pap smear, VIA and HC II for HPV DNA detection. When at least one of the screening tests was positive, colposcopy was performed and targeted biopsies were taken from any suspicious lesions. Women with at least one positive exam and with all exams negative were compared regarding sociodemographic and reproductive factors, using odds ratio, calculated with 95% confidence interval, p value and stepwise logistic regression analysis. Sensitivity, specificity, positive and negative predictive value with respective confidence intervals of each test were evaluated. Colposcopy was considered as the gold standard for the performance evaluation. Women with histologic diagnosis of CIN 1 or higher were considered as positive final diagnostic. When colposcopy result was normal or biopsy result was cervicitis/metaplasia it was considered as negative final diagnostic. **Results:** Pap

smear, VIA and HC II were positive in 10.4%, 8% and 19.2% of all women screened respectively. Although at least one positive test was found in 198 women, only seven presented the three tests with positive results. Among the 150 women who were submitted to colposcopy, the result was normal in 91. The biopsies results were 38 cervicitis/metaplasia, 10 CIN 1, eight CIN 2, two CIN 3 and one invasive carcinoma. Comparing women with at least one positive or all negative screening tests results, we observed that age less than 18 years at the first intercourse and have had more than one sexual partner in last year were significantly associated with the positive results. However, only have never having a Pap smear taken was associated with the presence of histological disease. The sensitivity of the three tests was similar. VIA and Pap smear presented higher specificity than HC II. In women with negative Pap smear result, VIA have showed better performance than HC II. **Conclusions:** besides the high prevalence of abnormal screening tests results, histological disease detection rate was low. Although some sociodemographic and reproductive factors were associated with positive tests results, only have never had a Pap smear taken before was associated with disease. Pap smear combined with VIA performed better than Pap smear with HC II and then Pap smear alone this study.

1. Introdução

A maioria dos casos de câncer do colo uterino pode ser prevenida através do rastreamento. Em muitos países desenvolvidos, a incidência e a mortalidade por câncer cervical foram reduzidas significativamente com a implementação em massa de programas organizados usando um teste simples e barato, o teste de Papanicolaou ou citologia oncológica (CO) convencional (MILLER et al., 2000, SYRJÄNEN e SYRJÄNEN, 2000; MANDELBLATT et al., 2002). A incidência do câncer cervical pode ser reduzida em até 80% se a qualidade, cobertura e seguimento do rastreamento for alta. Entretanto, poucos países em desenvolvimento foram capazes de iniciar e sustentar programas de rastreamento citológico efetivos. Nestes países, a infra-estrutura e os recursos financeiros necessários para a manutenção destes programas estão fora do alcance ou não existem (MEGEVAND et al., 1996; COSTA et al., 1998; DENNY et al., 2000a; 2000b; 2002). Segundo o último boletim da Organização Mundial da Saúde (OMS), no Brasil não existe programa organizado de rastreamento. Além disto, as campanhas tendem a ser esporádicas e oportunistas, com pouco impacto na incidência do câncer cervical (SANKARANARAYANAN et al., 2001). Esta falha é uma das razões pelas quais

este carcinoma permanece em terceiro lugar em freqüência dentre as neoplasias ginecológicas no Brasil e como o segundo câncer mais freqüente em mulheres no mundo (BRASIL, 2002).

Alguns fatores sociodemográficos e reprodutivos são classicamente descritos como de risco para o desenvolvimento de lesões neoplásicas e pré-neoplásicas cervicais, embora sua associação com as diversas manifestações da infecção pelo papilomavírus humano (HPV) ainda seja controversa. O início da atividade sexual precoce predispõe a mulher a qualquer doença sexualmente transmissível (tal como a infecção pelo HPV). O mesmo efeito pode ser observado pelo número de parceiros sexuais, o uso de contraceptivos hormonais e a paridade, estabelecidos como fatores de risco em vários estudos (KJELLBERG et al., 2000; ATALAH et al., 2001). O tabagismo é considerado por alguns autores como fator independente associado à presença de lesões pré-neoplásicas cervicais de alto grau (DERCHAIN et al., 1999; KJELLBERG et al., 2000).

A CO é o principal método utilizado no rastreamento das lesões cervicais. Antes do teste de Papanicolaou ser usado no início dos anos 50 as taxas de morbidade por câncer do colo eram iguais às de câncer de mama. O diagnóstico era feito em estágios avançados, em 60% das vezes inoperáveis. A citologia melhorou o prognóstico destas pacientes e se tornou o melhor método de rastreamento de câncer em relação custo-benefício, permitindo que mulheres com lesões pré-invasoras fossem tratadas a tempo. Porém, o exame não é um método infalível (KOSS, 1989; 1993). Os resultados de metanálises sugerem que o rastreamento citológico tem uma enorme variação de sensibilidade para

detectar lesões (BASTIAN et al., 1999). Uma característica do exame citopatológico é que predominam claramente o trabalho manual, desde a colheita do material até a emissão e liberação do resultado pelo laboratório. Portanto, o desempenho pode estar relacionado com a qualidade dos recursos humanos envolvidos (MODY et al., 2000; ASC, 2001).

As taxas de resultados falso-negativos da CO são conhecidas, variando em torno de 0 a 29,7% (KOSS, 1989; MICHALAS, 2000). Os fatores que contribuem para estes resultados incluem o exame clínico mal assistido, coleta inadequada com lâmina sem elementos representativos da junção escamo-colunar ou ressecada, erro de leitura, qualidade do laboratório, falha do clínico em interpretar o laudo e tomar a conduta certa, e finalmente a dificuldade da mulher em seguir as orientações do médico (KOSS, 1989; GRENBERG et al., 1993; MICHALAS, 2000; RATNAM et al., 2000). Várias medidas específicas têm sido implementadas para corrigir o problema dos resultados falso-negativos da CO. Estas incluem recomendações de técnicas corretas de coleta e maior número de células da zona de transformação no esfregaço, com o uso da escova endocervical e espátula de Ayre. Os laboratórios de citopatologia também têm estabelecido procedimentos para otimizar o controle de qualidade, como por exemplo: ao citotécnico não é permitida a leitura de mais que 100 lâminas por dia, e 10% de todos os resultados liberados como negativos devem ser manualmente revisados (NUOVO et al., 2001). Em estudo recente realizado no Laboratório de Citologia do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM), a revisão rápida de 100% e a revisão de 10% das lâminas normais apresentaram sensibilidade de 73,5% *versus* 40,9% e especificidade de 98,6%

versus 98,8% na detecção dos casos inicialmente classificados como negativos. A autora concluiu que a revisão rápida de 100% mostrou melhor desempenho como garantia interna de qualidade da rotina dos exames citopatológicos, reduzindo a taxa de resultados falso-negativos (AMARAL, 2003).

Deste modo, métodos alternativos e tecnologicamente mais apropriados para o rastreamento do câncer cervical e seus precursores têm sido sugeridos, entre estes a inspeção visual com ácido acético (IVA) e os testes para detecção de infecção pelo HPV por métodos de biologia molecular (SYRJÄNEN e SYRJÄNEN, 1999; MILLER et al., 2000; SYRJÄNEN e SYRJÄNEN 2000; DENNY et al., 2002).

A IVA, também chamada de inspeção visual direta ou cervicoscopia, tem recebido atenção considerável como técnica alternativa e acessível para países em desenvolvimento. Vários estudos têm sugerido que a IVA tem habilidade equivalente à citologia na detecção de lesões precursoras do carcinoma cervical (VAN LE et al., 1993; COSTA et al., 1998; JHPIEGO, 1999; DENNY et al., 2000a; 2000b; BELINSON et al., 2001a; 2001b; DENNY, et al., 2002). A aplicação do ácido acético é rotineiramente utilizada nos exames colposcópicos para visualização de epitélio anormal. Na IVA, a cérvix é lavada com ácido acético a 3% ou a 5% e observada a olho nu a procura de áreas aceto brancas no epitélio cervical. Este método mostra duas importantes vantagens sobre as técnicas tradicionais de rastreamento: é simples, requerendo mínima infra-estrutura e equipamentos; o resultado é imediato, permitindo a colposcopia e tratamento após o teste na mesma visita, o que certamente tem implicações favoráveis nos custos (SANKARANARAYANAN et al., 1998; JHPIEGO, 1999; BELINSON et al.,

2001b; MANDELBLATT, et al., 2002). Além disto, pode ser realizada por pessoal paramédico ou enfermeiros, em unidades básicas de saúde.

Foi inicialmente descrita por OTTAVIANO e LA TORRE (1982), em estudo com 2400 mulheres onde compararam a colposcopia e a inspeção visual. Evidenciaram que 98,4% das zonas de transformação atípicas vistas na colposcopia foram identificadas através da IVA a 3%. Entretanto, o resultado histopatológico foi compatível com alterações pré-neoplásicas em apenas 45,8%. Deste modo concluíram que a cérvix de risco poderia ser identificada reconhecendo áreas aceto brancas a olho nu, porém com grande número de mulheres com IVA falso-positivo. A sensibilidade do método varia de 64% a 77%, sendo inferior a da citologia. Mas pode ser útil como adjunto da citologia aumentando sensibilidade na detecção precoce de lesões. Por outro lado, a especificidade é descrita com a variação de 64% a 74% (COSTA et al., 1998; SANKARANARAYANAN et al., 1998; JHPIEGO, 1999; DENNY et al., 2000b; BELINSON et al., 2001a; 2001b; DENNY, et al., 2002).

WESLEY et al. (1997), utilizaram a inspeção visual sem o ácido acético como método diagnóstico das lesões cervicais em comparação com a citologia. Avaliaram 2843 mulheres e encontraram anormalidade na inspeção visual em 45%. A sensibilidade e a especificidade para detecção de NIC 3 foram 72% e 55% e para câncer invasor foram 92% e 55% respectivamente. Consideraram o resultado da inspeção visual subjetivo, variável de acordo com o examinador, não sendo ideal como método de rastreamento. Referiram ainda, que o exame realizado com aplicação de ácido acético poderia ter tido seu desempenho melhorado.

No final da década de 90, os resultados de um estudo chamado “JHPIEGO-*Cervical Cancer Project*” (1999) voltaram a evidenciar a IVA como método de rastreamento alternativo para câncer do colo, em países nos quais evidenciou-se a falha dos programas baseados em CO. Este projeto visou comparar a sensibilidade e especificidade da IVA, realizada por pessoal não-médico, com a citologia em uma rede primária de saúde em Zimbabwe, na África. Após avaliarem 10934 mulheres com ambos os métodos, observaram que a sensibilidade da IVA foi de 77% e da citologia foi 44%. Entretanto, a especificidade da IVA foi de 64% comparado com 91% para a CO levando a um valor preditivo positivo menor da IVA. Como mais de 75% das lesões detectadas foram vistas pela IVA, este estudo sugeriu que o tratamento da cérvix poderia ser realizado sem a prévia magnificação colposcópica podendo rapidamente diferenciar uma cérvix sadia de uma possivelmente doente (JHPIEGO, 1999).

Paralelamente, com o conhecimento do papel do HPV como o principal fator promotor da neoplasia cervical, verificou-se que o uso dos testes de detecção de DNA-HPV poderia ser de utilidade como métodos de rastreamento no diagnóstico precoce de lesões cervicais pré-neoplásicas e neoplásicas. A identificação da infecção pelo HPV propriamente dito inclui os métodos biológicos, como as hibridizações moleculares de ácidos nucleicos tipo *southern blot*, a captura de híbridos, a hibridização *in situ* e a reação em cadeia de polimerase (PCR) (SYRJÄNEN e SYRJÄNEN, 2000). A captura de híbridos I (CH I), foi desenvolvida há onze anos, seguido pelo teste de segunda geração, a captura de híbridos II (CH II) (LÖRINCZ, 1992; 1996). Com a CH I realizada em tubos, a sensibilidade do

método variava em torno de 70% a 75%, sendo esta taxa de detecção considerada muito baixa para aplicabilidade clínica (CLAVEL et al., 1998b; DERCHAIN et al., 1999). A CH II é um ensaio de hibridização molecular, com amplificação do sinal dos híbridos formados, não radioativo, de procedimento rápido e leitura confiável desenhado para detectar 18 tipos de HPV divididos em grupos de baixo risco oncológico (6, 11, 42, 43 e 44), e de alto risco oncológico (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 e 68). A sensibilidade deste método é quase similar à do PCR, e sua realização é mais rápida (CLAVEL et al., 1998a; 2001; LÖRINCZ et al., 2002). Além de detectar a presença ou ausência do DNA-HPV, a CH II permite estimar a quantidade de cópias virais presentes na amostra avaliada (MALLOY et al., 2000; SUN et al., 2001; FIGUEIREDO, 2002; LÖRINCZ et al., 2002; SUN et al., 2002.). Considera-se que uma unidade relativa de luz (*Relative Light Unit*, RLU) corresponda a um picograma (pg) de DNA/ml que equivale 0,1 cópia viral/célula. Como a quantidade de luz emitida é proporcional à presença de DNA na amostra, o teste é semiquantitativo, mostrando uma estimativa da carga viral no espécime (HOWARD et al., 2002; LÖRINCZ et al., 2002).

Finalmente, a CH II mostra vantagens como sensibilidade maior ou equivalente à CO, habilidade em predizer mulheres de risco para futuras doenças, necessidade de preparo técnico menor que para a citologia, e ainda, potencial de autocoleta (MANDELBLATT et al., 2002). Vários estudos vêm mostrando que os testes de detecção de DNA-HPV têm o potencial para serem usados no rastreamento de lesões precursoras e neoplásicas cervicais em associação com outros métodos de rastreamento ou isoladamente (RATNAM et al., 2000; SCHIFFMAN et al., 2000;

CLAVEL et al., 2001). A *American Cancer Society - ACS* (Sociedade Americana do Câncer) recomenda o uso do teste no rastreamento primário de mulheres com 30 anos ou mais; porém como método adjunto à CO e somente realizado a cada três anos (SASLOW et al., 2002). O rastreamento nas mulheres com idade acima de 30 anos tende a melhorar a especificidade do teste consideravelmente, pois as infecções virais nesta faixa etária são menos comuns e a probabilidade de serem de natureza transitória é menor que em mulheres mais jovens, o que reduziria o número de mulheres encaminhadas desnecessariamente para a colposcopia (MALLOY et al., 2000; RATNAM et al., 2000). Recentemente, o *Food and Drug Administration (FDA)*, de acordo com as recomendações da ACS, aprovou a extensão do uso do teste somente em mulheres acima de 30 anos; associado a citologia como teste de rastreamento, para o diagnóstico da infecção pelo HPV (FDA, 2003).

SCHIFFMANN et al. (2000) avaliaram o uso da CH II como método de rastreamento em 8554 mulheres na Costa Rica. A CH II detectou 88,4% das lesões de alto grau e cânceres com especificidade de 89%. Quando os resultados foram calculados pela idade (18 a 30, 31 a 40, acima de 40 anos) a especificidade foi ainda maior (94%) para as mulheres com idade mais avançada. O teste foi mais sensível que a CO (88,4% *versus* 77,7%), porém menos específico (89% *versus* 94%).

Por outro lado, CLAVEL et al. (2001) em estudo de coorte com 7932 mulheres, encontraram sensibilidade da CH II para lesão de alto grau de 100%, com especificidade de 87,6%. Nos exames realizados em mulheres com mais de 30 anos, a especificidade foi um pouco maior (90,1%) e o valor preditivo positivo

do exame não se modificou. Os autores alertam que o uso do teste restrito a mulheres acima de 30 anos poderia levar à perda de muitas lesões de alto grau presentes abaixo desta idade.

Assim, há um interesse crescente em utilizar testes que envolvam a detecção do DNA-HPV, a IVA isoladamente ou a IVA em associação com a CO, tanto em programas de rastreamento como no seguimento de mulheres com alterações colpocitológicas. Para este fim, têm sido caracterizadas três grandes linhas de pesquisa: aquelas baseadas na melhor avaliação dos aspectos morfológicos da CO, aquelas baseadas na detecção de tipos virais de alto risco oncológico e às pesquisas baseadas nas alterações macroscópicas do colo uterino, visualizadas a olho nu após aplicação do ácido acético (BLUMENTHAL et al., 2001; CLAVEL et al., 2001; SASLOW et al., 2002; SELLORS et al., 2002). Se por um lado a CO é clássica e apresenta margens de erro consideráveis que podem ocorrer desde a coleta, fixação, coloração ou leitura da lâmina, por outro lado, a CH II é um método mais caro e ainda sem eficácia totalmente comprovada, enquanto a IVA mostra taxas de especificidade muito baixas. Quando se opta por uma destas metodologias no rastreamento das lesões cervicais, notam-se diferenças de sensibilidade, especificidade e principalmente custos que não são iguais para todos os países ou para todas as situações clínicas.

Este trabalho é parte de uma linha de pesquisa prospectiva que visa avaliar a “Melhoria da qualidade dos programas de controle de câncer do colo do útero na América Latina, comparando entre a citologia oncológica, inspeção visual, cervicografia e teste para detecção do papilomavirus humano (HPV)

como otimizador de rastreamento no Brasil e Argentina” (INCO DEV ICA 4-CT-2001-10013). Espera-se que a aplicação de um instrumento diagnóstico simples e custo efetivo possa resultar em melhoria da detecção de lesões neoplásicas e pré-neoplásicas cervicais, diminuindo assim, a longo prazo, a incidência e mortalidade pelo carcinoma do colo uterino na América Latina.

Esta dissertação em particular visa promover parte dos dados para avaliação do desempenho característico de três métodos diagnósticos (CO, CH II e IVA) numa determinada população e sua utilização na detecção das lesões precursoras do câncer cervical, além de avaliar alguns fatores sociodemográficos e reprodutivos que podem estar relacionados a este diagnóstico.

2. Objetivos

2.1. Objetivo geral

Avaliar o desempenho da CO, CH II e IVA na detecção de lesões cervicais neoplásicas e pré-neoplásicas na população de uma Unidade Básica de Saúde de Campinas.

2.2. Objetivos específicos

1. Comparar os resultados da CO, CH II e IVA em mulheres atendidas em uma única Unidade Básica de Saúde verificando a concordância e discordância destes exames.
2. Avaliar a prevalência de alterações histológicas pré-neoplásicas e invasoras nesta população.
3. Comparar as mulheres com exames de rastreamento positivos e negativos segundo as variáveis sociodemográficas.

4. Comparar as mulheres com diagnóstico final positivo e negativo segundo as variáveis sociodemográficas.
5. Avaliar o desempenho da CO, CH II e IVA na detecção de lesões cervicais.
6. Avaliar a taxa de detecção da CH II da IVA associados a CO na detecção de lesões cervicais.

3. Sujeitos e Métodos

3.1. Tipo de estudo

Estudo descritivo de corte transversal.

3.2. Seleção dos sujeitos

Após preencherem os critérios de inclusão e assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido, participaram do estudo 684 mulheres atendidas no Centro de Saúde Santa Bárbara, durante os meses de fevereiro a dezembro de 2002.

3.3. Critérios de inclusão

- Mulheres entre 18 e 60 anos de idade;
- Consentimento livre e esclarecido assinado;

- Qualquer situação confirmada ou suspeita de imunossupressão ou imunodeficiência, inclusive infecção com o vírus da imunodeficiência humana;
- Colo do útero intacto;
- História de citologia oncológica anormal atual;
- Pacientes em tratamento para condilomas, neoplasia intra-epitelial ou câncer do trato genital inferior;
- Relação sexual ou uso de medicação vaginal nos últimos três dias.

3.4. Critérios de exclusão

- Ter apresentado resultado da citologia oncológica convencional insatisfatório e não ter comparecido para nova coleta.

3.5. Coleta de dados

Neste estudo as mulheres foram atendidas, entrevistadas e examinadas no Centro de Saúde Santa Bárbara, posto de atendimento primário da rede municipal de Campinas. Todos os procedimentos diagnósticos, incluindo a coleta de citologia, coleta de material para detecção de DNA-HPV, a inspeção visual, colposcopias e biópsias colpodirigidas foram realizadas pela pesquisadora e equipe, nos dias de atendimento de rotina do posto. Anotou-se em um livro de controle o nome da paciente, a data da consulta, os exames realizados e um número correspondente à pesquisa que também foi colocado nos seus exames e no

questionário pré-estruturado (Anexo 3) desenhado para o estudo. Quando a paciente foi submetida à colposcopia, seu nome, número e resultados dos exames foram anotados em outro livro de controle específico para colposcopia.

3.5.1. Procedimentos realizados

Na primeira consulta, após assinarem o termo de consentimento (Anexo 1), as mulheres que preencheram os critérios de inclusão (Check List - Anexo 2), tiveram seus dados anotados em um questionário pré-estruturado (Anexo 3) e no prontuário do posto. Foram incluídas 684 mulheres, submetidas a exame clínico com inspeção dos genitais externos e região perianal para avaliação de lesões. A seqüência dos exames realizados obedeceu à seguinte ordem: 1) coleta de material para CO, com espátula de Ayre e escova endocervical, 2) Coleta de material para detecção do DNA-HPV com escovado endocervical e ectocervical, através do kit Digene, 3) Inspeção visual do colo, após aplicação de ácido acético a 5%.

O retorno para resultados era marcado em 60 dias e as mulheres com pelo menos um exame com resultado positivo eram submetidas à colposcopia. Foram realizadas biópsias dirigidas das áreas anormais. Quando a colposcopia foi normal e suficiente, mesmo na presença de um exame alterado, considerou-se que não havia doença na junção escamo-colunar (MITCHELL et al., 1998). As mulheres que faltaram às consultas receberam uma carta de convocação (Anexo 4). Para as mulheres com todos os resultados negativos, foi dada uma carta informativa de retorno em um ano (Anexo 5).

3.6. Métodos e conceitos

3.6.1. Citologia oncológica convencional

A citologia foi colhida após avaliação e tratamento de possíveis processos infecciosos. O esfregaço foi constituído de duas amostras, representativas do raspado ectocervical e escovado endocervical. Foram utilizadas espátulas de Ayre e escovinhas para essas coletas. O material foi estendido em lâminas de vidro identificadas e fixadas, evitando seu ressecamento. 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 (KURMAN e SOLOMON, 1994).

- Alterações inflamatórias: alterações celulares inflamatórias não-induzidas pelo HPV.
- Lesões escamosas pré-invasoras.
- ASCUS: alterações de células maduras com atipias escamosas de origem indeterminada.
- NIC 1/HPV, classificada com lesão intra-epitelial de baixo grau: alterações displásicas de células superficiais e intermediárias.
- NIC 2 e NIC 3 classificadas como lesão intra-epitelial de alto grau: alterações displásicas de células parabasais, e alterações de células imaturas caracterizadas por núcleos alterados, cromatina grosseira e irregular, membrana nuclear espessa e irregular, presença de nucléolo, perda da coesão celular e citoplasma escasso. Inclui os casos antigamente classificados como displasia acentuada e carcinoma *in situ*.

- Atipias glandulares pré-invasoras: considerando as atipias de células glandulares de origem indeterminada (AGUS) e adenocarcinoma *in situ* (AIS).
- Carcinoma invasor (escamoso ou glandular): células atípicas com anisocitose e pleomorfismo acentuados resultando em células bizarras com anisocariose intensa, cromatina densa e nucléolos irregulares com associação de intenso processo inflamatório, necrose celular e/ou hemorragia.

3.6.2. Captura de híbridos II

O material para CH II foi obtido com a utilização de uma escova endocervical estéril, fornecida pela Digene Diagnostics do Brasil, usada para coleta de células da endocérvice e da ectocérvice para análise de DNA-HPV. O processamento foi realizado no Laboratório de Procedimentos Especializados do CAISM, conforme protocolo do teste de segunda geração, segundo as instruções do fabricante (*Digene Diagnostics Inc.™*). Consiste em um teste de hibridização molecular com amplificação do sinal dos híbridos formados, que são detectados através de reação enzima-substrato e lidos por quimioluminescência. O material para análise passa por cinco procedimentos: desnaturação, hibridização, captura de híbridos, reação dos híbridos com o conjugado e detecção dos híbridos por quimioluminescência. As amostras coletadas que podem conter o DNA são desnaturadas e hibridizadas com sondas específicas de ácido ribonucléico (RNA). O híbrido resultante é capturado até a superfície da placa coberta por um anticorpo anti-híbrido RNA/DNA. Este híbrido imobilizado reage com um anticorpo anti-híbrido conjugado com fosfatase alcalina e detectado com uma substância quimioluminescente. À medida que o substrato é separado pela fosfatase alcalina,

a luz emitida é medida em RLU em um luminômetro, sendo que a intensidade da luz emitida é proporcional à carga de DNA-HPV presente no material. Sendo assim, o exame mostra uma estimativa semiquantitativa da carga viral no espécime avaliado (HOWARD et al., 2002). Para classificar o resultado da captura de híbridos e quantificar a carga viral, utiliza-se um valor de corte (*cut off*) diário, sendo que amostras com emissão de luz maior que o ponto de corte são consideradas positivas e aquelas com emissão de luz menor são consideradas negativas. A unidade de 1 RLU corresponde a 1 pg/ml de DNA-HPV, equivalente a 0,1 cópias de vírus/célula. Neste estudo, utilizamos somente sondas contendo DNA-HPV de alto risco oncogênico – tipo 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 (LORINCZ et al., 2002).

Os resultados foram expressos como:

- Negativo - RLU abaixo do limiar *cut-off* definido para a reação do dia (menor que 1).
- Positivo - RLU maior ou igual a 1.

3.6.3. Inspeção visual com ácido acético

Após a coleta da CO e da CH II, foi aplicado ácido acético a 5% no colo. Depois de um minuto, o colo foi iluminado com uma lâmpada elétrica (de 100 watts) e examinado a olho nu à procura de áreas aceto brancas. A aparência visual foi classificada segundo o Atlas de Inspeção Visual da Cérvix (BLUMENTHAL, 1997):

- Normal - nulípara, múltipara, presença de muco cervical, dispositivo intra-uterino (DIU) e metaplasia escamosa.

- Atípico - ectrópio, cervicite, múltiplos cistos de Naboth, pólipos, leucorréia.
- Neoplasia intra-epitelial – condilomas, NIC 1, NIC 2, NIC 3.
- Sugestivo de câncer cervical - crescimento tipo couve flor, sangramento ao toque, colo edemaciado, irregular.

3.6.4. Colposcopia

O exame colposcópico foi realizado com aparelho da marca DF-Vasconcelos, modelo CP-M7, com aumento de 6 a 40 vezes e seguiu os seguintes tempos: 1) Limpeza das estruturas com soro fisiológico, com observação do colo uterino e vagina; 2) Estudo da vascularização com filtro verde; 3) Embrocção do colo e da vagina com solução de ácido acético a 5%, seguida de avaliação das imagens e 4) Teste de Schiller, pela aplicação de solução iodo-ioduretada.

As imagens colposcópicas encontradas foram classificadas baseado na Nomenclatura Internacional dos Achados Colposcópicos (STAFIL e WILBANKS, 1991), descrita abaixo:

- Achados colposcópicos normais: epitélio escamoso normal (liso, róseo e sem traços característicos, originalmente estabelecidos sobre a cérvix e a vagina), epitélio colunar e zona de transformação (área estabelecida entre o epitélio escamoso original e o epitélio colunar) sem áreas suspeitas.
- Achados colposcópicos anormais: alterações dentro da zona de transformação, descritas como epitélio acetobranco (plano ou micropapilar), pontilhado, mosaico, leucoplasia, área de epitélio iodo negativa ou vasos atípicos. Estas alterações também são descritas da mesma forma fora da zona de transformação.

- Suspeita colposcópica de câncer invasor franco.
- Insatisfatórios: considerados os casos em que não se visualizou a junção escamo-colunar.

3.6.5. Avaliação histopatológica

A biópsia foi realizada sob visão colposcópica, utilizando-se pinças de saca-bocado, sendo retiradas amostras das regiões mais alteradas. O material obtido foi fixado em solução de formol a 10% e encaminhado para o Instituto de Patologia de Campinas, laboratório referência da rede pública, sendo então desidratado em álcool etílico, diafanizado em xilol e impregnado em parafina, à temperatura de 59° C. Após o banho, o material foi incluído em parafina. Os blocos foram cortados com micrótomo, corando-se as lâminas pelo método de hematoxilina-eosina. Os parâmetros histopatológicos utilizados foram os critérios essenciais para análise, visando ao diagnóstico quanto a presença ou ausência de alterações de caráter inflamatório ou neoplásico que consistem em:

- Análise e classificação individual das células presentes, com base na morfologia e nos parâmetros de uma célula normal epitelial escamosa.
- Capacidade de diferenciação celular.
- Atipia nuclear.
- Atividade mitótica.

A capacidade de diferenciação celular está ligada à maturação ou seja, conforme as células epiteliais vão atingindo a superfície, os núcleos diminuem

de tamanho até tornarem-se picnóticos com aumento simultâneo e proporcional de citoplasma.

Os resultados histopatológicos foram avaliados segundo os critérios de SCULLY et al. (1994) e classificados em:

- Cervicite aguda, cervicite crônica inespecífica e metaplasia agrupada na categoria ausência de lesão induzida por HPV.
- Alterações histopatológicas e citopáticas; HPV/ NIC 1; NIC 2; NIC 3; AIS; câncer invasor incluindo carcinoma epidermóide, adenoescamoso, adenocarcinoma.

3.7. Variáveis

- **Citologia oncológica convencional:** classificado em negativo, quando a CO apresentou resultado dentro dos limites da normalidade ou inflamatória; e positivo quando o resultado foi compatível com ASCUS, AGUS, lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau, lesão intra-epitelial escamosa de alto grau.
- **Captura de híbridos II:** classificado em negativo quando $RLU < 1$ e positivo quando $RLU \geq 1$.
- **Inspeção visual do colo:** classificado em negativo quando resultado foi normal e atípico e positivo quando resultado foi sugestivo de neoplasia intra-epitelial e câncer invasor.
- **Colposcopia:** classificado em negativo quando os achados foram normais e positivo quando foram encontrados epitélio aceto branco, epitélio branco micropapilar, pontilhado, mosaico, leucoplasia, área iodo negativa ou vasos atípicos e insatisfatória.

- **Resultado histopatológico:** classificado em negativo quando detectado um colo com cervicite ou metaplasia e positivo quando detectado alterações morfológicas compatíveis com HPV/NIC 1, NIC 2 ou NIC 3, câncer microinvasor e invasor.
- **Padrão ouro:** considerando-se a colposcopia normal ou resultado histopatológico. Classificado em: negativo (ausência de lesão colposcópica sem biópsia ou resultado histológico compatível com cervicite ou metaplasia) e positivo (resultado histológico compatível com HPV, NIC 1, NIC 2, NIC 3 e câncer microinvasor e invasor).
- **Idade:** em anos completos no momento da consulta classificado em menor e maior ou igual a 35 anos.
- **Estado conjugal:** se vive com companheiro ou não, referido pela mulher.
- **Escolaridade:** tempo de estudo em número de anos, classificado em menor e maior ou igual a quatro anos.
- **Início da atividade sexual:** idade em anos completos ao início da atividade sexual, referido pela mulher classificado em menor e maior ou igual a 18 anos.
- **Número de parceiros sexuais:** número de parceiros sexuais referidos pela mulher durante toda sua vida, classificado em menor e maior ou igual a cinco.
- **Número de parceiros no último ano:** número de parceiros sexuais referidos pela mulher nos últimos doze meses, classificado em menos ou igual e mais que um parceiro.
- **Paridade:** número total de partos referidos pela mulher, normais ou operatórios, classificado em menor e maior ou igual a dois.
- **Grávida:** se estava grávida no momento do exame, classificado em sim e não.

- **Método anticoncepcional:** se utilizava método contraceptivo hormonal no momento da primeira consulta classificada em sim e não.
- **Citologia oncológica convencional prévia:** se já coletou exame citológico prévio classificando em sim e não.
- **Tabagismo:** se a mulher fumava no momento da consulta classificando em fumante e não fumante.

3.8. Processamento e análise de dados

As fichas pré-codificadas preenchidas foram ordenadas numericamente para arquivamento. Todas foram revisadas manualmente para se detectar possíveis erros de preenchimento e de seleção, os quais foram devidamente corrigidos. Durante a coleta, os dados anotados nas fichas foram digitados em um programa Excel para microcomputador. Após a digitação foram realizadas tabelas descritivas para verificação da consistência dos dados para cada variável do estudo. Algumas variáveis sofreram recodificações para facilitar a análise estatística conforme especificado anteriormente.

Inicialmente foram elaboradas tabelas descritivas, avaliando a distribuição das mulheres segundo as características sociodemográficas e reprodutivas, com o resultado dos exames de rastreamento e o resultado final. Para avaliar possíveis diferenças entre os grupos foram utilizados o cálculo do *odds ratio* (OR) com intervalo de confiança a 95% (IC 95%), o cálculo do p valor e análise de regressão logística em *stepwise*, utilizando SAS versão 8.0.

O desempenho da CO, CH II e IVA foi calculado através da sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo e seus respectivos IC 95%. Para esta avaliação, foram incluídas exclusivamente as mulheres submetidas à colposcopia, sendo estas mulheres categorizadas em “exames positivos verificados” (SCHNEIDER et al., 2000). As mulheres cujo diagnóstico histológico final foi compatível com NIC 1, 2, 3 e câncer invasor foram consideradas com doença ou diagnóstico final positivo. As mulheres com pelo menos um exame positivo que compareceram na segunda consulta foram submetidas a colposcopia, e, quando esta foi normal ou quando a biópsia apresentou resultado cervicite ou metaplasia foram consideradas como diagnóstico final negativo. Nem todas as mulheres com exames positivos compareceram para colposcopia, sendo assim classificadas como “exame positivo não verificado”, não sendo incluídas na avaliação do desempenho. Da mesma forma, as mulheres com todos os exames negativos, não foram submetidas à colposcopia, sendo assim classificadas como “exame negativo não verificado”, também não incluídas na avaliação do desempenho. Finalmente foi avaliada a distribuição das mulheres segundo o resultado de todos os testes, iniciando pela CO, seguido da CH II e da IVA e o diagnóstico final.

3.9. Aspectos Éticos

Os programas de controle de câncer do colo uterino têm basicamente duas formas de atuação: oferecer periodicamente a citologia oncológica convencional às mulheres (rastreamento) e oferecer a propedêutica complementar para o diagnóstico e tratamento das lesões pré-neoplásicas e neoplásicas cervicais. Este

protocolo teve como finalidade principal pesquisar uma forma alternativa de melhorar o rastreamento citológico através da utilização de captura de híbridos II e inspeção visual com ácido acético. Pode ser considerado ético visto que se propôs a avaliar o desempenho destes exames utilizados no rastreamento das lesões cervicais, em comparação ou associado à citologia oncológica. Esta investigação exigiu a colaboração da paciente que foi submetida a um exame ginecológico mais demorado na Unidade Básica de Saúde (Centro de Saúde Santa Bárbara) e posteriormente se necessário a uma colposcopia. No entanto esta cooperação que possibilitou a coleta dos dados à pesquisa não colocou a mulher sob risco nem lhe criou inconveniente. A pesquisa manteve o anonimato da mulher e a aceitação da paciente em participar incluiu também o direito em ser tratada e seguida por outro ginecologista após o diagnóstico. A não aceitação da participação no estudo não implicou na perda dos direitos iniciais rotineiramente oferecidos pelo posto de saúde. A participação da paciente foi realizada exclusivamente após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 1) feita na primeira consulta. 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. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (CEP FCM/UNICAMP) e pelo Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP). Processo número: 25000079145/2001-53 em outubro de 2001.

4. Resultados

Foram avaliadas prospectivamente 684 mulheres. Quase 90% das mulheres apresentaram resultado de citologia normal. Setenta e uma (10,4%) apresentaram atipias celulares, sendo 50 (7,3%) ASCUS, um (0,1%) AGUS, 15 (2,2%) alterações escamosas de baixo grau (HPV/NIC 1) e cinco (0,7%) alterações escamosas de alto grau (NIC 2 ou NIC 3). Não foi encontrada nenhuma CO sugestiva de câncer invasor. Observamos também, que em quase 20% das mulheres foi detectado o DNA-HPV. Em relação a IVA, 8% das mulheres apresentaram o resultado positivo (Tabela 1).

TABELA 1
DISTRIBUIÇÃO DAS MULHERES SEGUNDO O RESULTADO DOS EXAMES

| Exame | Número | % |
|-------------------------------|---------------|----------|
| Citologia oncológica | | |
| Normal | 613 | 89,6 |
| ASCUS | 50 | 7,3 |
| AGUS | 1 | 0,1 |
| Lesão escamosa de baixo grau | 15 | 2,2 |
| Lesão escamosa de alto grau | 5 | 0,7 |
| Captura de híbridos II | | |
| Negativa < 1 RLU | 553 | 80,3 |
| Positiva ≥ 1 RLU | 131 | 19,2 |
| IVA | | |
| Negativa | 629 | 92,0 |
| Positiva | 55 | 8,0 |

Na Tabela 2, comparando os resultados da CO, da CH II e da IVA, observamos que entre as mulheres com resultado de CO negativo, a grande maioria apresentou também o colo normal à inspeção visual, embora em 94 tenha sido detectado o DNA viral. Entretanto, 33 mulheres com resultados de CO e CH II negativos apresentaram alguma alteração na inspeção visual do colo. Por outro lado, das mulheres com resultado de CO positivo, também a grande maioria apresentou o colo normal a IVA, embora tenha sido detectado o DNA-HPV em mais da metade destas mulheres. É importante notar que apenas sete mulheres apresentaram os três exames positivos e que houve uma grande discordância entre os exames. Por outro lado, 486 mulheres apresentaram todos os três exames negativos.

TABELA 2
COMPARAÇÃO DOS RESULTADOS DOS EXAMES EM 684 MULHERES

| | | IVA | |
|---------------------------|--------------------------------|------------|-----------|
| | | Negativa | Positiva |
| Citologia negativa | CH II negativa (≤ 1 RLU) | 486 | 33 |
| | CH II positiva (> 1 RLU) | 82 | 12 |
| Citologia positiva | CH II negativa (< 1 RLU) | 31 | 3 |
| | CH II positiva (> 1 RLU) | 30 | 7 |
| TOTAL | | 629 | 55 |

Na Tabela 3, observamos que das 198 (29%) mulheres com pelo menos um exame alterado e que foram referidas para colposcopia, 48 não compareceram, sendo consideradas então exame positivo não verificado. Entre as 150 mulheres com pelo menos um exame alterado e que fizeram colposcopia, 91 não apresentaram imagem suspeita e não foram submetidas a biópsia. Por outro lado, das 59 mulheres que foram biopsiadas, os resultados histológicos foram cervicite/metaplasia escamosa em 38, HPV/NIC 1 em 10, NIC 2 em oito, NIC 3 em duas e carcinoma invasor em uma.

TABELA 3
DISTRIBUIÇÃO DAS MULHERES SEGUNDO O DIAGNÓSTICO FINAL

| Diagnóstico | Número | % |
|--|------------|------|
| Sem colposcopia todos os exames negativos | 486 | 71,0 |
| Sem colposcopia com pelo menos um exame positivo | 48 | 7,0 |
| Com colposcopia por exame positivo sem biópsia | 91 | 13,3 |
| Com colposcopia por exame positivo com biópsia | 59 | 8,7 |
| <i>Cervicite/metaplasia</i> | 38 | 64,4 |
| <i>HPV/NIC 1</i> | 10 | 16,9 |
| <i>NIIIC 2</i> | 8 | 13,6 |
| <i>NIC 3</i> | 2 | 3,4 |
| <i>Câncer invasor</i> | 1 | 1,7 |
| TOTAL | 684 | |

Observamos na Tabela 4, que mais de 60% das mulheres avaliadas tinham menos de 35 anos, eram casadas, estudaram mais que quatro anos e iniciaram sua atividade sexual com menos de 18 anos. A grande maioria teve menos que

cinco parceiros sexuais durante toda a vida e somente um parceiro no último ano. Um pouco mais que a metade da população estudada teve até dois partos, a maioria não estava grávida e não usava método anticoncepcional hormonal. Poucas mulheres nunca tinham feito CO prévia e eram fumantes.

Comparando as mulheres com pelo menos um exame de rastreamento positivo com aquelas com todos os exames negativos segundo as variáveis sociodemográficas e reprodutivas em uma análise univariada, observamos que a idade menor que 35 anos, viver sem companheiro, estudar mais de quatro anos, iniciar atividade sexual com menos de 18 anos, ter tido cinco ou mais parceiros durante a vida ou mais do que um no último ano, ter tido menos que dois partos e fumar foram fatores com associação positiva e significativa com a presença de pelo menos um exame de rastreamento alterado.

Após regressão logística obtida por *stepwise* (Tabela 5) apenas o início da atividade sexual com idade menor que 18 anos e ter tido mais do que um parceiro sexual nos últimos 12 meses estiveram significativamente associados com a presença de pelo menos um resultado de exame positivo. Usando um critério de significância maior (10%), observamos no modelo 1 que a idade maior que 35 anos, estudar mais que quatro anos, iniciar a atividade sexual com idade menor que 18 anos, ter tido mais do que um parceiro sexual nos últimos 12 meses e fumar foram variáveis que também se mostraram associadas com a presença de um exame de rastreamento positivo.

TABELA 4
DISTRIBUIÇÃO DAS MULHERES SEGUNDO AS VARIÁVEIS
SOCIODEMOGRÁFICAS E REPRODUTIVAS E O RESULTADO
DOS EXAMES DE RASTREAMENTO EM ANÁLISE UNIVARIADA

| Característica | Número de sujeitos | | | OR | p valor | IC 95% | |
|-----------------------------|--------------------|--|---|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | Total n=684(%) | Todos exames negativos n=486(%) | Pelo menos 1 exame positivo n=198(%) | | | | |
| Idade | | | | | | | |
| ≥ 35 | 258 (38) | 198 (41) | 60 (30) | | | | |
| < 35 | 426 (62) | 288 (59) | 138 (70) | 1,581 | 0,011 | 1,111 | 2,250 |
| Vive com companheiro | | | | | | | |
| Sim | 483 (71) | 359 (74) | 124 (63) | | | | |
| Não | 201 (29) | 127 (26) | 74 (37) | 1,687 | 0,004 | 1,187 | 2,399 |
| Escolaridade | | | | | | | |
| ≤ 4 anos de estudo | 204 (30) | 157 (32) | 47 (24) | | | | |
| > 4 anos de estudo | 480 (70) | 329 (68) | 151 (76) | 1.533 | 0,027 | 1.050 | 2,238 |
| IAS | | | | | | | |
| ≥ 18 | 276 (40) | 212 (44) | 64 (32) | | | | |
| < 18 | 408 (60) | 274 (56) | 134 (68) | 1,620 | 0,007 | 1,144 | 2,293 |
| Parceiros (Total) | | | | | | | |
| < 5 | 613 (90) | 443 (91) | 170 (86) | | | | |
| ≥ 5 | 71 (10) | 43 (9) | 28 (14) | 1,697 | 0,041 | 1,021 | 2,820 |
| Parceiros (12 meses) | | | | | | | |
| ≤1 | 648 (95) | 469 (97) | 179 (90) | | | | |
| > 1 | 36 (5) | 17 (3) | 19 (10) | 2,928 | 0,002 | 1,489 | 5,761 |
| Partos total | | | | | | | |
| ≥ 2 | 371 (54) | 279 (57) | 92 (46) | | | | |
| <2 | 313 (46) | 207 (43) | 106 (54) | 1,553 | 0,009 | 1,114 | 2,165 |
| Grávida | | | | | | | |
| Não | 638 (93) | 458 (94) | 180 (91) | | | | |
| Sim | 46 (7) | 28 (6) | 18 (9) | 1,636 | 0,118 | 0,883 | 3,031 |
| ACO | | | | | | | |
| Não | 469 (69) | 336 (69) | 133 (67) | | | | |
| Sim | 215 (31) | 150 (31) | 65 (33) | 1,095 | 0,616 | 0,769 | 1,559 |
| CO prévia | | | | | | | |
| Sim | 584 (85) | 420 (86) | 164 (83) | | | | |
| Não | 100 (15) | 66 (14) | 34 (17) | 1,319 | 0,2289 | 0,840 | 2,072 |
| Tabagista | | | | | | | |
| Não fuma | 540 (79) | 398 (82) | 146 (74) | | | | |
| Fuma | 140 (21) | 88 (18) | 52 (26) | 1,611 | 0,017 | 1,089 | 2,384 |

TABELA 5
MODELO LOGÍSTICO MULTIVARIADO, RAZÃO DE ODDS, SEGUNDO
AS VARIÁVEIS SOCIODEMOGRÁFICAS E REPRODUTIVAS E O
RESULTADO DOS EXAMES DE RASTREAMENTO

| Característica | Modelo 1 | | | | Stepwise | | | |
|-----------------------------|--------------|---------------|--------------|--------------|--------------|---------------|--------------|--------------|
| | OR | p valor | IC 95% | | OR | p valor | IC 95% | |
| Vive com companheiro | | | | | | | | |
| Sim | | | | | | | | |
| Não | 1,369 | 0,0982 | 0,943 | 1,988 | | | | |
| Escolaridade | | | | | | | | |
| ≤ 4 anos de estudo | | | | | | | | |
| > 4 anos de estudo | 1,411 | 0,0839 | 0,955 | 2,085 | | | | |
| IAS | | | | | | | | |
| ≥ 18 | | | | | | | | |
| < 18 | 1,390 | 0,0739 | 0,969 | 1,995 | 1,537 | 0,0168 | 1,081 | 2,185 |
| Parceiros (12 meses) | | | | | | | | |
| ≤ 1 | | | | | | | | |
| > 1 | 2,103 | 0,0410 | 1,031 | 4,290 | 2,683 | 0,0047 | 1,354 | 5,316 |
| Tabagista | | | | | | | | |
| não fuma | | | | | | | | |
| Fuma | 1,499 | 0,0537 | 0,994 | 2,261 | | | | |

Entretanto, quando comparamos os fatores sociodemográficos e reprodutivos com o diagnóstico final, apenas o fato de nunca ter sido submetida ao exame de rastreamento citológico previamente esteve significativamente associado com a presença de doença histológica (Tabela 6). Na análise multivariada esta foi a única variável que permaneceu significativa no modelo.

TABELA 6
VARIÁVEIS SOCIODEMOGRÁFICAS E REPRODUTIVAS, RESULTADO
DOS EXAMES E O DIAGNÓSTICO FINAL EM ANÁLISE UNIVARIADA

| Característica | Exames negativos não verificados n=486(%) | Exames positivos não verificados n=48(%) | Diagnóstico final | | OR | p valor | IC 95% | |
|-----------------------------|--|---|----------------------|---------------------|--------------|---------------|--------------|--------------|
| | | | Negativo n=129(%) | Positivo n=21(%) | | | | |
| Idade | | | | | | | | |
| ≥ 35 | 198 (41) | 15(31) | 39 (30) | 6 (29) | | | | |
| < 35 | 288 (59) | 33 (67) | 90 (70) | 15 (71) | 1,083 | 0,8776 | 0,391 | 3,000 |
| Vive com companheiro | | | | | | | | |
| Sim | 359 (74) | 27 (56) | 84 (65) | 13 (62) | | | | |
| Não | 127 (26) | 21 (44) | 45 (35) | 8 (38) | 1,149 | 0,7754 | 0,443 | 2,977 |
| Escolaridade | | | | | | | | |
| ≤ 4 anos | 157 (32) | 12 (25) | 30 (23) | 5 (24) | | | | |
| > 4 anos | 329 (68) | 36 (75) | 99 (77) | 16 (76) | 0,970 | 0,9554 | 0,328 | 2,866 |
| IAS | | | | | | | | |
| ≥ 18 | 212 (44) | 14 (29) | 43 (33) | 7 (33) | | | | |
| < 18 | 274 (56) | 34 (71) | 86 (67) | 14 (67) | 1,000 | 1,000 | 0,376 | 2,660 |
| Parceiros (Total) | | | | | | | | |
| < 5 | 443 (91) | 42 (87) | 111 (86) | 17 (81) | | | | |
| ≥ 5 | 43 (9) | 6 (13) | 18 (14) | 4 (19) | 1,452 | 0,5419 | 0,438 | 4,807 |
| Parceiros (12 meses) | | | | | | | | |
| ≤1 | 469 (97) | 45 (94) | 115 (89) | 19 (90) | | | | |
| > 1 | 17 (3) | 3 (6) | 14 (11) | 2 (10) | 0,865 | 0,8550 | 0,182 | 4,111 |
| Partos total | | | | | | | | |
| ≥ 2 | 279 (57) | 27 (56) | 57 (44) | 8 (38) | | | | |
| <2 | 207 (43) | 21 (44) | 72 (56) | 13 (62) | 1,286 | 0,6021 | 0,499 | 3,316 |
| Grávida | | | | | | | | |
| Não | 458 (94) | 43 (90) | 116 (90) | 21 (100) | | | | |
| Sim | 28 (6) | 5 (10) | 13 (10) | 0 (0) | - | 0,9685 | - | - |
| ACO | | | | | | | | |
| Não | 336 (69) | 31 (65) | 87 (67) | 15 (71) | | | | |
| Sim | 150 (31) | 17 (35) | 42 (33) | 6 (29) | 0,829 | 0,7168 | 0,300 | 2,288 |
| CO prévia | | | | | | | | |
| Sim | 420 (86) | 40 (83) | 110 (85) | 14 (67) | | | | |
| Não | 66 (14) | 8 (17) | 19 (15) | 7 (33) | 2,895 | 0,0430 | 1,034 | 8,106 |
| Tabagista | | | | | | | | |
| Não fuma | 398 (82) | 39 (81) | 93 (72) | 14 (67) | | | | |
| Fuma | 88 (18) | 9 (19) | 36 (28) | 7 (33) | 1,292 | 0,6107 | 0,482 | 3,461 |

Para avaliação do desempenho, consideramos diagnóstico final positivo em 21 mulheres, com resultado histológico NIC 1 ou mais. Para definição do diagnóstico final negativo foram agrupadas as 38 mulheres com cervicite/metaplasia escamosa na biópsia com as 91 mulheres com colposcopia normal, num total de 129. Assim, na Tabela 7 observamos que a CO e a CH II apresentaram a sensibilidade (67%) maior do que a IVA (52%), embora esta diferença não fosse significativa. A especificidade da IVA (79%) e da CO (66%) isoladamente foi significativamente maior que da CH II (31%). Os valores preditivos negativos dos três testes foram semelhantes e todos foram altos. Já os valores preditivos positivos também foram semelhantes embora baixos.

TABELA 7
DESEMPENHO DOS TRÊS EXAMES

| Desempenho | CO (IC 95%) | CH II (IC 95%) | IVA (IC 95%) |
|-------------------|--------------------|-----------------------|---------------------|
| Sensibilidade | 67 (47 - 87) | 67 (47 - 87) | 52 (31 - 74) |
| Especificidade | 66 (58 - 74) | 31 (23 - 39) | 79 (72 - 86) |
| VPP | 24 (13 - 35) | 14 (7 - 20) | 29 (15 - 43) |
| VPN | 92 (87 - 98) | 85 (75 - 95) | 91 (86 - 96) |

Na Tabela 8, quando avaliamos o resultado dos três exames realizados em seqüência, observamos que entre as sete mulheres com resultado positivo nos três exames, quatro apresentaram doença histológica. A proporção de doença

foi menor nas mulheres que apresentaram alterações na CO e o colo normal à inspeção visual ou CH II positiva. É importante observar nesta tabela, que a citologia não detectou 33% das mulheres com lesão histológica, isto é, num total de 21 mulheres com diagnóstico final positivo, sete apresentaram resultado de CO negativo. Nos casos que apresentaram resultado de CO negativo, a CH II contribuiu na detecção de três casos e a IVA contribuiu na detecção de seis.

TABELA 8
DISTRIBUIÇÃO DAS MULHERES SEGUNDO OS EXAMES EM SÉRIE
INICIANDO PELA CITOLOGIA E A PRESENÇA DE DOENÇA

| CO | CH II | IVA | Total mulheres | Exames não verificados | Mulheres sem doença | Mulheres com doença |
|--------------|-------|-----|-------------------|---------------------------|------------------------|------------------------|
| + | + | + | 7 | 0 | 3 | 4 |
| + | + | - | 30 | 8 | 15 | 7 |
| + | - | + | 3 | 0 | 2 | 1 |
| + | - | - | 31 | 5 | 24 | 2 |
| - | + | + | 12 | 2 | 8 | 2 |
| - | + | - | 82 | 18 | 63 | 1 |
| - | - | + | 33 | 15 | 14 | 4 |
| - | - | - | 486 | 486 | - | 0 |
| TOTAL | | | 684 | 534 | 129 | 21 |

5. Discussão

Neste estudo, observamos que um terço das mulheres avaliadas apresentaram pelo menos um teste de rastreamento alterado, sendo os fatores associados com estes resultados o início da atividade sexual precoce e ter tido mais que um parceiro nos últimos 12 meses. Entretanto, apenas o fato de nunca ter sido submetida ao exame de rastreamento citológico previamente esteve significativamente associado com a presença de doença histológica. Em relação ao desempenho dos testes avaliados, a IVA combinada com a CO como teste de rastreamento mostrou melhor desempenho que a CH II combinada com a CO ou a CO isolada na detecção de doença histológica cervical.

O câncer de colo do útero é problema de saúde pública em muitas regiões do mundo, apesar da tecnologia para seu diagnóstico precoce estar disponível há muitas décadas. A proposta de um programa de rastreamento é, além de diagnosticar o câncer em estádios iniciais, detectar e remover lesões de alto grau prevenindo sua potencial progressão para carcinoma (SASLOW et al., 2002). Assim, tem como objetivo operacional a aplicação de um teste simples e barato,

a um grande número de pessoas, de modo a classificá-las em prováveis ou improváveis portadoras de câncer. O objetivo em termos de resultados é reduzir a morbidade e mortalidade. Geralmente, estes programas são baseados em citologia e sua desvantagem é que requerem laboratórios estabelecidos e citologistas e citotécnicos bem treinados. (SANKARANARAYANAN et al., 2001). Além disto, são condições fundamentais a adesão das mulheres a um sistema de saúde organizado, preparado para realizar e integrar diversas etapas do programa, garantindo que uma alta proporção da população definida como alvo seja realmente rastreada (REIS et al., 1992).

Por este motivo, métodos opcionais para o rastreamento do câncer cervical têm sido descritos atualmente. Existe um substancial interesse no uso dos testes de biologia molecular como ferramenta de rastreamento, baseado na premissa que a detecção do HPV em células cervicais esfoliadas poderia apresentar um desempenho diagnóstico aceitável sendo melhor reproduzível e mais facilmente adaptado para a prática clínica que a citologia convencional (SASLOW et al., 2002). Os testes para detecção de DNA-HPV são facilmente centralizados, o que diminui os custos de equipamentos de laboratório e não utiliza pessoal altamente treinado como demanda a leitura dos esfregaços citológicos (BELINSON et al., 2001b).

O papel da detecção do DNA-HPV no rastreamento porém é controverso. Nosso estudo mostrou uma taxa de positividade de 19,2% das mulheres submetidas ao exame. Em um estudo realizado com 2098 mulheres usando o teste de detecção de HPV como método de rastreamento, RATNAM et al.

(2000) encontraram 10,8% dos resultados positivos. Já no estudo realizado por DENNY et al. (2000a) a taxa de positividade foi de 16,2%. Deve se considerar que a grande maioria das mulheres infectadas pelo HPV tem uma infecção transitória, que em um curto período de tempo entra em equilíbrio com seu sistema imunológico sem resultar em doença (SYRJÄNEN e SYRJÄNEN, 2000; SASLOW et al., 2002). Em apenas algumas, a infecção é associada com lesão clínica e resulta no desenvolvimento de uma neoplasia intra-epitelial. A regressão é maior em mulheres mais jovens razão pela qual os testes de detecção para HPV são indicados por alguns autores como método de rastreamento em mulheres com idade acima de 30 anos (RATNAM et al., 2000; SASLOW et al., 2002; SYRJÄNEN et al., 2002; ZEFERINO et al., 2002).

A alta prevalência e incidência de infecção por HPV em mulheres mais jovens podem limitar a utilidade do teste em melhorar ou substituir os programas de rastreamento citológicos. Somente otimizando o valor do ponto de corte para níveis mais altos poder-se-ia aumentar sua especificidade, reduzindo o número de resultados falso-positivos e conseqüentemente o número de colposcopias e biópsias desnecessárias (SCHIFFMAN et al., 2000, HOWARD et al., 2002). WOMACK et al. (2000) referem que o ponto de corte de 1 pg/ml apresentou baixa especificidade e não pareceu ser adaptável como único teste de rastreamento de lesões cervicais. No estudo atual também utilizou-se o ponto de corte de 1 pg/ml para teste positivo, mostrando uma especificidade baixa, de 31%. Isto resultou em um maior número de resultados falso-positivos, pois nossa população é jovem, e as infecções subclínicas pelo HPV com colposcopia normal nestas

mulheres são comuns. Assim, a desvantagem de um teste apresentar baixa especificidade é a maior taxa de resultados falso-positivos, que levam à repetição de exames, com conseqüente aumento do custo. A mulher, por outro lado, apresenta maior ansiedade, perda de tempo e o inconveniente de consultas repetidas sem a segurança de que estes procedimentos sejam realmente necessários (NANDA e MYERS, 2001).

É preciso enfatizar que os exames para detecção de DNA-HPV não são testes diagnósticos e sim de rastreamento. Indicam que mulheres com resultados positivos precisam de avaliação adicional e acompanhamento, e que não necessariamente estão doentes. Ainda não existe cura ou tratamento para o vírus latente, cuja infecção é muito comum em algumas regiões. Da mesma forma, a prevenção é bastante difícil e também não há maneira perfeita para prever quais mulheres infectadas desenvolverão mais tarde um câncer (DAVEY e ARMENTI, 2000; MALLOY et al., 2000).

No presente estudo, o uso da CH II como método rastreamento não apresentou boa aplicabilidade. Este fato pode ser devido a baixa especificidade que o teste apresentou e principalmente à cobertura citológica observada nesta região em particular, que detectou isoladamente 67% dos casos positivos na histologia. Talvez um desempenho igual ou superior deste teste poderia torná-lo uma opção viável em lugares onde a citologia não é acessível ou os serviços que a realizam são insuficientes. Porém, tanto para a citologia quanto para a biologia molecular, pelo menos uma visita adicional seria necessária para

realização da colposcopia e eventual tratamento das mulheres com algum resultado positivo. Assim, métodos alternativos que não requerem uma segunda consulta e estrutura sofisticada, seriam mais custo-efetivos (COSTA et al., 2000; DENNY et al., 2000a; 2000b; BELINSON et al., 2001b; DENNY et al., 2002).

A IVA tem recebido atenção atual como uma técnica para redução das taxas de carcinoma cervical em lugares onde programas de rastreamento baseados em citologia não são adequados (WESLEY et al., 1997; JHPIEGO, 1999; CRONJÉ et al., 2001; CHANG et al., 2002). Neste estudo, a IVA apresentou resultado positivo em 8% das mulheres enquanto que a citologia foi alterada em 10,4%, mostrando resultados semelhantes aos da literatura. MEGEVAND et al. (1996) avaliando 2426 mulheres, encontraram 76 (3,1%) IVA e 315 (12,9%) CO positivas. SANKARANARAYANAN et al. (1998) avaliaram 3000 mulheres e encontraram 298 (9,9%) IVA alteradas e 307 (10,2%) citologias positivas. Já BELINSON et al. (2001a), avaliando 1997 mulheres, encontraram positividade da IVA em 28%.

Em relação ao desempenho dos exames, nossa casuística mostrou que embora aparentemente a sensibilidade da IVA fosse menor que a da CO, e sua especificidade fosse maior, estas diferenças não foram estatisticamente significativas. Estudos conduzidos na África, Índia e China mostraram um desempenho da IVA melhor ou igual ao da citologia na correta identificação de doenças (sensibilidade), porém com especificidade consistentemente menor que a citologia (MEGEVAND et al., 1996; SANKARANARAYANAN et al., 1998, JHPIEGO, 1999, BELINSON et al., 2001a). Estes resultados divergentes podem

ser explicados pela qualidade da cobertura citológica da nossa região, mostrando melhor desempenho da CO na detecção de casos positivos. Por outro lado, como a IVA é um teste que visualiza o colo diretamente, a sua especificidade neste estudo foi maior por ter sido realizada por profissionais médicos, ginecologistas e com experiência em patologia cervical.

A IVA é um exame subjetivo e dados epidemiológicos mostram diferentes resultados em regiões distintas. Mesmo existindo critérios bem definidos para achados anormais, a possibilidade de uma decisão objetiva por parte do examinador pode ser difícil e a validação do teste como método de rastreamento fica comprometida (WESLEY et al., 1997). Além disto, muitas variáveis afetam o desempenho do exame, como evidenciação de lesões pequenas limitadas a um quadrante ou endocervicais, presença 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., 2001a). Nas Unidades de Saúde de Campinas e região, a coleta da citologia é realizada por alguns médicos e principalmente por enfermeiros ou técnicos de enfermagem. Para que a IVA mantenha o seu desempenho, como método de rastreamento utilizado na rotina dos Programas Nacionais de Controle de Câncer Cérvico-Uterino, seria necessário um grande investimento em treinamento.

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 baratos, 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 (SANKARANARAYANAN et al., 1998; SOLER et al., 2000; GOLDIE et al., 2001; SANKARANARAYANAN et al., 2001; SINGH et al., 2001; DENNY et al., 2002). 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 daquelas mulheres de desenvolverem câncer (GOLDIE et al., 2001). Porém esta estratégia pode ter importantes implicações, visto que o teste apresenta uma especificidade relativamente baixa e um número substancial de mulheres sem evidência histopatológica de doença serão submetidas a tratamento desnecessário.

SANKARANARAYANAN et al. (1998) também advogam o tratamento realizado com cauterização ou crioterapia na primeira visita, logo após o resultado da IVA positivo. Referem que os custos diminuem em uma única consulta e que o tratamento em excesso em mulheres com resultados falso-positivos podem ser considerados como “um preço aceitável a pagar pelo efetivo controle do carcinoma cervical”. Isto é discutível visto que, observamos na nossa casuística que o valor preditivo positivo da IVA foi de apenas 29%, ou seja, o tratamento imediato neste caso teria levado a um número excessivo de cauterizações em

mulheres sadias. Na Unidade Básica de Saúde onde um estudo foi realizado, após a coleta dos exames a mulher tem seu retorno agendado para resultado, sendo que na presença de um exame positivo ela é submetida a colposcopia. Observamos que 48 das 198 mulheres com pelo menos um exame alterado não voltaram para a colposcopia, o que poderia justificar o tratamento imediato mesmo que excessivo. Por outro lado, uma mulher apresentou um câncer invasor, e neste caso, o tratamento imediato teria sido incorreto. Como na região de Campinas a assistência à saúde é estruturada, cada unidade atende a uma determinada área de moradores, isto facilita a convocação das mulheres faltosas através de visita dos agentes de saúde, telefone ou carta, para uma nova consulta. Assim, é importante salientar que o tratamento imediato sem avaliação histopatológica pode ser visto como uma opção ética e racional aceitável somente em algumas situações, onde a infra-estrutura é pobre e os recursos são limitados (SOLER et al., 2000; GOLDIE et al., 2001) o que não se aplica na unidade de saúde onde foi realizado o estudo.

Consideramos neste estudo a CH II e a IVA como métodos associados ou comparados à CO. Evidenciou-se que em mulheres com resultado de CO negativo o acréscimo da IVA como método adjunto diagnosticou mais seis casos com doença, enquanto que a CH II contribuiu somente com mais três. Assim, o uso da IVA associado à CO mostrou ser de grande utilidade no rastreamento de lesões, dada sua melhor especificidade e facilidade de realização. Como o resultado da IVA é imediato, o teste oferece a vantagem de propiciar para as mulheres, a colposcopia e biópsia na mesma visita.

Várias características do comportamento sexual são consistentemente associadas com um risco maior para o câncer cervical, sugerindo que esta doença se comporta como uma doença sexualmente transmissível. As mais consistentes são: múltiplos parceiros sexuais, parceiros sexuais promíscuos e início da atividade sexual precoce. Além disto, o nível socioeconômico baixo, a paridade, o tabagismo, o uso de anticoncepcional hormonal, fatores dietéticos, imunossupressão e frequência de citologias anteriores têm sido implicados como potenciais fatores de risco para o carcinoma cervical (SYRJÄNEN e SYRJÄNEN, 1999). Neste estudo, a idade menor que 35 anos, o início da atividade sexual precoce, a escolaridade maior que quatro anos, número de parceiros sexuais durante a vida e no último ano, baixa paridade e hábito de fumar mostraram relação com a presença de pelo menos um exame alterado apenas na análise univariada. Permaneceram como variáveis significativas, controlando o efeito de todas as outras, o início de atividade sexual precoce e ter tido mais que um parceiro nos últimos 12 meses.

KOTLOFF et al. (1998) em estudo com 414 universitárias, referem que os fatores associados com a presença do HPV incluíram início de vida sexual antes dos 18 anos, três ou mais parceiros sexuais e outras doenças sexualmente transmissíveis prévias. Também mulheres usuárias de contraceptivos hormonais apresentam maior risco para carcinoma cervical, o que sugere que o fator hormonal pode desempenhar um papel de co-fator na condição de portadoras crônicas de HPV ou na progressão das neoplasias relacionadas ao HPV (BOSCH et al., 1997; ELUF-NETO e NASCIMENTO, 2001, GONTIJO et al., 2002).

Porém, exame alterado não significa doença e em nosso estudo o valor preditivo positivo dos três testes foi baixo. Observamos que embora vários fatores tenham mostrado alguma relação com pelo menos um exame positivo, apenas o fato de nunca ter coletado CO prévia esteve significativamente associado com a presença de doença na avaliação histológica. Uma proteção significativa é observada em mulheres que já fizeram pelo menos um exame em toda vida, e o risco cai quando o número de exames realizados é de seis ou mais (ELUF-NETO e NASCIMENTO, 2001). Aproximadamente 50% dos cânceres nos Estados Unidos da América são em mulheres nunca antes rastreadas e 10% acontecem naquelas não examinadas nos últimos cinco anos (NUOVO et al., 2001; SASLOW et al., 2002). Assim, talvez o maior ganho na redução de incidência e mortalidade por carcinoma cervical esteja em aumentar as taxas de rastreamento, independente do teste usado, entre mulheres que nunca fizeram o exame ou o fazem com pouca frequência. Novas tecnologias podem oferecer vantagens sobre o que já é um método bem sucedido, quando utilizado adequadamente (SASLOW et al., 2002).

Concluimos com este estudo, que a citologia ainda é na unidade avaliada, o melhor método de rastreamento: a coleta é descentralizada, o laboratório é bem equipado e experiente e o retorno da mulher com exame alterado, embora deficiente, pode ser melhorado. A associação da CH II no diagnóstico de lesões cervicais prevalentes não foi substancial. Falta, entretanto acompanhar as mulheres com exames alterados, com avaliação colposcópica e CO semestral a fim de avaliar se a CH II é um bom método preditivo de lesões incidentes. Já a IVA pode ser acrescida à rotina do programa, pois nos centros onde tem colposcópico e

profissional capacitado, este exame permitiria melhorar a propedêutica dos casos suspeitos, na mesma consulta. A biópsia poderia ser realizada antes de se conhecer o resultado da CO.

Para que a IVA possa ser realizada de forma rotineira na rede básica de saúde, seria necessário apenas o treinamento dos técnicos de enfermagem responsáveis pela coleta da CO. Com os resultados deste estudo, concluímos que este treinamento ofereceria um benefício substancial na detecção das lesões cervicais, sem aumento excessivo dos custos para os Programas de Controle de Câncer Cérvico Uterino.

6. Conclusões

1. Setenta e uma (10,4%) mulheres apresentaram atipias celulares na citologia, a CH II foi positiva em 131 (19,2%), e foram encontradas alterações na IVA em 55 (8%). Comparando os resultados da CO, da IVA e da CH II, verificamos uma grande discordância entre os exames. Embora 198 mulheres apresentassem pelo menos um teste de rastreamento alterado, apenas sete apresentaram os três exames positivos.
2. Das 198 (28,9%) mulheres com pelo menos um exame alterado, 48 não compareceram para colposcopia. Entre as 150 mulheres que fizeram colposcopia, 91 não apresentaram imagem suspeita e não foram submetidas a biópsia. Das mulheres com resultado histológico, 38 foram compatíveis com cervicite/metaplasia escamosa, 10 com HPV/NIC 1, oito com NIC 2, dois NIC 3 e um carcinoma invasor.
3. Comparando as mulheres com exames de rastreamento positivos e negativos segundo as variáveis sociodemográficas e reprodutivas observamos que o início da atividade sexual com menos de 18 anos e ter tido mais que um

parceiro no último ano foram fatores associados com a presença de pelo menos um exame alterado.

4. Em relação ao diagnóstico final, apenas o fato de nunca ter sido submetida ao exame de rastreamento citológico previamente esteve significativamente associado com a presença de doença histológica.
5. A sensibilidade dos três testes foi semelhante, a especificidade da IVA e da CO foi maior que a da CH II. Os valores preditivos positivos foram todos baixos e semelhantes, enquanto que os valores preditivos negativos foram todos altos e semelhantes.
6. A IVA combinada com a CO como teste de rastreamento, mostrou melhor desempenho que a CH II combinada com a CO ou a CO isolada na detecção de doença histológica cervical.

7. Referências Bibliográficas

AMARAL, R.G. **Garantia de qualidade do exame citopatológico no rastreamento do câncer do colo do útero: avaliação da revisão rápida de 100%**. Campinas, 2003. (Tese - Doutorado - Universidade Estadual de Campinas).

ASC. AMERICAN SOCIETY OF CYTOPATHOLOGY. Cervical Cytology Practice Guidelines. *Acta Cytol*, 45:201-6, 2001.

ATALAH, E.; URTEAGA, C.; REBOLLEDO, A.; VILLEGAS, R.; MEDINA, E.; CSENDES, A. Alimentación, tabaquismo e historia reproductiva como factores de riesgo del cáncer de cuello del útero. *Rev Méd Chile*, 129:597-603, 2001.

BASTIAN, L.; DATTA, S.; HASSELBLAD, V.; HICKEY, J.; MYERS E.; NANDA, K. Evidence Report -Evaluation of cervical cytology. *AHCPR Publication*, nº 99-E010, Feb 1999.

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

BELINSON, J.; QIAO, Y.L.; PRETORIUS, R.; ZHANG, W.Z.; ELSON, P.; LI, L. et al. Shanxi province cervical cancer screening study: a cross-sectional comparative trial of multiples techniques to detect cervical neoplasia. ***Gynecol Oncol***, 83:439-44, 2001b.

BOSCH, F.X.; MUNOZ, N., SANJOSÉ, S. Human papillomavirus and other risk factors for cervical cancer. ***Bio & Pharm***, 51:268-75, 1997.

BLUMENTHAL, P. **Atlas for Unaided Visual Inspection of the cervix**, JHPIEGO, Baltimore, 1997.

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

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretária de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer – INCA, **Estimativas da incidência e mortalidade por câncer**. Rio de Janeiro: INCA, 2002. 90p.

CHANG, J.; OU, C.; WU, K.; CHEN, C.; CHENG, K. The evaluation of cervical cancer screening by combining speculoscopy with Papanicolaou smear examination in Taiwan. ***Chin Med J***, 65: 430-4, 2002.

CLAVEL, C.; BORY, J.P.; RIHET, S.; MASURE, M.; DUVAL-BINNINGER, PUTAUD, I. et al. Comparative analysis of human papillomavirus detection by hybrid capture assay and routine cytologic screening to detect high-grade cervical lesions. ***I J Cancer***, 75:525-8, 1998a.

CLAVEL, C.; MASURE, M.; PUTAUD, I.; THOMAS, K.; BORY, JP.; GABRIEL, R. et al. Hybrid capture II, a new sensitive test for human papillomavirus detection. Comparison with hybrid capture I and PCR results in cervical lesions. ***J Clin Pathol***, 51:737-40, 1998b.

CLAVEL, C.; MASURE, M.; BORY, J.P.; PUTAUD, I.; MANGEONJEAN, C.; LORENZATO, M.; et al. Human papillomavirus testing in primary screening for detection of high-grade cervical lesions: a study of 7932 women. **Br J Cancer**, 89:1616-22, 2001.

COSTA, S.; SIDERI, M.; BUCCHI, L.; SCHETTINO, F.; MAINI, I.; SPINACI, L. et al. Cervicography and HPV DNA testing as a triage criteria for patients with abnormal Pap smear. **Gynecol Oncol**, 71:404-9, 1998.

COSTA, S.; SIDERI, M.; SYRJÄNEN, K.; TERZANO, P.; DE NUZZO, M.; DE SIMONE, P. et al. Combined Pap smear, cervicography and HPV DNA testing in the detection of cervical intraepithelial neoplasia and cancer. **Acta Cytol**, 44:310-8, 2000.

CRONJÉ, H.S.; COOREMAN, B.F.; BEYER, E.; BAM, R.H.; MIDDLECOTE, B.D.; DIVALL, P.D.J. Screening for cervical neoplasia in a developing country utilizing cytology, cervicography and the acetic acid test. **Int J Gynecol Obstet**, 72:151-7, 2001.

DAVEY, D.D.; ARMENTI, C.A. HPV Primary Screening for Cervical Cancer: More Pain than Protection. **Diag Cytopathol**, 22:333-5, 2000.

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

DENNY, L.; KUHN, L.; RISI, L.; RICHART, RM.; POLLACK, A.; LORINCZ, AT.; KOSTECKI, F.; WRIGHT, T. Two-stage cervical cancer screening: An alternative for resource-poor settings. **Am J Obstet Gynecol**, 183:383-8, 2000b.

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

DECLARAÇÃO de HELSINQUE. Recomendaciones para guiar los medicos en la investigacion biomedica en seres humanos. **Bol Of Sanit Panam**, 108 (5-6): 626-37, 1990.

DERCHAIN, S.F.M.; ROTELI-MARTINS, C.M.; SYRJÄNEN, K.J; ABREU, H.J.; MARTINEZ, E.Z.; ALVES, V.A.F. Association of oncogenic human papillomavirus (HPV) DNA with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN 2 or 3): the role of cigarette smoking. **Sex Trans Inf**, 75:406-8, 1999.

ELUF-NETO, J.; NASCIMENTO, C.M.R. Cervical cancer in Latin America. **Sem. Oncol**, 28 :188-97, 2001.

FDA. Food and drug administration. Aprova a extensão do uso do teste de HPV [31/03/2003]. Disponibilidade e acesso:

www.fda.gov/bbs/topics/news/2003/new00886.html

FIGUEIREDO, P.G. **Detecção do DNA-HPV de alto risco oncológico antes e quatro a seis meses após conização em mulheres com neoplasia intra-epitelial cervical**. Campinas, 2002. [Dissertação - Mestrado - Universidade Estadual de Campinas].

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.C.; DERCHAIN, S.F.M.; ORTIZ, R.T.; GUARISI, R.; SARIAN, L.Z.; BRAGANÇA, J.F. et al. Fatores associados às alterações da colpocitologia oncológica, à inspeção visual com ácido acético e à detecção de DNA-HPV de alto risco oncológico em mulheres de uma unidade básica de saúde de Campinas. **J Bras Doenças Sex Transm**, 1:4-8, 2002.

GREENBERG, M.; CAMPION, M.; RUTLEDGE, L. Cervicography as an adjunct to cytologic screening. **Obstet Gynecol Clin North Am**, 20:13-29, 1993.

HOWARD, M.; SELLORS, J.; KACZOROWSKI, J. Optimizing the hybrid capture II human papillomavirus test to detect cervical intraepithelial neoplasia. **Obstet Gynecol**, 100:972-80, 2002.

JHPIEGO. 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.

KJELLBERG, L.; HALLMANS, G.; JOHANSSON, R.; BERGMAN, F.; WADELL, G.; ANGSTRÖM, T. et al. Smoking, diet, pregnancy, and oral contraceptive use as risk factors for cervical intra-epithelial neoplasia in relation to human papillomavirus infection. **Br J Cancer**, 82:1332-8, 2000.

KOSS, L. The Papanicolaou test for cervical cancer detection. A triumph and a tragedy. **JAMA**, 261:737-43, 1989.

KOSS, L. Cervical (Pap) smear-new directions. **Cancer**, 71:1406-12, 1993.

KOTLOFF, K.; WASSERMAN, S.S.; RUSS, K.; SHAPIRO, S.; DANIEL, R.; BROWN, W. et al. Detection of genital human papillomavirus and associated cytological abnormalities among college women. **Sex Trans Dis**, 25:243-50, 1998.

KURMAN, R.J.; SOLOMON, D. **The Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses**. Springer-Verlag New York, Inc., 1994. 81p.

LÖRINCZ, A.T. Diagnosis of human papillomavirus infection by new generation of molecular DNA assays. **Clin Immunol**, 12:122-7, 1992.

LÖRINCZ, A.T. Molecular methods for the detection of human papillomavirus infection. **Obstet Gynecol Clin North Am** 23:707-30, 1996.

LÖRINCZ, A.T.; CASTLE, P.E.; SHERMAN, M.E.; SCOTT D.R.; GLASS, A.G.; WACHOLDER, S. et al. Viral load of human papillomavirus and risk of CIN 3 or cervical cancer. **Lancet**, 360:288-9, 2002.

MANDELBLATT, J.; LAWRENCE, W.; WOMACK, S.M.; JACOBSON, D.; YI, B.; HWANG, Y. et al. Benefits and costs of using HPV testing to screen for cervical cancer. **JAMA**, 287:2372-81, 2002.

MALOY, C.; SHERRIS, J.; HERDMAN, C. HPV DNA testing: technical and programmatic issues for cervical cancer prevention in low-resource settings **PATH**, 2000.

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.

MICHALAS, S.P. The Pap test: George N. Papanicolaou (1883-1962) A screening test for the prevention of cancer of uterine cervix. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Bio**, 90:135-8, 2000.

MILLER AB, NAZEER S, FONN S, BRANDUP-LUKANOW A, REHMAN R, CRONJÈ H. et al. Report on consensus conference on cervical cancer screening and management. **Int J Cancer**, 86:440-7, 2000.

MITCHELL, M.F.; SCHOTTENFELD, D.; TORTOLERO-LUNA, G.; CANTOR, S.B.; RICHARDS-KORTUN, R. Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. **Obstet Gynecol**, 91:626-31, 1998.

MODY, D. R.; DAVEY, D. D.; BRANCA, M.; RAAB, S. S.; SCHENCK, U. G.; STANLEY, M. W. et al. Quality assurance and risk reduction guidelines. **Acta Cytol**, 44:496-507, 2000.

NANDA, K.; MYERS, E.R. Selecting a cervical cytology screening test- what are the issues? **JCOM**, 8:29-32, 2001.

NUOVO, J.; MELNIKOW, J.; HOWELL, L.P. New tests for cervical cancer screening. **Am Fam Physician**, 64:780-6, 2001.

OTTAVIANO, M.; LA TORRE, P. Examination of the cervix with the naked eye using acetic acid test. **Am J Obstet Gynecol**, 143:139-42, 1982.

RATNAM, S.; FRANCO, E.; FERENCZY, A. Human papillomavirus testing for primary screening of cervical cancer precursors. **Cancer Epidemiol Bio Prev**, 9:945-51, 2000.

REIS, A.F.F.; COSTA, M.C.E.; ALMEIDA N.C. Prevenção do câncer cérvico-uterino: princípios e epidemiológicos e avaliação dos programas de screening. **J Bras Ginecol**, 102:445-7, 1992.

SANKARANARAYANAN, R.; WESLEY, R.; SOMANATHAN, T.; DHAKAD, N.; SHYAMALAKUMARY, B.; AMMA, S. 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.; BUDUCK, A.M.; RAJKUMAR, R. Effective screening programs for cervical cancer in low and middle-income developing countries. **Bull WHO**, 79:954-62, 2001.

SASLOW, D.; RUNOWICZ, C.; SOLOMON, D.; MOSCICKI, AB.; SMITH, R.A.; EYRE, H. et al. American Cancer Society Guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. **CA Cancer J Clin**, 52:342-62, 2002.

SCHIFFMAN, M.; HERRERO, R.; HIDESHEIM, A.; SHERMAN, M.E.; BRATTI, M.; WACHOLDER, S.; et al. HPV DNA testing in cervical cancer screening: results from women in a high-risk province of Costa Rica. **JAMA**, 283:87-93, 2000.

SCHNEIDER, A.; HOYER, H.; LOTZ, B.; LEISTRITZA, S.; KÜHNE-HEID, R.; NINDL, I. et al. Screening for high grade cervical intraepithelial 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.; SILVERBERG, S.G.; WILKINS, E.J. Histological typing of female genital tract tumors. **World Health Organization - International histological classification of tumors**. 2nd Ed., 1994 Springer-Verlag, Berlin.

SELLORS, W.J.; JERONIMO, J.; SANKARANARAYANAN, R.; WRIGHT, T.C.; HOWARD, M.; BLUMENTHAL, P.D. Assessment of the cervix after acetic acid wash: inter-rater agreement using photographs. **Obstet Gynecol**, 99:635-40, 2002.

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.H.; GAFFIKIN, L.; BLUMENTHAL, P.D. Cervical cancer screening in developing countries. **Prim Care Update Ob/Gyns**, 7:118-23, 2000.

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.

SUN, C.A.; LAI, H.; CHANG, C.; NIEH, S.; YU, C.P.; CHU, T.Y. The significance of human papillomavirus viral load in prediction of histologic severity and size of squamous intraepithelial lesions of uterine cervix. **Gynecol Oncol**, 83:95-9, 2001.

SUN, C.A .; LIU, J.F.; WU, D.M.; NIEH, S.; YU, C.P.; CHU, T.Y. Viral load of high-risk papillomavirus in cervical squamous intraepithelial lesions. **Int J Obstet Gynecol**, 76:41-7, 2002.

SYRJÄNEN, K.J.; SYRJÄNEN, S.M. HPV typing as an adjunct to cervical cancer screening. Invited review. **Cytopathol**, 10:8-15, 1999. (I.F. 1.063).

SYRJÄNEN, K.J.; SYRJÄNEN, S.M. **Papillomavirus infections in human pathology**. Chichester: John Wiley & Sons LTD, 2000. 615p.

SYRJÄNEN, K.J.; SHABALOVA, I.P.; PEROVICHEV, N.; KOZACHENCO, V.P.; ZAKHAROVA, T.; PAJANID, A. et al. Human Papilomavirus testing and conventional PAP smear cytology as optional screening tools of women at different risk for cervical cancer in counstries of former Soviet Union. **J Lower Genital Tract Dis**, 6:97-110, 2002.

VAN LE, L.; BROEKHUIZEN, F.; JANZER-STEELE, R.; BEHAR, M.; PA-C; SAMTER, T. Acetic acid visualizaton of the cervix to detect cervical dysplasia. **Obstet Gynecol**, 81:293-5, 1993.

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

WOMACK, S.D.; CHIRENJE, Z.M.; BLUMENTHAL, P.D.; GAFFIKIN, L.; McGRATH, J.A.; CHIPATO, T. et al. Evaluation of a human papillomavirus assay in cervical screening in Zimbabwe. **BJOG**, 107:33-8, 2000.

ZEFERINO, L.C.; AMARAL, R.G.; DUFLOTH, R.M. HPV e neoplasia do colo do útero. **Femina**, 30:471-5, 2002.

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^aed.,
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

Título do Estudo: *Melhoria da qualidade dos programas de controle de câncer de colo uterino, comparando a citologia oncológica (CO), inspeção visual, cervicografia e teste para detecção do papilomavirus humano (HPV), como otimizador de rastreamento na região de Campinas*

Pesquisadores: Renata Gontijo

Justificativa e objetivo do estudo e planejamento do estudo:

O câncer do colo de útero é a terceira doença maligna mais freqüente entre as mulheres do mundo inteiro. Existe forte correlação entre as infecções genitais causadas por determinados grupos de vírus e o desenvolvimento deste câncer anos mais tarde. Esses vírus, do grupo do papilomavírus humano (HPV), são adquiridos geralmente durante as relações sexuais. Este estudo visa comparar diferentes métodos de diagnóstico do câncer do colo uterino e suas lesões precursoras. Reunirá este tipo de informação através do preenchimento de um questionário sobre a saúde das participantes e coleta de amostras de exames do colo de útero a procura de uma eventual infecção pelo HPV ou lesão precursora no colo do útero.

Descrição dos procedimentos

O primeiro passo será uma entrevista que lhe explicará o estudo. Após esta entrevista, será realizado um exame pélvico interno; o médico fará um Papanicolaou e depois aplicará ácido acético no colo do útero e vai olhar a procura de alguma lesão (ferida). Este exame se chama inspeção visual. Algumas de vocês serão sorteadas para fazer um deste dois exames: um exame de DNA de HPV (se você não tiver nenhuma

experiência a respeito desse exame informe o médico para que ele lhe explique); e Cervicografia onde serão feitas duas fotografias do seu colo de útero, e as fotos depois de reveladas, mostrarão seu colo em grande aumento.

O material da citologia será encaminhado ao Laboratório de Citopatologia do CAISM, e alguns exames serão sorteados e encaminhados para São Paulo e posteriormente para Roma, Itália para o controle de qualidade. O material coletado para captura de híbridos será encaminhado ao Laboratório de Procedimentos Especializados do CAISM, e alguns serão sorteados e posteriormente encaminhados para a Finlândia, também para controle de qualidade. As cervicografias serão reveladas no CAISM, mas a sua leitura será feita na Itália, onde serão lidos os resultados por um avaliador treinado pelo laboratório que patenteou o aparelho.

Riscos associados com o estudo:

Os procedimentos usados para a colheita de amostras são indolores e são normalmente realizados em mulheres sexualmente ativas. No Brasil, o mais utilizado é o exame de Papanicolaou. Os outros exames – captura de híbridos para HPV DNA, cervicografia e a inspeção visual - são métodos que serão utilizados junto com o Papanicolaou. Isto levará a um aumento do tempo do exame ginecológico, mas não trará nenhum outro risco ou desconforto.

Benefícios do estudo:

Você fará um exame de Papanicolaou, cervicografia e um exame para detectar infecção pelo HPV. Você também receberá orientação sobre quaisquer anormalidades que possam vir a ser reveladas pelos resultados dos exames.

Exames aos quais será submetida em consequência da pesquisa:

O médico lhe informará os resultados do seu Papanicolaou, da captura de híbridos e da cervicografia dentro de oito semanas em uma nova consulta e por escrito. Se um ou mais dos resultados dos exames coletados na primeira consulta vier alterado, você deverá fazer um outro exame chamado colposcopia, com eventual biópsia (retirada de pequeno pedaço do colo uterino), para verificar se realmente você tem doença. Se todos os seus exames vierem negativos, você poderá ser escolhida para fazer colposcopia. Isto será realizado no mesmo dia em que você vier buscar seus resultados. Se o resultado

da colposcopia indicar alguma anormalidade, o médico lhe explicará a importância de tal resultado e você será tratada ou chamada para acompanhamento, de acordo com o grau da sua lesão. Você poderá ser acompanhada anualmente (se tiver lesões chamadas NIC1, de baixo grau) ou tratada imediatamente (se tiver lesões de alto grau, chamadas NIC 2 ou 3). Depois que este estudo houver terminado, planejamos iniciar um estudo para avaliar a manutenção da ausência de doença e cura espontânea. Se for necessário coletar material para biópsia, será inicialmente avaliado da UNICAMP e alguns casos serão encaminhados para a Finlândia, para avaliação de marcadores biológicos por imunohistoquímica, de proteínas para divisão celular, marcadores biológicos de prognóstico, apoptose, interações HIV-HPV, e carga viral (HPV). Em alguns casos será realizado um exame para ver se o HPV que você tem apresenta alterações genéticas(do DNA do vírus, não do seu). É importante entender que todos estes exames não modificam seu tratamento.

Direito a fazer perguntas e/ou retirar-se do estudo:

Você pode fazer perguntas sobre o estudo e tem direito de retirar-se do estudo quando quiser e não estará obrigada a ser submetida a exame do colo do útero com coleta de amostras. Se você tiver alguma pergunta, por favor entre em contato com: Dra. Renata Gontijo ou Dra. Sophie Derchain no telefone 3788 9305 das 8:00 às 17:00 horas. A sua participação é voluntária. Negar-se a tomar parte ou continuar o estudo não implica nenhuma penalidade ou perda de benefícios ou de atenção que lhe sejam devidos por seu prestador de saúde. Sua participação será tratada com absoluto sigilo e seu nome não será mencionado nos informes do estudo. Seus dados médicos ou amostras do estudo poderão ser enviados e processados em outros lugares, no Brasil, Argentina e Europa, sempre respeitando as exigências da Diretiva de Proteção de Dados da União Européia (95/46/EC) e/ou a lei equivalente aplicável. Este termo de consentimento foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FCM UNICAMP e qualquer recurso ou reclamação poderá ser efetuada pelo **Fone 3788 8936**.

Assinatura da participante: _____

Assinatura do pesquisador: _____

Campinas, _____ 2002

9.2. Anexo 2 - Check List

Primeira visita - Critérios de Seleção

UNICAMP Código 7

1. Número -
2. Data / / (dia/mês/ano)

A paciente será elegível se responder SIM a todos os itens a seguir:

1. Mulher? _____ Sim _____ Não
2. Idade entre 18 e 60 anos? _____ Sim _____ Não
3. Termo de consentimento assinado? _____ Sim _____ Não
4. NÃO tem deficiência imunológica, corticoterapia, HIV, neoplasias, radioterapia, quimioterapia, diabetes, transplante ou outra doença importante? _____ Sim _____ Não
5. Útero intacto? _____ Sim _____ Não
6. NÃO tem atualmente lesões cervicais induzidas por HPV, NIC ou câncer? _____ Sim _____ Não
7. NÃO tem atualmente lesões vulvares/vaginais induzidas por HPV? _____ Sim _____ Não
8. NÃO teve relações sexuais, medicação nos últimos 3 dias? _____ Sim _____ Não

9.3. Anexo 3 - Questionário

SCREENING - Dados Demográficos

UNICAMP Código 7

1. Número -
2. Data / / (dia/mês/ano)

DADOS GERAIS

3. Data de nascimento: / / (dia/mês/ano)
4. Estado conjugal: **(1)** solteira **(2)** vive com parceiro
5. Educação: anos de estudo
6. Cor: **(1)** branca **(2)** preta **(3)** mestiço **(4)** Outro

HISTÓRIA MÉDICA

7. Última menstruação: / / (dia/mês/ano)
8. Idade à primeira relação sexual: anos de vida
9. Você está grávida ? **(0)** Não **(1)** Sim **(2)** não sabe
10. Número de: gestações = partos + cesáreas + aborto / morte ante natal
11. Número de: parceiros sexuais desde primeira relação
12. Número de: parceiros sexuais nos últimos 12 meses
13. Um dos seus parceiros teve alguma doença sexualmente transmissível agora ou no passado: **(0)** Não **(1)** Sim **(2)** Ignorado
14. Contracepção: **(1)** Hormonal – número total de anos:
(2) Camisinha **(3)** DIU **(4)** Laqueadura **(5)** Outro
15. Você já teve uma destas doenças sexualmente transmissíveis (Tricomonas, gonorréia, HPV, sífilis): **(0)** Não **(1)** Sim **(2)** Ignorado

FATORES DE RISCO

16. CO anterior: (1) Sim - Quantos em toda sua vida?
Quando foi o último? meses

(2) nunca

17. Antecedentes de HPV: **(pacientes com infecção atual devem ser excluídos do estudo):**

(1) Vulvar (2) Anal (3) Oral (4) NIC (5) Carcinoma (6) Sem antecedente

18. Tabagismo: (0) Nunca

(1) Sim - atualmente

Há quantos anos? Quantos cigarros ao dia?

(2) Sim - no passado

Por quantos anos? Quantos cigarros ao dia?

Há quantos anos parou?

19. Antecedente de uso de drogas: (0) Não (1) Sim

SCREENING - PHYSICAL EXAMINATION**UNICAMP**1. Code - 2. Date / / (dd/mm/yyyy)**TO BE PERFORMED AT FIRST VISIT - SCREENING**

3. PAP SMEAR COLLECTED BY: (1) Citobrush (2) Ayre (3) Citobrush + Ayre

4. PAP SMEAR RESULT: (0) Normal - with endocervical cells
 (1) Normal – without endocervical cells
 (2) LSIL (3) HSIL (4) ASCUS
 (5) AGCUS (6) CARCINOMA (7)ADENOCARCINOMA
 (8) Inadequate, due to _____5. HYBRID CAPTURE BY PHYSICIAN: (0) No(1) Yes **→ 50% OF ALL PATIENTS**

6. HYBRID CAPTURE RESULT: RLU _____ INDEX _____

7. HYBRID CAPTURE SELF-SAMPLING: (0) No (1) Yes

8. HYBRID CAPTURE RESULT: RLU _____ INDEX _____

9. RNA SAMPLING: (0) No (1) Yes

10. RNA RESULT: (0) Normal (1) Abnormal

VISUAL INSP. ACETIC ACID**1 1 Negativa**(1.1) Normal: **1 a** nulípara **1 b** muco cervical **1 c** multípara
 1 d DIU **1 e** metaplasia escamosa(1.2) Atípico: **1 a** ectrópio **1 b** inflamação **1 c** cisto de Naboth
 1 d pólipos **1 e** leucorréia**1 2 Positiva**(2.1) Neoplasia Intra-epitelial **1 a** condiloma **1 b** NIC 1 **1 c** NIC 2 **1 d** NIC 3(2.2) Câncer **1 a** crescimento couve flor **1 b** massa hemorrágica na vagina

11. VISUAL INSP. ACETIC ACID RESULT: (0) Normal (1) Abnormal (2) Suggestive of cancer

12. VISUAL INSP. IODINE SOLUTION: (0) No (1) Yes

13. VISUAL INSP. IODINE SOLUTION: (0) Normal (1) Abnormal (2) Suggestive of cancer

14. CERVICOGRAPHY: (0) No (1) Yes - N°.

15. CERVICOGRAPHY RESULT: (0) Technically defected (1) Negative (2) Positive

If negative: (1) N1 (2) N2 (3) A1 (4) A2

If positive: (1) P1 (2) P2 (3) P3

16. CONDUCT: (0) All exams negative – eliminated from study

1) All exams negative – will be re-screened by HCII 24 months after (20% - randomized)

2) All exams negative – will be submitted to colposcopy (5% - randomized)

3) All exams negative – will be submitted to colposcopy because of Argentina trial

4) Lesions at vulva or vagina (independent of exams) – will need colposcopy evaluation

5) One or more exam altered – will need colposcopy evaluation

Retorno data / / (dd/mm/yyyy)

Número -

Data / / (dia / mês / ano)

TO BE PERFORMED AT FIRST OR SECOND VISIT - COLPOSCOPY

RESULT OF COLPOSCOPY: (0) Normal - go to question 19 (1) Abnormal

FINDINGS OF COLPOSCOPY AT TRANSFORMATION ZONE:

- | | | |
|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| (0) No findings | (1) Aceto-white epithelium | (2) Flat epithelium |
| (3) Micropapilar epithelium | (4) Punctation | (5) Mosaic |
| (6) Leukoplakia | (7) Iodine negative area | (8) Abnormal blood vessels |

FINDINGS OF COLPOSCOPY OUT OF TRANSFORMATION ZONE:

- | | | |
|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| (0) No findings | (1) Aceto-white epithelium | (2) Flat epithelium |
| (3) Micropapilar epithelium | (4) Punctation | (5) Mosaic |
| (6) Leukoplakia | (7) Iodine negative area | (8) Abnormal blood vessels |

OTHER FINDINGS OF COLPOSCOPY

- (0) No satisfactory colposcopic findings (squamous columnar junction no visible, inflammation or atrophy)
- (1) Colposcopic indicators of invasive carcinoma
- (2) Vaginal alterations
- (3) Vulvar alterations

21. BIOPSY: (0) No - go to question 24 (1) Yes

22. BIOPSY RESULT:

- (1) Acute colpitis, inflammation, others
- (2) Malignant or pre-malignant squamous cells alterations
- (3) Malignant or pre-malignant glandular cells alterations
- (4) Malignant or pre-malignant connective tissue alterations

23. IF BIOPSY = 2,3,4, INDICATE GRADE:

- | | | |
|------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| (1) HPV infection no-CIN | (2) Condyloma acuminatum | 3) CIN I |
| (4) CIN II | (5) CIN III | (6) Microinvasive carcinoma(-5mm) |
| (7) Macroinvasive carcinoma (+5mm) | | |
| (8) VAIN | (9) Invasive carcinoma of vagina | |
| (10) VIN | (11) Invasive carcinoma of vulva | |

- 24. CONDUCT:**
- (0) No lesion, eliminated from study
 - (1) No lesion, but HCII positive - no treatment, follow-up 6/6months during 24months with Pap Smear, visual inspection and cervicography (only for Campinas). Hybrid capture to be performed at 12th and 24th month of follow-up.
 - (2) LSIL – no treatment, follow-up 6/6months during 24months with Pap Smear, visual inspection and cervicography (only for Campinas). Hybrid capture to be performed at 12th and 24th month of follow-up.
 - (3) HSIL – treatment

25. IF CONDUCT=3, INDICATE FINAL TREATMENT:

- (1) Removal (not-conization) by LEEP
- (2) Conization by LEEP
- (3) Cold-knife conization
- (4) Hysterectomy
- (5) Hysterectomy and lymphadenectomy
- (6) Vulvectomy
- (7) Radiotherapy
- (8) Chemotherapy
- (9) Combination of radio/chemo/surgery

26. Retorno data / / (dd/mm/yyyy)

9.4. Anexo 4 - Carta de Convocação

Para Sr^a. : _____

Campinas, ____ de _____ de 20__

Prezada Senhora,

O resultado de um(s) de seus exame(s) de prevenção mostrou alterações. Você deverá realizar um exame chamado colposcopia para saber se tem alguma doença no colo do útero. Deverá comparecer no Centro de Saúde Santa Bárbara com esta carta.

Estamos marcando duas datas possíveis para que você possa escolher o dia em que não esteja menstruada.

Dia _____ de _____ de 20__ às _____ horas OU

Dia _____ de _____ de 20__ às _____ horas,

segundo a sua disposição.

Atenciosamente,

Dr^a. Renata Gontijo

9.5. Anexo 5 - Carta de Alta do Estudo

Para Sr^a. : _____

Campinas, ____ de _____ de 20__

Prezada Senhora,

Os resultados dos seus exames de prevenção Papanicolaou, captura de híbridos II e inspeção visual foram negativos, isto é, **não mostraram** alterações sugestivas de lesões pré neoplásicas ou neoplásicas (câncer). Você deve continuar realizando seu exame Papanicolaou de rotina anual. Este exame poderá ser realizado aqui mesmo em um ano.

Atenciosamente,

Dr^a. Renata Gontijo